

IVANETE DO SOCORRO ABRAÇADO AMARAL

**CO-INFEÇÃO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA E VÍRUS DA
HEPATITE C (HIV/HCV): aspectos epidemiológicos, clínicos e laboratoriais de uma
população atendida em um serviço de hepatopatias na cidade de Belém-Pará**

Dissertação apresentada como requisito parcial
para obtenção do grau de Mestre em Medicina
Tropical, ao Núcleo de Medicina Tropical da
Universidade Federal do Pará.

Belém
2006

Amaral, Ivanete do Socorro Abraçado.

Co-infecção vírus da imunodeficiência humana e vírus da hepatite C (HIV/HCV): aspectos clínicos, epidemiológicos e laboratoriais de uma população atendida em um serviço de hepatopatias na cidade de Belém-Pará. Ivanete do Socorro Abraçado Amaral; orientados, Rita Catarina Medeiros Sousa, Manoel Soares – 2006

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Pará, Núcleo de Medicina Tropical, curso de Mestrado em Doenças Tropicais, Belém, 2006.

1. Vírus da hepatite C- Belém. I. Título.

CDD. G16.362309811

IVANETE DO SOCORRO ABRAÇADO AMARAL

**CO-INFECÇÃO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA E VÍRUS DA
HEPATITE C (HIV/HCV): aspectos epidemiológicos, clínicos e laboratoriais de uma
população atendida em um serviço de hepatopatias na cidade de Belém-Pará**

Dissertação aprovada como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em
Medicina Tropical, Núcleo de Medicina Tropical, Universidade Federal do Pará.

Avaliada em: ____/____/____

Conceito: _____

Banca Examinadora:

Profª Dra. Rita Catarina Medeiros Souza - Orientadora – UFPa

Profª Dra. Lizomar de Jesus Maués Pereira Moia - UFPa

Prof. Dr. Antonio Carlos Rosário Vallinoto - UFPa

Prof. Dr. Juarez Antônio Simões Quaresma - UFPa

Profª Dra. Irna Carla Carneiro – UFPa - (Suplente)

Dedico este trabalho a Deus, presença viva em minha vida.

Agradecimentos

A Deus, pelo seu infinito amor de pai, e pelas oportunidades que nos são oferecidas por Ele.

À Universidade Federal do Pará, instituição em que fiz minha graduação, residência em Clínica médica e que continua oferecendo programas de graduação em mestrado, doutorado, pós-doutorado em diversas áreas, qualificando os diversos profissionais para um ensino de qualidade.

Ao programa de mestrado do Núcleo de Medicina Tropical da UFPA, na figura de seu Diretor Luiz Carlos Silva e coordenadora do programa de pós-graduação Edna Aoba Yassui Shikawa, pela oportunidade oferecida aos profissionais da área de saúde.

A orientadora Dra. Rita Medeiros, pela paciência, amizade e compreensão.

Ao co-orientador Dr. Manoel Soares, amigo, incentivador, médico, escritor, pesquisador sempre presente no grupo de fígado e incansável na busca do conhecimento.

Ao Hospital da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará e Instituto Evandro Chagas nas figuras de seus diretores, Dr. Paulo Motta e Elizabeth da Conceição Santos, pelo apoio dado ao programa de hepatopatias deste hospital.

Ao LACEN-PA onde foram realizados os exames para o HIV.

Ao programa de residência em Clínica médica da Santa Casa de Misericórdia do Pará, que cedeu espaço no ambulatório, ao programa de hepatopatias para atendimento ao paciente co-infectado.

Aos colegas das unidades de referência para Aids, Dra. Benone, Dr. Ricardo Mourão, Dr. Lourival, Dra. Carmem Andréa, Dra. Roseane Pardal, Dr. Jeferson e todos os outros

colegas que encaminharam e encaminham os pacientes para o ambulatório de fígado do HSCMPA.

Às amigas do grupo do Fígado do HSCMPA, Lizomar Mória, Simone Conde, Esther Miranda, Silvia Barbosa, Zilvana, Marialva Araújo, Sâmia Demackie, Heloísa Marcelino que sem exceção sempre estão presentes compartilhando de um objetivo comum que é o paciente.

Aos professores do programa de mestrado, pelos conhecimentos transmitidos.

Aos colegas da turma do mestrado.

À amiga Elizabete Maria de Figueiredo Brito do IEC, pela realização dos exames de biologia molecular tão importante para este estudo.

Aos colegas médicos da Enfermaria São Roque do Hospital da Santa Casa de Misericórdia do Pará, Carivaldo Boulhosa, Carla Mércia, Pedro, Rosa, Lizomar, pela compreensão e apoio.

À coordenação de Clínica médica do HSCMPA na pessoa da Dra. Norma Fonseca, pela amizade, pelo incentivo e pelo apoio.

Dra. Rita Monteiro por sugestões pertinentes.

Aos meus pais Maria Natalina Abraçado Amaral e Luiz Estevão Amaral, razão de minha existência e aos meus seis irmãos.

Um especial agradecimento ao Fernando Abraçado Amaral, irmão, amigo de todas as horas, por seus conhecimentos sobre computação, manutenção de computador, banco de dados entre outros assuntos relacionados ou não relacionados ao computador e que foram muito importantes na construção deste trabalho.

À Dra Rosana Libonati pela amizade e apoio fundamental na estatística.

Aos médicos residentes do programa de Clínica médica do HFSCMPA, pela compreensão, assim como os alunos do estágio do curso de medicina da UEPA que fazem este módulo no HSCMPA.

Ao professor de português e amigo, Antônio Nazareno Santa Maria Faial.

Um especial agradecimento aos pacientes.

Agradeço ao Monsenhor Marcelino e Padre Fábio Geovani pelas orações.

Então Maria disse: Minha alma glorifica o Senhor; e o meu espírito exulta em Deus meu salvador. Porque lançou os olhos para a humildade de sua serva, eis que de hoje em diante, todas as gerações me chamarão bem aventurada.

RESUMO

A infecção pelo *Vírus da imunodeficiência humana 1* (HIV-1) em associação com a do *Vírus da hepatite C* (HCV) representa, atualmente, uma comorbidade que pode interferir principalmente na história natural da hepatite C. Este trabalho tem como objetivo descrever aspectos demográfico, clínico e laboratorial, incluindo exame histopatológico de pacientes co-infectados HIV/HCV. No período de agosto de 2004 a dezembro de 2006, 36 pacientes co-infectados, foram selecionados para o estudo. Noventa e dois por cento desses pacientes eram procedentes de Belém, com média de idade de 42 anos. Entre as principais informações demográficas da população estudada, foram identificados 72,52% solteiros, 83,5% do sexo masculino e 61,1% relataram ser heterossexuais. Entre os fatores de risco para o HCV o uso de drogas ilícitas injetáveis foi identificado em 41,7% dos casos, o uso de cocaína intranasal foi relatado por 38,9% dos pacientes, e o compartilhamento de seringas e material pessoal, em 38,9% dos casos. A história de etilismo em 77,8% e o uso de TARV, foram os possíveis fatores agravantes mais freqüentes para a doença hepática. Apenas um paciente apresentou sinais clínicos de insuficiência hepática crônica. Entre os testes bioquímicos hepáticos, a mediana de ALT e AST foi de 68UI/L e 61UI/L, respectivamente. Os níveis de linfócitos T CD4+ apresentaram mediana de 327 células/mm³, a carga viral do HIV com mediana de 2,53 log₁₀ cópias/mL (ep=0,34), carga viral do HCV com mediana de 5,9 log₁₀UI/mL. O genótipo 1 do HCV foi o mais freqüente (58,82%). Cinquenta e sete por cento dos pacientes submetidos à biópsia hepática apresentavam fibrose de moderada a severa, e 11% não apresentaram fibrose pela classificação METAVIR. Houve associação entre níveis de linfócitos T CD4+ e níveis de ALT e de AST (p=0,0009 e p=0,0002, respectivamente), assim como associação entre genótipo 1 do HCV e HCV-RNA maior ou igual a 6 log₁₀ UI/mL (p=0.0039). Foi observada também associação entre HCV-RNA e HIV-RNA (p=0,039). Os pacientes apresentam estado geral bom, imunologicamente estáveis, sem sinais de descompensação hepática, mas com alterações estruturais hepáticas importantes, sendo portanto bons candidatos à terapia antiviral para o HCV. Futuros estudos, talvez de caso-controle, com casuística maior são necessários para melhor entendimento da co-infecção HIV/HCV.

Palavra chave: Co-infecção; HIV; HCV; hepatite C.

ABSTRACT

The *Human immunodeficiency virus 1* (HIV-1) and *Hepatitis C virus* (HCV) infection currently appears as co-morbidity, which can intervene mainly in natural history of hepatitis C. Describing demographic, clinical and laboratorial aspects including histopathological examination, was the objective of this study. Between august of 2004 to december of 2006, 36 co-infected patients were selected for this study. 92% were from Belém, with 42 years old medium age; 72.52% singles; 83.5% male and 61.1% heterosexuals. Among possible risk factors for HCV, 41, 7% referred injectable illicit drug use, 38,9% intranasal cocaine and 38,9% syringe share. History of alcoholism (77,8%) and TARV use had been the possible factors for hepatic illness aggravations. A patient showed clinical signals of hepatic failure from chronic disease. Among biochemical hepatic tests, medium ALT and AST levels had been 68UI/L and 61UI/L, respectively. T CD4+ lymphocytes medium levels were 327cells/mm³. Medium HIV viral load was 2,53 log₁₀ copies/mL (ep=0,34). Medium HCV viral load was 5,90log₁₀UI/mL. HCV genotype 1 was the most frequent (58,82%). 57% of the patients submitted to liver biopsy presented fibrosis ranging from moderate to severe and 11% did not presented fibrosis by METAVIR classification. There was association between T CD4+ lymphocytes and ALT or AST levels (p=0,0009 and p=0,0002), and there was association between HCV genotype 1 and HCV-RNA viral load higher or equal to 6 Log₁₀ (p=0,34). There was association between HCV-RNA and HIV-RNA (p=0,039) viral load. The patients presented good health conditions, no signs of liver failure and immunological stability, but showed important liver structure alterations. Therefore, they are good candidates for HCV antiviral therapy. Perhaps, future studies using controlled group, having a large casuistry are necessary for better understanding of HIV/HCV co-infection.

Key-words: co-infection; HIV; HCV; hepatitis C.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Vírus da hepatite C (HCV): modelo estrutural e organização do genoma	20
Figura 2 - Árvore filogenética do vírus da hepatite C.....	21
Figura 3 - Distribuição dos genótipos do HCV no mundo.....	21
Figura 4 - Apoptose na hepatite C.....	29
Figura 5- História natural da hepatite C	32
Figura 6 - Declínio bifásico da carga viral do HCV	34
Figura 7 - Visão global de adultos vivendo com Aids em 2005.....	36
Figura 8 - Prevalência do HIV (%) em adultos na América Latina e Caribe em 2005 ...	37
Figura 9 - Estrutura do HIV.....	40
Figura 10 - Esquema do genoma do HIV.....	41
Figura 11- Modelo demonstrando a entrada do HIV na célula do hospedeiro através dos receptores	41
Figura 12 - Ciclo replicativo do HIV-1.....	43
Figura 13 - Mecanismo de toxicidade hepática relacionada a TARV.....	60
Figura 14 - Carga viral do HIV	81
Figura 15 - Carga viral do VHC.....	82
Figura 16 - Alterações estruturais em 28 pacientes co-infectados HIV/HCV.....	84
Figura 17 - Associação entre níveis de linfócitos T CD4+ e fibrose hepática pela classificação METAVIR.	84
Figura 18 - Associação entre níveis de Linfócitos T CD4+ e atividade inflamatória METAVIR	85
Figura 19 - Associação entre níveis de Linfócitos T CD4+ e níveis de AST.....	86
Figura 20 - Associação entre níveis de Linfócitos T CD4+ e níveis de ALT.....	86
Figura 21 - Associação entre carga viral e genótipo do HCV.....	87
Figura 22 - Associação entre carga viral do HIV e do HCV	88

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Dados demográficos dos pacientes co-infectados HIV/HCV atendidos no programa de hepatopatias do HSCMPA, no período de agosto de 2004 a dezembro de 2005.	75
Tabela 2. Fatores possíveis de transmissão do HCV em pacientes co-infectados HIV/HCV	76
Tabela 3. Opção sexual dos pacientes co-infectados HIV/HCV	76
Tabela 4. Fatores de risco para infecção pelos vírus HIV/HCV antes do diagnóstico da infecção HIV	77
Tabela 5. Possíveis fatores de risco agravantes para a doença hepática dos pacientes co-infectados HIV/HCV	77
Tabela 6. Sintomas e sinais clínicos avaliados em pacientes co-infectados HIV/HCV	78
Tabela 7. Alterações reveladas pela ultra-sonografia de abdome superior e endoscopia digestiva alta em pacientes co-infectados HIV/HCV.....	79
Tabela 8. Parâmetros hematológicos e testes bioquímicos de função hepática de pacientes co-infectados HIV/HCV	80
Tabela 9. Contagem de linfócitos CD4 de pacientes co-infectados HIV/HCV	81
Tabela 10. Genotipagem do HCV de 34 pacientes co-infectados HIV/HCV	83
Tabela 11. Alterações histopatológicas segundo classificação METAVIR de pacientes co-infectados HIV/HCV	83

LISTA DE ABREVIATURA

ALT (TGP)	Alanina Aminotransferase ou transaminase glutâmico pirúvica
AP	Atividade protrombínica
AST (TGO)	Aspartato Aminotransferase ou transaminase glutâmico oxalacética
AIDS	Acquired immunodeficiency syndrome
BT	Bilirrubina Total
CDC	Centers for Disease Control
CHORUS	Collaborations in HIV Outcomes Research US
DST	Doença sexualmente transmissível
ELISA	Enzyme linked immunosorbent assay
FA	Fosfatase Alcalina
FDA	Food and drug administration
GGT	Gamaglutamiltransferase
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
gp	Glicoproteína
HB	Hemoglobina
Kb	Kilobases
HAART	Terapia antiretroviral altamente potente
HE	Hematoxilina-Eosina
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
HSCMPA	Hospital Santa Casa de Misericórdia do Pará
HSH	Homem que faz sexo com homem
ICONA	Italian Cohort of Naiv for Antiretrovirals
IL	Interleucina
Ig	Imunoglobulina
IFN	Interferon
IFN-peg	Interferon peguilado
MS	Ministério da saúde
NASH	Nonalcoholic Steatohepatitis

NK	natural killer
ORF	Região de leitura aberta
ONU	Organização das Nações Unidas
RVS	Resposta virológica sustentada
RBV	Ribavirina
RNA	Ácido ribonucléico
TARV	Terapia antiretroviral
TP	Tempo de Protrombínica
Th1	T auxiliar 1
Th2	T auxiliar 2
UNAIDS	Órgão das Nações Unidas para Aids
UTR	Região não traduzida
UDI	Usuário de Droga Injetável
HCV	Vírus da hepatite C

SUMÁRIO

1 - INTRODUÇÃO	18
1.1 - CONSIDERAÇÕES GERAIS	18
1.2 – ASPECTOS VIROLÓGICOS DO HCV.....	19
1.2.1 - Epidemiologia do HCV	22
1.2.2 - Imunopatogenia da doença Causada pelo HCV	25
1.2.3 - História Natural da hepatite C	30
1.2.4 - Tratamento da hepatite C	32
1.3 – EPIDEMIOLOGIA DA AIDS.....	36
1.3.1 - Virologia e Imunopatogenia do HIV.....	39
1.3.2 - Tratamento do HIV-1	44
1.4 - A CO-INFECÇÃO HIV/HCV	45
1.4.1 - Epidemiologia	45
1.4.2 - Imunopatogenia da Co-Infecção HIV-1/HCV	47
1.4.3 - Influência do HIV sobre o HCV	50
1.4.4 - Influência do HCV sobre o HIV	51
1.4.5 - Quadro Clínico	53
1.4.6 - Diagnóstico do HCV no Contexto da Infecção pelo HIV	53
1.4.7 – Efeito da TARV sobre a doença hepática causada pelo HCV.....	56
1.4.8 - Tratamento do HCV concomitante ao TARV	58
1.4.9 - TARV e Hepatotoxicidade em co-infectados	60
2 - JUSTIFICATIVA	63
3 - OBJETIVOS	64
3.1 – GERAL.....	64
3.2 - ESPECÍFICOS.....	64
4 - CASUÍSTICA E MÉTODOS	65
4.1 – CASUÍSTICA.....	65
4.1.1 - Tipo de estudo	65
4.1.2 - Tipo de amostra	65
4.1.3 - População de estudo	65

4.1.4 – Critérios de inclusão e exclusão	65
4.2 - MÉTODOS	66
4.2.1 - Procedimentos de avaliação clínica, epidemiológica, demográfica	66
4.2.2 - Procedimentos laboratoriais	67
4.2.3 - Aspectos Éticos	72
4.2.4 - Termo de Consentimento	72
5 - ANÁLISE DE DADOS	73
6 - RESULTADOS	74
6.1 - DADOS DEMOGRÁFICOS E EPIDEMIOLÓGICOS	74
6.2 - CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DOS PACIENTES CO-INFECTADOS HIV/ HCV	78
6.3 - PADRÕES ULTRA-SONOGRÁFICOS E DE ENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA	78
6.4 - CARACTERÍSTICAS LABORATORIAIS	79
6.4.1 - Testes Bioquímicos Hepáticos e Exame Hematológico	79
6.4.2 - Dosagens Séricas de Linfócitos TCD4+ e Carga Viral do HIV	80
6.5 - GENOTIPAGEM E RT-PCR QUALITATIVO E QUANTITATIVO PARA HCV	82
6.6 - RESULTADOS DE HISTOPATOLÓGICOS DE BIÓPSIA HEPÁTICA	83
6.7 – ASSOCIAÇÕES	84
6.7.1 - Associação entre níveis de linfócitos T Cd4+ com fibrose hepática	84
6.7.2 - Associação entre níveis de linfócitos T CD4+ e atividade inflamatória.	85
6.7.3 - Associação entre níveis de linfócitos T CD4+ e níveis séricos de ALT e AST	85
6.7.4 - Associação entre níveis de linfócitos T CD4+ e uso de TARV	86
6.7.5 - associação entre níveis de linfócitos T CD4+ e níveis de HCV-RNA	87
6.7.6 - Associação entre níveis de HCV-RNA e genótipo do HCV	87
6.7.7 - Associação do genótipo com grau de fibrose hepática	87
6.7.8 - Outras associações avaliadas	87
7 - DISCUSSÃO	89
8 - CONCLUSÕES	102
9 – BIBLIOGRAFIA	104
APÊNDICES	123

ANEXOS 128

1 - INTRODUÇÃO

1.1 - CONSIDERAÇÕES GERAIS

Com o advento da terapia antiretroviral altamente potente (HAART-*highly active antiretroviral therapy*) em 1996, a doença hepática tornou-se causa importante de morbidade e mortalidade em pessoas infectadas pelo *Vírus da imunodeficiência humana-1* (HIV-1). De fato, com o sucesso da TARV, ocorreu expressiva redução das taxas de morbi-mortalidade e hospitalização por doenças oportunistas associadas à Aids (STRADER *et al.*, 2004), e outras situações da doença passaram a ter mais visibilidade como a co-infecção HIV/Vírus da hepatite C (HCV), o que despertou interesse da comunidade científica. Assim, muitos estudos têm sido realizados mostrando que a progressão da doença hepática causada pelo HCV, é mais rápida em indivíduos co-infectados pelo HIV-1 do que nos portadores do HCV de modo isolado, principalmente nos que apresentam avançada imunodeficiência (BRAU *et al.*, 2004).

A interação entre os vírus hepatotrópicos é conhecida há algum tempo podendo interferir na historia natural da doença viral isolada (BRANDÃO, MARRONI, 2001). Alguns estudos reportam sobre associação entre pacientes co-infectados HIV/HCV com níveis transitoriamente elevados de alanina aminotransferase (ALT) e aspartatoaminotransferase (AST) e que estão em uso de terapia antiretroviral (TARV), além do desenvolvimento de fibrose mais acentuada, falência hepática, cirrose e carcinoma hepatocelular nestes pacientes (DIETERICH, 1999; POYNARD *et al.*, 2003). Com a possibilidade de tratamento para a hepatite C, surge o problema relacionado a interações de drogas, e a hepatotoxicidade da TARV neste grupo emergente de co-infectados, o que pode ser minimizado com a seleção adequada de pacientes para o tratamento da hepatite C além da seleção de drogas menos tóxicas para o fígado para o tratamento da Aids (BRASIL, 2003).

1.2 – ASPECTOS VIROLÓGICOS DO HCV

Segundo o Comitê Internacional sobre taxonomia viral, o HCV é classificado como membro da família *Flaviviridae*, por apresentar similaridades com os vírus da dengue e da febre amarela (SIMMONDS, 1999), e por apresentar estrutura genômica geral semelhante a dos *Flavivirus* e *Pestivirus*, tendo sido proposto o gênero *Hepacivirus* para incluí-lo NESTA classificação (ROBERTSON *et al.*, 1998). Em 1989, o genoma de HCV foi clonado e seqüenciado após infecção em chimpanzé por sangue humano de um paciente com hepatite não-A não-B e, a partir daí, foi possível o desenvolvimento de teste sorológico para a detecção de anticorpo anti-HCV (CHOO *et al.*, 1989).

O HCV é um vírus envelopado, cujo genoma é um RNA de cadeia simples e de polaridade positiva, com cerca de 9.400 nucleotídeos (SIMMONDS, 1999). Na seqüência genômica tem-se uma longa fase de leitura aberta (ORF) que traduz uma poliproteína de 3000 aminoácidos. O genoma é constituído por uma região não codificadora (UTR) altamente conservada, localizada nas extremidades 5' e 3' do genoma viral, a qual desempenha importante papel na replicação do HCV figura 1 (FRANCESCO, 1999; SIMMONDS, 1999).

A poliproteína traduzida a partir da ORF sofre clivagem, dando origem a proteínas estruturais que constituem o core e o envelope (C, E1, E2 e p7). Em seguida, a clivagem das proteínas não estruturais dá origem a enzimas como proteases, helicases e ribonuclease (RNA polimerase) (FOCACCIA, SOUZA, 2002). A RNA polimerase viral não possui função de exonuclease, mecanismo importante de reparo, o que determina freqüentes erros durante a replicação viral, dando origem as quasiespécies (SILVA, 2003). De fato, é descrita uma taxa de $1,4 \times 10^{-3}$ e $2,0 \times 10^{-3}$ substituições de bases, por sítio por ano, na região NS5B e E1, respectivamente. Outras proteínas não estruturais são igualmente sintetizadas (NS2, NS3, NS4 e NS5), tendo funções diversas no ciclo viral (PINHO, 2003).

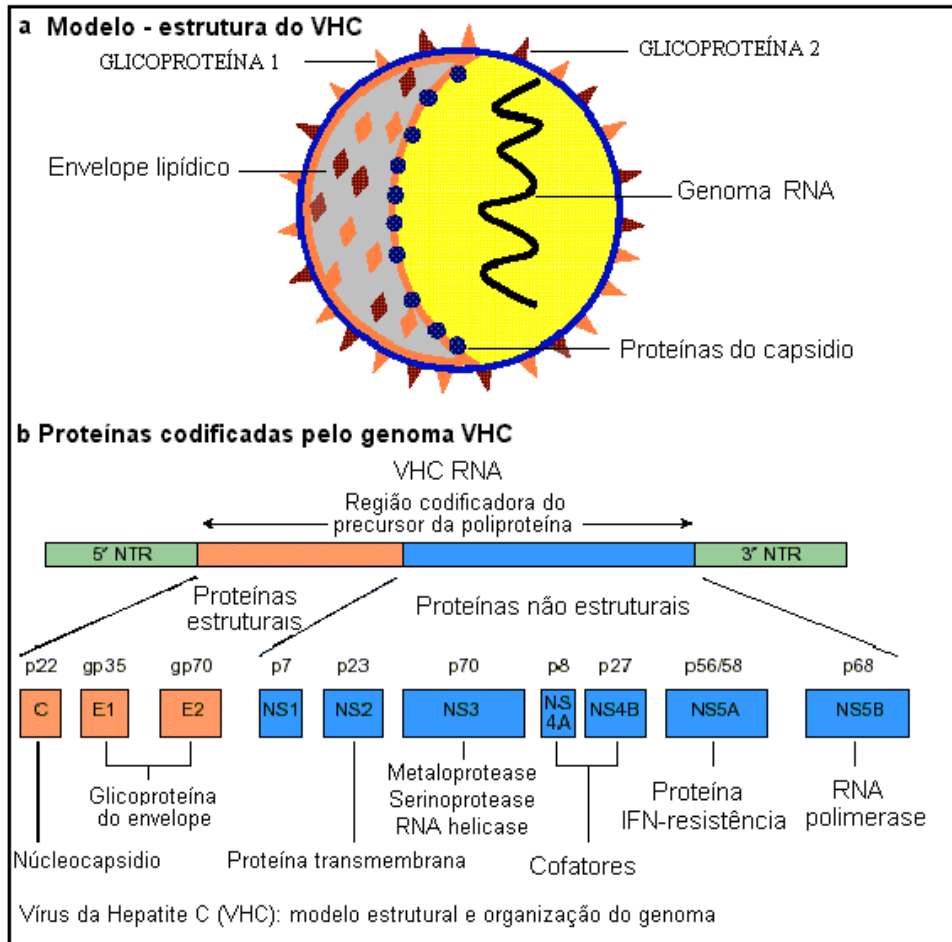


Figura 1 – Vírus da hepatite C (HCV): modelo estrutural e organização do genoma. a) modelo de estrutura do VHC, b) proteínas codificadas pelo genoma viral. Adaptado de EXPERT REVIEWS, 2003.

Por conta da heterogeneidade genética, o vírus foi classificado em seis genótipos e mais de 50 subtipos. Existem várias classificações genóticas propostas por diversos autores, sendo a mais usada a classificação de Simmonds, a qual admite os genótipos 1 (subtipos 1a e 1b), 2 (subtipos 2a e 2b), 3, 4, 5 e 6, figura 2 (SIMMONDS, 1999).

1.2.1 - Epidemiologia do HCV

A hepatite C se mantém como um grande problema de saúde pública. Sua prevalência global é estimada em 170 a 200 milhões de pessoas infectadas cronicamente no mundo, com variações em diferentes países (BARRETT, GRANT, 2002; NEUMANN-HAEFILIN, 2005). É estimado que quatro milhões de pessoas estejam infectadas nos Estados Unidos e cinco milhões, na Europa ocidental. Em países industrializados, o HCV é responsável por 20% dos casos de hepatite aguda, 70% dos casos de hepatite crônica, 40% dos casos de cirrose, 60% dos casos de carcinoma hepatocelular e 30% das causas de transplante hepático (EASL, 1999).

A prevalência da hepatite C nas diversas áreas geográficas do mundo é variável e pode ser descrita baseado na prevalência regional: Alta prevalência (>3%); moderada (2-2,9%); Baixa (1,0-1,9%) e muito baixa prevalência (<1,0) (WASLEY, ALTER, 2000). A mais alta prevalência no mundo ocorre no Egito (51%) e Gabão (22%) (MENON, MENON, 2002). Baixa prevalência é encontrada no Reino Unido e Escandinávia e a moderada prevalência, no leste Europeu e parte da Ásia. América do Norte e do Sul e Austrália são regiões de baixa prevalência do HCV (ALTER, 2006).

No Brasil segundo informações do relatório da Sociedade Brasileira de Hepatologia de 1999, baseadas na prevalência da hepatite C em candidatos a doação de sangue, verificou-se menor prevalência na região Sul (0,65%) seguido de prevalência moderada na região Centro-Oeste (1,04%), Nordeste (1,19%) e Sudeste (1,43%) e alta prevalência na região Norte (1,6%-3,5) (SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOLOGIA, 1997). Na Amazônia, estudos de soropidemiologia mostram uma prevalência da infecção pelo HCV de 1,2%, sendo que na Amazônia brasileira varia de 1,1 a 2,4%. Em doadores de sangue, o Pará e Acre apresentam as maiores prevalências de 2% e 5,9% respectivamente (FONSECA, 2004). Em Belém, como

etiologia de doença hepática crônica, a hepatite C contribui com 48,2% dos casos (MOIA *et al.*, 2004).

Após sua descoberta em 1989, demonstrou-se que o HCV era o principal agente causador da então chamada hepatite não-A não-B e da hepatite pós-transfusional (CHOO *et al.*, 1989, 1990; LEE *et al.*, 2004; NIH, 2002). Comparado com outros vírus, o HCV é transmitido principalmente através de sangue, ou derivados deste, por meio, por exemplo, de compartilhamento de agulhas e seringas contaminadas (POYNARD *et al.*, 2003). Uma prevalência alta da infecção é observada entre usuários de drogas injetáveis, sendo que, seis meses após o início do uso de drogas injetáveis excede a 75% (YEN, KEEFFE, AHMED, 2003).

A infecção está associada à transfusão de sangue antes de 1992, transplante de órgãos sólidos de doadores infectados, filho de mãe infectada, sexo com pessoa infectada, práticas sexuais envolvendo múltiplos parceiros, lesão de mucosa e uso de cocaína intranasal (ALTER, 1999; BARRETT, GRANT, 2002; NIH, 2002). Não existe evidência de que o beijo, abraço, tosse, alimento, uso do mesmo copo, contato sexual sem exposição ao sangue, esteja associados com transmissão do HCV (NIH, 2002).

Após as medidas adotadas nos bancos de sangue, com utilização de testes de rastreamento sorológico e triagem epidemiológica, houve significativa redução na transmissão pós-transfusional (KUPEK, 2004).

Devem ser considerados ainda o “*piercing*” e tatuagens como fontes potenciais de infecção, porém podem ser confundidos com outros fatores como, por exemplo, UDI (ZANETTI, TANZI, NEWELL, 1999). Em estudo sobre prevalência de infecção pelo HCV em adolescentes, foi alta, tendo sido encontrada em 2% desta população e relacionada a fatores de risco como uso de drogas ilícitas, *piercing* e tatuagens (LEE *et al.*, 2004). Outras situações têm sido sugeridas como fator de risco para aquisição da infecção pelo HCV, tais

como: práticas de medicina alternantiva como acupuntura, além de ritos de escarificação (STRADER, 2004).

Outras fontes de transmissão incluem o compartilhamento de escovas de dente contaminadas com sangue (ZANETTI, TANZI, NEWELL, 1999), lâmina de barbear, procedimento dentário e cirurgia (ALTER, 1999; LEE *et al*, 2004). A hemodiálise a transmissão intrafamiliar e perinatal respondem por 10% das infecções pelo HCV nos EUA (ALTER, 1999).

O HCV é aproximadamente 10 vezes mais infectante que o HIV. Isso significa que em cada 1000 exposições percutâneas ao sangue, a infecção por HCV ocorre em 15 a 30 dos acidentes, comparado com 3 para cada 1000 acidentes por HIV (SULKOWSKI, THOMAS, 2003). Embora mais infectante que o HIV, a transmissão percutânea é considerada baixa entre profissionais da área de saúde (NIH, 2002).

Nos Estados Unidos, a soroprevalência é estimada em 2 a 3% entre parceiros de pessoas infectadas pelo vírus da hepatite C que têm relações monogâmicas e 4 a 6% entre aqueles que referem múltiplos parceiros sexuais, profissionais do sexo e homens que fazem sexo com homens (HSH). Para parceiros heterossexuais monogâmicos discordantes, o risco anual de transmissão é estimado em 0 a 0,6% (NIH, 2002). Embora a transmissão sexual seja considerada rara, foi registrada uma pequena epidemia de hepatite C entre HSH de Londres, Estados Unidos e Alemanha, sugerindo estar relacionado com múltiplos parceiros sexuais (ROCKSTROH, SPENGLER, 2004; WEJSTAL, 1999).

Com relação ao leite materno, não há evidência de que a amamentação seja considerada fator de risco (ZANETTI, TANZI, NEWELL, 1999). No Brasil, estudo recente realizado em Porto Alegre demonstrou baixa prevalência de transmissão intrafamiliar de HCV corroborando com achados de literatura (KEISERMAN, 2003).

Apesar de vários fatores de risco bem conhecidos, ainda existe, mesmo que controverso, a chamada transmissão esporádica, a qual ocorre em 40% dos casos em que não é definido o modo de aquisição da infecção viral (KEISERMAN, 2003; ALTER, 1999).

1.2.2 - Imunopatogenia da doença causada pelo HCV

Em qualquer infecção viral participam tanto a imunidade inata como a imunidade adaptativa. Porém a composição da resposta imunológica é diferente, se considerarmos a periferia do organismo e o compartimento intra-hepático (GONZALEZ, TALAL, 2003). A imunidade hepática é dominada por componentes da imunidade inata que incluem: células reticuloendoteliais, células dendríticas, células *Natural Killer* (NK), citocinas inflamatórias, componentes do complemento, proteínas e quimiocinas de fase aguda, sendo o fígado adulto um importante sítio de produção de fatores de imunidade inata (O'FARRELLY, GOLDEN-MASON, HEGART, 2005) Já a imunidade adaptativa no fígado é composta pela imunidade humoral e celular (NEUMANN-HAEFELIN, 2005).

A imunidade adaptativa, baseada na secreção de citocina por linfócitos T CD4+, têm-se duas sub-populações de linfócitos: o linfócito T helper tipo I (Th1) que produzem citocinas pró-inflamatórias e o T helper tipo II (Th2) que produzem citocinas anti-inflamatórias. O perfil Th1 é traduzido pela secreção de interleucina 2 (IL-2), de interferon γ (IFN γ) e do fator de necrose tumoral (TNF). O perfil Th2, por secreção de IL-4, de IL-5 e de IL-10. O perfil Th1 promove resposta do tipo celular envolvendo linfócito T citotóxico, e o Th2 promove resposta do tipo humoral (imunidade humoral).

Na infecção pelo HCV, tanto a imunidade inata quanto a imunidade adaptativa, participam da resposta imune contra a presença deste agente infeccioso. A inata conta com a participação de componentes celulares como granulócitos, macrófagos e células NK, além de

fatores do complemento e do interferon tipo 1. Os principais mecanismos da imunidade inata no controle da infecção pelo HCV, envolvem a inibição da replicação viral pelos interferons (IFN) do tipo 1 e morte de células infectadas mediada pelas células NK. O IFN tipo 1 tem diversas funções, entre elas: induz as células a sintetizarem inúmeras enzimas como a 2'5'oligoadenilato sintetase que vai interferir na transcrição do RNA viral (replicação viral) e no aumento da expressão das moléculas do MHC de classe I, no estímulo ao desenvolvimento de células Th1 e, também no aumento da atividade citotóxica das células NK. As células NK agem lisando células infectadas pelo HCV, e quando ativadas, secretam citocinas como o IFN γ que ativam células fagocíticas e recrutam linfócitos (ABBAS, LICHTMAN, POBER, 2003).

Em modelo animal e em humanos, tem sido descrito que a resposta Th1 está relacionada com a resistência à infecção pelo HCV e a Th2, exercendo um efeito imunorregulatório negativo, um desequilíbrio na produção de citocinas Th1, podendo estar relacionada com progressão de doenças infecciosas (TSAI *et al.*, 1997). Tem sido demonstrado um padrão de secreção de citocina, predominantemente Th1, por células do sangue periférico e uma resposta Th2 intra-hepática em resposta a proteínas não estruturais do HCV em pacientes com hepatite C crônica (TSAI, 1994). É reportada a hipótese de que a disfunção de células dendríticas infectadas pelo vírus C possa levar a uma deterioração na resposta mediada por linfócitos T CD4+, podendo resultar em polarização da resposta para Th2 (PAWLOTSKI, 2004).

Após a infecção do fígado pelo HCV, ocorre a replicação do vírus nos hepatócitos, sendo as partículas virais continuamente liberadas para a circulação, e as células NK e as NKT (células T NK) ativadas, levando assim, a secreção de IFN- γ que inibe a replicação do vírus C. Ocorre também a expressão do IFN α tanto pelas NK como pelos NKT em hepatócitos infectados. Este IFN α inicia a sinalização intracelular envolvendo a via STAT

para aumentar a expressão de genes que vão bloquear a replicação viral, porém, o HCV desenvolveu meios que inibem a sinalização da via STAT (CRAWFORD, 2005).

Com relação à imunidade celular, existem evidências de importante papel tanto de linfócitos T CD4+ como T CD8+, específicos contra o HCV, no controle da infecção viral e no dano hepático (NEUMANN-HAEFELIN *et al*, 2005), além de ser especulado seu envolvimento na patogênese da infecção pelo vírus C e sua cronicidade (TSAI *et al*, 1997).

O papel específico de linfócitos T DC4+ e CD8+ na infecção crônica pelo vírus da hepatite C não está claro. Indivíduos com hepatite C crônica apresentam tênue resposta contra o HCV no sangue periférico, porém está presente uma resposta específica para o HCV dentro do fígado, hipotetizando que o dano hepático promovido pelo HCV está relacionado a resposta mediada por esta população de linfócitos, porém, eles são ineficazes para clarear o vírus na infecção crônica (KOZIEL, 2006).

Com relação à participação da imunidade humoral, ainda não está claramente definido o papel da resposta imune humoral na infecção pelo HCV (KUMAR, MONJARDINO, THOMAS, 1994, REHERMANN, 2005). O anticorpo anti-HCV se limita a neutralizar os vírus que estão fora da célula (FERRARI, 1999).

A resposta celular é importante defesa antiviral, especialmente aquela ligada aos linfócitos T citotóxicos (CTL). Em estudos utilizando modelo animal (chimpanzés infectados agudamente ou cronicamente), foi demonstrado que a resposta precoce por linfócitos T CD8+ intra-hepáticos está associada com clareamento viral, enquanto que, a fraca resposta T citotóxica, está relacionada com a persistência da infecção e emergência de vírus mutantes (THIMME *et al*, 2002), porém o mecanismo pelo qual o HCV resiste ao clareamento viral pelo sistema imune do hospedeiro não é muito bem entendido (ELSEN-VANDERVELDE, YAO, HAHAN, 2004).

São descritos alguns mecanismos de evasão do sistema imune do hospedeiro, interferindo com a imunidade inata, e com a imunidade adaptativa, favorecendo a replicação viral (PAWLOTSKI, 2004). O mecanismo pelo qual é desenvolvida a infecção crônica pelo HCV não está claro, é provável que o HCV tenha desenvolvido vários mecanismos para escapar das defesas do hospedeiro, (KOZIEL, ROWLEY, 2005).

O mecanismo que leva ao dano hepático, a inflamação e a fibrose na hepatite C, não está totalmente entendido, entretanto, existe evidência que sugere que a ocorrência de apoptose de hepatócitos pode desempenhar um papel importante na patogênese da hepatite C (BANTEL, LUGERING, POREMBA, 2001).

A apoptose ocorre, em parte, como desenvolvimento e remodelação tecidual, já a apoptose patológica pode não somente resultar de inflamação como pode amplificar o processo inflamatório. Antígenos virais, liberados de células hepáticas danificadas ou mortas, são fagocitados por células dendríticas ou células de Kupffer que após processar estas partículas antigênicas passam a expressar, em sua superfície celular, antígenos de histocompatibilidade principal associados a epítopes do vírus (MHC-I e II) tornado-as alvos da lise celular mediada por CTL (CRAWFORD, 2005).

A apoptose de células hepáticas parece ter um importante papel na patogenia da hepatite C, tendo sido encontrado infiltrado inflamatório, necrose, degeneração, regeneração e evidência de corpos apoptóticos sugestivos de apoptose nos tratos portal e lobular hepático (KOUNTOURAS, ZAVOS, CHATZOPOULOS, 2003). O mecanismo de apoptose pode ser ativado tanto pela expressão do Fas na superfície da célula como pela liberação de perforinas e granzimas pelos CTL, que vão ativar a cascata das caspases levando a apoptose da célula infectada como visto na figura 4.

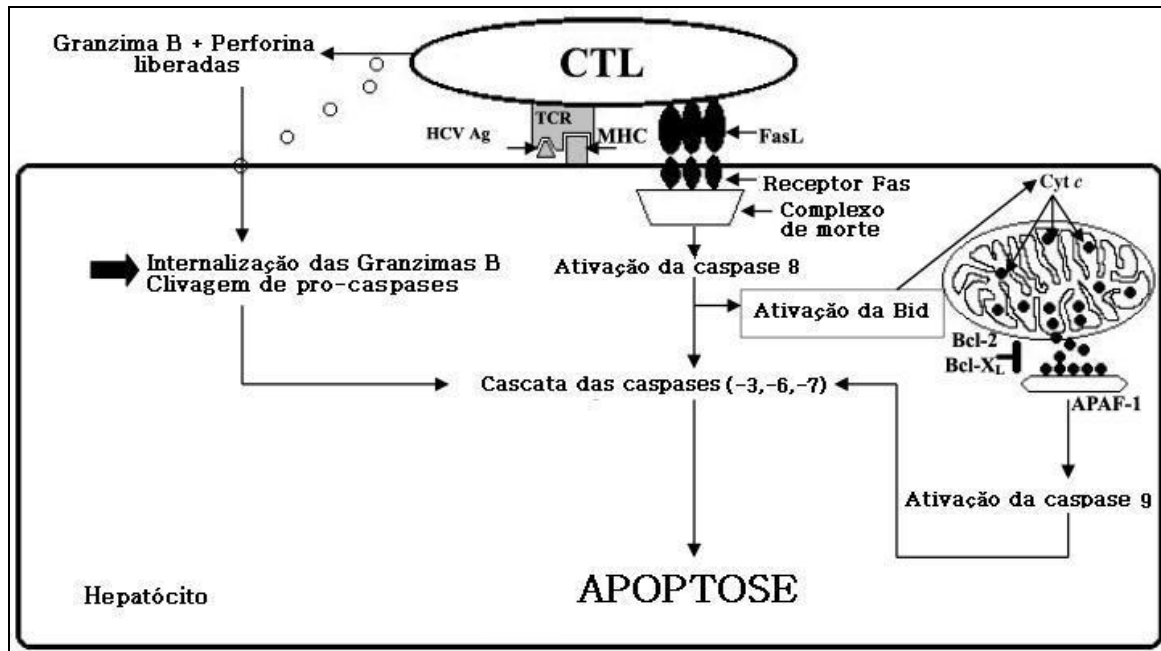


Figura 4 - Apoptose na hepatite C. Ativação da cascata das caspases através das granzimas B e através do complexo Fas e ligante Fas. Adaptado de Kontouras, *et al*, 2003

É importante saber que a expressão da molécula Fas na superfície do hepatócito, associada à expressão de seu ligante (Fas L), sinalizam a morte celular por apoptose (ONO, 2002). Na infecção pelo HCV, uma acentuada ativação das caspases no fígado correlaciona-se com significativo grau de doença hepática e um maior número de perforinas e granzimas são encontrados em pacientes cirróticos quando comparados com não cirróticos (KONTOURAS, 2003). Em um estudo para investigar, *in situ*, a expressão de moléculas efetoras de linfócitos T citotóxicos, como o ligante Fas (FasL), foi sugerido a participação da expressão do FasL na lesão hepatocelular na hepatite crônica (HAYASHI, MITA, 1999; IBUKI, 2002). A apoptose pode ser considerada como resposta celular inata para limitar a propagação do vírus, porém, estas, expressam proteínas que bloqueiam o sinal de morte celular. Por outro lado, a apoptose pode também facilitar a disseminação do vírus, tendo sido descritos mecanismos pró-apoptóticos promovidos pelo próprio vírus (ALCAMI, KOSZINOWSKI, 2000).

Existem controvérsias com relação à proteína do core do HCV, acentuando a sensibilidade dos hepatócitos para eventos apoptóticos ou anti-apoptóticos, porém, atualmente, evidências suportam um papel pró-apoptótico destas proteínas (CRAWFORD,

2005). É válido ressaltar, que apoptose, não se correlaciona com níveis séricos de ALT, carga viral do HCV-RNA ou com o genótipo do HCV o que não ocorre nos casos de necrose hepatocelular em que esta correlação é positiva (KONTOURAS, 2003).

Em estudo publicado, é reportada a possibilidade de correlação entre o óxido nítrico e a patogênese da hepatite, devido ter sido encontrado maior quantidade de óxido nítrico em infiltrado inflamatório de espécime de biopsia hepática em pacientes com a doença (KANDEMIR, POLAT, KAYA, 2002). A patogênese do HCV não está totalmente entendida, em parte resulta de dano mitocondrial intrahepático (Braiststein, 2004), causado por proteína viral do core, podendo alterar a estrutura da dupla membrana mitocondrial, deteriorando a oxidação hepática, alterando o transporte de elétron mitocondrial, levando a lipoperoxidação oxidativa com dano hepatocelular e esteatose (ROCKSTROH, SPENGLER, 2004).

1.2.3 - História natural da hepatite C

Com a descoberta do HCV e a associação com a hepatite não-A não-B, foi possível realizar estudos retrospectivos, prospectivos e de coorte, para entender a história natural da hepatite C, porém ainda existem controvérsias (ALBERTI, CHEMELLO, BENVENU, 1999; SILVA, 2003). Em estudo conduzido na França, foram avaliados fatores independentes que poderiam aumentar a taxa anual de progressão da fibrose, sendo encontrada uma associação com a idade em que foi adquirida a infecção pelo HCV (acima de 40 anos), com o consumo de álcool (acima de 50g/dia) e com o gênero masculino (POYNARD, BEDOSSA, OPOLON, 1997; NIH 2002). Neste mesmo estudo a média de duração estimada para a progressão até o estado de cirrose foi de 30 anos variando de acordo com os fatores de riscos associados. Alguns indivíduos nunca vão evoluir para a cirrose ou o farão no mínimo em 50 anos de evolução. Em outro estudo, onde foi avaliada a evolução da hepatite C em mulheres 17 anos após exposição à Imunoglobulina anti-RD contaminada, encontrou-se que a idade

média na época da infecção foi de 28 anos e o consumo de álcool abaixo de 20g/dia. O RNA-HCV foi positivo em 55% dessas mulheres, sendo a ALT normal em 45% dos casos. Com relação ao estágio de fibrose, 49% não apresentavam fibrose, fibrose portal foi descrita em 34%, fibrose em ponte porta- porta 10%, fibrose em ponte portal-central 0,5% e cirrose em 2% dos casos, evidenciando lenta evolução da doença neste grupo de mulheres (KENNY-WALSH 1999).

Em estudo retrospectivo de 384 pacientes com cirrose Child A, avaliando morbidade e mortalidade em um período de 5 anos de estudo, encontrou-se: 7% de risco para carcinoma hepatocelular (CHC), 18% para doença hepática descompensada, 13% de morte, sendo que 70% das mortes foram relacionadas a doença hepática. A probabilidade de sobrevida foi de 91% em 5 anos e de 79% em 10 anos. Deste total, 53% dos pacientes foram tratados e a probabilidade de sobrevida neste grupo foi de 93% contra 95% para aqueles que não receberam tratamento para a hepatite C (FATTOVICH, 1997).

É estimado que o paciente com infecção aguda pelo HCV, evolua para a forma crônica em 50 a 80% dos casos e, destes, em torno de 20 a 30% vão desenvolver cirrose com um risco de CHC estimado entre 1 a 4% ao ano como ilustrado na figura 5 (BARRETT, GRANT, 2002).

A resolução bioquímica e virológica completa variam entre 10 e 50%, e esta é afetada provavelmente por alguns fatores como: via de infecção, tamanho do inóculo e aspectos clínicos da fase aguda (ALBERTI, CHEMELLO, BENVIGNO, 1999).

Dados do *Centers for Disease Control* (CDC) EUA permitem estimar um crescimento em torno de 4% na taxa de novas infecções, permanecendo esta constante a partir de 2008 e não havendo interferência na história natural da doença, os índices de aumento das conseqüências da infecção seriam de 65% para cirrose; 68% para carcinoma hepatocelular;

272% para descompensação hepática, 223% para óbito e 528% transplante hepático (DAVES, 1998).

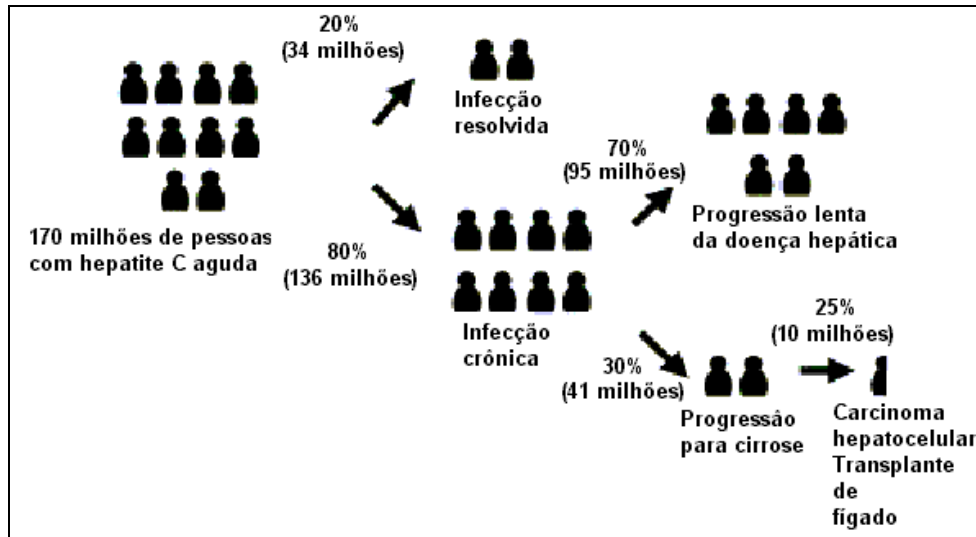


Figura 5 - História natural da hepatite C. Adaptado de Barrett, Grant, 2002.

1.2.4 - Tratamento da hepatite C

O tratamento efetivo da hepatite C, inicialmente foi a monoterapia com interferon α (IFN α), com formas alternativas como o IFN Linfoblastóide, IFN consensus, sendo o mais usado IFN α na dose de 3 milhões de unidades (MU) três vezes por semana, por seis meses, com fraca resposta ao tratamento (POL, BRÉCHOT, 2000).

Posteriormente, foi observado que a ribavirina (RBV), um análogo nucleosídeo, reduzia os níveis de ALT transitoriamente, mas não reduzia os níveis de RNA-HCV quando usado isoladamente no tratamento. A partir de então, foi usada a RBV associada ao IFN α com melhora da resposta ao tratamento (WEILAND, 1999). Atualmente, a forma de combinação mais efetiva atualmente para o tratamento da hepatite C, é o IFN-peguilado (IFN-peg) associado a RBV, por seis a doze meses de acordo com o genótipo, sendo 24 semanas suficientes para o genótipo 2 e 3, e 48 semanas para o genótipo 1 (BOYER, 2003). Este IFN-

peg foi resultado de um processo de peguilação, o qual é um método estabelecido para modificar as propriedades imunológicas, farmacocinéticas e farmacodinâmicas das proteínas, mantendo sua atividade intrínseca, quando associados à molécula de polietilenoglicol. Muitas vantagens foram conseguidas com este processo, incluindo o aumento da meia vida sérica da droga, permitindo uma dose semanal da mesma, com níveis séricos terapêuticos mantidos (FERENCE, 2003).

O *National Institute of Health* (NIH) definiu critérios de resposta à terapia antiviral, tais como: resposta bioquímica e virológica, traduzida respectivamente, por normalização de aminotransferases e negatização do teste de HCV-RNA no soro. Definiu também, critérios de resposta virológica, de acordo com o tempo decorrido para responder ao tratamento (CRAXI, CAMMA, GIUNTA, 1999). Estão incluídos na resposta virológica: a) não respondedor (NR) - quando o HCV-RNA permanece positivo na 24ª semana de tratamento; b) *Breakthrough* ou escape (ESC) - quando o HCV-RNA torna-se negativo em algum momento do tratamento, seguido de retorno à positividade do mesmo ainda durante o período de tratamento; c) Recidiva (REC) - quando o HCV-RNA torna-se negativo ao final do tratamento, mas positiva durante o seguimento do pós-tratamento; d) Resposta virológica ao final do tratamento (RVFT) - quando o HCV-RNA torna-se negativo no final do tratamento; e) Resposta virológica sustentada (RVS) - quando o HCV-RNA permanece negativo seis meses após o término do tratamento e; f) Resposta virológica precoce (RVP) - quando o HCV-RNA negativa ou reduz os níveis de HCV-RNA abaixo de $2 \log_{10}$ na 12ª semana do tratamento, em comparação com os níveis HCV-RNA antes do tratamento, sendo válido somente para IFN-peg (NIH, 2000).

No Brasil, o tratamento da hepatite C segue as orientações do Ministério da Saúde (BRASIL, 2002).

Com relação à terapia usando o IFN-peg associado a RBV, embora tenham marcadamente melhorado a resposta ao tratamento da hepatite C, fatores como carga viral, obesidade, genótipo-1 e co-infecção com o vírus da imunodeficiência humana, continuam a influenciar adversamente a taxa de RVS. Existem modelos matemáticos que podem ajudar a compreender como alguns grupos de pacientes parecem ser resistentes a terapia com IFN (LAYDEN-ALMER, LAYDEN, 2003).

Em 1990, modelos matemáticos de infecção viral foram usados para entender o ciclo de replicação do HCV e a cinética do vírus acompanhando o tratamento inicial. Estes estudos comprovaram sucesso total na predição da ação do IFN na meia vida do HCV (2-3h) e na taxa de produção do vírus (10^{12} /dia). Foi mostrado que a redução da carga viral é bifásica (figura 6) com queda rápida (24-48h), exponencial e dose dependente na primeira fase. Esta fase decorre da habilidade do IFN em inibir a replicação viral, tendo sido confirmado em sistema de cultura de células. Um declínio lento na primeira fase, sugere que o IFN não é muito efetivo em inibir replicação viral. (LAYDEN-ALMER, LAYDEN, 2003).

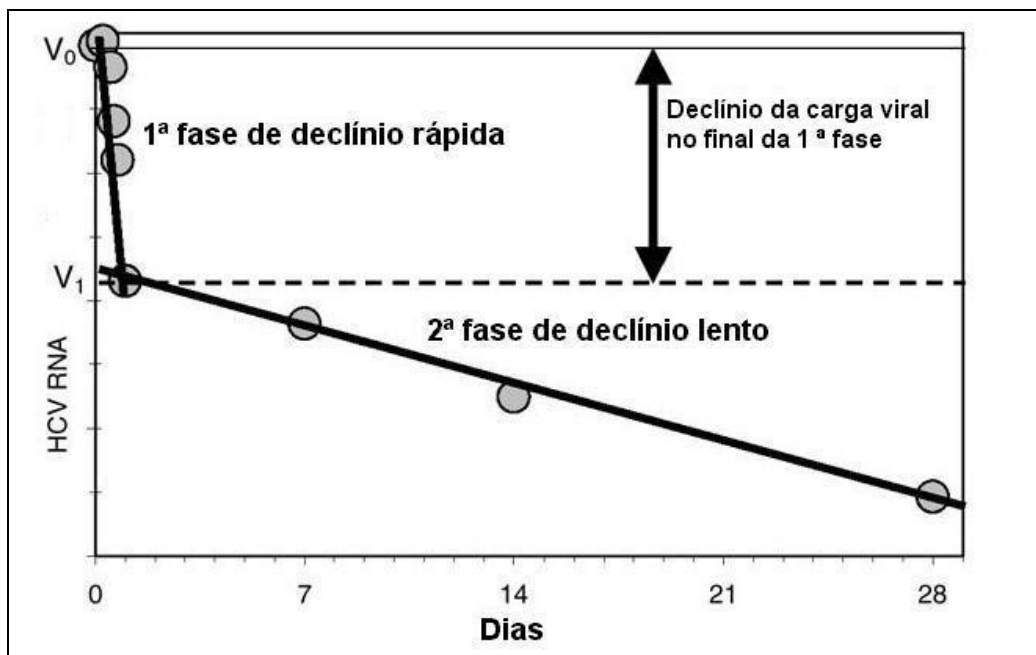


Figura 6 - Declínio bifásico da carga viral do HCV após iniciar o tratamento. Adaptado de Layden-Almer, Layden, 2003.

A segunda fase, mais lenta, mostrou ser variável entre os pacientes e a habilidade do IFN em inibir a replicação viral no estabelecimento da perda de células hepáticas infectadas pelo HCV. Um declínio lento da carga viral do HCV na segunda fase implica em um sistema imune ineficiente para eliminar este vírus. É a segunda fase que pode predizer negativamente a RVS. Existe forte evidencia de que esse parâmetro supera qualquer outro fator preditivo de resposta avaliado no pré-tratamento (LAYDEN-ALMER, LAYDEN, 2003). A correlação entre a cinética viral inicial e a RVS têm sido demonstrada com IFN isolado, IFN+RBV e mesmo com o IFN-peg (NEUMANN-HAEFILIN, 2005). Os pacientes com resposta virológica precoce (RVP) no primeiro mês de tratamento são, com raras exceções, os únicos capazes de apresentar RNA-HCV negativo ao final do período de seis meses de seguimento pós-tratamento, alcançando RVS (CHEINQUER, 2001).

Os efeitos adversos relacionados ao tratamento combinado de IFN mais RBV são inúmeros, como por exemplo: anemia, prurido, náuseas, insônia, faringite, dispnéia, anorexia, depressão e irritabilidade (WEILAND, 1999), entre outros que podem levar a suspensão do tratamento (BRASIL, 2002).

A adesão à terapêutica deve ser encorajada. Na ocorrência de efeitos adversos leves ou moderados, melhor será o manejo desses efeitos e redução das doses do interferon ou da ribavirina, do que a interrupção da terapêutica, que esta indicada para efeitos mais severos (SORIANO, 2004).

1.3 - EPIDEMIOLOGIA DA AIDS

Os primeiros casos de Aids foram registrados em 1981 pelo CDC, quando foram identificados casos inexplicados, até então raros, de pneumonia por *Pneumocystis carinii*, hoje denominado *Pneumocystis jiroveci* e de sarcoma de Kaposi em HSH nos EUA (CDC, 1996; MEDRANO, 2005). Em 1983 foi definido o HIV-1 como causa primária da imunodeficiência humana (BARRE-SINOUSI, 1983). A partir de então, muitos outros casos surgiram no mundo todo e milhões de pessoas morreram e continuam morrendo da doença. Hoje há um crescimento no número de novos infectados a cada dia, especialmente crianças e adultos jovens, figura 7 (UNAIDS, 2006).

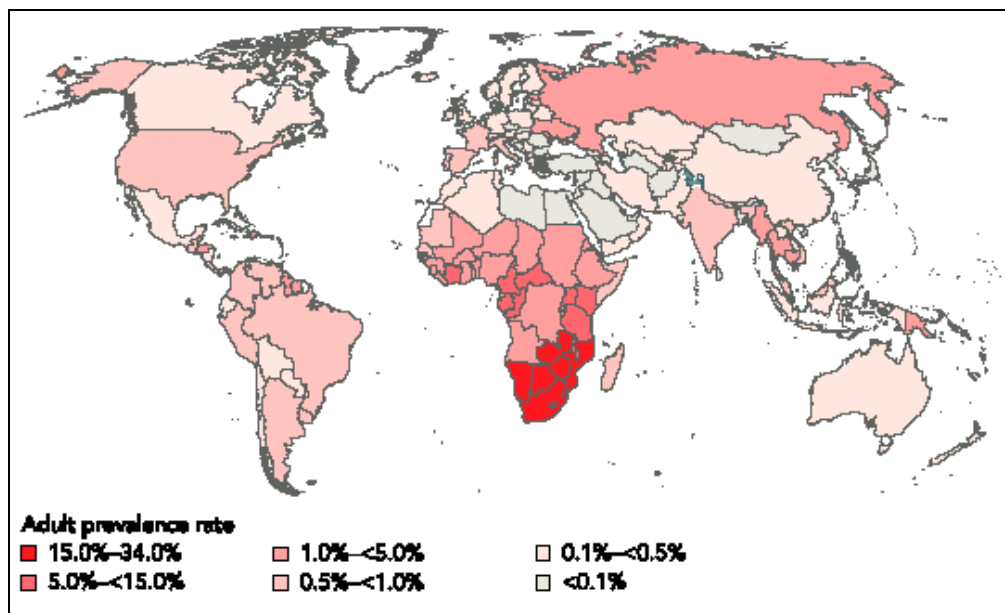


Figura 7 - Visão global de adultos vivendo com Aids em 2005.

Fonte: UNAIDS 2006

Estima-se que, em 2005, existiam entre 33,4 a 46 milhões de pessoas, entre adultos e crianças, vivendo com HIV/Aids (UNAIDS, 2006). As novas infecções neste período foram de quase 5 milhões de mortes. Do total de indivíduos vivendo com HIV/Aids, 25,8 milhões estão na região subsariana sendo que dois terços de todos os indivíduos vivendo com Aids estão nesta região. Quase dois terços do total de pessoas com infecção pelo HIV estão vivendo nesta região, sendo que mais que um milhão a mais que em 2003. Um terço dos casos

de Aids na América latina estão no Brasil (UNAIDS, 2006), sendo que a prevalência de HIV em adultos no Brasil é estimada entre 0.5 a 1%, figura 8. O perfil da doença vem sendo modificado nos últimos anos, com uma tendência a pauperização, aumento crescente entre mulheres e entre heterossexuais. Entre 2002 e 2004 houve um aumento de mulheres adultas entre 15 e 16 anos vivendo com Aids (UNAIDS, 2004). Segundo dados do Ministério da Saúde, a taxa de incidência de Aids por 100 mil homens foi de 17,7% em 1999 e 20,7% em 2004, e de 5,0% em 1999 e de 13,5% para mulheres em 2004. A epidemia da Aids vem aumentando entre mulheres, e a razão entre o número de casos masculinos e femininos vem decrescendo, sendo encontrado atualmente 15 casos masculinos para cada 10 casos femininos (BRASIL, 2005).

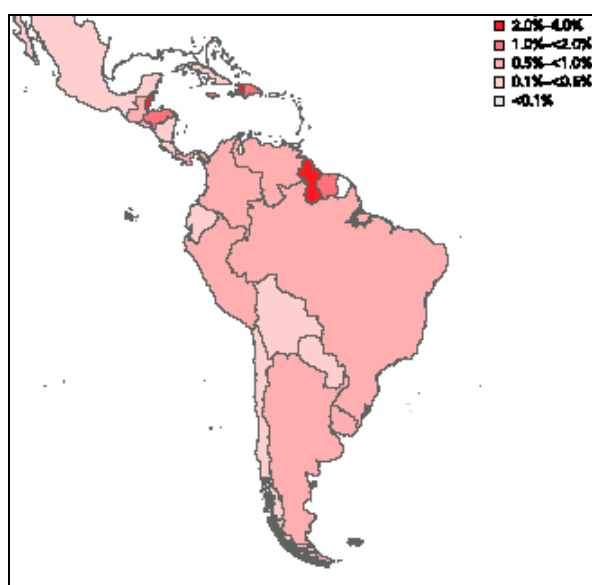


Figura 8 - Prevalência de HIV (%) em adultos na América Latina e Caribe em 2005.

Fonte: UNAIDS, 2006.

Há uma tendência de crescimento da epidemia em todas as regiões geográficas do Brasil, com exceção da região Sudeste, que apresentou, em 2003 uma taxa de incidência (por 100.000 habitantes) de 25% e, em 2005, apresentou taxa de 21,7%. No Estado do Pará, esta taxa de incidência, que em 1994 era de 2,9%, em 2005 aumentou para 10%, e no Sul do país, houve um aumento de 11,4% em 1994 para 23,1% em 2005 (BRASIL, 2005a).

É importante ressaltar que no Brasil o perfil dos pacientes vem sofrendo modificações, os casos de Aids no gênero masculino HSH, bissexuais e entre usuários de droga injetável, vem decrescendo como observado em 1994, com percentuais de 22,4%, 11,2%, 27,9% e em 2005, com 15,8%, 9,2%, 9,9%, respectivamente. Entre indivíduos do gênero masculino heterossexuais houve um aumento neste mesmo período, em 1994 com percentual de 21,1% e em 2005 44,8% (BRASIL, 2005a).

Com relação à epidemia da Aids no Brasil, entre 1980 e 2004, têm-se 362.364 casos acumulados de Aids (2004) com uma prevalência estimada de 0,61% na população entre 15 a 49 anos (BRASIL, 2004b). A mortalidade por Aids mantém-se estabilizada desde 1998, com taxa de 6,4 óbitos por 100 mil habitantes, embora tenha sido observado crescimento em algumas regiões do Brasil. A taxa de incidência de Aids em 2003 foi de 18,2/100.000, com média de casos de 29.878 casos/ano entre 1998 e 2003. Setenta e um por cento dos municípios brasileiros já notificaram casos de Aids (BRASIL, 2004c). Deve ser ressaltado que a taxa de incidência de Aids nas faixas etárias entre 13 e 29 anos reduziu, e houve um aumento principalmente na faixa etária entre 40 e 59 anos (BRASIL, 2005a).

Com relação ao grau de escolaridade, também no Brasil, foi demonstrado que a menor sobrevivência dos pacientes com Aids tem relação com o baixo nível de escolaridade, pois se observa que, quanto menor for a escolaridade, menor é a adesão a TARV e, conseqüentemente, menor sobrevivência do paciente (BRASIL, 2004b).

1.3.1 - Virologia e imunopatogenia do HIV

Os HIV-1 e HIV-2 pertencem à família *Retroviridae*, gênero *Lentivirus* (NADLER, 2002).

O HIV tem morfologia esférica de 80 a 100nm de diâmetro, apresentando um envelope externo composto por uma bicamada lipídica que contém cerca de 72 espículas que são as glicoproteínas, como observado na figura 9. O genoma de RNA e as enzimas virais, são circundados pelo capsídeo formando o nucleocapsídeo. Estes, por sua vez, são envolvidos pelo envelope viral, o qual é formado a partir da membrana celular acrescida das glicoproteínas (SIERRA, KUPFER, KAISER, 2005). O envelope viral contém duas glicoproteínas virais, a gp41 e a gp120, as quais resultam da clivagem de uma glicoproteína precursora, a gp160. A gp120 contém um domínio protéico variável denominado domínio V3, contra o qual é desencadeada uma forte resposta imune. O core do HIV-1 é composto por três proteínas estruturais: p24, p16 e p9 (CHINEN, SHEARER, 2002). A proteína p24 forma o capsídeo, o qual envolve as duas fitas simples de RNA e enzimas virais (transcriptase reversa, protease, integrase) (ABBAS, LICHTMAN, POBER, 2003). A proteína p16 está na face interna do envelope e a p9 é uma proteína do nucleocapsídeo não ligada ao RNA viral (CHINEN, SHEARER, 2002).

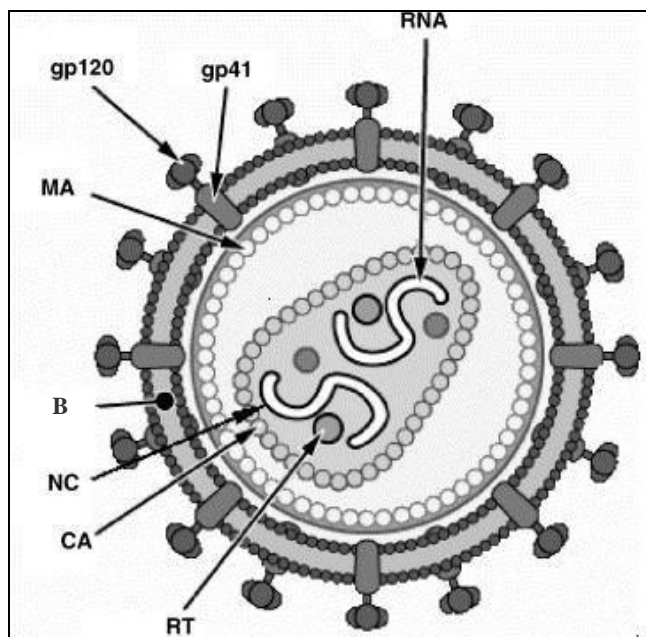


Figura 9- Estrutura do vírus HIV. Adaptado de Sierra, Kupfer; Kaiser, 2005.

Uma das principais características de um retrovírus é a etapa de transcrição reversa, na qual uma fita de RNA é retrotranscrita em uma cópia de DNA. Como a transcriptase reversa do HIV não tem a capacidade de corrigir os erros ocorridos durante a transcrição do RNA genômico em DNA proviral, surge uma variedade de cepas virais gerando grande diversidade genética (grupos, tipos, subtipos e quasiespecies) (ROSENTHAL, 2000).

Baseados no seqüenciamento de nucleotídeos, foram identificados três genes estruturais: gag, pol e env. O gag “grupo de antígeno”, pol “polimerase” e env “envelope” (WASMUTH, ROCKSTROH, 2005). As seqüências do gene *gag* codificam as proteínas estruturais do core, as do *env* codificam as glicoproteínas gp120 e gp41 do envelope e *pol* codificam a transcriptase reversa, a integrase e protease, todas necessárias para que ocorra a replicação viral (ABBAS, LICHTMAN, POBER, 2003). Seis ORF codificam proteínas regulatórias: *tat*, *rev*, *nef*, *vif*, *vpu* e *vpr* (CHINEN, SHEARER, 2002) como observado na figura 10.

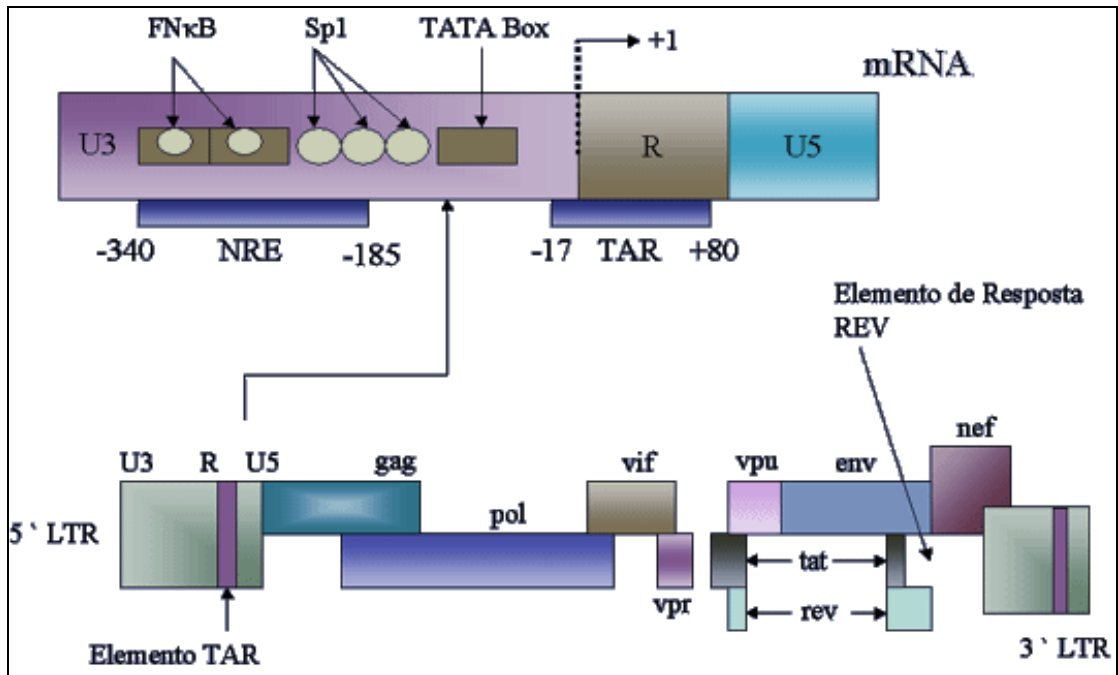


Figura 10 - Esquema do Genoma do HIV.

Fonte: <http://www.ibict.br/cionline/300101/300101103.htm>

O HIV-1 infecta várias células utilizando como receptor a molécula CD4, presente especialmente na superfície de linfócitos T helper (linfócito T CD4+), de células dendríticas e de macrófagos. Contudo, para haver penetração do vírus na célula, é necessária uma segunda ligação, desta vez aos receptores da família das quimiocinas principalmente o CCR5 e o CXCR4 (Figura 11) As cepas de HIV-1 que têm tropismo por macrófagos (M-Trópicas) usam o receptor CCR5, já as cepas que têm tropismo por linfócitos T (T-Trópicas) usam receptor CXCR4 (GORCZYNSKI, STANLEY, 2001).

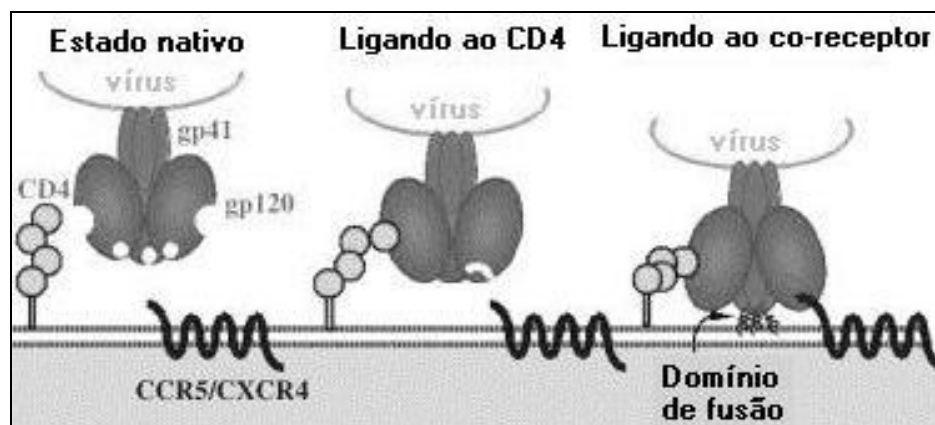


Figura 11- Modelo demonstrando a entrada do vírus na célula do hospedeiro através dos receptores, adaptado de Sierra, Kupfer, Kaiser, 2005.

Embora possam infectar macrófagos e células dendríticas, os alvos primários do HIV-1 são os linfócitos T CD4+ (BARRETT, GRANT, 2002). A adsorção do vírus na célula do hospedeiro ocorre através da interação entre a glicoproteína gp120 com o receptor CD4 e os co-receptores CCR5 ou CXCR4. A ligação da gp120 ao receptor de quimiocina promove uma alteração conformacional na gp41, que vai expor a região hidrofóbica, chamada de peptídeo de fusão, a qual é inserida na membrana plasmática proporcionando a fusão entre o envelope viral à membrana celular, iniciando assim, o ciclo de replicação do vírus (ABBAS, LICHTMAN, POBER, 2003; BARRETT, GRANT, 2002; GONZALEZ, TALAL, 2003). O uso seletivo de cada receptor de quimiocina influencia na patogênese do HIV-1 e indivíduos com deleção de 32 nucleotídeos no gene que codifica a CCR5 pode ser resistente a infecção HIV, mesmo após múltiplas exposições ao vírus (BARRETT, GRANT, 2002). Com relação a presença de vírus que utilizam CXCR4, este está associado com perda acelerada de linfócitos T CD4+ e a progressão da doença (GONZALEZ, TALAL, 2003).

Após a fusão das membranas viral e celular, o capsídeo viral é liberado no citoplasma da célula, neste momento a transcriptase reversa do HIV transcreve o RNA genômico viral em DNA de dupla fita (DNA proviral), o qual migra em direção ao núcleo com auxílio da proteína viral Vpr. O DNA próviral é então integrado ao genoma celular, graças a ação da enzima integrase (BARRETT, GRANT, 2002). O DNA próviral integrado é transcrito em RNA mensageiro, sendo este traduzido em proteínas virais que servirão para a montagem de novas partículas virais que posteriormente saem da célula hospedeira por brotamento. Durante ou logo após sua liberação a partir da membrana plasmática, o vírus sofre processo de maturação, no qual a protease viral cliva as proteínas precursoras p55 gag e p160 gag-pol. (SIERRA, Kupfer, Kaiser, 2005) figura 12.

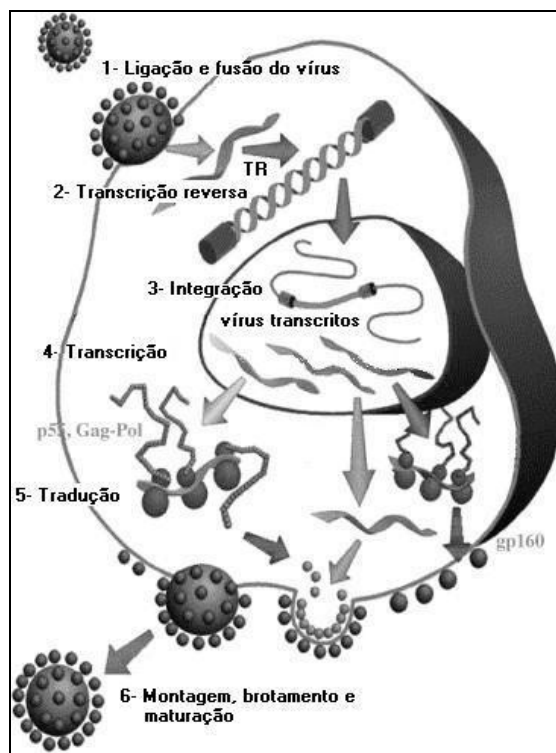


Figura 12 - Ciclo replicativo do vírus HIV-1, adaptado de Sierra, Kupfer, Kaiser, 2005.

O HIV induz profunda deficiência do sistema imune, e possui muitas estratégias para escapar da vigilância imune do hospedeiro como latência do provirus, supressão da expressão das moléculas de MHC, *upregulation* do ligante Fas e mutações no epítoto de proteínas virais o que favorece o escape aos anticorpos neutralizantes. Com relação à imunidade humoral, embora o vírus não replique em células B, ele produz severa deficiência destas células mediadas por proteínas virais tóxicas e pela desregulação na secreção de citocinas (CHINEN, SHEARER, 2002). Com relação à influência das citocinas na patogênese da infecção pelo HIV, esta não é bem compreendida, porém é descrito que o HIV modifica a secreção das diversas citocinas incluindo a IL-1, a IL-2, a IL-6, a IL-10, a IL-12, o IFN- γ , o TNF- α entre outras. Estas citocinas podem estar envolvidas no declínio da função das células NK, pois, *in vitro*, foi descrita a restauração de sua função quando a ação das citocinas são reequilibradas (CHINEN, SHEARER, 2002).

1.3.2 - Tratamento do HIV-1

Em 1996, pelo fato de ter aumentado o número de antiretrovirais, o Departamento de saúde e serviço humano (DHHS) e a Fundação Henry J.Kaiser Family, publicaram o painel de práticas clínicas para o tratamento do HIV para desenvolver guias de manuseio clínico do adulto e do adolescente infectado pelo HIV (DYBUL, 2002)

A terapia inicial deve incluir três drogas, sendo dois inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeo (ITRN) associados a um inibidor de transcriptase reversa não-análogo de nucleosídeo (ITRNN), como primeira opção, ou a um inibidor de protease (IP) como segunda opção. Os esquemas duplos são contra-indicados, sendo a única exceção o caso de exposição ocupacional, ainda assim, em situações específicas seguindo orientações do Ministério da Saúde (BRASIL 2006).

Independente dos níveis de linfócitos T CD4+ e da carga viral plasmática do HIV em pacientes com manifestações clínicas associadas ao HIV, está indicado o tratamento, assim como, para aqueles com contagem de linfócitos T CD4+ abaixo de 200 células/mm³ (BRASIL, 2006). Para pacientes assintomáticos com níveis de linfócitos T CD4+ entre 200 e 350/mm³ o tratamento deve ser considerado dependendo dos parâmetros de evolução imunológicos e virológica (níveis de linfócitos T CD4+ e carga viral do HIV). Em situações em que não há possibilidade de realizar a contagem de linfócitos T CD4+, o tratamento com anti-retroviral e a quimioprofilaxia para infecções oportunistas, deve ser considerado mesmo em pacientes assintomáticos em que o total de linfócitos estiver abaixo de 1000/mm³ no hemograma, pois, é grande a possibilidade de contagem de linfócitos T CD4+ estar abaixo de 200 células/mm³ (BRASIL 2006).

O primeiro grupo de drogas usado para tratar a infecção pelo HIV-1, foram os chamados inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeos, fazendo parte deste grupo o AZT (zidovudina), ddC (zalcitabine), ddI (didanosina), d4T (estavudina), 3TC

(lamivudina), ABC (abacavir), e FTC (entricitabine). Posteriormente o FDA aprovou os chamados inibidores de transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos como a delavridine (DLV), a nevirapina (NVP) e o efavirenz (EFZ) e uma segunda classe de drogas chamadas inibidores de proteases em 1996 (RACHID, SCHECHTER, 2005), constituído por ritonavir (RTV), saquinavir (SQV), indinavir (IDV), amprenavir (APV), nelfinavir (NFV), lopinavir (LPV/r), atazanavir (ATV) e fosamprenavir (FPV). Foi também introduzida uma terceira classe de drogas, chamadas inibidores de fusão, cujo representante é o enfuvirtide (T20) (WASMUTH, ROCKSTROH, 2005).

O benefício da TARV combinada já foi claramente demonstrado em pacientes com doença sintomática avançada e naqueles que, apesar de assintomáticos, apresentam imunodeficiência acentuada (contagem de linfócitos T-CD4+ abaixo de 200 células/mm³) (BRASIL, 2004a.).

1.4 - A CO-INFECÇÃO HIV/HCV

1.4.1 - Epidemiologia

Estima-se que 40 milhões de pessoas estejam infectadas com o HIV-1 no mundo, sendo que 2 a 4 milhões destes, estão co-infectados com o *Vírus da hepatite B* e 12 milhões com o *Vírus da hepatite C* (ALTER, 2006).

A co-infecção HIV-1/HCV pode ser observada acima de 30% dos indivíduos infectados pelo HIV-1 (VALLET-PICHARD, POL, 2006), podendo ocorrer variações de acordo com os diferentes modos de transmissão (ARENDS, BOUCHER, HOPELMAN, 2005; SULKOWSKI, THOMAS, 2003; THIMME, SPANGENBERG, BLUM, 2005; TAMALET, COLSON, 2003).

A alta prevalência da co-infecção HIV-1/HCV se deve a fatores de riscos comuns para a transmissão como sangue e hemoderivados (THIMME, SPANGENBERG, BLUM, 2005; ROCKSTROH, SPENGLER, 2004). Entre HSH, a prevalência da co-infecção fica em torno de 1 a 12%, de 72 a 95% entre usuários de droga endovenosa, de 9 a 27% entre heterossexuais (ALTER, 2006) e, entre hemofílicos, de 60 a 70%, (SALMON, 2005; KHALILI, BEHM, 2002). A alta taxa de co-infecção HIV-1/HCV entre hemofílicos é explicada pela história de transfusão de sangue e de hemoderivados contaminados (SULKOWSKI, THOMAS, 2003). A transmissão do HIV e do HCV nos Estados Unidos diminuiu após o estabelecimento de rastreamento para anticorpos anti-HCV (1990) e anti-HIV (1985) em doadores de sangue, a inativação viral em fatores de coagulação (1987) e imunoglobulinas (em 1994) e, mais recentemente, após o rastreamento para HIV e HCV RNA (em 1999) (SCHREIBER, 1996).

O comportamento sexual de alto risco, sexo desprotegido com múltiplos parceiros, é um fator para a aquisição do HCV e o HSH, não representa maior fator de risco quando comparado com o heterossexual (WASLEY, ALTER, 2000). A soroconversão contra o HCV continua ocorrendo entre UDI, existindo, portanto, um risco adicional para a aquisição da infecção HCV neste grupo de pessoas (RAUCH, 2005).

O vírus da hepatite C é encontrado em secreções genitais e sêmen, porém o risco de transmissão sexual é baixo e não existe evidência para sustentar a hipótese de uma alta transmissão de HCV entre indivíduos com infecção pelo HIV (SORIANO, *et al*, 2004a).

Em Belém, estudo conduzido por Monteiro *et al* (2004) revelou uma prevalência de 16% de infecção pelo HCV nos pacientes HIV positivos estudados sendo que 83% dos UDI estavam co-infectados.

A prevalência de co-infecção do HCV entre homens que fazem sexo com homens não é diferente do grupo de mono infectado com o HCV, a qual varia de 4 a 8% (KHALILI, BEHM, 2002). Na verdade, a real prevalência da co-infecção pode ter sido subestimada em

muitos estudos, uma vez que a viremia do HCV, em pacientes infectados pelo HIV, é flutuante, podendo contribuir para resultados falso negativos (MENDONÇA, ROSENTHAL, 2000; THIMME, SPANGENBERG, BLUM, 2005).

O risco de transmissão vertical do HCV é de 4 a 8% (ROCKSTROH, SPENGLER, 2004). Entretanto, a coexistência da infecção materna pelo HIV eleva o risco de transmissão do HCV para 20 a 48% (DAVISON, 2001; MARTINEZ-SIERRA, 2003). O HIV determinaria um aumento na carga viral do HCV, favorecendo assim a transmissão para o recém nascido (MARTINEZ-SIERRA, 2003; SULKOWSKI, THOMAS, 2003), mas não é conhecido se o elevado nível de RNA-HCV é a razão para a elevada frequência de transmissão vertical (SULKOWSKI, THOMAS, 2003). Em mães co-infectadas que recebem a TARV e que são submetidas a parto cesariano, o risco de transmissão do HCV para o filho reduz para menos de 1% (ROCKSTROH, SPENGLER, 2004).

1.4.2 - Imunopatogenia da co-infecção HIV-1/HCV

As infecções pelo HIV-1 e pelo HCV apresentam similaridades e diferenças entre si. Ambas são produzidas por vírus de RNA, transcritos por polimerases que apresentam limitações em fazer as correções de erros ocorridos (mutações) durante o processo de transcrição, resultando em variantes virais. Na infecção pelo HIV ocorre a integração do DNA complementar do vírus (DNA proviral), ao DNA da célula do hospedeiro, determinando a persistência do vírus, o que não ocorre com o HCV (SULKOWSKI, THOMAS, 2003). O HIV é linfotrópico, enquanto que o HCV é hepatotrópico embora existam vários estudos sugerindo que o HCV pode infectar linfócitos e o tecido linfóide os quais seriam, um possível reservatório na infecção crônica HCV (BARRETT, GRANT, 2002).

A interação entre o HIV-1 e o HCV tem sido proposta, mas os mecanismos pelos quais eles interagem, são pouco conhecidos (SULKOWSKI, THOMAS, 2003). A infecção pelo

HIV pode exercer efeito citopático direto sobre os hepatócitos e ambos os vírus podem ter como alvo a mesma célula e, cooperativamente, induzir a apoptose do hepatócito (ROCKSTROH, SPENGLER, 2004), embora outro trabalho relate que o HIV não exerce efeito citopático direto sobre os hepatócitos (BARRETT, GRANT, 2002).

O papel da resposta celular no clareamento ou na persistência do HCV têm sido descrito. O clareamento espontâneo do HCV pode estar associado a uma resposta celular T CD4+ vigorosa e sustentada no sangue periférico. Ao contrário, uma resposta T CD4+ fraca, lenta ou transitória foi observada em pacientes que desenvolveram infecção persistente (BERTOLETTI, FERRARI, 2003). No geral, parece que a infecção crônica pelo HCV pode, em parte, ser devido à infecção de células imune ou à modulação de suas funções, que levam a uma fraca resposta mediada por linfócitos T CD4+ e T CD8+ (PAWLOTSKI, 2004).

Alguns autores têm sugerido que a progressão da doença hepática está relacionada com a perda de linfócitos T CD4+ em pacientes co-infectados com o HIV-1, e os mecanismos que podem contribuir para esta progressão são vários, incluindo: perda seletiva de resposta T CD4+ específica para HCV; perda da resposta celular T CD8+ específica para o HCV e prejuízo seletivo de funções relacionadas às células dendríticas (GRAHAM *et al*, 2004; TIMME 2005; ROCKSTROH, SPENGLER, 2004)

Na infecção pelo HCV, a resposta Th1 e o reconhecimento de muitos epítopes do core viral são importantes para eliminar o vírus. Quando existe associação com o HIV-1, este padrão de resposta é alterado, direcionando, sobretudo para a resposta Th2 (DIETERICH, 1999; BARRETT, 2002).

É relatado sobre a correlação negativa entre os níveis de linfócitos T CD4+ e os títulos de RNA do HCV, o que sugere maior replicação viral, maior carga viral e dano hepatocelular (GONZALEZ, TALAL, 2003), embora outros estudos relatem que indivíduos co-infectados HIV/HCV não exibem totalmente menor contagem de linfócitos T CD4+ ou maior viremia

(BARRETT, GRANT, 2002). A maioria dos dados epidemiológicos sugere que a progressão mais rápida da doença hepática correlaciona-se com a perda de linfócitos T CD4+, e o mecanismo de controle da infecção HCV requer um sistema imune hábil na eliminação de células infectadas por linfócitos T citotóxicos vírus-específico. É de conhecimento que a função das células T citotóxicas depende, também, do suporte dado pelos linfócitos T CD4+, portanto, o controle parcial da infecção pelo HCV é provavelmente perdido quando o número de linfócitos T CD4+ diminui e é recuperado quando aumenta o número dessas células (ROCKSTROH, SPENGLER, 2004).

Em pacientes submetidos a uma quimioterapia, após um período de depressão da resposta imune celular, observou-se uma intensa resposta inflamatória no fígado pela acentuada resposta imune específica para o HCV restaurada (KOZIEL, 2006, VENTO, 1996).

Não está claro o porquê da progressão mais rápida da hepatite C crônica em portadores do HIV. Esta observação poderia estar relacionada a uma acentuada apoptose de hepatócitos mediada pelo sistema Fas- Fas-ligante, envolvido na patogênese da hepatite C. Em estudo de caso-controle, no qual foram incluídos 134 pacientes co-infectados HIV-1/HCV e 100 pacientes monoinfectados com o HCV, foi demonstrado que nos co-infectados, o nível de hepatócitos expressando Fas e apoptose foi maior do que nos pacientes monoinfectados, observando-se também uma associação entre contagem de linfócitos T CD4+ e a expressão de Fas nos hepatócitos e apoptose dos mesmos (MACIAS *et al*, 2005).

Além da co-infecção com o vírus da imunodeficiência, muitos fatores agravantes podem contribuir para a progressão da doença hepática incluindo, o consumo de álcool, mesmo em doses moderadas, o diabetes, a obesidade, a esteatohepatite, outras hepatites virais e várias causas de imunodepressão (PAWLOTSKI, 2004; COTRIM, 2003; POL, 1998). Em nossa região, o uso de chás de plantas, como a sacaca (*Cróton cajucara*), considerada hepatotóxica, deve ser lembrado (AMARAL, 1999; SOARES, 2004) . Benhamou, et al (2001)

Identificou quatro fatores independentes preditores de cirrose por análise multivariada que foram: ausência de uso de inibidores de proteases, o consumo de álcool (>50 g/dia), baixo níveis de linfócitos T CD4+ (<200 células/mm³), e idade à época da aquisição da infecção pelo HCV (>20 anos).

1.4.3 - Influência do HIV sobre o HCV

A ocorrência de co-infecção HIV/HCV é complexa, pois a imunossupressão induzida pelo retrovirus, pode determinar alterações na patogenia, na evolução clínica e imunológica das hepatites virais (MELLO-BRANDÃO, SOUZA, ROMA, 2001).

A maioria dos estudos faz referência a um efeito negativo do HIV sobre a doença causada pelo HCV (DIETERICH, 1999; GONZALEZ, TALAL, 2003; SORIANO, *et al*, 2002) ou seja, o HIV acelera o curso natural da infecção pelo HCV para formas mais graves, o que eleva as taxas de mortalidade e morbidade. Entretanto, o mecanismo pelo qual o HIV interfere na evolução natural do HCV não está elucidado (MENDONÇA, ROSENTHAL, 2000).

Em um estudo de coorte reunindo 4.865 hemofílicos com hepatite C, observou-se que a mortalidade foi 16,7 vezes maior por doença hepática do que na população geral. O risco acumulado de morte por doença hepática não especificada ou crônica ou por câncer de fígado foi de 1,4% no grupo monoinfectado com o HCV, enquanto que no grupo co-infectado com o HIV foi de 6,5% (DARBY, 19997).

Em indivíduos portadores do HIV-1, a evolução para fibrose hepática mais rápida ocorre principalmente nos que apresentam avançada imunodeficiência (linfócitos T CD4+ menor que 200 células/mm³) (BRAU, 2004; GONZALEZ, TALAL, 2003). Além disso, têm sido descritos viremias mais elevadas para o HCV e maior incidência de carcinoma

hepatocelular (DIETERICH, 1999; STRADER, 2004, SULKOWSKI, THOMAS, 2003; THIMME, SPANGENBERG, BLUM, 2005).

Alguns autores mostram que a infecção HIV acelera a doença hepática relacionada ao HCV, tornando mais rápida a progressão para a fibrose com risco relativo aumentado de cirrose em pacientes co-infectados. Estes indivíduos podem desenvolver cirrose em pouco tempo, de seis a dez anos após a infecção inicial pelo HCV (BENHAMOU, BOCHET, DI MARTINO, 1999). Pacientes co-infectados HIV/HCV que evoluem com cirrose podem desenvolver câncer de fígado em menor tempo que aquele paciente com infecção HCV isolada (GARCIA-SAMANIEGO, 2001).

1.4.4 - Influência do HCV sobre o HIV

Com relação à progressão da Aids, a influência do HCV sobre o HIV é discutida, não existindo consenso até o momento entre os trabalhos publicados sobre assunto, (DIETERICH, 1999; ROCKSTROH, SPENGLER, 2004; DORRUCCI, 1995). Para os estudos que mostram que o HCV pode atuar como co-fator na progressão da doença pelo HIV, alguns mecanismos podem estar envolvidos, tais como: 1) a estimulação imunológica não específica desencadeada pelo HCV poderia aumentar a replicação do HIV-1; 2) a infecção de células do sistema imune pelo HCV pode favorecer a depleção de linfócitos T CD4+, o que compromete mais ainda a reconstrução imunológica (GREUB, 2000; SORIANO *et al*, 1999).

Um estudo realizado no *Royal Free Hospital* de Londres revelou progressão mais rápida para Aids, ou morte por HCV relacionado ao genótipo 1 em pacientes hemofílicos e em não hemofílicos co-infectados com o HCV (DIETERICH, 1999). Outros não encontraram correlação entre co-infecção com o HCV, contagem de linfócitos T CD4+ e risco de adquirir doença definidora de Aids ou morte (GONZALEZ, TALAL, 2003). No que diz respeito a contagem de linfócitos T CD4+, os resultados dos diversos trabalhos também são conflitantes,

alguns revelando correlação entre contagens de linfócitos T CD4+ mais baixas e a progressão acelerada para Aids e morte no co-infectado HIV/HCV (ROCKSTROH, SPENGLER, 2004, (BARRETT, GRANT, 2002), correlação esta não observada em estudo anterior (DORRUCCI, 1995).

Um estudo de coorte (Euro SIDA) realizado em 2003, avaliou o efeito da co-infecção sobre a progressão para Aids, resposta a TARV e mortalidade, reunindo 4957 pacientes, dos quais 1685 com anti-HCV positivo. Neste grupo, após análise multivariada, foi encontrado aumentado risco de morte relacionado à doença hepática. Não foi observado influência da co-infecção HIV/HCV na resposta virológica ou imunológica à TARV (ROCKSTROH *et al*, 2004).

Em um estudo suíço de coorte, onde foram estudados 1157 pacientes co-infectados HIV/HCV, o risco aumentado de progressão para Aids e morte não dependeu da presença do HCV. Embora sejam descritos outros fatores, a recuperação imune lenta de linfócitos T CD4+ emergiu como fator importante na progressão da doença hepática (GREUB, 2000; THIMME, SPANGENBERG, BLUM, 2005). Outros estudos relataram que nem todos os indivíduos co-infectados exibem uma menor contagem de linfócitos T CD4+ ou maior viremia de HIV que os monoinfectados HIV (BARRETT, GRANT, 2002). É importante ressaltar que em pacientes com hepatite C há risco aumentado de hepatotoxicidade pelos ARV, o que também pode interferir para a recuperação do sistema imunológico (SORIANO *et al*, 2004a).

Permanece não claro o efeito do HCV sobre a progressão da doença pelo HIV. A longevidade promovida pelo uso do HAART, a aumentada prevalência de uso de álcool e NASH (Esteatohepatite não alcoólica) podem explicar o aumento progressivo de mortalidade devido à doença hepática em estágio final neste grupo de pacientes (VALLET-PICHARD, POL, 2006). Os próprios usos de cocaína e de anfetaminas têm efeito danoso sobre o fígado, levando às vezes a consequências graves como a hepatite fulminante (ZIMMERMAN, 1995)

1.4.5 - Quadro clínico

Com relação ao quadro clínico da hepatite C aguda em indivíduos portadores do HIV-1 não parece diferir do observado em indivíduos somente com infecção pelo HCV, se contraída em fase não avançada da Aids (MELLO-BRANDÃO, 2000). Entretanto, neste mesmo estudo, os autores estudaram 154 hemofílicos e observaram maior frequência de esplenomegalia, leucopenia e maior tendência a hepatomegalia entre os indivíduos co-infectados, quando comparados com o grupo de pacientes com HCV isolado (MELLO-BRANDÃO, 2000). Mesmo assim, não parece existir dados que indiquem maior risco de hepatite fulminante ou infecções agudas sintomáticas causadas pelo HCV em paciente co-infectado com o HIV (DIETERICH, 1999).

Segundo Braitstein, (2004) quando avaliou vários estudos publicados na literatura entre 1985 e 2004, foi observado que os resultados divergiam quanto à apresentação clínica no paciente co-infectado. Alguns estudos mostravam que estes pacientes podem ter elevada probabilidade de apresentar sintomas clínicos associados a citólise e elevação de aminotransferases, contudo, em outro estudo não foi encontrado esta associação, o que remete a necessidade de estudos de metanálises sobre tais questões.

1.4.6 - Diagnóstico do HCV no contexto da infecção pelo HIV

Atualmente, existem testes para detecção de anticorpos (Ac) contra o HCV, testes para detectar, quantificar ou caracterizar componentes da partícula viral, como a pesquisa de RNA, e o teste de detecção do antígeno do core do HCV. Este último (HCV core antígeno ELISA) foi desenvolvido para ser usado como teste de triagem, a fim de detectar antígeno do core do HCV, principalmente em período de janela imunológica. O RNA-HCV quando positivo confirma o diagnóstico, porém quando negativo, não afasta a infecção pelo HCV, pois pode estar refletindo uma redução transitória na carga viral. A quantificação do genoma e

a sorotipagem, também pode ser realizada (SOCIEDADE PAULISTA DE INFECTOLOGIA, 2004).

Pawlostsky, (2000) sugeriu padronização dos resultados de quantificação do HCV-RNA, usando um modelo o qual usa medida padrão UI/ml e não mais através de cópias por ml, estabelecendo que 2.000.000 cópias/ml ($6,3\log_{10}$ cópias/ml) corresponde a 800.000UI/ml ($5,93\log_{10}$ UI/ml) e 3.500.000 cópias/ml ($6,53\log_{10}$ cópias/ml) a 1.300.000UI/ml ($6,1\log_{10}$ UI/ml), com sensibilidade dos testes permitindo a detecção de 50UI/ml e na qualitativa de 600 UI/ml. A conversão de UI/ml pode ser feita em Log_{10} usando programa estatístico (AIRES, 2003), porém não existe fórmula para conversão de cópias de RNA-HCV por ml para Unidades Internacionais por ml.

No paciente co-infectado HIV/HCV, a perda do Ac contra o HCV em pacientes com imunodeficiência avançada, pode não significar clareamento viral. Além disso, um simples exame negativo pelo teste ELISA, não exclui infecção pelo HCV, especialmente naqueles com severa imunodeficiência (ROCKSTROH, SPENGLER, 2004). A soroconversão do HCV, ou seja, a passagem do *status* positivo para o negativo no que concerne a presença de Ac anti HCV, é 2,5 vezes mais freqüentemente observada nos indivíduos co-infectados do que nos pacientes HCV não HIV (MENDONÇA, ROSENTHAL, 2000). Nestes casos, os pacientes devem ser submetidos a testes mais sensíveis, como técnicas de RT-PCR para detecção do HCV, nas quais 80% dos pacientes co-infectados com anti-HCV positivo são também positivos pelo teste do RNA-HCV. Deve-se ressaltar que a viremia do HCV é flutuante, sendo necessário algumas vezes repetição do exame (MENDONÇA, ROSENTHAL, 2000; ROCKSTROH, SPENGLER, 2004; THIMME, SPANGENBERG, BLUM, 2005), sendo recomendada a repetição do exame a cada seis ou mais meses antes de afirmar o diagnóstico de clareamento viral (SULKOWSKI, THOMAS, 2003).

Deve ser ressaltado que nos pacientes co-infectados HIV/HCV a prevalência do anti-HCV, reduz com o avanço da imunodeficiência, definida pela contagem de linfócitos T CD4+. Neste caso, o método para detecção do HCV é a biologia molecular para a detecção do seu RNA (TEIXEIRA, VELASCO, 2005).

A determinação dos genótipos do HCV, denominados de 1 a 6, seus vários subtipos e *quasiespecies* podem ser realizados por técnicas específicas como: LIPA (*Line probe assay*), Amplificação com iniciadores específicos, Enzimas de restrição e Sequenciamento direto de produtos de restrição (MORISHIMA, GRETCH, 2000).

A frequência dos diferentes genótipos de HCV no grupo de co-infectados, é relevante, pois reflete a via de transmissão do vírus. O genótipo 1b é responsável por dois terços das infecções pós-transfusionais e é predominante em hemofílicos. Os genótipos 1a e 3a são comuns entre usuários de droga injetável (UDI). O genótipo 1, em alguns estudos, mostra associação com achados mais severos de histopatologia e mais rápida progressão para Aids, e morte do que outros genótipos, o que ainda não é consenso entre os autores (BARRET, 2002; ROCKSTROH, SPENGLER, 2004)

As informações dadas pelo hemograma, demonstrando pancitopenia, podem sugerir gravidade, hiperesplenismo, podendo ser secundário a hipertensão portal e cirrose hepática, assim como, níveis séricos de albumina diminuídos e tempo e atividade protrombínica alterados (BRANDÃO, MARRONI, 2001). A dosagem de ALT, embora seja um teste bem barato e não invasivo, é de baixa sensibilidade para avaliar a atividade da doença hepática pelo HCV (BITTENCOURT, FARIAS, SILVA, 2001).

O exame de biópsia hepática é a única fonte de informação sobre estadiamento de fibrose e grau de atividade necroinflamatória, sendo, por isso, considerada como padrão ouro (KELLEHER, AFDHAL, 2006). Este exame contribui ainda com informações sobre sobrecarga de ferro, esteatose, doença hepática alcoólica e a progressão da doença para a

cirrose (ALBERTI *et al*, 2005; NIH, 2002) através de um sistema de escore, como o METAVIR, o qual é utilizado para determinar o grau de atividade histológica (GONZALEZ, TALAL, 2003; BEDOSSA, POYNARD, 1996).

A biópsia hepática é um método invasivo e caro, por isso, técnicas não invasivas têm sido desenvolvidas para estadiar fibrose hepática, dentre as quais estudo radiológico de fibrose hepática, elastografia hepática (fibroscan), marcadores séricos indiretos incluindo o índice APRI (KELLEHER, AFDHAL, 2006). No APRI (AST to platelet index), foram considerados importantes fatores preditores de fibrose significativa e cirrose usando simples dados de laboratório como contagem de plaquetas e nível de AST. Quando valor de APRI $\leq 0,50$ prediz ausência de fibrose significativa, APRI >1.5 presença de fibrose. A predição de presença ou ausência de cirrose quando valor de APRI > 2 e ≤ 1 respectivamente (WAI *et al*, 2003).

O monitoramento para a presença de varizes de esôfago usando endoscopia digestiva alta está indicada nos pacientes com cirrose hepática, além da vigilância com exame ultrassonográfico e pesquisa de alfafetoproteína, por estar relacionada ao carcinoma hepatocelular (ALBERTI *et al*, 2005; NIH, 2002).

1.4.7 – Efeito da TARV sobre a doença hepática causada pelo HCV.

O tratamento do paciente co-infectado HIV/HCV tem como particularidades não só os efeitos adversos, mas também as baixas taxas de respostas virológicas sustentadas. De fato, as principais considerações, dizem respeito à indicação e contra-indicação específica do tratamento para este grupo de pacientes, assim como interações entre drogas antiretrovirais e as utilizadas no tratamento do HCV. Mesmo assim, existe urgência para tratar a hepatite C, visto que estes pacientes podem evoluir muito mais precocemente para a cirrose hepática. Além disso, o tratamento anti-HCV pode melhorar a tolerabilidade a TARV, já que a

replicação e danos causados pelo HCV aumentam o risco de hepatotoxicidade da TARV (STRADER, 2004).

Vale ressaltar que, quando não houver contra-indicação, o tratamento do HIV é prioridade, a menos que exista descompensação da doença hepática (BARRETT, GRANT, 2002).

Em pacientes com HIV/HCV, a TARV parece não induzir alterações nos níveis de RNA-HCV nos primeiros seis meses de tratamento. Porém, é observado um decréscimo de 1 \log_{10} naqueles recebendo TARV por doze meses, havendo significativa reconstrução imune ou mesmo desaparecimento do RNA-HCV (BARRET, 2002; ROCKSTROH, 2004).

Existem ainda evidências de que a reconstrução imune proporcionada pela TARV pode reverter o curso desfavorável da hepatite C em indivíduos com severa imunodeficiência, além de diminuir a taxa de progressão para a fibrose hepática (BARRETT, GRANT, 2002)

Em estudo de coorte com 285 pacientes co-infectados foi observado efeito favorável da TARV sobre a mortalidade, ou seja, menor mortalidade relacionada a doença hepática naqueles que usaram TARV. A TARV foi benéfica sobre o curso clínico da doença hepática crônica em indivíduos co-infectados HIV/HCV (QURISHI, 2003).

O efeito positivo da TARV sobre a infecção pelo HCV, entretanto, não foi confirmado em outros estudos (DIETERICH, 1999; QURISHI, 2003). Já foi relatado que pacientes co-infectados morrem muitas das vezes por causas não relacionadas à doença hepática crônica, tendo sido sugerido inclusive uma pior recuperação na contagem de linfócitos T CD4+ em resposta a TARV, pior evolução virológica (HIV) e imunológica ainda não explicados (AMELA, 2000). Por outro lado existe uma hipótese de que a excessiva carga viral de HCV no fígado, por perda severa de linfócitos T CD4+, causa um tipo específico de deterioração patológica que é a síndrome da hepatite colestatica fibrosante (ROCKSTROH, SPENGLER, 2004).

Já foi mostrado que paciente após 16 a 48 semanas sob TARV, há aumento da carga viral do HCV, parece que contagem de linfócitos T CD4+ menor que 350 células/mm³ antes de iniciar a TARV está associada ao aumento da carga viral HCV ao final de 48 semanas. Quando o linfócito T CD4+ é maior que 350 células/mm³ no início do tratamento, o aumento da carga viral do HCV também ocorre, só que em menor proporção (BRAITSTEIN, 2004).

O benefício da TARV sobre os linfócitos T, pode ser deletério para doenças envolvendo mecanismo imune-mediado. De fato, a restauração de CD4 e CD8 pode participar na deterioração patológica do fígado. Há relato de severa deterioração hepática levando a cirrose e morte em 11 meses, quando a restauração imune foi obtida. (CAUDAI *et al*, 2005; POL, 1998).

1.4.8 - Tratamento do HCV concomitante ao TARV.

Na seleção de pacientes para o tratamento da hepatite C neste grupo de co-infectados com o HIV, o exame histopatológico é importante para avaliar o grau de atividade necro-inflamatória e de fibrose como foi discutido na conferência consenso do Instituto Nacional de Saúde sobre carcinoma hepatocelular, podendo ser usado a sistema METAVIR (BEDOSSA, POYNARD, 1996; GAYOTTO, 2000). Um estudo multicêntrico internacional envolvendo 868 pacientes que apresentavam co-infecção HIV/HCV avaliou a eficácia e a segurança da associação interferon peguilado (IFN-peg) alfa 2a e Ribavirina (RBV); Peg IFN alfa 2a e placebo, ou interferon alfa 2a convencional e RBV para tratamento da hepatite C, tendo encontrado resposta virológica sustentada (RVS) de 40%, 12%, 20% , respectivamente. Para os infectados pelo genótipo 1 do HCV, a taxa de RVS foi de 29%, 14% e 7%, respectivamente (TORRIANI, 2004)

O uso do interferon pode estar relacionado com a redução nos níveis de linfócitos T CD4+ durante o tratamento da hepatite C, porém não foi observada associação com o desenvolvimento de doenças oportunistas (STRADER, 2004).

O tratamento de escolha para pacientes co-infectados HIV/HCV é o IFN-peg associado a RBV (ALBERTI *et al*, 20005; FLEMING, 2003) nas mesmas doses usadas em pacientes HIV negativos, independente do genótipo, com presença de fibrose de leve a intensa (\geq a F1 pelas classificações METAVIR ou Sociedade Brasileira de Patologia) (BRASIL, 2005; SORIANO, 2004).

As taxas de RVP e RVS são, entretanto, menores nos pacientes HIV positivos quando comparadas aos HIV negativos. É esperado na dinâmica da terapia anti-HCV, que na fase inicial, nas primeiras 24 às 48h, ocorra o desaparecimento dos vírions e, na segunda fase, haja o desaparecimento de células infectadas, sendo fundamental monitorar a resposta virológica na terapia anti-HCV, via de regra, na 12^a semana de tratamento. Os pacientes que mostrarem uma redução no HCV-RNA maior que 2 logs até este período, seguirão com tratamento e os que não mostrarem essa resposta, deverão ter seu tratamento interrompido (LAYDEN-ALMER, LAYDEN, 2003; BRASTEIN, 2004).

A terapia antiviral para hepatite C pode ser acompanhada de efeitos adversos que muitas das vezes são controlados pelo médico (BRUNO, 2002). No paciente co-infectado existe a possibilidade de interação medicamentosa naqueles que estão usando ARV (BRASIL, 2003). Várias estratégias são usadas para minimizar estes eventos, como a escolha de ARV mais adequado (DIETERICH, 2003), já que é destacada a interação do IFN + RBV com o ddI, d4T e o AZT (SORIANO, 2004). Quando houver indicação, as drogas anti-HCV poderão ser reduzidas ou suspensas (SORIANO, 2004), porém o paciente deve sempre ser encorajado a tratar a hepatite C pelos inúmeros benefícios que a terapia pode proporcionar.

A RBV, que é um análogo nucleosídeo, pode induzir a um maior risco de toxicidade mitocondrial no paciente co-infectado em tratamento com análogos nucleosídeos. O Ministério da Saúde recomenda que deve haver cautela no uso simultâneo de RBV e DDi, por aumentar o risco de acidose láctica e pancreatite. Também, sugere-se cautela na associação de zidovudina (AZT) com RBV, pois as duas drogas têm como importante efeito adverso a anemia. Sempre que possível, durante o tratamento com ribavirina, deve-se optar por esquema antiretroviral que não contenha essas drogas (BRASIL, 2005).

Quando não houver opção de substituição do AZT e DDi, pode ser usado o IFN-peg isolado, ficando o percentual de RVS em torno de 20% (FOSTER, GOLDIN, 2005).

1.4.9 – TARV e hepatotoxicidade em co-infectados

A incidência de toxicidade hepática não é bem conhecida para a maioria dos antiretrovirais, os mecanismos envolvidos na toxicidade são muitos, incluindo a toxicidade direta da medicação antiretroviral, reação de hipersensibilidade com envolvimento hepático, toxicidade mitocondrial, reconstrução imune entre outros. Figura 13 (NUNEZ, 2006).

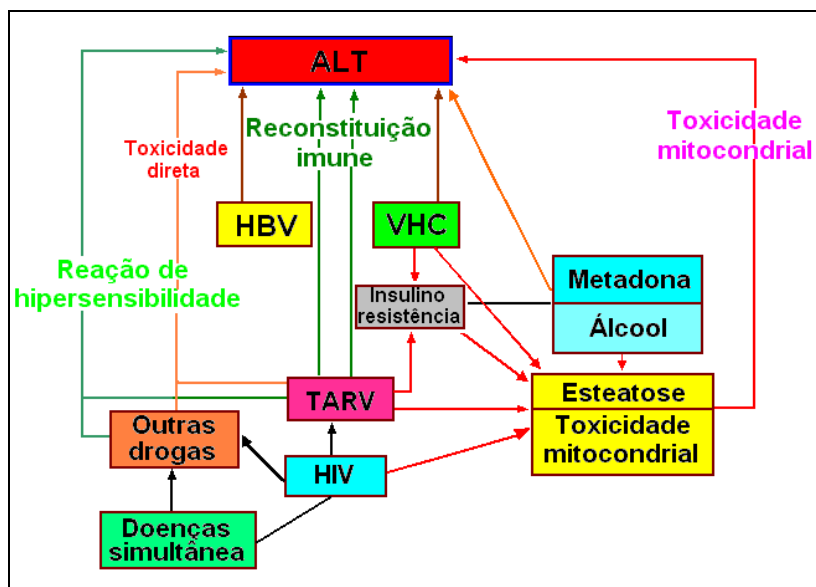


Figura 13 - Mecanismo de toxicidade hepática relacionada a TARV.HCV (hepatite C); VHB (hepatite B); ARV (antiretroviral). Adaptado de Nunez, 2006

A toxicidade hepática foi comparada em vários estudos transversais como: ATHENA (Amsterdan), CHORUS, ICONA (Coorte italiano) e Target. Estes estudos mostraram em geral, uma prevalência de hepatotoxicidade menor que 6,5% (BECKER, 2004).

A avaliação de estudos publicados sobre o risco de hepatotoxicidade em particular com uma das medicações que compõem o esquema ARV ou grupo a que elas pertencem, têm-se resultados conflitantes (SHERMAN *et al*, 2004; CHIHRIN *et al*, 2004).

Existem fatores independentes que dificultam identificar a verdadeira causa da hepatotoxicidade no paciente co-infectado como, por exemplo, à toxicidade mitocondrial adquirida observada em pacientes que estão em tratamento com inibidores de transcriptase reversa análogos nucleosídeos e a hepatopatia fatal com acidose láctica e depleção de DNA mitocondrial, sendo menos comum com a nova geração de combinação de drogas (CHINNERY, DI MAURO, 2005).

O próprio inibidor de protease está relacionado com a insulino-resistência e consequentemente esteatose hepática, também considerado fator independente o que pode levar a alteração de aminotransferases (DIETERICH, 2003).

De acordo com o primeiro consenso Europeu sobre tratamento de hepatite B e C em pacientes co-infectados com HIV, a didanosina está contra-indicada em pacientes com cirrose, em pacientes não cirróticos, a estavudina em combinação com a didanosina deve ser evitada pelo risco aumentado de acidose láctica e sempre que possível, a zidovudina deve ser evitada, devido aumentar o risco de anemia e neutropenia (ALBERTI *et al*, 2005).

Apesar das recomendações, considera-se que todos os análogos nucleosídeos podem causar toxicidade mitocondrial e algum grau de esteatose hepática. Os não nucleosídeos também podem estar associados a hepatotoxicidade grave (ROSENTHAL, 2000; NUNEZ 2006).

A esteatose hepática também pode ser atribuída ao próprio HCV. As proteínas do core viral, podem alterar a estrutura da membrana mitocondrial determinando oxidação o que compromete o transporte de elétrons mitocondrial consequentemente estresse oxidativo e dano hepático (ROCKSTROH, SPENGLER, 2004).

Os mecanismos pelos quais a TARV leva ao dano hepático podem envolver o efeito citopático direto causado pelo ritonavir, a síndrome da reconstrução imune em paciente co-infectado, a síndrome de hipersensibilidade com a nevirapina e abacavir, a ação colestática com indinavir e nevirapina e toxicidade mitocondrial e esteatose com estavudina e zidovudina. (SORIANO *et al*, 1999; SORIANO, SAMANIEGO, 2002).

2 – JUSTIFICATIVA

São numerosos os eventos científicos referentes à preocupação mundial com o grupo especial de co-infectados HIV/HCV, no intuito de conhecer melhor, seus aspectos epidemiológicos, clínicos e virológicos. De fato, a doença hepática pelo HCV vem ganhando proporções muito significativas em portadores do HIV. Isso se deve ao grande número de indivíduos co-infectados que apresentam uma sobrevida aumentada nos últimos anos, graças à terapia antiretroviral potente. No Estado do Pará, apenas um estudo de cunho epidemiológico foi realizado até o momento descrevendo a co-infecção HCV/HIV, sem abordagem clínico-laboratorial sobre o assunto. Diante do exposto, a presente proposta de estudo, recentemente inserida no programa de Hepatopatias do Hospital da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará, permitirá ampliar os conhecimentos epidemiológico, clínico e laboratorial da co-infecção HIV/HCV de forma regionalizada.

3 - OBJETIVOS

3.1 – GERAL

Descrever os aspectos epidemiológicos, clínicos e laboratoriais da hepatite C em pacientes co-infectados com o HIV-1, atendidos no programa de hepatopatias do Hospital da Santa Casa de Misericórdia do Pará na cidade de Belém.

3.2 - ESPECÍFICOS

1. Descrever os aspectos epidemiológicos de pacientes co-infectados HIV-1/HCV;
2. Descrever os possíveis fatores de risco agravantes para a progressão da doença hepática;
3. Caracterizar, através do exame histopatológico, o grau de comprometimento hepático em pacientes co-infectados com o HIV-1/HCV;
4. Avaliar associação entre contagem de linfócitos T CD4+ com: a fibrose hepática, a atividade inflamatória (classificação METAVIR), os níveis séricos de ALT e AST, o uso de ARV, os níveis de HCV-RNA;
5. Associar os níveis de HCV-RNA com o genótipo do HCV e com o grau de fibrose hepática;
6. Associar níveis de linfócitos T CD4+ dos indivíduos co-infectados HIV-1/HCV com genótipo HCV.

4 - CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1 - CASUÍSTICA:

4.1.1 - Tipo de estudo:

Estudo transversal descritivo de pacientes atendidos no serviço de hepatopatias do Hospital da Santa Casa de Misericórdia do Pará, no período de agosto de 2004 a dezembro de 2005.

4.1.2- Tipo de amostra:

Trata-se de uma amostra constituída por pacientes encaminhados de serviços de referência para HIV com sorologia positiva para o vírus da hepatite C.

4.1.3 - População de estudo:

Fizeram parte do estudo todos os pacientes portadores da co-infecção HIV-1/HCV atendidos no programa de hepatopatias do ambulatório do HSCMPA, entre agosto de 2004 a Dezembro de 2005, totalizando 40 indivíduos. Estes foram encaminhados, de forma espontânea, a partir de unidades de referência para HIV-1 (Casa Dia e URE-DIPE).

4.1.4 - Critérios de inclusão e exclusão:

4.1.4.1 - Critérios de inclusão

Pacientes acima de 18 anos, de ambos os sexos, portadores do HIV, confirmado sorologicamente (ELISA + Imunofluorescência indireta ou Western Blot), com anti-HCV positivo pelo teste ELISA e confirmado pelo RT-PCR.

4.1.4.2 - Critérios de Exclusão

Pacientes menores de 18 anos, positivos para o HBsAg e não concordância em participar da pesquisa ou em assinar o termo de consentimento livre e esclarecido, evasão ou impossibilidade no seguimento.

4.2 – MÉTODOS

4.2.1 - Procedimentos de avaliação clínica, epidemiológica e demográfica.

Os pacientes foram submetidos a anamnese com identificação, procedência, estado civil, nível de escolaridade, ocupação, questionamentos sobre possíveis fatores para aquisição da infecção pelo HCV, condições associadas como ingestão abusiva de álcool, *diabetes melitus*, hanseníase, insuficiência renal crônica, hipotireodismo, hipertireoidismo, hemofilia e uso de antiretrovirais. No exame físico avaliou-se presença ou não de sinais relacionados com doença hepática crônica além do índice de massa corpórea (Apêndice A). Ingestão de bebida alcoólica foi considerada 40g/dia para homem e 20g/dia para mulher por um período igual ou superior a cinco anos (Martin-Carbonero *et al*, 2004).

A hepatite crônica foi definida em pacientes sintomáticos ou assintomáticos, com persistência de lesão hepática de natureza inflamatória, podendo estar associada a níveis séricos elevados de aminotransferases por mais de seis meses.

Cirrose hepática foi definida baseada na presença de insuficiência hepática e ou hipertensão portal com ou sem exame histopatológico.

O índice de massa corpórea (IMC) foi determinado mediante a seguinte fórmula: peso corporal em Kg/altura². Os resultados obtidos classificaram os pacientes em: pacientes sem

alteração ($\text{IMC} \geq 25 \text{ Kg/m}^2$), com sobrepeso ($\text{IMC} > 25$ e $< 30 \text{ Kg/m}^2$) e obesos ($\text{IMC} \geq 30 \text{ Kg/m}^2$).

Considerou-se *diabetes mellitus* quando os valores de glicemia fossem $\geq 126\text{mg/dL}$, segundo o Consenso Brasileiro sobre diabetes (2003).

Foi considerado com dislipidemia, o paciente apresentando níveis de triglicerídeos acima de 150mg/dL e/ou de colesterol acima de 200mg/dL de acordo com as diretrizes Brasileiras sobre dislipidemias 2001 (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2001).

4.2.2 - Procedimentos laboratoriais.

Foram realizados exames hematológicos, testes bioquímicos de função hepática, exames de biologia molecular e exame histopatológico (biópsia hepática quando indicada), além de ultra-sonografia e endoscopia digestiva alta.

4.2.2.1- Exames hematológicos e bioquímicos

Foram realizados em todos os pacientes os seguintes exames: hemograma, atividade protrombínica, coagulograma, dosagem sérica de aminotransferases, gama glutamil transpeptidases (GGT), fosfatase alcalina, bilirrubinas, dosagem de albumina, glicemia, uréia, creatinina, alfafetoproteína, colesterol, triglicerídeos e glicemia, todos realizados no laboratório do HFSCMPA por auto-analisador.

4.2.2.2 – Testes laboratoriais para avaliação da infecção pelo HIV.

Carga viral para o HIV e níveis de linfócitos T CD4+ foram realizados no Laboratório Central do Estado do Pará (LACEN-PA), seguindo fluxograma de atendimento.

A determinação de carga viral plasmática do HIV seguiu a metodologia padrão da Rede Nacional de Carga Viral do Ministério da Saúde, que obedece a tecnologia de amplificação termoestável do RNA viral (Nuclisens/Nasba, Organon Teknica, Holanda), sendo considerado limite mínimo de detecção 80 cópias /mL.

A contagem de linfócitos T CD4+ em número absoluto de células/mm³ foi realizada utilizando citômetro de fluxo FACScan (*Becton Dickinson Immunocytometry Systems*, San Jose, California, USA), padrão da Rede Nacional de CD4 do Ministério da Saúde.

4.2.2.3 - Biópsia Hepática:

O procedimento de biópsia hepática foi realizado no HFSCMPA por profissionais do programa de hepatopatias crônicas deste hospital. O exame foi realizado nos pacientes que assinaram o termo de consentimento aceitando tal procedimento e que apresentavam níveis de plaquetas acima de 100.000/mm³, atividade de protrombina (AP) acima de 60% e sem sinais clínicos de descompensação hepática. A biópsia hepática foi realizada utilizando agulha de *Trucut*, dirigida com o auxílio de ultra-sonografia. O material colhido foi fixado em formol a 10%, não tamponado e encaminhado ao Serviço de Anatomia Patológica da UFPA, seguindo a rotina daquele Serviço para tecido hepático. Os espécimes foram incluídos em blocos de parafina, em cortes histológicos de 5µM de espessura e submetidos às colorações de Hematoxilina-Eosina (HE), Cromotrope Azul de Anilina (CAB), Reticulina de Gomori, Orceína de Shikata e Perls. Os pacientes que no momento da avaliação já tinham exame histopatológico, tiveram os espécimes reavaliados pelo mesmo profissional

do Serviço de Patologia. A avaliação histopatológica para o diagnóstico das hepatites crônicas com avaliação da atividade necro-inflamatória e estadiamento de fibrose foi feito segundo a classificação METAVIR. A classificação METAVIR avalia a atividade periportal e parenquimatosa e o estadiamento de fibrose, com graduação padronizada (Quadro 1). Para este estudo, o estadiamento de fibrose hepática foi estratificado por categoria, sendo leve ou ausente quando apresentavam F0 ou F1, fibrose moderada para F2 e fibrose severa para F3 e F4 (MARTIN-CARBONERO *et al*, 2004).

Atividade histológica	Estágio de fibrose
A0 = nenhum	F0 = ausência de fibrose
A1 = leve	F1 = fibrose periportal sem septos
A2 = moderada	F2 = fibrose periportal e raros septos
A3 = severa	F3 = = fibrose periportal e numerosos septos sem cirrose
	F4 = cirrose

Quadro 1. Classificação METAVIR,
BEDOSSA, POYNARD, 1996.

4.2.2.4 – Parâmetros clínicos, demográficos, bioquímicos e virológicos

Foram obtidas dentro de seis meses da realização da biópsia hepática, esta quando indicada. Os pacientes foram avaliados segundo dados de protocolo específico (Apêndice A).

4.2.2.5 – Exame de endoscopia digestiva alta e ultra-sonografia de abdome superior

Os exames de endoscopia digestiva alta (quando indicada) e ultra-sonografia foram realizados no HFSCMPA.

4.2.2.6 – Exames sorológicos e moleculares para o diagnóstico do HCV.

Testes imunológicos e moleculares (qualitativos e quantitativos) foram realizados no laboratório de Sorologia e Biologia Molecular da Seção de Hepatologia do Instituto Evandro Chagas. Amostras de sangue (10mL) foram coletadas e examinadas para os marcadores sorológicos das hepatites B e C e para a pesquisa de ácido nucléico (HCV-RNA). O sangue de cada paciente foi colhido em tubos a vácuo sem o anticoagulante. Após retração do coágulo em temperatura ambiente, foi centrifugado a 1500 G por 20 minutos. O soro foi dividido, em duas alíquotas. Uma foi utilizada para os testes imunológicos (anti-HCV, HBsAg) e a outra mantida sob refrigeração (-70 ° C), e somente foi descongelada no momento da realização dos testes moleculares. Para detecção do anti-HCV, foram utilizados kits do laboratório Ortho[®] (ORTHO[™] HCV 3.0 ELISA Test System), que consistem na pesquisa qualitativa deste anticorpo, que tem como fase sólida microplacas revestidas com antígenos recombinantes do vírus da hepatite C. Em todos os testes sorológicos foram obedecidas as recomendações do fabricante. Os resultados foram considerados indeterminados (zona cinza) quando a densidade óptica ficou 20% acima ou abaixo do valor de corte, para o imunoensaio enzimático (EIA) e imunoensaio enzimático de micropartículas (MEIA).

A pesquisa do HCV-RNA foi feita de modo qualitativo, utilizando *kits* comerciais do Laboratório Roche, registrados como AMPLICOR[®] HCV,v2.0 que utiliza a reação em cadeia mediada pela polimerase, precedida de uma transcrição reversa (RT-PCR) para amplificação e hibridização do RNA ou por meio de técnicas similares. O AMPLICOR HCV, versão 2.0, é baseado em quatro etapas principais: a preparação dos espécimes; a amplificação por RT-PCR das frações do RNA utilizando-se *primers* complementares específicos do HCV; a hibridização dos produtos amplificados através de sondas de oligonucleotídeos específicos; a determinação do produto da hibridização através de determinação colorimétrica.

A preparação do espécime tem por finalidade liberar o HCV viral através da centrifugação e lise do vírus. A amplificação do HCV-RNA com o AMPLICOR HCV

MONITOR™ Test é realizado simultaneamente com RNA padrão interno – *Internal Standard* (IS) que é incorporado a cada espécime testado. O IS é uma molécula RNA não infeccioso que contém *primers* idênticos a sítios do RNA e, uma única região que permite que a amplificação do IS seja distinguida da amplificação do HCV-RNA do espécime.

No processo de amplificação por RT-PCR do HCV-RNA utilizam-se como reagentes a Taq polymerase, a AmpErase® e deoxiuridina trifosfato que são adicionadas à mistura e, posteriormente, em um termociclador automático são executados ciclos específicos de amplificação. Após o processo de amplificação, sondas de oligonucleosídes específicas são utilizadas para o processo de hibridização. No processo de detecção é utilizado um conjugado de bases anti-DNP fosfatase alcalina e um substrato para-nitrofenilfosfato com conseqüente formação de cor. O AMPLICOR® - HCV, v2.0 utiliza primers KY78 e KY80, que delimita uma seqüência de 244 nucleotídeos da região altamente conservada não- codificadora 5'. O processo de amplificação necessita de uma etapa inicial de transcrição reversa do RNA-alvo, gerando um DNA complementar (cDNA).

A quantificação do HCV-RNA foi realizada por meio de kit diagnóstico AMPLICOR HCV MONITOR™ Test, versão 2.0, aferido conforme o padrão internacional para HCV RNA NAT ensaios da Organização Mundial de Saúde. Foram obedecidas as orientações preconizadas pelo fabricante. O limite mínimo de sensibilidade atribuído ao teste é de 600 UI/mL.

A pesquisa de genótipos do HCV foi realizada por meio de hibridização reversa (INNO-LIPA HCVII, *Immunogenetic*), que utiliza fitas de nitrocelulose onde são imobilizadas sondas de oligonucleotídeos da região 5' NC complementares a cada tipo/subtipo do HCV. Após a hibridização com produtos do PCR marcados com *primers* biotinilados, um conjugado de avidina terá a função de ligar-se ao híbrido biotinilado. O substrato então levará a formação de um produto colorido que irá precipitar-se na fita e revelar

o tipo viral presente na amostra, discriminados como tipos de 1 a 6 e subtipos, 1a, 1b, 2a-c, 3a-c, 5a e 6a.

4.2.3 - Aspectos éticos

O presente projeto, bem como os procedimentos adotados ao longo da investigação, foram submetidos e aprovados pela Comissão de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Universitário João de Barros Barreto no dia 24 de março de 2005, seguindo as normas do Conselho Nacional de Saúde que trata de pesquisa envolvendo seres humanos (Anexo A).

4.2.4 - Termo de Consentimento

Todos os pacientes foram esclarecidos acerca do conteúdo e objetivos desta investigação científica, estando de acordo com todos os procedimentos e implicações legais, assinando um termo de consentimento (Apêndice B).

5 - ANÁLISE DOS DADOS

A análise, organização e tabulação dos dados da pesquisa foram feitos com auxílio do programa EPI INFO (versão 6.2) e o programa Biostat 3.0 (AYRES *et al*, 2003). Foi realizada estatística descritiva usando mediana e erro padrão. Para avaliação de associação foi usado o Teste Exato de Fisher quando apropriado, e para avaliação de correlação foi usado o Coeficiente de Correlação de Spearman (rs) para os dados não paramétricos e Correlação linear de Pearson para dados paramétricos. Para todos os testes estatísticos, o nível de significância adotado foi de ≤ 0.05 (5%). Valores descritivos de p inferiores a este valor foram considerados significantes.

6 - RESULTADOS

No período de agosto de 2004 a dezembro de 2005, foram atendidos no Programa de hepatopatias crônicas do Hospital da Santa Casa de Misericórdia do Pará (HSCMPA), 40 pacientes co-infectados com HIV-1 e HCV sendo que 90% (36) foram confirmados com RT-PCR. Para este estudo foram selecionados os pacientes com RT-PCR positivo.

O tempo médio entre o diagnóstico de soropositividade para o HIV e HCV, e a primeira consulta em busca de tratamento para a hepatite C foi de 6,5 anos (ep=9 meses) e 3,4 anos (ep= 6meses), respectivamente. Dos 36 pacientes, 86% (31) estavam em uso de ARV em média há 3,2 anos (ep= 07 meses). Todos os pacientes já conheciam seu diagnóstico para o HIV, quando a positividade para o HCV foi detectada.

6.1 - DADOS DEMOGRÁFICOS E EPIDEMIOLÓGICOS

Na Tabela 1, estão apresentadas as características demográficas dos pacientes analisados, sendo que a média de idade foi de 42 anos, com idade mínima de 24 anos e a máxima 69 anos (ep= 1,4 anos). Os indivíduos do sexo masculino foram a maioria com 83,3% (n=30) dos casos. Trinta e três (92%) pacientes eram procedentes de Belém. Com relação ao estado civil, 72,52% (n=29) eram solteiros e 19,4% (07), casados. Quanto ao nível de escolaridade, foi observado que os níveis fundamental e médio concorreram com 38,89% e 52,78%, respectivamente.

Tabela 1. Dados demográficos dos pacientes co-infectados HIV/HCV atendidos no programa de hepatopatias do HSCMPA, no período de agosto de 2004 a dezembro de 2005.

	Frequência	N
Gênero M/F (%)	83,5/16,5	30/06
Idade em anos* (Media ±EP)	42 ± 1,5	36
Estado civil %		36
Solteiro	72,22	26
Casado	19,44	07
Viúvo	5,56	02
Divorciado	2,78	01
Escolaridade %		36
Ensino médio	52,78	19
Ensino fundamental	38,89	14
Ensino superior	8,33	03

Fonte: Protocolo de pesquisa
*ep= erro padrão

Ao investigarmos os possíveis fatores de risco para o HCV, uso de droga ilícita injetável, uso de cocaína intranasal, compartilhamento de seringa não descartável e de material pessoal, incluindo escovas de dente, lâminas de barbear, alicates de unha, foram os mais frequentes, presentes em mais de 38% dos casos (tabela 2). Dos pacientes que usavam droga ilícita injetável, 85,7% (12/14) tinham história também de cocaína intranasal. Entre os pacientes com história de transfusão sanguínea antes de 1993, (n=7/36), 42,8% (n=3/7) usavam também droga ilícita injetável.

Quando questionados sobre o uso de drogas ilícitas em geral, foi obtida resposta positiva em 52,78% dos casos.

Tabela 2. Fatores possíveis de transmissão do HCV em pacientes co-infectados HIV/HCV

	N	Frequência (%)
Uso de droga endovenosa ilícita	15	41,7
Cocaína intranasal	14	38,9
Compartilhamento de seringa	14	38,9
Compartilhamento de material pessoal	14	38,9
Tatuagem	09	25
Transfusão de sangue antes de 1993	07	19,4
Exposição ocupacional	02	5,6
<i>Piercing</i>	0	0
Acupuntura	0	0

Fonte: Protocolo de pesquisa.

Com relação à opção sexual, 61,1% (22) se declararam heterossexuais, 13,9% (5) HSH e 25% (9) bissexuais (Tabela 3).

Tabela 3. Opção sexual dos pacientes co-infectados HIV/HCV

	N	(%)
Heterossexual	22	61,1
HSH	05	13,9
Bissexual	09	25,0
Total	36	100

Fonte: Protocolo de pesquisa.

O uso raro ou o não uso do preservativo foi referido por 88,89% e 18,6% (6/32) dos pacientes tiveram contato com profissional do sexo. Quanto ao número de parceiros sexuais por ano, 54,4% (n=18) referiram entre dois e cinco parceiros por ano, 9,1% (n=3) entre seis e dez parceiros por ano e 9,1% (n=3) mais que dez parceiros por ano (Tabela 4). Um percentual de 56,3% (n=18) dos pacientes referiu nunca ter tido contato com profissional do sexo.

Tabela 4. Fatores de risco para infecção pelos vírus HIV/HCV antes do diagnóstico da infecção HIV

Fator de risco	(%)	N	Total
Uso raro ou não uso de preservativo	94,3	33	35
Contato sexual com profissional do sexo	18,6	06	32
Contato sexual com parceiro anti-HIV+	45,2	14	31
Contato sexual com usuário de droga ilícita	43,75	14	32
Doença sexualmente transmissível	47,22	17	35
Contato sexual com parceiro anti-HCV positivo	22,2	06	27
Contato sexual com parceiro co-infectado anti-HCV e anti HIV positivo	6,9	02	29
Número de parceiros sexuais/ano:			
Um /ano	24,2	08	33
Dois a cinco/ano	54,4	18	33
Seis a dez /ano	9,1	03	33
Acima de dez parceiros /ano	9,1	03	33

Fonte: Protocolo de pesquisa.

Com relação aos possíveis fatores de risco agravantes para a progressão da doença hepática, o etilismo e uso de TARV foram encontrados acima de 70% (tabela 5).

Tabela 5. Possíveis fatores de risco agravantes para a doença hepática dos pacientes co-infectados HIV/HCV

	Frequência (%)	N
ETILISMO	77,8	28
IMC ^a ≥ 25	16,6	06
DIABETES	5,6	02
TARV ^b	86,1	31
DISLIPIDEMIA	38	14

Fonte: Protocolo de pesquisa.

^aíndice de massa corpórea

^bTerapia anti-retroviral

6.2 - CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DOS PACIENTES CO-INFECTADOS HIV/HCV

Astenia (47,2%) e emagrecimento (41,7%) foram os sintomas mais referidos pelos pacientes, seguidos de diarreia (36,1%), anorexia (33,5%), sensação de plenitude gástrica (30%). Entre os sinais clínicos, destacaram-se icterícia (16,7%), colúria (2,8%) hepatomegalia (11,1%), esplenomegalia (2,8%) e eritema palmar (7,5%). Ascite e ginecomastia não foram observados em nenhum paciente deste estudo (Tabela 6). Durante o seguimento dos pacientes ocorreu um óbito por doença relacionada ao fígado.

Tabela 6. Sintomas e sinais clínicos avaliados em pacientes co-infectado HIV/HCV

Sinais e sintomas	N	%
Astenia	17	47,2
Emagrecimento	15	41,7
Diarreia	13	36,1
Anorexia	12	33,5
Plenitude gástrica	12	30,0
Icterícia	06	16,7
colúria	01	2,8
Hepatomegalia	04	11,1
Eritema palmar	03	7,5
Esplenomegalia	01	2,8
Ginecomastia	0	0
Ascite	0	0

Fonte: Protocolo de pesquisa.

6.3 - PADRÕES ULTRA-SONOGRÁFICOS E DE ENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA

A ultra-sonografia de abdome superior foi realizada em 90% (n=32) dos pacientes, apresentando resultado dentro da normalidade em 68,8% (n=22). Nenhum dos pacientes submetidos a exame de ultra-sonografia apresentou dilatação de veia porta ou de veia

esplenica. O exame de endoscopia digestiva alta foi realizado em 36,11% dos pacientes (n=13), sendo que 77% (n=10) com resultado normal e 15% (n=02) com varizes de esôfago (Tabela 7). Esteatose e textura heterogênea do fígado foram observadas em 18,75% (n=6) e 6,26% (n=02), respectivamente.

Tabela 7. Alterações reveladas pela ultra-sonografia de abdome superior e endoscopia digestiva alta em pacientes co-infectado HIV/HCV

Ultra-sonografia	Frequência (%)	N
Normal	68,32	22 /32
Esteatose	18,75	06/32
Hepatomegalia	9,38	03/32
Esplenomegalia	3,13	01/32
Fígado heterogêneo	6,26	02/32
Fígado reduzido	3,13	01/32
Dilatação de veia porta	0	0/32
Ascite	0	0/32
Nódulo hepático	3,13	1/32
Endoscopia digestiva alta		
Normal	71	10/13
Varizes de esôfago	15	02/13

Fonte: Protocolo de pesquisa.

6.4 - CARACTERÍSTICAS LABORATORIAIS

6.4.1 - Testes bioquímicos hepáticos e exame hematológico

Os resultados dos exames hematológicos não evidenciaram anormalidades na contagem de leucócitos totais, hemoglobina e plaquetas. Quanto aos testes bioquímicos hepáticos, a percentagem de pacientes que apresentaram níveis de ALT e AST 1,5 vez acima

do limite superior da normalidade foi de 60% e 57%, respectivamente. Com mediana de 68 UI/L para ALT (níveis mínimo e máximo de 10 UI/L e 324 UI/L respectivamente), e para AST mediana de 61 UI/L (níveis mínimo e máximo de 9UI/L e 249 UI/L, respectivamente).

A mediana dos resultados de exames como dosagem de albumina sérica, bilirrubinas, atividade protrombínica, apresentavam-se dentro do limite da normalidade (Tabela 8).

Tabela 8. Parâmetros hematológicos e testes bioquímicos de função hepática de pacientes co-infetado HIV/HCV

	Mediana	Erro Padrão	VR*
Hemoglobina	13,9	0,29	13-16g%
Leucócitos	5.3	0,26	6.000-8.000/mm ³
Contagem de plaquetas	204.000	15183,16	200.000-400.000/mm ³
Aspartatoaminotransferase (AST)	61	9,35	até 39 UI/L
Alanina aminotransferase (ALT)	68	10,89	até 36 UI/L
Fosfatase alcalina	110,000	8,406	até 300UI/L
Gamaglutamiltrnaspeptidade (GTT)	86	18.789	até 50U/L
Albumina sérica	3.8	0,104	3,5- 4,9 g/dl
Atividade protrombínica	91	1,921	>70
Bilirrubina total	1,32	0,118	0,4-1,4mg/dl
Creatinina	0,9	0,111	0,3-1,3mg/dl
Glicemia	90	7,530	100mg%
Colesterol total	150	43	200mg/dl
Triglicerídeos	152	18,2	150mg/dl

Fonte: Protocolo de pesquisa.

VR* valor de referência

6.4.2 - Dosagens séricas de linfócitos T CD4+ e carga viral plasmática do HIV

Dentre os resultados diretamente relacionados à infecção pelo HIV, foi observada mediana de contagem de linfócitos T CD4+ de 327 células/mm³, (ep= 31,73 células/mm³), sendo que vinte e nove pacientes (83%) apresentaram contagem de linfócitos T CD4+ maior que 200 células/mm³, e onze (31%) apresentavam mais de 400 células/mm³. Apenas seis

(17%) pacientes apresentaram contagem de linfócitos T CD4+ abaixo de 200 células/mm³ (Tabela 9).

Tabela 9. Contagem de linfócitos T CD4 de pacientes co-infectado HIV/HCV

Contagem de linfócitos T CD4+ (células/mm ³)	N	%
< 200	06	17
201-300	09	26
301-400	09	26
>400	11	31
Total	35	100

Fonte: Protocolo de pesquisa.

Com relação à carga viral plasmática do HIV, a mediana em log₁₀ HIV-RNA cópias/mL foi de 2,53 (ep= 0,34), com valor mínimo e máximo encontrado, variando de não detectável a 6,05 log₁₀ HIV-RNA cópias/ml, respectivamente. Dezoito pacientes (45%) apresentaram carga viral para o HIV abaixo de 1,9 log₁₀ HIV-RNA cópias/mL, considerado indetectável pelo método utilizado no teste (Figura 14).

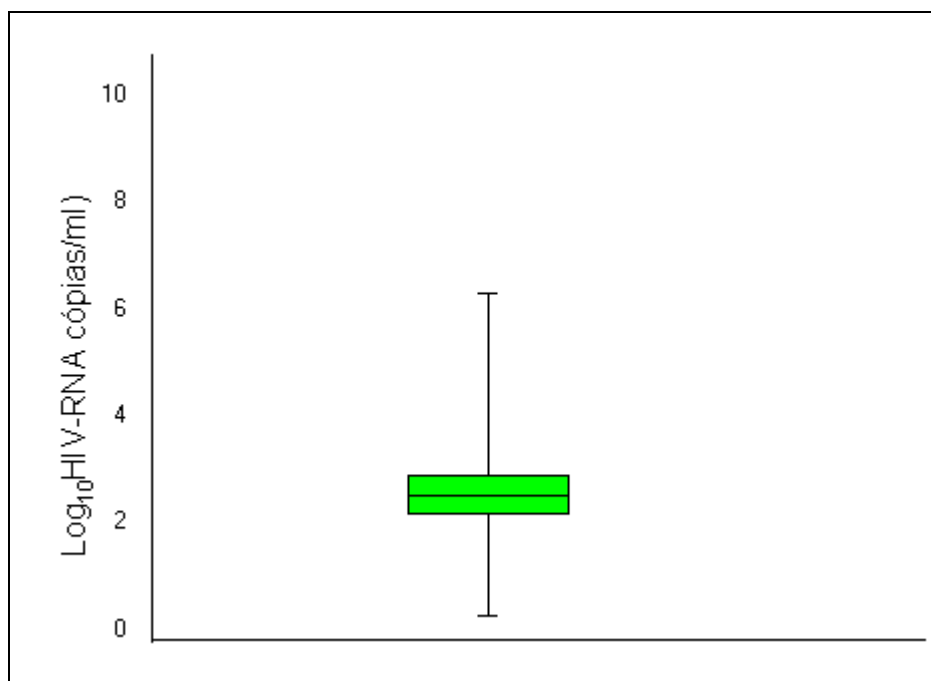


Figura 14 - Carga viral do HIV (mediana de 2,53 [ep= 0,34])

Fonte: Protocolo de pesquisa.

6.5 - GENOTIPAGEM E RT-PCR QUALITATIVO E QUANTITATIVO PARA HCV

Um percentual de 90% (n=36/40) dos pacientes que foram submetidos ao exame de RT-PCR confirmou a positividade do exame sorológico para o HCV. O RT-PCR quantitativo foi realizado em 83,3% (n=30/36). A mediana da carga viral do HCV (HCV-RNA) foi de 5,9 \log_{10} UI/mL com $ep = 0,16 \log_{10}$ UI/ml (Figura 15), com valores mínimo e máximo variando de 2,94 a 6,82 \log_{10} UI/mL, respectivamente. Um percentual de 53,3% (16/30) apresentou HCV-RNA acima de 5,90 \log_{10} UI/mL.

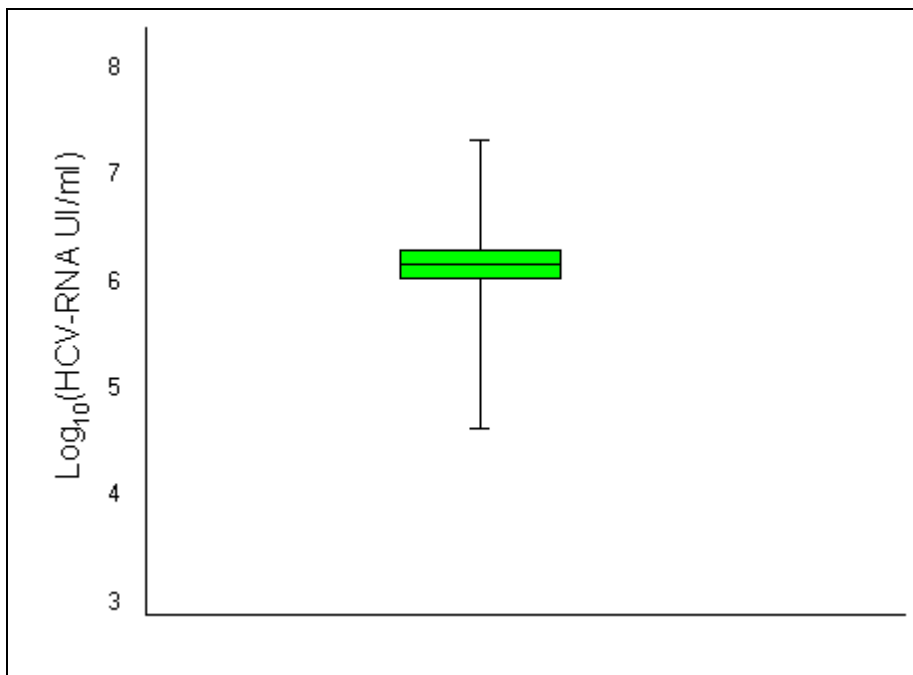


Figura 15 - Carga viral do VHC. (mediana de 5,90 [ep = 0,16])
Fonte: Protocolo de pesquisa.

Foi possível a realização de genotipagem do HCV em 33 dos 36 pacientes com RT-PCR positivos, ou seja, em 91,67%. Em 58,82% dos pacientes, o genótipo 1 foi detectado, seguido do genótipo 3 (35,2%) e do genótipo 2 (2,94%) (Tabela 10).

Tabela 10. Genotipagem do HCV de 34 pacientes co-infectados HIV/HCV .

Genotipagem	Frequência (%)	N
1a	35,29	12
1b	17,65	06
1a /1b	5,88	02
2b	2,94	01
3a	35,29	12
Indeterminado	2,94	01
Total	100	34

Fonte: Protocolo de pesquisa.

6.6 - RESULTADOS DE HISTOPATOLÓGICOS DE BIÓPSIA HEPÁTICA

Dos 36 pacientes atendidos, 78% (n=28) foram submetidos à biópsia hepática para a realização de exame histopatológico considerando o grau de fibrose, dos quais 43% (n=12) apresentaram fibrose ausente ou leve (F0, F1) e 57% (n=16) apresentaram fibrose de grau moderada a severa (F2, F3, F4) (tabela 11 e figura 16). Com relação à atividade inflamatória (A), 57% (n=16) apresentaram A1, 25% (n=07) A2 e 7% (n=02) para A3. (Tabela 11).

Tabela 11. Alterações histopatológicas segundo classificação METAVIR de pacientes co-infectados HIV/HCV .

Alteração Histopatológica	Grau					Total
	0	1	2	3	4	
Fibrose (F)	03 (11%)	09 (32,%)	07 (25,%)	04 (14%)	05 (18%)	28(100%)
Atividade inflamatória (A)	03 (11%)	16 (57%)	7 (25%)	02 (7,%)	NA*	28 (100%)

Fonte: Protocolo de pesquisa.

*NA não se aplica

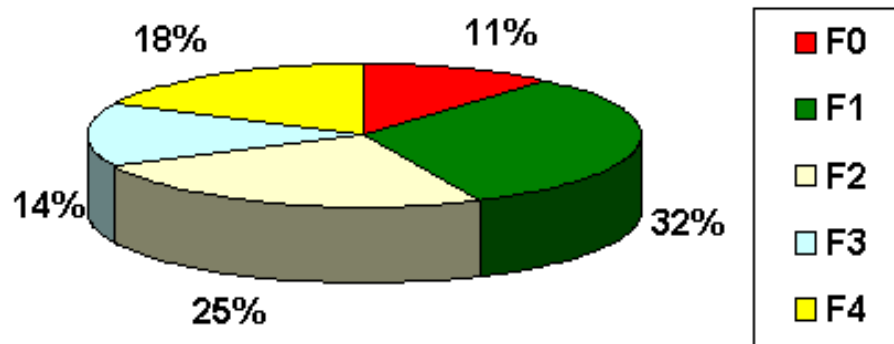


Figura 16 - Alterações estruturais em 28 pacientes co-infectados HIV/HCV

6.7 – ASSOCIAÇÕES

6.7.1 - Associação entre níveis de linfócitos T CD4+ com fibrose hepática

A associação entre níveis de linfócitos T CD4 e fibrose hepática (METAVIR), foi verificada através do coeficiente de correlação de Spearman, não tendo sido observado associação (figura 17).

$r_s = 0,34$, $p = 0,07$ (Figura 17).

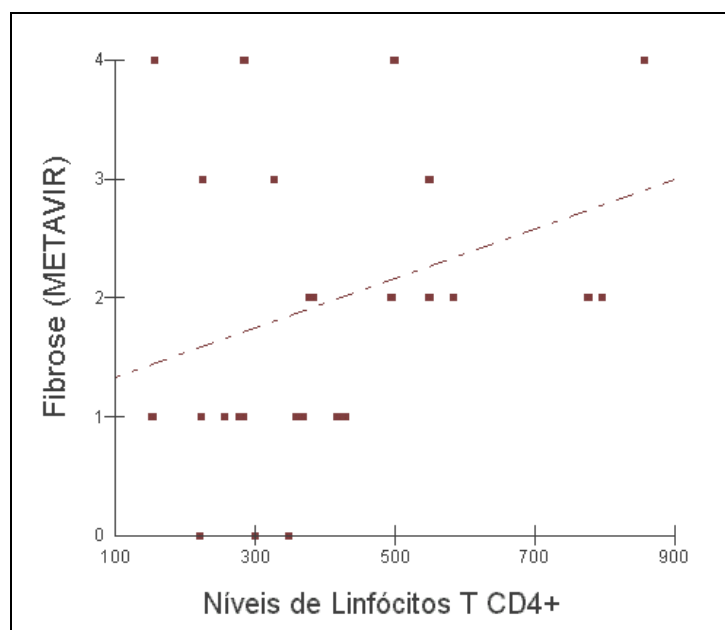


Figura 17 - Associação entre níveis de linfócitos T CD4+ e fibrose hepática pela classificação (METAVIR).

$r_s = 0,34$, $p = 0,07$

6.7.2 - Associação entre níveis de linfócitos T CD4+ e atividade inflamatória.

A associação entre os níveis de linfócitos T CD4+ e atividade inflamatória (METAVIR) foi verificada através da correlação linear de Pearson. Nesta, o coeficiente de Pearson (r) foi de 0,282 e o $p=0,14$, não havendo, portanto, associação entre as variáveis em questão (Figura 18).

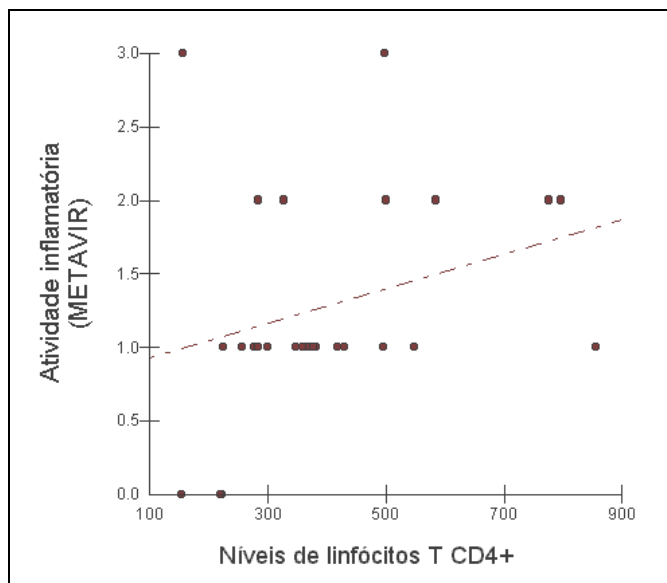


Figura 18 - Associação entre níveis de Linfócitos T CD4+ e atividade inflamatória (METAVIR)

$R=0,28$, IC 95% = -0,10 a 0,59, IC 99% = -0,22 a 0,67, $p=0,28$

6.7.3 - Associação entre níveis de linfócitos T CD4+ e níveis séricos de ALT e AST.

Para avaliar a associação entre níveis de linfócitos T CD4+ com os níveis de ALT e AST, foi usado o Teste Exato de Fisher tendo sido verificada associação para ambos, $p=0,0009$ e $p=0,0002$, respectivamente (Figura 19 e 20)

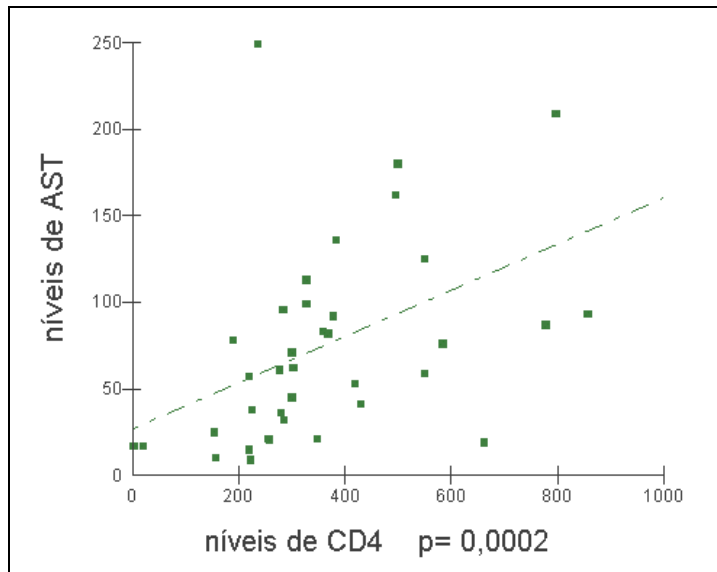


Figura 19 - Associação entre níveis de Linfócitos T CD4+ e níveis de AST.

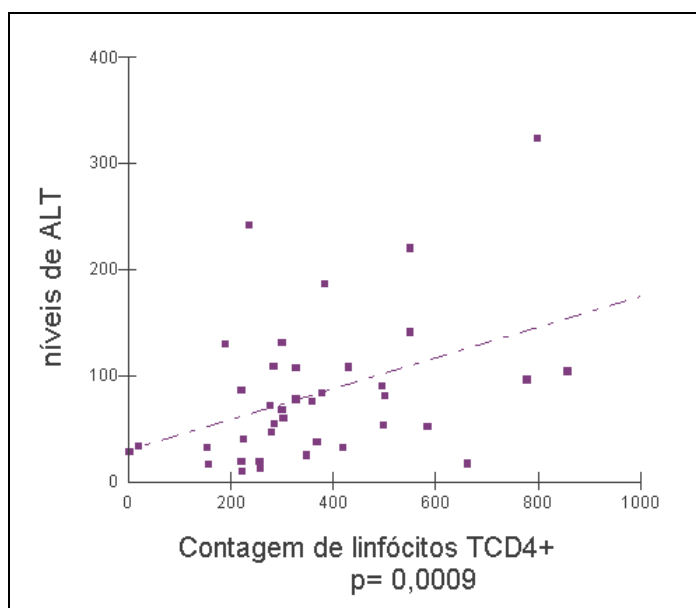


Figura 20 - Associação entre níveis de Linfócitos T CD4+ e níveis de ALT

6.7.4 - Associação entre níveis de linfócitos T CD4+ e uso de TARV.

Para a avaliação de associação entre níveis de linfócitos T CD4+ e uso de ARV, foi usado o Teste Exato de Fisher, não tendo sido demonstrado resultado com significância estatística ($p=0,721$).

6.7.5 - Associação entre níveis de linfócitos T CD4+ e níveis de HCV-RNA

A avaliação de correlação entre níveis de linfócitos T CD4+ e HCV-RNA pelo Coeficiente de Correlação de Spearman não mostrou associação ($p=0,43$ $rs=0,1522$).

6.7.6 - Associação entre níveis de HCV-RNA dos pacientes co-infectados (HIV-1/HCV) e genótipo do HCV

Foi observada associação entre genótipo 1 e carga viral do HCV $\geq 6\log_{10}$ HCV-RNA UI/mL ($p=0,0039$) usando o método do Qui-quadrado (Figura 21).

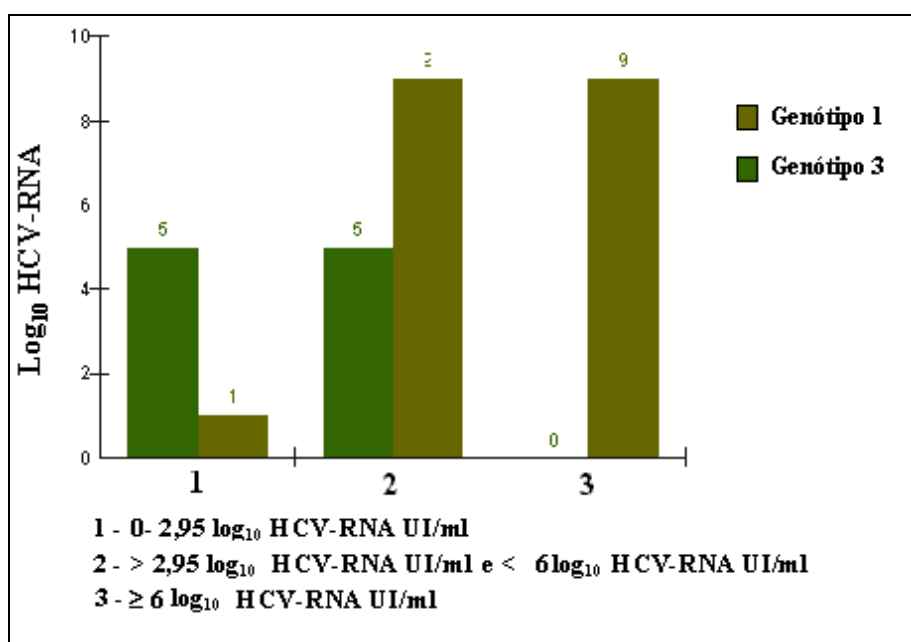


Figura 21 - Associação entre carga viral e genótipo do HCV ($p=0,0039$)

6.7.7 - Associação do genótipo com grau de fibrose hepática

Na avaliação entre genótipo do HCV e estágio de fibrose não foi encontrado associação pelo Teste exato de Fisher ($p=0,56$).

6.7.8 - Outras associações avaliadas

A associação entre nível sérico de ALT e AST com o uso da TARV foi avaliada através do Teste Exato de Fisher. Na avaliação entre nível de ALT e uso de TARV não se

observou associação ($p= 0,60$) o mesmo ocorrendo entre níveis de AST e uso de TARV ($p=0,65$).

Avaliação da associação entre ingestão de bebida alcoólica com fibrose hepática e atividade inflamatória (METAVIR) usando o Teste Exato de Fisher, não foi encontrado associação ($p = 0,59$).

Foi observada uma associação positiva entre as cargas virais do VHC e do HIV pelo Coeficiente de Correlação de Spearman ($p= 0,0124$, e $t=2.6780$ $r_s= 0,4581$) (Figura 22).

Não foi encontrada associação entre HCV-RNA e fibrose hepática (METAVIR) usando o Teste Exato de Fisher ($p= 0,5$)

As associações avaliadas estão sumarizadas em quadro (anexo B).

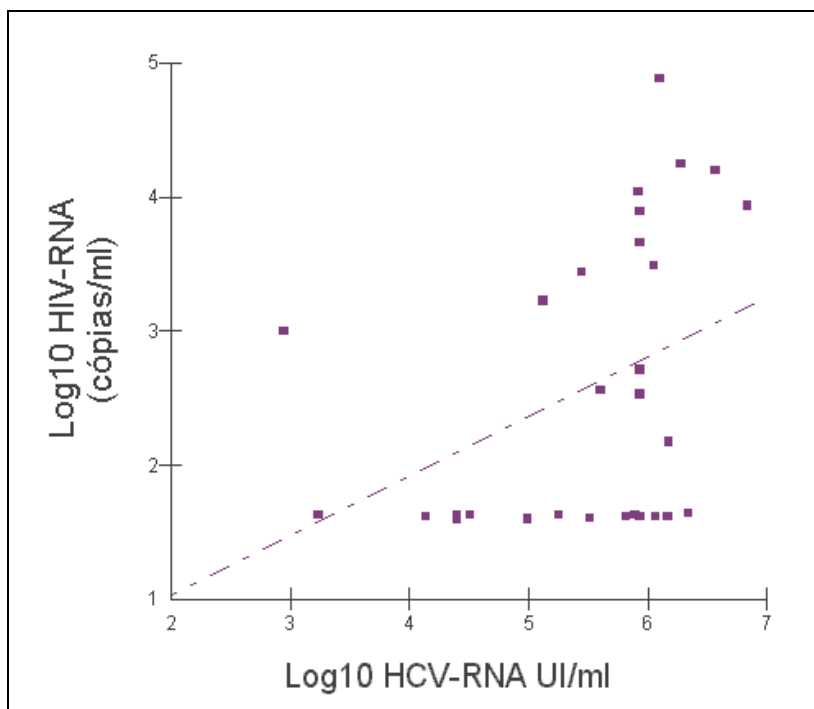


Figura 22 - Associação entre carga viral do HIV e do HCV ($p= 0,0124$) e $t=2.6780$ $r_s= 0,4581$)

Não foi encontrada associação entre níveis de linfócitos T CD4+ com genótipo HCV usando o teste do Qui-Quadrado partição $p=0,2$.

7 - DISCUSSÃO

No período pós HAART, os pacientes com infecção pelo HIV-1 tiveram sua sobrevida aumentada e a doença causada pelo HCV emergiu como doença oportunista, aumentando a morbidade e mortalidade por doenças relacionadas ao fígado nos portadores do HIV. De fato, é sabido que a evolução clínica para cirrose em pacientes co-infectados HIV/HCV é mais rápida, inclusive com evolução precoce para o carcinoma hepatocelular (BONANCINI *et al.* 2000).

Neste trabalho, foram descritas as características clínico-epidemiológicas e laboratoriais de 36 pacientes co-infectados HIV-HCV, acompanhados no serviço de fígado do HSCMPA.

A população de estudo foi predominantemente masculina (83,5%), adultos jovens, solteiros, com escolaridade de nível fundamental a médio.

Em estudo conduzido por Martin-Carbonero *et al.* (2004), foi sugerido que a co-infecção provavelmente reflete a forma de infecção do HCV mais freqüente nos países desenvolvidos, que é o uso de drogas injetáveis, predominando na população masculina (83% dos pacientes co-infectados), o que não pode ser extrapolado para a nossa casuística onde 41,7% revelaram usar drogas endovenosas. Outra explicação para a predominância do sexo masculino é que a hepatite C crônica tem evolução mais desfavorável em homens, especialmente quando associada a ingestão de álcool (POYNARD *et al.* 1997).

É importante ressaltar ainda que a infecção pelo HIV no estado do Para é mais frequente em indivíduos do sexo masculino.

A média de idade encontrada foi de 42 anos, com idade mínima de 24 anos e a máxima 69. A taxa de incidência de Aids por 100 mil homens segundo a faixa etária foi de 50 a 56% entre 30 a 39 anos de idade em 2004, sendo menores estes percentuais nos extremos da vida (Boletim Epidemiológico, 2005). Para mulheres, em 2004 foi encontrada taxa de

incidência de 30,7% por 100 mil mulheres na faixa etária entre 35 e 39 anos. Portanto a faixa etária encontrada no presente estudo foi concordante com as publicadas pelo Ministério da Saúde. Nos Estados Unidos foi encontrado maior prevalência de infecção pelo HCV entre pessoas com idade entre 40 a 49 anos (NIH, 2002).

Com relação ao nível de escolaridade, o perfil dos pacientes com infecção pelo HIV-1 no Brasil reflete o processo de pauperização da epidemia. Este fato tende a agravar ainda mais a situação da Aids no país, pois quanto menor o nível de escolaridade, menor a adesão ao tratamento ARV e maior a morbidade e mortalidade relacionada ao HIV-1 (BRASIL, 2004c). Evidências demonstram que pessoas menos escolarizadas e usuários de drogas injetáveis têm tendência a menor sobrevida após o início da terapia anti-retroviral do que os demais infectados (BRASIL, 2004b).

Em um estudo de coorte com 231 pacientes co-infectados HIV-1/HCV, foi observado que usuário de droga injetável e contagem de linfócitos T CD4+ abaixo de 200 células/mm³ eram fortes preditores de progressão da doença hepática e morte neste grupo de pacientes (STUVER, et al., 2005).

O percentual de indivíduos heterossexuais (61,1%) foi maior quando comparado com os bissexuais e HSH. Percentuais semelhantes foram observados em estudo epidemiológico regional conduzido por Monteiro *et al.*, (2004). No Brasil, com relação à infecção HIV-1, a proporção de casos de Aids em adultos de acordo com a opção sexual e categoria de exposição, no período de 1985 a 2005, aumentou entre os heterossexuais e reduziu entre os HSH (BRASIL, 2005a). O fato da prevalência entre heterossexuais ter aumentado pode ser explicado, em parte, pela bissexualidade não declarada ou pelo aumento dos casos em mulheres (BRASIL, 2004c).

A transmissão do HCV pela via sexual entre heterossexuais é incomum. Esse tipo de transmissão é mais provável, no entanto, quando o indivíduo transmissor está co-infectado

com o HIV-1 (SULKOWSKI, 2003). De fato, embora a eficiência da transmissão sexual do HCV seja baixa, práticas sexuais específicas podem favorecer uma maior chance de exposição para o HCV entre pessoas infectadas pelo HIV (SORIANO, 2004a). Nunez (2006) sugeriu que a transmissão sexual do HCV entre HSH é devida à trauma de mucosa anal conseqüente a práticas sexuais agressivas, ou em concomitância com doenças sexualmente transmissíveis como sífilis, herpes genital ou linfgranuloma venéreo. O risco de transmissão sexual do HCV depende provavelmente do número de parceiros sexuais e da forma em que é realizada a prática sexual.

Considerando possíveis fatores de transmissão do HCV, foi observado neste estudo UDI, uso de cocaína intranasal, compartilhamento de seringas, compartilhamento de material pessoal, tatuagem, história de transfusão de sangue ou hemoderivados antes de 1993. A transmissão do HIV se faz principalmente por contato sexual, enquanto que para o HCV é notório que a exposição ao sangue por transfusão ou via percutânea sejam os mais importantes mecanismos de transmissão (ALTER, 1999). Em estudo conduzido por Greub *et al.* (2000), foi encontrada forte associação entre soropositividade para o HCV e uso de droga injetável quando avaliado por regressão logística multivariada (*odds ratio* de 45.4). Devido ao rastreamento de doadores de sangue e produtos destes em bancos de sangue, a transmissão do HCV foi reduzida drasticamente a partir de 1993. A partir de então, a exposição percutânea, como o uso de droga ilícita injetável, passou a ser o principal meio de transmissão do HCV (EASL, 1999; MENDES-CORREA, 2001; MILLER, *et al.*, 2004). Neste estudo, 85,7% dos pacientes que usavam droga ilícita injetável, usavam também cocaína intranasal. Segundo Alter (1999), parece ser incomum a transmissão do HCV através do uso de cocaína intranasal na ausência de uso de droga ilícita injetável.

Dos pacientes com história de transfusão sanguínea antes de 1993, 42,8% usavam também droga ilícita injetável, ambos fatores de risco importantes para a transmissão do HCV

(NIH, 2002). Assim, ficou evidente que entre os pacientes estudados, houve somatória de fatores de risco para transmissão do HIV e HCV.

Em estudo sobre fatores de risco para a infecção pelo HCV em pacientes portadores do HIV, foram encontrados resultados significantes em análise univariada com tatuagem, história prévia de cirurgia, acupuntura, contato sexual com usuário de droga e contato com profissional do sexo. A atividade sexual, quando submetida a análise multivariada, não se mostrou como risco diferenciado (MONTEIRO, 2004).

Em outro estudo, realizado no Brasil, avaliando fatores de risco entre pacientes co-infectados HIV/HCV, foi encontrado como principal fator o UDI, seguido de relação sexual com parceiro infectado com o HIV-1 (MENDES-CORRÊA, 2001). Neste trabalho, 45% dos pacientes tinham história conhecida de relação sexual com parceiro infectado com HIV-1. Porém, como existia concomitância de UDI em metade destes casos, não foi possível afirmar que a prática *per se* seja o fator de transmissão para a hepatite C. Entretanto, uso raro ou o não uso de preservativo em quase a totalidade dos casos, história de outras doenças sexualmente transmissíveis, contato sexual com profissional do sexo, demonstra que este grupo de pacientes praticam sexo não seguro, o que poderia justificar uma possível transmissão sexual do HCV. Um estudo de coorte conduzido na Suíça em 2000 demonstrou que o comportamento sexual não seguro entre HSH está associado com aquisição do HCV (RAUCH *et al*, 2005).

Com relação aos possíveis fatores de risco agravantes para a progressão da doença hepática, o uso de TARV (86,1%) e o etilismo (77,8%) foram os mais frequentes. De fato, o álcool é um importante co-fator na progressão da doença hepática para a cirrose e hepatocarcinoma, sendo necessário para isso, o consumo diário de 20g e 30g de álcool/dia para mulheres e homens, respectivamente (POYNARD, 1997; NIH 2002).

Independente da via de metabolização no fígado, o etanol é oxidado em aldeído acético e, posteriormente, em acetato. Durante a conversão deste último, ocorre perda de hidrogênio. O excesso deste altera a homeostase, interferindo no ciclo do ácido cítrico, pois os íons hidrogênios passam a serem utilizados na produção de energia, não havendo mais utilização de ácido graxo para este fim. O ácido graxo não utilizado fica livre e se acumula no fígado, levando a esteatose e lipogênese aumentadas (MINCIS, 2001).

Em estudo de coorte com média de seguimento de 13 anos, envolvendo 122 co-infectados HIV/HCV, o fator ingestão de bebida alcoólica foi um fator independente de risco para a progressão da doença hepática para a cirrose nos dois grupos, de co-infectados e de mono-infectados com o HCV (BENHAMOU, 1999). Não só o consumo de álcool acima de 50g/dia foi fator preditivo de fibrose hepática severa, mas também, no caso de pacientes co-infectados HIV/HCV, a idade acima de 30 anos e a contagem de linfócitos T CD4+ menor que 500 células/mm³ aparecem como fatores preditivos de doença hepática progressiva (MARTIM-CARBONERO *et al*, 2004)

A boa adesão a TARV leva a um aumento dos linfócitos T CD4+, o que é essencial na modulação da agressão dirigida contra as células hepáticas infectadas pelo HCV, podendo agravar o processo de fibrose. Entretanto, o impacto da TARV com aumento dos linfócitos T CD4+ é relevante para o decréscimo da carga viral do HCV (ZILBERBERG *et al*. 1998a).

Na história natural da infecção pelo HCV, a evolução para cirrose ocorre entre 28 e 32 anos dependendo de co-fatores; alguns nunca apresentarão esta evolução (POYNARD, 1997; NIH 2002). No paciente co-infectado pelo HIV-1, esse período cai para 10 a 15 anos, e já tendo sido descrito três casos em pacientes hemofílicos HIV/HCV com evolução para a cirrose em três anos (SORIANO *et al*, 2002).

Neste estudo, os sintomas e sinais clínicos relacionados à doença hepática, assim como os resultados dos exames de testes bioquímicos hepáticos, hematológicos, de ultra-

sonografia e de endoscopia digestiva alta não sugeriram doença hepática em estágio final na maioria dos casos. Isso talvez decorra do bom estado imunológico em que se encontrava a maioria dos pacientes. As manifestações clínicas referentes à doença hepática foram semelhantes às encontradas no paciente mono-infectado com o HCV (MELLO-BRANDÃO, 2000; MENDONÇA, 2000), sendo mais predispostos a desenvolver insuficiência hepática quando a contagem de linfócitos T CD4+ está abaixo de 100 células/mm³ (EYSTER *et al.*, 1993).

O curso clínico da hepatite C em pacientes com infecção pelo HIV-1 pode ser determinado pela imunossupressão ocasionada por este último, sendo a rápida progressão da doença hepática descrita, particularmente, em pacientes com níveis de linfócitos T CD4+ abaixo de 100/mm³ (GREUB, *et al.* 2000; WASMUTH, 2005). Não está claro porque alguns pacientes co-infectados HIV/HCV têm evoluções clínicas diferentes (EYSTER *et al.* 1993)

Benhamou, Bouchet e Di Martino (1999) observaram que o nível de linfócito T CD4+ abaixo de 200 células/mm³ está associado como fator independente à fibrose hepática acelerada. Com a reconstituição dos níveis de linfócitos T CD4+, tem sido relatado tanto o clareamento do HCV quanto óbito de pacientes por doença hepática (ZILBERBERG *et al.*, 1998b). Em pacientes hemofílicos em que a carga viral do HCV é mais elevada, é relatada maior descompensação hepática no co-infectado que o mono-infectado (CRIBIER, *et al.* 1995).

De um modo geral, os resultados de dados bioquímicos foram normais. Sabe-se que o paciente com doença hepática em estágio final apresenta alterações como pancitopenia, a qual sugere hiperesplenismo secundário a esplenomegalia, que por sua vez resulta de hipertensão portal secundária à distorção da arquitetura hepática por nódulos cirróticos (STRAUSS, 2001). Os nódulos cirróticos surgem em consequência do aumento do colágeno no espaço de Disse, produzido principalmente por ativação das células estreladas de Ito aí localizadas

(FRIEDMAN, 2000), e estimuladas quando existe inflamação local como ocorre na infecção pelo HCV. As células de Ito são ativadas pelas células de Kupffer e leucócitos circulantes através da secreção de TGF- α e TGF- β por estas células (MAHER, 2001). Um simples hemograma, portanto, pode fornecer importantes informações sobre o paciente com insuficiência hepática crônica.

Durante muito tempo se acreditou que aminotransferases com níveis normais significava que não havia agressão hepática em decorrência da infecção pelo vírus de hepatite (BRANDÃO, 2001). Entretanto, foi mostrado mais recentemente percentual não negligenciável de doença hepática progressiva, mesmo diante de níveis normais de aminotransferases (MARCELLIN, 1999). A ALT é encontrada, em maior concentração, no fígado e praticamente todas as doenças hepáticas elevam os seus níveis como agressões virais, tóxicas ou medicamentosas (BITTENCOURT, 2001). A dosagem de ALT não é, portanto, marcador confiável de atividade histológica ou de gravidade em pacientes com hepatite crônica (BRANDÃO, 2001; NIH 2002). Vale ressaltar que a deficiência de piridoxina devida a ingestão de bebida alcoólica, por exemplo, pode contribuir para a redução dos níveis de aminotransferases, já que esta vitamina é necessária para a sua síntese (BRANDÃO, 2001).

Além disso, a infecção pelo HIV-1 e condições associadas a ele pode, *per si*, levar a alterações de ALT/AST (DUARTE, 2001).

Níveis de ALT e AST elevados são comumente observados em indivíduos co-infectados HIV/HCV, podendo estar relacionado com o aumento de destruição de hepatócitos infectados pelo HCV, que acompanha a restauração imune (SULKOWSKI *et al.*, 2002). Em estudo longitudinal realizado com 23 pacientes co-infectados HIV/HCV, um ano após o início do esquema com ARV, não foi observada alteração significativa nos níveis de ALT (CAUDAI *et al.*, 2005). Em nosso estudo, 30% dos pacientes apresentaram ALT com níveis dentro da normalidade. A associação entre níveis de ALT e uso de TARV, talvez não tenha

sido encontrada neste estudo em decorrência de um número pequeno de pacientes (15%) que não se encontrava em esquema ARV. Para melhor abordar esta questão, um estudo de caso controle poderia ser mais adequado.

Pacientes co-infectados HIV/HCV podem ter outros fatores de risco para a elevação das aminotransferases como o consumo de álcool, consumo de drogas e síndrome metabólica, além da cocaína que pode estar relacionada inclusive com hepatite fulminante (VALLET-PICHARD, 2006).

A TARV pode contribuir para alterações metabólicas devido indução a anormalidades mitocondriais, traduzidas por dislipidemia, resistência à insulina, diabetes e acidose láctica, podendo levar a dano hepático com elevação de aminotransferases, esteatose, fibrose e cirrose (BRAITSTEIN *et al* , 2004).

Embora o uso dos ARV mais frequentemente esteja relacionado com elevações assintomáticas de aminotransferases, a toxicidade hepática devida a essas drogas pode determinar maior morbidade e mortalidade, sendo descrito inclusive hepatite aguda fatal, mais importante entre pacientes com hepatite B e/ou C associadas (NÚÑEZ, 2006). A somatória desses fatores (uso de TARV, ingestão de bebida alcoólica ou outros fatores associados), pode ter influência na progressão da doença hepática.

Os achados sobre níveis de linfócitos T CD4+ neste estudo mostraram que a maioria (57%) dos pacientes tinha mais de 300 células/mm³, com carga viral do HIV com mediana de 2,53 log₁₀ HIV-RNA cópias/ml, sendo que em 45% dos casos os níveis foram indetectáveis. Estes achados podem refletir o bom estado imunológico do paciente e reconstrução dos linfócitos T CD4+ pela TARV.

O grau de doença hepática pelo HCV foi avaliado pelo exame histopatológico (classificação METAVIR) e, após a estratificação da fibrose por categoria, foi encontrado que a fibrose estava ausente ou era leve (F0/F1) em 43% dos casos, enquanto que a fibrose

moderada a severa (F2/F3/F4) estava presente em 57%. Estes dados foram idênticos aos resultados obtidos em um estudo Europeu multicêntrico, onde 914 pacientes co-infectados HIV/HCV foram submetidos à biópsia hepática, sendo que apenas 13% apresentavam cirrose (MARTIN-CARBONERO *et al.* 2004). Apesar de 57% dos indivíduos deste estudo já apresentarem fibrose de grau moderado a severo, os pacientes chegaram à primeira consulta sem sinais e sintomas sugestivos de doença hepática descompensada, exceto um que apresentou estes sinais clínicos, com câncer primário de fígado. Há que ser ressaltada a importância da conscientização do profissional médico para o diagnóstico precoce do HCV pelo fato de estarmos diante de uma infecção viral silenciosa, traduzida, como podemos observar, pelo percentual elevado de fibrose hepática encontrado sem manifestações clínicas exuberantes.

A atividade inflamatória (METAVIR) A1 foi mais freqüente, presente em 53% dos pacientes. Estudos sobre fibrose hepática em pacientes co-infectados HIV/HCV demonstraram que a fibrose é mais pronunciada nestes indivíduos do que em pacientes infectados somente com o HCV (BOYER, 2006; FLEMING *et al.* 2003; RULLIER *et al.* 2004). Esta observação não parece ainda ser consenso, pois outro estudo não encontrou diferença no grau de fibrose hepática em paciente mono-infectados com o HCV, quando comparados grupos de co-infectados HIV/HCV (STERLING *et al.* 2003).

Comparando este estudo com um estudo multicêntrico Europeu, neste último, a biópsia hepática foi realizada somente em pacientes com níveis de ALT elevadas, enquanto que no presente trabalho, a biópsia foi realizada independente dos níveis séricos de ALT. Cinco pacientes (17,8%, ou seja, cinco dos vinte e oito pacientes biopsiados) com níveis de ALT normais, apresentaram fibrose hepática, demonstrando a importância da biópsia hepática em todos os pacientes infectados com HIV/HCV independente dos níveis de ALT.

Não foi observada associação entre fibrose hepática e uso de TARV, o que já havia sido descrito por outros autores (MARTIN-CARBONERO *et al.* 2004). No entanto, outro estudo realizado com 162 pacientes co-infectados HIV/HCV que estavam usando inibidor de protease, demonstrou associação com o grau de fibrose com redução significativa da progressão das taxas de fibrose hepática em pacientes com terapia anti-retroviral (BENHAMOU *et al.* 2001).

Entretanto, neste estudo foi encontrada associação entre contagem de linfócitos T CD4+ e níveis de ALT. Aumentos de linfócitos T CD4+ podem estar relacionados com severa hepatotoxicidade e, conseqüentemente, elevação de ALT e AST (NUNEZ, *et al.* 2001). Aqui cabe discutir a possibilidade da chamada síndrome da restauração imune. A inibição da replicação do HIV-1 pela TARV leva a reconstrução imune e, conseqüentemente, resposta imune contra o HCV, o que pode induzir ao desenvolvimento de hipertransaminasemia e mesmo hepatite sintomática, como a chamada hepatite colestática fibrosante (NÚÑEZ, 2006; ROSENBERG, 2002; SORIANO *et al.*, 2002b; ZILBERBERG *et al.*, 1998b). A restauração imune que acompanha o tratamento com anti-retroviral pode, então, determinar um curso desfavorável da infecção pelo HCV em pacientes co-infectados com HIV. Entretanto, a própria hepatite C é um fator preditor independente de elevação de enzimas hepáticas após iniciar o uso da TARV, contribuindo para iniciar e/ou acelerar a doença hepática relacionada ao HCV (BRAITSTEIN *et al.* 2004; KOZIEL, 2006; NUNEZ. 2004).

Na 11ª Retroconferência realizada em São Francisco, EUA, foi apresentado um estudo onde foram selecionados 4.957 pacientes co-infectados HIV/HCV, sendo observado que a co-infecção não influenciou a resposta virológica e imunológica a TARV, mas aumentou significativamente a mortalidade relacionada ao comprometimento hepático (ROCKSTROH *et al.* 2004). Em estudo de meta-análise, entretanto, é feita referência sobre alteração na resposta imune a TARV em pacientes co-infectados HIV/HCV, demonstrando que este grupo

de pacientes têm menos reconstrução imune que os monoinfectados com o HIV (KOZIEL, 2005).

A atividade inflamatória encontrada através de exame histopatológico, graduado pela classificação METAVIR, associada com níveis de linfócitos T CD4+ pode ser sugerida pelo fato de que a TARV pode aumentar a atividade necro-inflamatória e com isso acelerar a progressão da doença hepática (VERUCCHI *et al.* 2004). Como resposta oposta, a TARV com reconstrução imune, foi relacionada com melhora do quadro da doença hepática, associada inclusive com clareamento do HCV-RNA (ZILBERBERG *et al.*, 1998b).

Em estudo longitudinal realizado com 23 pacientes co-infectados HIV/HCV, um ano após o início do esquema com ARV, não foi observada alteração significativa nos níveis de ALT (CAUDAI *et al.*, 2005). Em nosso estudo, 30% dos pacientes apresentaram ALT com níveis dentro da normalidade, mesmo na vigência de TARV.

A associação entre níveis de ALT e uso de TARV, talvez não tenha sido encontrada neste estudo em decorrência de um número pequeno de pacientes (15%) que não se encontrava em esquema ARV.

Em resumo, em relação aos vários trabalhos publicados, falta consistência entre os diferentes resultados sobre as consequências da reconstituição da resposta imunológica em indivíduos co-infectados HIV-1/HCV recebendo TARV (BRAITSTEIN *et al.*, 2004)

A maior frequência do genótipo 1 no presente estudo reflete a grande prevalência do mesmo no Brasil e em nossa região (OLIVEIRA *et al.*, 1999). Em estudo realizado em Belém sobre a prevalência dos diversos genótipos do HCV, no qual 88,5% dos indivíduos eram procedentes da região metropolitana de Belém, predominou o genótipo 1 (74%, 70/95), seguido do genótipo 3 (22%), genótipo 2 (3%) e genótipo 4 (1%) (ACÁCIO, 2004). Embora esta casuística seja de mono-infectados pelo VHC, ela reflete o perfil genotípico da região metropolitana de Belém, ressaltando a predominância do genótipo 1 e 3 em nosso estudo.

São considerados como níveis de HCV-RNA baixos, quando estes se apresentam abaixo de $5,9 \log_{10} \text{UI/mL}$ e altos, quando maior ou igual a este valor (FORNS, 2006), não existindo, entretanto, consenso sobre este aspecto. Os pacientes co-infectados HIV/HCV apresentam, de um modo geral, carga viral do HCV mais elevada que em paciente mono-infectados (FORNS, 2006), mesmo após a introdução do esquema anti-retroviral, podendo haver, inclusive, aumento paradoxal nos títulos de HCV-RNA (CHUNG, *et al.* 2006). Neste trabalho, os níveis de HCV-RNA acima de $5,90 \log_{10} \text{UI/mL}$ foram encontrados em 56% dos casos estudados, a semelhança do que foi encontrado recentemente em outros estudos (MARTIN-CARBONERO, *et al.* 2004; DAWN, *et al.* 2006).

Vale ressaltar que houve associação entre níveis de HCV-RNA acima de $6 \log_{10} \text{HCV-RNA UI/mL}$ ($p=0,0039$) e genótipo 1, associação esta já observada em outro estudo (GERVAIS, *et al.* 2001), mas ainda sem consenso entre os trabalhos publicados (YEO *et al.*, 2001; POL, 1998a). Além da co-infecção HIV/HCV, a idade acima de 40 anos e o uso de álcool também são preditores de níveis de HCV-RNA elevados (DAWN *et al.* 2006).

A reconstrução imune parece não ser suficiente para reduzir os níveis de HCV-RNA, podendo estar associada a aumento persistente dos níveis de HCV-RNA, principalmente quando os níveis basais de linfócitos T CD4+ estão abaixo de 350 células/mm^3 antes da TARV (CHUNG *et al.* 2002; TAMALET, 2003).

Neste estudo a carga viral do HCV em média, foi mais alta que a carga viral do HIV. Foi encontrada associação positiva entre estas duas variáveis ($p= 0.01$) e ($r_s= 0.45$). Mesmo com reconstrução do sistema imune graças a TARV, a carga viral do HCV parece não reduzir, estabilizando-se em níveis altos. Não há, porém, evidências de que ocorra piora da lesão hepática por esta razão (CHUNG *et al.* 2002; POYNARD, 2003).

Outros estudos têm demonstrado um aumento paradoxal nos níveis de HCV-RNA com a TARV, cuja causa permanece desconhecida (CAUDAI *et al.*, 2005; CHUNG *et al.* 2002).

Talvez seja necessária restauração imune sustentada por no mínimo 12 meses para que se observe decréscimo de 1log na carga viral do HCV, mas este achado também não é consistente (FIALAIRE *et al.* 1999; PEREZ-OMEDA *et al.* 2002).

Existem poucos dados publicados acerca de carga viral do HCV em pacientes co-infectados com HIV (FISHBEIN *et al.* 2006) e poucos estudos sobre associação entre carga viral do HIV e carga viral do HCV. Em estudo de Cribier *et al.* (1995), não foi observada associação entre carga viral do HCV e carga viral do HIV. Como existem dados controversos quanto a este aspecto, estudos voltados para a região, com uma casuística maior, envolvendo outros fatores que podem contribuir para elevação do HCV-RNA que não a infecção pelo HIV, são necessários para melhor elucidação da questão.

O tempo médio de conhecimento da infecção pelo HIV foi de 6,5 anos e de VHC 3,4 anos. Tendo-se conhecimento da evolução rápida destes pacientes para cirrose, é importante que o diagnóstico seja feito quase que simultaneamente, o que é imprescindível para que o paciente tenha acesso precoce ao tratamento específico para o HCV, com maiores chances de sucesso. Enfim, deve-se priorizar sempre o tratamento para a infecção pelo HIV, já que o controle do HCV depende, essencialmente, do estado imunológico do indivíduo. Futuros estudos, talvez de caso-controle, com uma casuística maior, se fazem necessários para melhor entendimento da co-infecção HIV/HCV.

8- CONCLUSÕES

- Foram encontrados neste estudo aspectos demográficos predominantes como paciente adulto do sexo masculino, estado civil solteiro, heterossexual, com nível de escolaridade médio ou fundamental.
- Como possíveis fatores de risco foram encontrados UDI, cocaína intranasal, compartilhamento de seringa e de material pessoal, uso raro ou o não uso de preservativo, contato sexual com usuário de droga ilícita injetável, contato sexual com indivíduo soropositivo para o HIV e história de DST.
- Os sinais e sintomas clínicos, assim como testes bioquímicos hepáticos, não refletiram presença de doença hepática em estágio final.
- Como possíveis fatores de risco agravantes para a progressão da doença hepática, foram encontrados o etilismo e uso de TARV, sendo menos freqüente diabetes e dislipidemia.
- Os pacientes apresentaram bom estado imunológico, com mediana dos níveis de linfócitos T CD4+ de 327 células/mm³.
- Houve um predomínio do genótipo 1 do HCV
- Cinquenta e sete por cento dos pacientes apresentaram fibrose hepática de moderada a severa e, somente 11% não apresentaram fibrose demonstrando a gravidade da doença hepática mesmo na ausência de sintomas ou sinais clínicos de insuficiência hepática crônica.
- Níveis mais elevados de linfócitos T CD4+ estiveram associados com maiores níveis de ALT e AST.
- Não foi encontrada associação entre contagem de linfócitos T CD4+ com: fibrose hepática, atividade inflamatória, uso de ARV ou níveis de HCV-RNA.

- Houve associação entre o genótipo 1 e HCV-RNA acima de $6 \log_{10}$ HCV-RNA UI/mL
- Não houve associação entre fibrose hepática e genótipo do HCV.
- Não foi encontrada associação entre níveis de HCV-RNA e fibrose hepática.

9 – BIBLIOGRAFIA

ABBAS, A.K.; LICHTMAN, A.H.; POBER, J.S. **Imunologia Celular e molecular**. 4.ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2003.

ACÁCIO, G.J.S. **Prevalência dos genótipos do vírus da hepatite C e correlação clínico epidemiológica, em uma população da Amazônia oriental**. Trabalho de conclusão de curso – graduação. Universidade Federal do Pará. 2004

ADINOLFI, L E. *et al.* Steatosis accelerates the progression of liver damage OG chronic hepatitis C patients with correlates with specific VHC genotype and visceral obesity. **Hepatology**. v.33, p.1358-1364, 2001.

ALBERTI, A.; CHEMELLO, L.; BENVENU, L. **Natural history of hepatitis C**. **Journal of Hepatology**. v.31, p.17-24, 1999.

ALBERTI, A. *et al.* Short statement of the first European consensus conference on the tratment of chonic hepatitis B and C in HIV co-infected patients. **Jurnal of Hepatology**. v.42, p.615-624, 2005.

ALCAMI, A.; KOSZINOWSKI, H. Viral mechanisms of immune evasion. **Imunology Today**. v.21, n.9, p.447-455, 2000.

ALTER, M.J. Hepatitis C virus infection in the United State. **Journal of Hepatology**. v.31, p.88-91, 1999.

_____. Epidemiology of viral hepatitis and HIV co-infection. **Journal of Hepatology**, v.44, s.6-9, 2006.

AMARAL,I.A.A. **Hepatite toxica por *Croton cajucara* - estudo de quarto casos clínicos**. GED. v.18, supl. 1, p.70, 1999.

AMELA, C. *et al.* **Coinfection by HIV and hepatitis A, B and C vírus in adult patients. Review and GESIDA/PNS recomendations.** Practice guidelines for the management of HIV infection GESIDA Conferences. p.157-205, 2000.

ARENDS, J.E.; BOUCHER, C.A.; HOEPELMAN, A.I. Hepatitis C virus and human immunodeficiency virus coinfection: where do we stand?. **The Journal of Medicine.** v.63, p.156-163, 2005.

AUTRAN, B. *et al.* Restoration of immune system with anti-retroviral therapy. **Immunology letters.** v.66, p.207-211, 1999.

AYRES, M. *et al.* **BioEstat 3.0: aplicações estatísticas nas áreas das ciências biológicas e médicas.** Belém: Sociedade Civil Mamirauá. Brasília, 2003.

BANTEL, H.; LUGERING, A.; POREMBA, C. Caspase activation correlates with the degree of inflammatory liver injury in chronic hepatitis C vírus infection. **Hepatology.** v.34, p.758-767, 2001.

BARRETT, L.; GRANT, M. **Brothers in harm: Immunological and clinical implications of coinfection with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus.** Clinical and Applied Immunology Reviews. v.2, p.93-114, 2002.

BARRET-SINOUSSE, F. *et al.* Isolation of T. Lymphotropic retrovirus from a patient at risk for AIDS. **Science.** v.220, p.868-871, 1983. Disponível em <http://amadeo.com/lit.php/id-6189183>.

BRAITSTEIN, P. *et al.* Special considerations in the initiation and management of antiretroviral therapy in individuals coinfecting with HIV and hepatitis C. **AIDS.** v.18, n.17, Lippincott Williams & Wilkins: USA, p.2221-2234, 2004.

BECKER, S. **Liver toxicity in epidemiological cohorts.** Clinical Infectious Disease. v.38. s.49. 2004. 49-55p.

BEDOSSA, P.; POYNARD, T. Na algorithm for the grading of activiy in chronic hepatitis C. **Hepatology**. v.24, n.2, p.289-293, 1996.

BENHAMOU, Y.; BOCHET M, DI MARTINO, V. Liver fibrosis progression in HIV and hepatitis C vírus coinfectad patients . **Hepatology**. v.30, p.1054-1058, 1999

_____. *et al.* Factores affecting liver fibrosis in HIV and hepatitis C vírus coinfectad patients: impacto of protease inhibitor therapy. **Hepatology**. v.34, p.283-387, 2001.

BONANCINI, M.; PUOTI, M. Hepatitis C in patients with human immunodeficiency vírus infection: diagnosis, natural history, mata- anlisis of sexual and vertical transmission, and terapeutic issues. **Arch Intern Méd**. v.160, p. 3365-3373, 2000.

BOYER, L. **Current treatment of hepatitis C- the HIN consensus**. Sociedade Brasileira de Hapatologia - Curso de Hepatologia Clínica. Pernambuco: Ed. Universitária da UFPE. P.241-242, 2003.

_____. Liver Fibrosis rates are high among HIV monoinfected, HIV-HBV and HIV-VHC coinfectad patients 2006. **13th Annual Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI)**, Denver, CO., 2006.

BRAITSTEIN, P. *et al.* Special considerations in the initiations and management of antiretroviral therapy in individuals coinfectad with HIV and hepatitis C. **AIDS**. v.18, p.2221-2233, 2004.

BRASIL. **Recomendações para Tratamento da Co-infecção entre HIV e Hepatites Virais**. Ministério da Saúde - Coordenação Nacional de DST e AIDS. Programa Nacional de Hepatites Virais: Série Manuais. n. 55. Brasília: MS, 2003.

_____. **Recomendações para Terapia Anti-retroviral em Adultose adolescentes Infectados pelo HIV**. Ministério da Saúde - Secretaria de Vigilância em Saúde Programa Nacional de DST e AIDS. Brasília: DF, 2006).

_____. **Recomendações para terapia anti-retroviral em adultos e adolescentes infectados pelo HIV.** Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e AIDS 2004a.

_____. **Palestra.** Ministério da Saúde, 2004b. Disponível em: <http://dtr2001.saude.gov.br/bvs/palestras/epidemia_AIDS/palestra.htm>. Acesso em: 18/08/2005.

_____. **Boletim epidemiológico - AIDS e DST.** Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde e Programa Nacional de DST e AIDS. Brasília-DF, 2004c

_____. **Boletim epidemiológico - AIDS e DST.** Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde e Programa Nacional de DST e AIDS. Brasília-DF, 2005a

_____. **Portaria nº 24.** Brasília: Ministério da Saúde 2005b.

_____. **Portaria nº 863.** Brasília: Ministério da Saúde 2002.

BERTOLETII, A.; FERRARI, C. Kinetics of the immune response during HBV and VHC infection. **Hepatology.** v.38, p.4-13, 2003.

BITTENCOURT, P.L.; FARIAS, A.Q.; SILVA, L.C. Fígado e Drogas. *In:* MATOS, A.A.; DANTAS, W. **Compêndio de Hepatologia.** 2 ed. São Paulo: Fundação BYK, p.421-444, 2001.

BRANDÃO, A.B.M.; MARRONI, C.A. Teste de função hepática. *In:* MATOS, A.A.; DANTAS, W. **Compêndio de hepatologia.** 2 ed. São Paulo: BYK, p. 35-50, 2001.

BRAU, N. *et al.* Treatment of Chronic Hepatitis C in HIV/VHC-Coinfection with Interferon Alfa-2b+ Full-Course vs. 16-Week Delayed Ribavirin. **Hepatology.** p.989-998, Abr.2004.

BRUNO, R. *et al.* VHC Chronic Hepatitis in Patients with HIV: Clinical Management Issues. **The American Journal of Gastroenterology.** v.97, n.7, p.1-11, 2002.

CAUDAI, C. *et al.* Longitudinal study in HIV/VHC-coinfected HAART-naive patients and role of VHC genotype. **Journal of Clinical Virology**. 2005.

CDC. *Pneumocystis pneumonia* – Los Angeles. **MMWR**. v. 45, n. 34, p. 729-733, Ago. 1996.

MEDRANO, F.J. *Pneumocystis jirovecii* in General Population. **Emerging Infectious Diseases**. v.11, n. 2, 2005. Disponível em: www.cdc.gov/eid,

CHEINQUER, H. **Cinética viral e sua crescente importância no tratamento da hepatite C**. Biblioteca de Hepatites Virais.Mallorca: Permannyer, 2001.

CHIHHRIN, S. *et al.***Exposure to lopinavir/r is a risk factor for grade 3/4 elevations of ALT in HIV and hepatitis B and/ or hepatitis C coinfected patients**. Annual Conference of the Canadian Association for HIV Research. Montreal, 2004[abstract217].

CHINNERY, P.F.; DI MAURO, S. Mitochondrial hepatopathies. **Journal of Hepatology**. v.43, p.207-209, 2005.

CHINEN, J.; SHEARER, W.T. Molecular virology and immunology of HIV infection. **Journal Allergy Clinical immunology**. Agos., 2002.

CHOO, Q.L. *et al.* Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. **Science**. v.21, Abr., 1989.

_____. *et al.* Hepatitis C virus: major causative agent of viral non-A, non-B hepatitis. **Br Med Bull**. v.46, p.423-441, Abril-1990.

CHUNG, R.T. *et al.* Immune recovery is associated with persistent rise in hepatitis C virus RNA, infrequent liver test flares, and is not impaired by hepatitis C virus in co-infected subjects. **AIDS**, 16:1915-23. 2002.

COTRIM, H.P. **Esteato-hepatite não alcoólica: Fatores de risco, diagnóstico e tratamento.** Sociedade Brasileira de Hapatologia - Curso de Hepatologia Clínica. Pernambuco: Ed. Universitária da UFPE, p.65-76, 2003.

CRAXI, A.; CAMMA, C.; GIUNTA, M. Definition of response to antiviral therapy in hepatitis C. **Journal of Hepatology.** v.31, supl.1, p.160-167, 1999.

CRAWFORD, J.M. Role of immunopathology in diagnosis and therapy. **AASL**, S. Francisco, 2005.

CRIBIER, B. *et al.* High hepatitis C viremia and impaired antibody response in patients coinfecting with HIV. **AIDS.** v. 9, p.1131-1136, 1995.

DARBY, S.C. *et al.* Mortality from liver cancer and disease in haemophilic men and boys in UK given blood products contaminated with hepatitis C. **The Lancet.** v.350, p.1425-1431, Nov., 1997.

DAVES, G.L.*et al.* Projeting the future, health care burden from hepatitisC in the Units States. **Hepatology.** 1998.

DAVISON, S. Hepatite Crônica. In: KELLY, D.A. **Doenças Hepáticas e do sistema Biliar em crianças.** São Paulo: Santos,2001, p.97-123.

DAWN, A.F. *et al.* Predictors of Hepatitis C RNA levels in a prospective cohort study of drug users. **Jounral Acquir Defic Syndro,** v. 41, n. 4, p. 471-476, 2006.

DYBUL, M. *et al.* Guidelines for Using Antiretroviral Agents Among HIV-infected adults and Adolescents of the Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV. **CDC. MMWR – Morbidity and Mortality Weekly Report.** v.51, n. RR-7. 2002.

DIETERICH, D.T. Hepatitis C Virus and Human Immunodeficiency Virus: Clinical Issues in Coinfection. **The American Journal of Medicine.** v.107, p.79-84, Dez., 1999.

_____. Managing antiviral-associated liver disease. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**. v.34, supl.1, p.34-39, 2003.

DORUCCI, M. *et al.* Coinfection of hepatitis C virus with human immunodeficiency virus and progression to AIDS. **Journal of Infection Disease**. Dez., 1995.

DUARTE, M.I.S. Fígado e AIDS. *In*: GAYOTTO, L.C.C.; ALVES, V.A.F. **Doenças do Fígado e Vias Biliares**. São Paulo: Atheneu, 2001. p.915-929.

EASL INTERNATIONAL CONSENSUS CONFERENCE ON HEPATITIS C. Consensus Statement. **Journal of Hepatology**. v.31, p.3-8, 1999.

ELSEN-VANDERVELDE, A.L., YAO, Z.Q.; HAHAN, Y.S. The molecular basis of HCV-mediated immune dysregulation. **Clinical Immunol**. v.111, p. 16-21, 2004.

EYSTER, M.E. *et al.* The natural history of hepatitis C virus (VHC) infection in multitransfused hemophiliacs: effect of coinfection with human immunodeficiency virus (HIV). **J. AIDS**.,v.6, p.602, 1993.

FATTOVICH,G. *et al.* Morbidity and Mortality in Compensated Cirrhosis Type C: A Retrospective Follow-up Study of 384 Patients. **Gastroenterology**. v.112, p.463-472, 1997.

ERENCE, P. **Farmacocinética dos interferons peguilados**. Um guia para cinética viral e os interferons peguilados. Laboratório Roche. 2003 [S.L.:s.n].

FERRARI, C. *et al.* Immunopatogenesis of hepatitis C vírus infection. **Journal of Hepatology**. v.31, p.31-38, 1999.

_____. *et al.* Hepatitis B: why some recover and others don't. *In*: VIERLING, J. M.; PETERS, M. G.; HOWELL, C. D. **Acute and chronic liver diseases: immunologic mechanisms and therapy**. San Francisco, American Association for the study of liver diseases, 2005. p.45-51.

FIALAIRE, P. *et al.* Sustained disappearance of hepatitis C viremia in patients receiving protease inhibitor treatment for human immunodeficiency virus infection. **J Infect Dis.**v.; 180, p.574-75, 1999.

FISHBEIN, D.A. *et al.* Predictors of hepatitis C RNA levels in a prospective cohort study of drug users. **JAIDS.**v.41, n.4, p.471-476, 2006.

FLEMING, C.A. *et al.* Hepatitis C Virus and Human Immunodeficiency Virus Coinfection in a Urban Population: Low Eligibility for Interferon Treatment. **Clinical Infections Disiase.** v.36, p.97-100, 2003.

FOCACCIA, R.; SOUZA, F.V. Hepatites Virais: Hepatite C. *In:* VERONESI, R.; FOCACCIA, R. **Tratado de Infectologia.** São Paulo: Ateneu, p.317-324, 2002.

FONSECA, J.C.F; BRASIL, L.M. Infecção pelo vírus da hepatite C na região Amazônica brasileira. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.** v.37, supl.II, p.1-8, 2004.

FORNS, X; COSTA, J. VHC virological assessment. **Journal of hepatology.** v. 44. s. 35-39. 2006.

FOSTER, G.R.; GOLDIN, R.D. **Management of Chronic Viral Hepatitis.** 2.ed. Reino Unido: Taylor & Francis, 2005.

FRANCESCO, R. Molecular virology of the hepatitis C virus. **Journal of Hepatology.** v.31, p.47-53, 1999.

FRIEDMAN, S.L Molecular regulation of hepatic fibrosis, an integrated cellular response to tissue injury. **Journal of Biological Chemistry.** v.275, p. 2247-2250, 2000.

GARCIA-SAMANIEGO, J. *et al.* Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients with chronic hepatitis CD. **American Journal of Gastroenterology.** v. 96, p.179- 183, 2001.

GAYOTTO, L. C. C.; COMITÊ SBP/SBH. Visão histórica e consenso nacional sobre classificação das hepatites crônicas. **Gastroenterologia Endoscopia Digestiva**. v.19, n.3, p.137-140, 2000.

GERVAIS, A. *et al.* Quantitation of hepatic hepatitis C vírus RNA in patients with chronic hepatitis C. Relationship with severity of disease, viral genotype and response to treatment. **Journal of Hepatology**. v. 35, n. 339, p. 399-404, 2001.

GONZÁLEZ-GARCIA, J.; GUERRA, L. Coinfection by HIV and hepatitis A, B and C vírus in adult patients. Review and GESIDA/PNS recommendations. Practice guidelines for the management of HIV infection 2000-2002. **GESIDA Consensus Conference**. 2002.

GONZALEZ, S.A.; TALAL, A.H. Hepatitis C Virus in Human Immunodeficiency Virus-infected Individuals: An Emerging Comorbidity with Significant Implications. **Seminars in Liver Disease**. v.23, n.2, p.149-166, USA, 2003.

GORCZYNSKI, R.; STANLEY, J. **Imunologia Clínica**. Rio de Janeiro: Reichman & Affonso, 2001.

GRAHAM *et al.* Comparison of VHC-specific intrahepatic CD4+ cells in HIV/VHC versus VHC. **Hepatology**, v.40, p.125-132, 2004.

GREUB, G. *et al.* Clinical progression, survival, and immune recovery during antiretroviral therapy in patients with HIV-1 and hepatitis C virus coinfection: the Swiss HIV Cohort Study. **The Lancet**. v.356, p.1800-1805, Nov., 2000.

HAYASHI, N.; MITA, E. Involvement of Fas system-mediated apoptosis in pathogenesis of viral hepatitis. **Journal of hepatology**. v.6, p.357-365, 1999.

EXPERT REVIEWS. **In molecular medicine**. Disponível em :<<http://www.expertreviews.org/>>. Acesso 23 de outubro de 2005.

<http://www.ibict.br/cionline/300101/300101103.htm>. Acessado em 23 de setembro de 2005

IBUKI, N. *et al.* In situ expression of Granzyme B and Fas-ligand in the liver of viral hepatitis. **Liver**. v.22, p.198-204, Dinamarca - 2002.

KANDEMIR, Ö.; POLAT, A.; KAYA, A. Inducible nitric oxide synthase expression in chronic viral hepatitis and its relation with histological severity of disease. **Journal of Viral hepatitis**. v.09, p.419-423, 2002.

KEISERMAN, D. R. *et al.* Intrafamilial transmission of Hepatitis C Virus in Patients with Hepatitis C and Human Immunodeficiency virus Coinfection. **The American Journal of Gastroenterology**. v.98, n.4, p.878-883, 2003.

KELLEHER, T.B; AFDHAL, N. Assessment of liver fibrosis in co-infected patients. **Journal of Hepatology**. v. 44, supl. 126-131, 2006.

KENNY-WALSH, E. Clinical outcomes after hepatitis C infection from contaminated anti-D immune globulin. **The New England Journal of Medicine**, v. 340, n. 16, p.1228-1233, 1999.

KHALILI, M.; BEHM, B.W. Hepatitis C in the setting of HIV co-infection. **Microbes and Infection**. v.4, p.1247-1251, 2002.

KILPATRICK, D.C. *et al.* Mannan-binding lectin and hepatitis C infection. **Clin Exp Immunol**. v.132, p. 92-95, 2003

KOUNTOURAS, J.; ZAVOS, C.; CHATZOPOULOS, D. Apoptosis in hepatitis C. **Journal of Viral hepatitis**. v.10, p.335-342, 2003.

KOZIEL, M.J; ROWLEY, C.F. Impact of hepatitis C virus on immune restoration in HIV-infected patients who start highly active antiretroviral therapy: a meta-analysis. **Clinical Infectious Diseases**, v. 41. i.5. p. 713-721. 2005.

_____. Influence of HIV co-infection on hepatitis C immunopathogenesis. **Journal of hepatology**. v.44, supl.14 –18, 2006.

KUMAR, U.; MONJARDINO, J.; THOMAS, H.C. Hypervariable region of hepatitis C virus envelope glycoprotein (E2/NS1) in an agammaglobulinemic patient. **Gastroenterology**. v.106, p.1072-1075, 1994.

KUPEK, E. Transfusion Risk for Hepatitis B, Hepatitis C and HIV in the State of Santa Catarina, Brasil, 1991-2001. **BJID**. v.8, p.236-240, Jun., 2004.

LAYDEN-ALMER, J.E.; LAYDEN, T.J. Viral Kinetics in Hepatitis C Virus: Special Patient Populations. **Seminars in Liver Disease**. v.23, s.1, p.29-33, USA, 2003.

LEE, P.L. *et al.* **A higher than expected recovery rate from hepatitis C infection amongst adolescents: a community study in a hepatitis C-endemic township in Taiwan.** Transactions of the Royal Society of medicine and Hygiene. v.98, p.367-372, 2004.

MACIAS, J. *et al.* **Increased Hepatocyte Fas Expression and Apoptosis in HIV/VHC co-infected Patients.** 12^oCROI. São Francisco, 2005.

MAHER, J.J. Interaction between hepatic stellate cells and the immune system. **Semin Liver disease**. v.21, p.417-426, 2001.

MARTIN-CARBONERO, L. *et al.* Incidence and predictors of severe liver fibrosis in human immunodeficiency virus infected patients with chronic hepatitis C: a European collaborative study (HIV/AIDS). **Clin Infect Dis**. vol. 38. p.128-33. 2004.

MARTINEZ-SIERRA, C. *et al.* Progresión of Chronic Hepatitis C to Liver Fibrosis and Cirrhosis in Patients Coinfected with Hepatitis C virus and Human Immunodeficiency Virus. **Clinical Infections Disiase**. p.491-498, Fev., 2003.

MATSUSHITA, M. *et al.* Hepatitis C infection and mutations of mannose-binding lectin gene MBL. **Archives of Virology**. v.143, p. 645-651, 1998.

MELLO-BRANDÃO, C.E.; SOUZA, C.C.T; ROMA, J. **Hepatites B e C Associadas ao HIV.** Sociedade de Gastroenterologia do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro: Rubio. p.233-254, 2001.

MELLO-BRANDÃO, C.E. **Interação entre os vírus da hepatite C (VHC) e o da imunodeficiência humana (HIV)**. Fundação de Estudo das Doenças do Fígado Koutoulas-Ribeiro. Colectanea Symposium: Hepatologia no próximo milênio. 1.ed. São Paulo: Frôntis. p.33-37, 2000.

MENDONÇA, J. S. DE; ROSENTHAL, C. Hepatites virais e infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). *In: Biblioteca de Hepatites Virais*. Mallorca: Permanyer Publications, p. 19-30, 2000.

MENDES-CORREA, M.C.J.; BARONI, A.A.; GUASTINI, C. Hepatitis C virus seroprevalence and risk factors among patients with HIV infection. **Ver. Inst. Trop. S. Paulo**. v. 43, n.1, p. 15-19, 2001.

MENON, M.I.; MENON, M.A. Hepatitis C: na epidemiological review. **Journal of viral hepatitis**. v.9, p.84-100, 2002.

MILLER, C.L. *et al.* The future face of coinfection prevalence and incidence of HIV and hepatitis C virus coinfection among young injection drug users. **JAIDS**. v.36, n.2, p.743-749, 2004

MINCIS, M. Fígado e Álcool. *In: GAYOTTO, L.C.C.; ALVES, V.A.F. Doenças do Fígado e Vias Biliares*. São Paulo: Atheneu, 2001. p.667-671.

MOIA, L.J.M.P. *et al.* Programa de Hepatopatias da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará – Infra-estrutura e epidemiologia clínica em 10 anos de atendimento. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. v.37, supl.2, p.57-62, 2004.

MONTEIRO, M.R.C.C. *et al.* Hepatite C: prevalência e fatores de risco entre portadores do VIH/SIDA em Belém, Pará, na Amazônia brasileira. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. v.37, supl.2, p.40-46, 2004.

MORISHIMA, C.; GRETCH, D.R. Virological Tests for Hepatitis C. Postgraduate Course 2000 – Update on Viral Hepatitis. **American Association for the Study of Liver Disease**. Meeting. Dalas, Texas, USA, p.127-133, 2000.

NADLER, J. **AIDS: Etiopatogenia**. *In: Tratado de Infectologia*. 2.ed. São Paulo: Atheneu, 2002. 83-86p.

NEUMANN-HAEFILIN, C. *et al.* T cell response in hepatitis C virus infection. **Journal of Clinical Virology**. v.32, p.75-85, 2005.

NIH - NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH CONSENSUS DEVELOPMENT CONFERENCE STATEMENT: MANAGEMENT OF HEPATITIS C 2002. **Gastroenterology**. v.123, n.6, p.2082-2099. 2002.

O'FARRELLY, C.; GOLDEN-MASON, L.; HEGART, J.E. **Systemic and regional roles for innate immune mechanisms in the liver: pathological significance and potential therapeutic targets**. AASLD Moscone West Convention Center, San Francisco, Califórnia, 2005.

OLIVEIRA, M.L.A. *et al.* Distribution of genotypes among different exposure categories in **Brazil**. **Braz J Med Biol Res**. v. 32, n. 3, p. 279-282, 1999.

ONO, K. *et al.* Fas-ligand and perforin expression in infiltrating cytotoxic T lymphocytes in the liver of chronic hepatitis C. **Hepatology Research**. v.23, p.153-162, 2002.

PAWLOTSKI, J.M. Pathofisiology of hepatitis C vírus infection and related liver disease. **TRENDS in Microbiology**. v.12, n. 2, p. 96-102, 2004.

PEREZ-OMEDA, M. *et al.* Hepatitis C viremia in HIV/HCV coinfecteds having immune restoration with highly active antiretroviral therapy. **AIDS**. v. 14 , p.212, 2000.

PINHO, J.R.R. **O vírus da hepatite C**. *In: Hepatites Agudas e Crônicas*. 3.ed. São Pulo: Sarvier, 2003, p.26-37.

POYNARD, T.; BEDOSSA, P.; OPOLON, P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. **The Lancet**. v.349, p.825-832, Mar, 1997.

POYNARD, T. *et al.* Viral hepatitis C. **The Lancet**. v.362, p.2095-2100, Dez, 2003.

POL, S. *et al.* Retrospective analysis of the impact of HIV infection and alcohol use on chronic hepatitis C in a large cohort of drug users. **Journal of Hepatology**. v.28, p.945-950, 1998.

_____. *et al.* Predictive factors for development of cirrhosis in parenterally acquired chronic hepatitis C: a comparison between immunocompetent and immunocompromised patients. **J. Hepatol.**;29:12-19. 1998a.

POL, S.; BRÉCHOT, C. **Treatment of chronic hepatitis C**. Fundação de Estudo das Doenças do Fígado Koutoulas-Ribeiro. Colectanea Symposium: Hepatologia no próximo milênio. 1.ed. São Paulo: Frôntis. p.115-134, , 2000.

QURISHI, N. *et al.* Effect of antiretroviral therapy on liver-related mortality in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. **The Lancet**. v.362, p.1708-1713, 2003.

RACHID, M.; SCHECHTER, M. **Manual de HIV/AIDS**. 8ªed. Rev. Amp. Rio de Janeiro: Revinter, 2005.

RAUCH, A. *et al.* Unsafe sex and increased incidence of hepatitis C virus infection among HIV-infected men who have sex with men: the Swiss HIV cohort study. **Clinical Infectious Disease**. v. 41. i. 3. p. 395-398. 2005.

REHERMANN, B. Hepatitis C why most people don't recover. **American Association for the study of liver Disease - AASLD**, San Francisco, Califórnia, 2005.

ROBERTSON, B. *et al.* Classification, nomenclature, and database development for hepatitis C virus (VHC) and related virus: proposals for standardization. **Arch Virol**, 143/12, 1998.

ROCKSTROH, J. *et al.* **Hepatitis B and Hepatitis C in the EuroSIDA Cohort: Prevalence and Effect on Mortality, AIDS Progression and Response to HAART.** 11º CROI: Retroconfêrencia. São Francisco, 2004.

ROCKSTROH, K.J.; SPENGLER, U. **HIV and hepatitis C virus co-infection.** The Lancet Infection Disease. v.4, p.437 – 444, Jul, 2004.

ROSENTHAL, C. C. Biblioteca de Hapatites Virais – Hepatites virais e infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV): **Coinfecção do HIV e VHC.** Barcelona: Permanyer. p.19-30, 2000.

SALMON, D. *et al.* Liver disease as a major cause of death among HIV-infected patients: role of hepatitis C and B viruses and alcohol. **Journal of Hepatology.** p.-7, . 2005.

SCHREIBER, G.B. *et al.* The risk of transfusion-transmitted viral infections. The Retrovirus Epidemiology Donor Study. **N Engl Jmed.** v.334, p.1685-90, 1996.

SHERMAN, K. *et al.* **Evaluation of VHC RNA and liver injury in VHC/HIV coinfectd patients initiating lopinavir/r or nelfinavir-basead therapy.** Conference on Retroviruses and Opportinistic Infections. San Francisco, February 2004 [abstract 811].

SIERRA, S.; KUPFER, B.; KAISER, R. Basic of the virology of HIV-1 and its replication. **Journal of Clinical Virology.** v. 34, p.233-244, 2005.

SILVA, L.C. Aspectos peculiares e história natural da hepatite C. *in:* SILVA, L.C. **Hepatites Agudas e Crônicas.** 3.ed. São Pulo: Sarvier, 2003. p.208-220.

SIMMONDS, P. Viral heterogeneity of the hepatitis C virus. **Journal of Hepatology.** v.31, p.54-60, 1999.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. **III Diretrizes Brasileiras Sobre Dislipidemias e Diretriz de Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia.** 2001.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Consenso brasileiro sobre diabetes 2002: diagnóstico e classificação do diabetes melito e tratamento do diabetes melito do tipo 2.** Rio de Janeiro: Diagraphic, 2003, p.72.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOLOGIA. Epidemiologia da Infecção pelo Vírus da Hepatite C no Brasil. **XIV Congresso Brasileiro de Hepatologia.** Goiás, 1997.

SOCIEDADE PAULISTA DE INFECTOLOGIA. **II Consenso da Sociedade Paulista de Infectologia para Manuseio e Terapia da Hepatite C.** 2004

SORIANO, V. *et al.* Care of patients with chronic hepatitis C and HIV co-infection: recommendations from the HIV-VHC International Panel. **AIDS.** v.16. n. 6. p. 813-828. 2002.

_____. *et al.* Consensus conference on chronic viral hepatitis and HIV infection: updated Spanish recommendatiuons. **The Lancet.** v. 356. p.1800-1805. Nov. 2000.

_____. *et al.* Consensus conference on chronic viral hepatitis and HIV infection: Updated Spanish recomendations. **Journal of Viral Hepatitis,** vol. 11. p. 2-7. 2004a.

_____. Tratamento da Hepatite C em pacientes Co-Infetados com HIV. **The Brazilian Journal of infectious Diseases.** v. 8. Brasil, May. 2004.

_____. *et al.* Treatment of hepatitis C in HIVinfected patients. **Hepatology,** v.2, p.59-71, 2004b.

_____. *et al.* Hepatitis C and HIV infection: biological, clinical, and therapeutic implications. **Journal of Hepatology.** v. 31. p.291-299, 1999.

_____. SAMANIEGO, J.G. Management of HIV/VHC co-infection. *In:* **Therapy in hepatology.** Espanha: Ars Medica, p.285-288, 2002.

SOARES, M.C.P. Would Sacaca, Cróton cajucara Benth (Euforbiaceae) be na hepatotoxic plant like Germander, Teucrium chamaedrys L. (Labiatae)? **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. v.37, supl.2, p. 96-97, 2004.

STERLING, R.K *et al.* The clinical spectrum of hepatitis C vírus in HIV coinfection. **JAIDS** vol.32. n. 1. p.30-37. 2003.

STRADER, D.B. *et al.* Diagnosis, Management, and Treatment of Hepatitis C. **Hepatology**. v.39, n.4, p.1147-1171, Abril-2004.

STRAUSS, E.; RIBEIRO, M.F.S. Cirrose Hepática – Aspectos Gerais. *In:* GAYOTTO, L.C.C.; ALVES, V.A.F. **Doenças do Fígado e Vias Biliares**. São Paulo: Atheneu. p.591-601, 2001.

STUVER, S.O. *et al.* Predictors of disease Progression in a cohort of HIV/VHC co-infected drug users. **12TH Conference on retrovirus and opportunistic**. 12^oCROI poster 947. Disponível em: <<http://www.retroconference.org/2005/cd/Abstracts/23636.htm>>. Acessado em: Dezembro de 2005.

SULKOWSKI, M.S.; THOMAS, D.L. Hepatitis C in the HIV-Infected Person. **Annals of Internal Medicine**. v. 138, n.3, p.197-207. Fev., 2003.

_____. *et al.* Hepatotoxicity associated with nevirapine or efavirenz containing antiretroviral therapy: role of hepatitis C and B infections. **Hepatology**. v.35, p. 182-189, 2002.

TAMALET, C.; COLSON, P. Reciprocal influence of HIV and VHC infections in co-infected patients and the involvement of HAART. **Clinical Microbiology and Infection**. v.9, n.3, p.159-160, mar. 2003.

TEIXEIRA, R.; VELASCO, H.M.A. **Epidemiologia e impacto da infecção pelo vírus C na saúde pública do livro Hepatite C aspectos críticos de uma epidemia silenciosa**, 2005. p. 1-12.

THIMME, R. *et al.* Viral and Immunological determinants of hepatitis C virus clearance, persistence, and disease. **PNAS**. v.99, n.24, p.15661-15668, nov., 2002.

THIMME, R.; SPANGENBERG, H.C.; BLUM, H.E. Hepatitis B or C and human immunodeficiency virus infection. **Journal of Hepatology**. v.42, 2005.

TORRIANI, F.J. *et al.* Peginterferon Alfa-2a plus Ribavirin for Chronic Hepatitis C Virus Infection in HIV-Infected Patients. **New England**. v.351, n.5, p.438-450, julho-2004.

TSAI, S.L. *et al.* Detection of Type 2-like T helper cells in hepatitis C virus infection: implications for hepatitis C virus chronicity. **Hepatology**, 1997.

_____. *et al.* Immune response to a hepatitis C virus nonstructural protein in chronic hepatitis C virus infection. **J. Hepatol**. v.21, p.403-411, 1994.

UNAIDS-WHO. **AIDS epidemic update**. Disponível em: <http://www.ONU.org/wad2004/report_pdf.html>. Acesso em: 19 jul. 2005.

_____. **HIV/AIDS**. Disponível em: <http://www.ONU.org/wad2004/report_pdf.html>. Acesso em: set. 2005.

_____. **HIV/AIDS**. 2006. Disponível em: <http://www.ONU.org/wad2004/report_pdf.html>. Acesso em: nov. 2005.

VALLET-PICHARD, A.; POL, S. Natural history and predictors of severity of chronic hepatitis C virus (HCV) and human immunodeficiency virus (HIV) co-infection. **Journal of hepatology**. v.44, supl. 28-34, 2006.

VENTO *et al.* Fulminant hepatitis on withdrawal of chemotherapy in carriers of hepatitis C virus. **Lancet**. v.347, p. 92 – 93. 1996.

YEN, T.; KEEFFE, E.B; AHMED, A.The epidemiology of hepatitis C virus infection. **Journal of Clinical Gastroenterology**. v.36, p.47-53, 2003.

YEO, A. *et al.* Stability of HCV-RNA level and its correlation with disease severity in asymptomatic chronic hepatitis C virus carriers. **J Viral Hepat.** v. 8, p. 256-263, 2001.

WAI, C. *et al.* A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. **Hepatology.** v. 38, n. 2, p. 518-526, 2003.

WASLEY, A.; ALTER, M. Epidemiology of hepatitis C: geographic differences and temporal trends. **Semin Liver Dis.** v.20, p.1-16, 2000.

WASMUTH, Jan-Christian; ROCKSTROH, G. HIV and HBV/HCV coinfection. *In:* HOFFMANN, C.; ROCKSTROH, J.K.; KAMPS, B. S. **HIV medicine 2005.** Disponível em: <http://www.hivmedicine.com>.

WEILAND, O. Treatment of naive patients with chronic hepatitis C. **Journal of Hepatology.** v.31, supl.1, p.168-173, 1999.

WEJSTAL, R. Sexual transmission of hepatitis C virus. **Journal of Hepatology.** v.31, p.92-95, 1999.

ZANETTI, A.R.; TANZI, E.; NEWELL, M.L. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. **Journal of Hepatology.** v.31, p.96-100, 1999.

ZILBERBERG, H. *et al.* Anti HIV tritherapy does not modify HCV replication in co-infected subjects. **Clin Infect Disease.** v. 26. p. 1104-1106, 1998a.

_____. *et al.* Rapidly evolving hepatitis C virus infected patient receiving triple antiretroviral therapy. **Clin Infect Dis.** v. 27. p. 1255-1258. 1998b.

ZIMMERMAN, M. Acetaminofen hepatotoxicity with regular intake of alcohol: analysis of instances of therapeutic misadventure. **Hepatology.** v. 22 p.767-773, 1995.

APÊNDICES

APÊNDICE A**CO-INFECÇÃO HIV-HCV (ficha clínico- epidemiológica)****PROGRAMA DE HEPATOPATIAS CRÔNICAS (FSCMP - IEC - UFPA)**

REGISTRO.....DATA INVESTG

IDENTIFICAÇÃO

Nome

DN / / idade profissão..... naturalidade.....

Cidade de nascimento..... Estado (nasc).....procedência.....

Endereço..... tel.....

sexo : masc fem estado civil : casado solteiro concubinato divorciado .Escolaridade : sem instrução Fundamental(1º) Ensino médio(2º) Superior(3º) **I. DHC** **II HCV** **III. HIV/HCV** **III HIV-HBV** **FATORES DE RISCO :**Transfusão háanos data : / /UDI Cocaína intranasalExposição ocupacional Compartilhamento de material pessoal (escovas, barbeadores, alicates, etc)seringas não descartáveis Hemodiálise há quanto tempoparceiro sexual infectado anti-HCV , parceiro sexual infectado com HIV , familiar infectado antiHCV , Nenhum fator de risco Icterícia: 1- sim, 2- não, 3 - não sabeA icterícia foi diagnosticada por médico: 1-sim, 2- não, 3- não sabe, 4- não se aplica.Hepatite: 1-sim, 2- não, 3- não sabeA hepatite foi diagnosticada por médico: 1- sim, 2- não, 3- não sabe, 4- não se aplica.Contato com caso suspeito ou confirmado de hepatite: 1- sim, 2- não, 3- não sabe.Qual natureza do contato: 1-sexual, 2-agulhas/ seringas uso comum, 3- habitante da mesma casa, 5- casual, 4- vizinho/trabalho/escola, 6- não se aplica

Trabalha/trabalhou em hospital,centro de saúde,laboratório, clínica dentária ou quaisquer

Outros serviços envolvendo contato com sangue humano: 1-sim, 2-não, 3-não sabe.Pequena cirurgia: 1- sim, 2 - não, 3 – não sabe.Cirurgia: 1-sim, 2- não, 3- não sabe.Transfusão de sangue: 1-sim, 2-não, 3-não sabe Ano:_____Tratamento dentário: 1-rotina, 2-extração única, 3-extração única com cirurgia, 4 – extrações múltiplas, 5- extrações múltiplas com cirurgia, 6- cirurgiaAcupuntura: 1-sim, 2- não, 3 - não sabe.Tatuagem: 1-sim, 2-não, 3-não sabe.Internação em Reformatório/Prisão/FEBEM: 1- sim, 2- não, 3- não sabe.Uso passado ou atual de drogas: 1-sim, 2- não.Uso passado ou atual de drogas injetáveis: 1-individual, 2- coletivo, 3- ambos, 4- nunca.Frequência do uso de drogas injetáveis: 1-diária, 2-semanal, 3-mensal, 4-eventual, 5-não se aplica.Relacionamento sexual com usuário de droga: 1-sim, 2- não, 3-não sabe, 4- não se aplica.

Preferência sexual: 1-Heterossexual, 2- Homossexual, 3- Bissexual, 4- Sem experiência sexual.

Número de parceiros sexuais nos últimos 12 meses: 1- nenhum, 2- 1 (um) 3 - 2 a 5, 4- 6 a 10, 5- mais que 10, 6 - é profissional do sexo

Contato sexual com profissional do sexo: 1 – freqüentes, 2 – eventuais, 3-raros, 4-nunca, 5 – não se aplica.

Uso de preservativo (camisinha) nas relações sexuais: 1-usa sempre, 2- usa às vezes, 3– nunca usa, 4- não se aplica.

Doenças sexualmente transmissíveis: 1-sim, 2- não, 3- não sabe, 4- não se aplica.

CONDIÇÕES ASSOCIADAS

Medicação hepatotóxica qual?.....

Medicação natural qual?.....

anticoncepcionais tempo.....anos tipo.....

Etilismo ml/etanol puro/dia Tempoanos Tipo de bebida.....

Diabetes M MH LES IRC cardíaco HAS sequelas Hipotireoidismo hipertireoidismo hemofilia

Manifestações auto imunes, Manifestações dermatológicas
outras.....

Em uso de medicação profilática para doença oportunista? Sim não

Data de início da medicação..... Duração

Em uso de anti retroviral? sim não

Qual?.....

Data de início do ARV.....

Mudança de esquema ARV data.....

Efeito adverso do ARV qual?..... qual a droga.....

AVALIAÇÃO CLÍNICA

(PARA HIV)Tempo de doença :anos; meses (data/...../.....)

assintomático, Sintomático , Início dos sintomas ou da doença :meses
anos data/...../.....

(PARA HCV) Tempo de doença :anos; meses (data/...../.....)

assintomático, Sintomático , Início dos sintomas ou da doença :meses
anos data/...../.....

HIV-HCV

Febre, astenia, anorexia, plenitude gástrica,dor abdominal, emagrecimento ,
diarréia,sonolência, inversão do sono, desorientação,
flapping,coma,edemaperiférico,telangectasia,eritema palmar,ginecomastia
hipogonadismo , circulação colateral, hemorr cutâneo mucosa , hematêmese , melena
, icterícia , palidez colúria , baqueteamento, xantoma , xantelasma, prurido,
oligúria anúria, insuficiência renal, Outros.....

Peso :.....alturaIMC.....

Hepatomegalia ... cm do RCD , cm.....AX cm..... Esplenomegalia (tipo:1 - 2 - 3
- 4

Ascite, leve, moderada , tensa, rebelde ao tratamento

Manifestações extra hepáticas

Vasculite Artrite Mononeurite Polineurite mielite Acne Anemiahemolítica

Crioglobulinemia Tireoidite miocardite manifestação dermatológica glomerulonefrite
alteração visual (ceratoconjuntivite seca - uveíte - glaucoma - outras) outras.....

Ultra-sonografia abdominal normal

Hepatomegalia , reduzido , heterogêneo , homogêneo , dilatação de veia porta , esplenomegalia , ascite , nódulos , outros....

Endoscopia digestiva alta normal

Gastropatia hipertensiva , varizes de esôfago , (fino / médio / grosso calibre)- varizes gástricas

TOMOGRAFIA normal

Hepatomegalia , reduzido , Heterogêneo , homogêneo , dilatação da veia porta , esplenomegalia , ascite , nódulos

LABORATÓRIO

Hem.....HB..... HTC..... PLAQ.....RDW.....Leuc.....Seg.....
 Na.....K..... Uréia.....Creatinina.....Ferro.....Ferritina.....
 ALT.....AST.....GGT.....FA.....BT.....BD.....BI.....PT.....Alb.....Glob.....
 G6PD.....Glicemia.....TSH.....T4.....alfafetoproteína.....Colesterol.....
 Triglic.....Acido láctico.....

Data CD4+ CV(HIV) HIVI/ RNAHCV quanti RNA Genótipo
 II HCVQuali

SOROLOGIA

HBsAG anti-HBcIgM HBeAg anti-HBs Anti-HBc total

Anti- HCV ELISA III RIBA

HISTOPATOLÓGICO DATA :

1.SBH

Alteração estrutural 0 , 1 , 2 , 3 , 4

Infiltrado inflamatório portal-septal 0 , 1 , 2 , 3 , 4

Atividade periportal-periseptal 0 , 1 , 2 , 3 , 4

Atividade parenquimatosa 0 , 1 , 2 , 3 , 4

Siderose , grau , esteatose grau , lesão de ductos biliares , folicúlos linfóides

2.METAVIRM F , A

TRATAMENTO Para hepatite C sim Não

APÊNDICE B

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

PROJETO: CO-INFECÇÃO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA E VÍRUS DA HEPATITE C (HIV/HCV): aspectos clínicos, epidemiológicos e laboratoriais de uma população atendida em um serviço de hepatopatias na cidade de Belém-Pará.

O problema: HIV/HCV

Por meio deste documento, você está sendo convidado a participar de um estudo que visa entender melhor as situações envolvidas na evolução das infecções associadas entre o HCV e HIV. A esse respeito, existe pouca informação em nível mundial e, menos ainda, no Estado do Pará.

Objetivo da pesquisa: análise dos dados epidemiológicos, clínicos e virológicos.

Método: atendimento para a investigação, exames de laboratório, biópsia hepática.

Riscos: dor no local de punção, biópsia pode ocorrer dor e pequeno sangramento.

Participação voluntária e que nada afetará seu atendimento clínico, assim como a recepção de medicamentos quando for o caso. Caráter sigiloso e fins científicos.

Importância: ajudará no melhor conhecimento da evolução da doença e melhorar as formas de tratamento. Você aceitando participar desta pesquisa deverá assinar um termo de consentimento informado e esclarecido sobre a realização da biópsia de fígado e para receber a medicação já que a medicação tem efeitos colaterais. A qualquer momento, você poderá entrar em contato com qualquer uma das pessoas responsáveis pelo projeto, quando houver necessidade, sendo os endereços e telefones estão especificados a baixo.

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Ivanete do Socorro Abraçado Amaral

End. Rua Oliveira Belo numero: 395, Hospital Santa Casa, enfermaria São Roque ou ambulatório do fígado, Fone 2102210, CRM 3704, Dra. Rita Medeiros (Orientadora)

Hospital Universitário João de Barros Barreto, Dr. Manoel Soares (Co orientador)

End: Av. Almirante Barroso numero 492, Instituto Evandro Chagas – Seção de Hepatologia, Fone: 211 44 18 916233 37

Pelo presente Termo de Consentimento, declaro que fui informado(a) de forma clara, detalhada e por escrito, da justificativa, dos objetivos e dos procedimentos deste projeto. Fui informado (a) ainda:

a) Da liberdade de participar ou não da pesquisa, tendo assegurado essa liberdade sem quaisquer represálias atuais ou futuras, podendo retirar meu consentimento em qualquer etapa do estudo sem nenhum tipo de penalização ou prejuízo.

b) Da segurança de que não serei identificado e que se manterá o caráter confidencial das informações relacionadas com a minha privacidade.

c) A qualquer momento poderei sair do estudo, sem qualquer prejuízo para minha pessoa

d) Além disso não será interrompido o meu tratamento.

Nestes termos e considerando-me livre e esclarecido(a), aceito em participar da pesquisa proposta, dando aos autores do projeto a propriedade intelectual das informações geradas, além de concordar com a divulgação pública dos resultados.

Belém PA

Assinatura do Participante ou responsável

Declaração do investigador

Eu, pesquisador, expliquei para o indivíduo mencionado acima a natureza e propósito do projeto. Perguntei ao indivíduo, se há qualquer dúvida em relação aos procedimentos que serão empregados e respondi, de maneira clara e objetiva, os questionamentos.

.....

Assinatura do investigador

ANEXOS

ANEXO A



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JOÃO DE BARROS BARRETO
COMISSÃO DE ÉTICA EM PESQUISA



TERMO DE APROVAÇÃO

A Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário João de Barros Barreto analisou no dia 24/03/2005, o projeto de pesquisa **"Co - infecção HIV/HCV: perfil clínico, epidemiológico e virológico de uma população atendida em um hospital de referência de Belém Pará"**, desenvolvido por Ivanete do Socorro Abraçado Amaral, sob a Orientação da Profa. Dra. Rita Catarina Medeiros Sousa, obtendo **APROVAÇÃO** para desenvolvê-lo na Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará.

Belém, 24 de março de 2005


Dr. EDUARDO LEITÃO MAIA

COORDENADOR DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA / HJBB/UFPA

ANEXO B

Associações estudadas

Correlação	Método estatístico	p
LT CD4 ⁺ ^a e AST	Teste Exato de Fisher	0,0002
LT CD4 ⁺ ^a e ALT	Teste Exato de Fisher	0,0009
LT CD4 ⁺ ^a e A ^b (METAVIR)	Correlação de Pearson	0,14
LT CD4 ⁺ ^a e F ^c (METAVIR)	Correlação de Spearman	0,07
LT CD4 ⁺ ^a e TARV ^d	Teste Exato de Fisher	0,721
LT CD4 ⁺ ^a e HCV – RNA	Teste de Spearman	0,43
ALT e TARV ^d	Teste Exato de Fisher	0,60
AST e TARV ^d	Teste Exato de Fisher	0,65
Álcool ^e F (METAVIR)	Teste Exato de Fisher	0,59
Álcool ^e e ALT	Teste Exato de Fisher	0,36
Genótipo e F (METAVIR)	Teste Exato de Fisher	0,56
Genótipo-1 e CV ^f $\geq 6 \text{ Log}_{10} \text{ HCV RNA UI/ml}$	Teste Qui-quadrado partição	0,0039
$\text{Log}_{10} \text{ HCV RNA UI/ml}$ e de $\text{Log}_{10} \text{ HIV-RNA}$ cópias/ml	Teste de Spearman	0,0130

LT CD4⁺^a Linfócito T CD4+

A^b atividade inflamatória (METAVIR)

F^c Fibrose pela Classificação (METAVIR)

TARV^d Terapia antiretroviral

Álcool^e ingestão de bebida alcoólica >40g de álcool/dia por mais que 5 anos.

^fCarga viral