



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DOENÇAS TROPICAIS

ALDA EMÍDIA BARROSO PINHEIRO DE SOUSA

SOROEPIDEMIOLOGIA DA HEPATITE C EM PACIENTES HIV/AIDS DO SERVIÇO
AMBULATORIAL ESPECIALIZADO DO PROGRAMA DST/AIDS DE IMPERATRIZ –
MARANHÃO

**Imperatriz–MA
2012**

ALDA EMÍDIA BARROSO PINHEIRO DE SOUSA

**SOROEPIDEMIOLOGIA DA HEPATITE C EM PACIENTES HIV/AIDS DO
SERVIÇO AMBULATORIAL ESPECIALIZADO DO PROGRAMA DST/AIDS DE
IMPERATRIZ – MARANHÃO**

Dissertação de mestrado apresentada à banca examinadora do programa de pós graduação em Doenças Tropicais, do Núcleo de Medicina Tropical, da Universidade Federal do Pará, para obtenção do título de mestre em Doenças Tropicais.

Orientadora: Prof^a Dr^a. Luisa Carício Martins

Imperatriz–MA

2012



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DOENÇAS TROPICAIS

ALDA EMÍDIA BARROSO PINHEIRO DE SOUSA

**SOROEPIDEMIOLOGIA DA HEPATITE C EM PACIENTES HIV/AIDS DO
SERVIÇO AMBULATORIAL ESPECIALIZADO DO PROGRAMA DST/AIDS DE
IMPERATRIZ – MARANHÃO.**

Dissertação de mestrado apresentada à banca examinadora do programa de pós graduação em Doenças Tropicais, do Núcleo de Medicina Tropical, da Universidade Federal do Pará, para obtenção do título de mestre em Doenças Tropicais.

Banca Examinadora

Prof^a. Dr^a. Luisa Carício Martins
Orientadora – NMT/UFPA

Hellen Thais Fuzii NMT/UFPA

Edna Aoba Yassui Ishikawa - NMT/UFPA

Givago da Silva Souza - ICB/UFPA

**Dados Internacionais de Catalogação-na- Publicação (CIP) –
Biblioteca do Núcleo de Medicina Tropical/UFPA, Belém-PA**

Sousa, Alda Emília Barroso Pinheiro de.

Soroepidemiologia da hepatite C em pacientes HIV/AIDS do serviço ambulatorial especializado do Programa DST/AIDS de Imperatriz-Maranhão / Alda Emília Barroso Pinheiro de Sousa; orientadora, Luisa Carício Martins. – 2012

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Pará. Núcleo de Medicina Tropical. Programa de Pós-Graduação em Doenças Tropicais. Belém, 2012.

1. Hepatite C – Imperatriz (MA). 2. HIV(Virus) – Imperatriz (MA).
3. AIDS (Doença) – Imperatriz (MA). I. Martins, Luisa Carício, orient.
II. Título.

CDD: 22. ed. 616.3623

AGRADECIMENTOS

Primeiramente gostaria de agradecer ao meu Deus todo poderoso que sempre ilumina e guia a minha vida. Obrigada Senhor por mais esta conquista.

Ao meu amado esposo Welkens Barbosa Pinheiro de Souza, pelo carinho, paciência, compressão e incentivo nos momentos difíceis.

Aos meus queridos filhos Thainá, Rhaiza e Nathan, que são presentes e bênçãos de Deus em minha vida. Que Deus realize sempre seus sonhos. Obrigada pelo carinho de vocês.

A minha mãe adotiva Eva Ferreira de Oliveira, pelo carinho, incentivo e apoio em todos os momentos. Obrigada pelo seu amor.

A minha orientadora Luisa Caricio, pelos ensinamentos, disponibilidade, compreensão, incentivo, apoio, empenho, carinho e por compartilhar comigo seus conhecimentos, os meus mais sinceros agradecimentos, que Deus ilumine sempre sua vida.

Ao Programa de Pós-Graduação em Doenças Tropicais da UFPA e aos professores pela boa vontade de repassar seus conhecimentos e disponibilidade de se deslocarem até nossa cidade, muito obrigada a todos.

A faculdade FACIMP pela parceria feita com o Programa de Pós-Graduação em Doenças Tropicais da UFPA para a realização do curso de mestrado.

A coordenadora do curso de Enfermagem e colega de mestrado Haigle Reckziegel, pela sua brilhante idéia de buscar este Mestrado, que será de grande valia para o nosso engrandecimento profissional.

A minha amiga Franciara Batista Casanova pelo incentivo, motivação e carinho, para que eu lutasse para cursar este mestrado.

Aos pacientes que aceitaram participar desta pesquisa.

Aos funcionários do Laboratório do Programa Municipal de DST/AIDS, Pitágoras, Thalline e Elda, pelo apoio técnico excepcional.

Aos meus colegas do Mestrado, pelas as amizades conquistadas, apoio e troca de experiências.

A todas as pessoas que, direta ou indiretamente, contribuíram para a execução dessa Dissertação de Mestrado.

“O temor do Senhor é o princípio
da sabedoria”.

(Provérbio 9:10)

RESUMO

A coinfeção do vírus da hepatite C (HCV) em pessoas portadoras do vírus da imunodeficiência humana (HIV) é freqüentemente observada em virtude destes vírus apresentarem similaridade em suas rotas de transmissão, principalmente no que se refere à via parenteral. No Brasil, a prevalência depende da área geográfica considerada, variando de 8,9% a 54%. Nos coinfectados, a progressão da doença pelo HCV é usualmente mais agressiva e apresenta alto nível de viremia, como também, há um risco maior de associação do HCV com a cirrose hepática e/ou hepatocarcinoma. O objetivo do presente estudo foi estimar a prevalência de HCV e fatores de risco associados à coinfeção em pessoas soropositivas para HIV na cidade de Imperatriz Maranhão. Participaram 249 pacientes soropositivos para HIV atendidos no SAE do Programa Municipal de DST/AIDS de Imperatriz do Maranhão. Foi coletado de cada voluntário 10 mL de sangue periférico para realização do teste sorológico, onde foi realizada pesquisa de anticorpos IgG HCV específicos e testes de Biologia Molecular (RT-PCR) para pesquisa do RNA viral e genotipagem. Entre os pacientes observou-se similaridade entre a frequência dos gêneros, 49% masculino e 51% feminino, com média de idade de 40 anos. Foi observado que 98% possuem baixo nível de instrução e 63% possuem renda mensal de até um salário mínimo. A soroprevalência do anti-HCV foi de 2.4% (6/249). Na comparação dos fatores de risco pesquisados entre os pacientes reagentes e não reagentes na pesquisa sorológica de anticorpos HCV específicas demonstraram que a presença de tatuagens e piercing foi o único fator que se mostrou significantes, sendo mais frequente nos reagentes. Esse foi o primeiro estudo que investiga a coinfeção HIV e HCV na cidade de Imperatriz, Maranhão e a identificação de pacientes coinfectados foi de fundamental importância para o serviço que a partir de então irá realizar o acompanhamento destes pacientes.

Palavras-chaves: Coinfeção. HIV. HCV. Imperatriz-Ma.

ABSTRACT

The co-infection of hepatitis C virus (HCV) in people with human immunodeficiency virus (HIV) is frequently observed because these viruses present in their similarity transmission routes, particularly in relation to the parenteral route. In Brazil, the frequency depends on the geographical area in question, ranging from 8.9% to 54%. In co-infected patients, the progression of HCV disease is usually more aggressive and has a high level of viremia, but there is an increased risk of association with HCV cirrhosis and / or liver cancer. The aim of this study was to estimate the prevalence of HCV and risk factors associated with coinfection in HIV-positive individuals in the city of Imperatriz Maranhão. Participants 249 HIV positive patients seen at the SAE Program Municipal STD / AIDS Imperatriz of Maranhão. Was collected from each volunteer 10 mL of peripheral blood for routine HIV testing, where research was done HCV IgG antibodies specific tests and Molecular Biology (RT-PCR) to investigate the viral RNA and genotyping. Among the patients there was similarity between the frequency of genera, 49% male and 51% female, mean age 40 years. It was observed that 98% have low literacy and 63% have an income of up to one minimum wage. The seroprevalence of anti-HCV was 2.4% (6/249). In comparing the risk factors studied among patients in the reactive and non reactive serologic test for HCV-specific antibodies demonstrated that the presence of tattoos and piercing was the only factor that was significant, being more frequent in the reactants. This was the first study that investigates the HIV and HCV coinfection in the city of Imperatriz, Maranhão and identification of coinfecting patients was of fundamental importance for the service since then will follow up these patients.

Keywords: coinfection. HIV. HCV. Imperatriz- Ma.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Representação esquemática da estrutura do HIV.....	19
Figura 2	Imagem de microscopia eletrônica do vírus da hepatite C.....	23
Figura 3	Imagem de microscopia eletrônica do vírus da hepatite C.....	24
Figura 4	Desenho esquemático da prevalência mundial do Virus da Hepatite C.....	28
Figura 5	Prevalência dos diferentes genótipos do HCV no Brasil.....	30
Figura 6	Visualização de “bandas” do produto da PCR em gel de agarose observado em luz ultravioleta.....	38
Figura 7	Visualização da combinação dos “cortes” feitos pelas enzimas de restrição AVA II e RSA I. Nesta figura é possível observar os genótipos 1.....	40

LISTA DE TABELAS

TABELA 1	Caracterização dos pacientes estudados.....	42
TABELA 2	Dados socioeconômicos dos voluntários da pesquisa.....	43
TABELA 3	Distribuição dos fatores de risco pesquisados na população estudada.....	44
TABELA 4	Diagnóstico laboratorial do HCV, comparação entre o teste sorológico para pesquisa de anticorpos HCV específicos com a PCR para detecção do RNA viral.....	45
TABELA 5	Comparação dos fatores de risco quanto aos resultados do teste sorológico.....	46

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Humana
CD	Cluster of differentiation
DNA	Ácido Dexoxirribonucléico
DST	Doença Sexualmente Transmissível
Gp	Glicoproteínas
HCV	Vírus da Hepatite C
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
MS	Ministério da Saúde
NK	Natural Killer
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase
RNA	Ácido Ribonucléico
RPM	Rotações por minuto
SAE	Serviço Ambulatorial Especializado
SNC	Sistema Nervoso Central
TCR	Receptores de células T
UNAIDS	Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS
HAART	Terapia anti-retroviral de alta atividade

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	14
2	JUSTIFICATIVA.....	16
3	OBJETIVOS.....	17
3.1	GERAL.....	17
3.2	ESPECÍFICOS.....	17
4	REFERENCIAL TEÓRICO.....	18
4.1	VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA – HIV.....	18
4.1.1	Curso clínico do HIV.....	20
4.1.2	Epidemiologia da AIDS.....	22
4.1.2.1	Epidemiologia da AIDS no Brasil.....	22
4.1.2.2	Epidemiologia da AIDS no Maranhão.....	22
4.1.2.3	Epidemiologia da AIDS em Imperatriz.....	23
4.2	VÍRUS DA HEPATITE C - HCV.....	23
4.2.1	Estrutura e genoma do HCV.....	23
4.2.2	Patogenia da Hepatite C.....	25
4.2.3	Quadro clínico.....	27
4.2.4	Epidemiologia da hepatite C.....	27
4.2.4.1	Epidemiologia da hepatite C.....	27
4.2.4.2	Epidemiologia molecular da hepatite C.....	29
4.2.4.3	Transmissão e fatores de risco.....	31
4.3	COINFECÇÃO HIV/HEPATITE C.....	32
5	MATERIAL E MÉTODOS.....	34
5.1	CASUÍSTICA.....	34
5.1.1	Desenho do estudo.....	34
5.1.2	Caracterização da amostra.....	34
5.1.3	Crterios de inclusão e exclusão.....	34
5.1.4	Obtenção do material biológico.....	34
5.1.5	Obtenção de dados epidemiológicos.....	34
5.2	MÉTODOS LABORATORIAIS.....	35
5.2.1	Diagnóstico sorológico do vírus da Hepatite C.....	35

5.2.2	Detecção ácido nucléico do vírus da Hepatite C pela biologia molecular.....	36
5.3	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	40
5.4	ASPECTOS ÉTICOS.....	40
5.5	RISCOS E BENEFÍCIOS.....	40
6	RESULTADOS.....	42
7	DISCUSSÃO.....	47
8	CONCLUSÃO.....	50
	REFERÊNCIAS.....	51
	APÊNDICE A.....	56
	APÊNDICE B.....	58
	ANEXO.....	59

1 INTRODUÇÃO

A Síndrome da Imunodeficiência adquirida (AIDS) é uma doença que compromete o sistema imunológico, favorecendo o aparecimento de doenças oportunistas que acabam sendo fatal para o paciente. Sendo a AIDS causada pelo Vírus da Imunodeficiência Humana - HIV (BRASIL, 2006). Segundo o Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS (UNAIDS), estima-se que 34 milhões de pessoas foram infectadas com o HIV, desde o início da epidemia (UNAIDS, 2010).

Em todo o mundo a disseminação do vírus da imunodeficiência humana (HIV) continua em ritmo alarmante. Essa epidemia teve um impacto dramático e freqüentemente devastador em muitos países. Embora muito se tenha aprendido sobre essa doença, os pesquisadores não têm previsão de cura no futuro imediato, prevendo-se que seja crescente o número de indivíduos infectados pelo HIV (GOODMMAN; AUSIELLO, 2005; BRASIL, 2002).

É comum a de co-infecção HIV/HCV, fato explicável pelas vias comuns de contágio (FOCACCIA et al, 2006). Tal circunstância é tida na atualidade como um problema e preocupação em saúde pública, uma vez que, além das complicações decorrentes da AIDS, soma-se a estas as complicações de doença hepática promovidos pelo HCV e juntos os vírus promoverão uma piora do quadro hepático de maneira rápida e significativa (ROCHE, 2009).

As hepatites virais apresentam distribuição universal, havendo variação regional na prevalência de cada hepatite. Seu estudo é de grande relevância devido ao grande número de pessoas atingidas e pela possibilidade de complicações principalmente no caso de cronificação. Além disso, um grave problema atual é a co-infecção HCV/HIV, pois a prevalência dos casos está aumentando e as complicações são mais rápidas e severas nos pacientes imunodeprimidos (ROCHE, 2009; BRASIL, 2002).

Conforme o Ministério da Saúde, a Hepatite C é a doença que causa o maior número de óbitos entre todos os tipos da enfermidade, já que a maioria dos pacientes somente conhecerá seu status sorológico com os sintomas do dano hepático significativo. Devido à sua grande associação a casos de cirrose e carcinoma hepatocelular, o tratamento para pacientes infectados pelo HCV deverá

ser iniciado o quanto antes e este deverá ser guiado pelo teste de carga viral e pelo genótipo viral presente no paciente (BRASIL, 2006).

Pensando na qualidade de vida dos pacientes e observando a coinfeção HIV/HCV nos pacientes do Programa Municipal de DST/AIDS neste contexto, é importante analisar a soroprevalência da Hepatite C nos pacientes soropositivos e pesquisar o perfil epidemiológico dos casos reagentes, assim como identificar os casos de coinfeção de HIV/HCV.

2 JUSTIFICATIVA

Mesmo sendo a AIDS uma síndrome recente, o aumento no número de notificações em pacientes com grave déficit de linfócitos T auxiliares fez com que as autoridades públicas despertassem para o referido problema. A AIDS é atualmente uma epidemia espalhada a nível mundial, sendo o continente africano o mais atingido (ALTER, 2006).

Segundo as estatísticas fornecidas pelo Programa Estadual e Municipal, o número de casos no Maranhão, entre os anos de 1985 a 2011, correspondem, aproximadamente, 5.443 a nível estadual e 1.169 (21,5%) casos na cidade de Imperatriz e cidades circunvizinhas, sendo em Imperatriz 729 (62,4%) casos e cidades circunvizinhas 440 (37,6%) casos.

Diante dos grandes esforços empreendidos pelos governantes, o problema ainda persiste. De acordo com Russo et al (2010), há aproximadamente 593.000 pessoas infectadas no Brasil, correspondendo a 1 indivíduo infectado para cada 308 habitantes. Se comparado a situação mundial, o país encontra-se em uma situação razoável, uma vez que a média corresponde a 1 indivíduo para cada 200 habitantes. Esses dados fazem com que o Programa de AIDS brasileira sirva como referencial a outros países, chegando algumas vezes a ser copiado.

Em função da imunodeficiência provocada pelo HIV, o organismo fica bastante exposto às outras doenças, dentre elas merece destaque a hepatite C, favorecida pela via de transmissão. Logo, em razão dos vírus agirem sinergicamente, há uma progressão aumentada da doença hepática, o que acaba por comprometer ainda mais o sistema imunológico deste paciente (ALTER, 2006; MOHSEN, 2002).

Diante do exposto, a relevância do presente trabalho consiste em fazer um levantamento dos pacientes em acompanhamento junto ao Centro de Testagem e Aconselhamento na cidade de Imperatriz, tendo em vista que o referido serviço serve como referência a nível regional uma vez que absorve também a demanda das cidades circunvizinhas, no sentido de identificar a soroprevalência de hepatite C previamente para que não haja maiores prejuízos em decorrência do paciente desconhecer seu estado sorológico para esta doença.

3 OBJETIVOS

3.1 Geral

Analisar a soroprevalência da Hepatite Viral C (HCV) em pacientes soropositivo para o HIV ou com AIDS atendidos no SAE adulto do Programa Municipal de DST/AIDS, município de Imperatriz/MA, no ano de 2012.

3.2 Específicos

- Determinar a soroprevalência do vírus da Hepatite C (HCV) nos pacientes soropositivo para o HIV.

- Identificar os diferentes genótipos virais do HCV nos pacientes coinfectados HCV/HIV.

- Traçar o perfil epidemiológico dos portadores de coinfeção HIV/HCV.

4 REFERENCIAL TEORICO

4.1 Vírus da Imunodeficiência Humana - HIV

O HIV é considerado o causador da AIDS. De acordo com suas características biológicas e estruturais, este vírus foi classificado como membro do grupo dos retrovírus humano envelopado da família lentivirus, que correspondem aos vírus associados às infecções persistentes com longos períodos de latência clínica. Dois tipos de HIV têm sido descrito, HIV-1 e HIV-2, sendo o HIV-1 mais virulento (RICHARD et al, 2002; GOODMMAN; AUSIELLO, 2005).

Ao entrar no organismo humano, o HIV pode ficar silencioso e incubado por muitos anos, esta fase denomina-se assintomática e relaciona-se ao quadro em que o paciente não apresenta nenhum sinal ou sintoma da doença. O período entre a infecção pelo HIV e as manifestações dos primeiros sintomas irá depender, principalmente, do estado de saúde da pessoa (GOODMMAN; AUSIELLO, 2005; BRASIL, 2006).

Na sua estrutura o HIV apresenta como material genético, RNA na forma de duas fitas idênticas dentro de um capsídeo protéico, circundado por um envelope protéico (Fig. 1). O envelope viral é composto por glicoproteínas virais, cujas principais são GP120 e GP41, que são críticas para a infecção e três enzimas: integrase, protease e transcriptase reversa (RICHARD et al, 2002). Porém, existem muitas dúvidas a respeito do mecanismo pelo o qual a infecção com o retrovírus HIV genomatrópicos causa redução de células T CD4 e a subsequente imunodeficiência fatal (VERONESI, 2005).

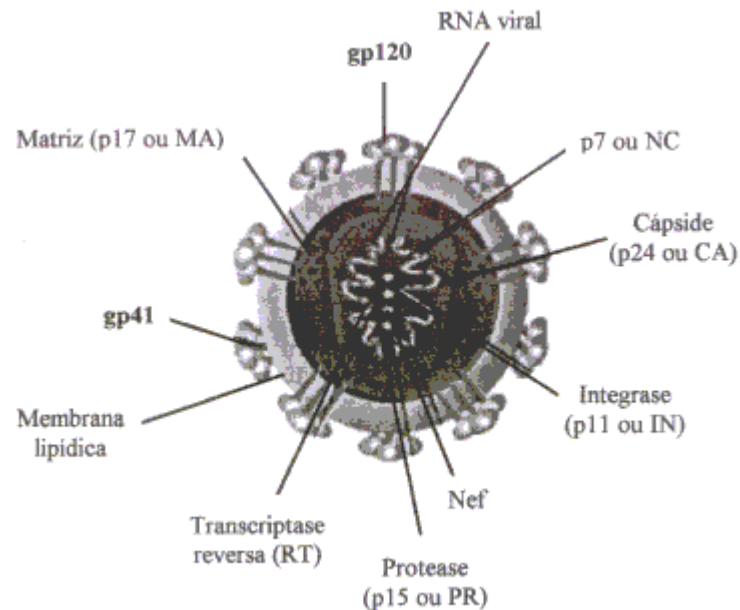


Figura 1: Representação esquemática da estrutura do HIV.
 Fonte: (Turner e Summers, 1999).

Na década de 1990, os estudos sobre a infecção pelo HIV e a AIDS muito ajudaram a entender tanto a infecção por este retrovírus como o próprio funcionamento do sistema imune dos seres humanos. A integração do genoma viral nas células infectadas, principalmente das células T, é a causa das principais modificações na expressão de genes da célula hospedeira, levando à destruição destas células bem como à de células não infectadas (MACDOUGALL et al. 2002; VERONESI, 2005).

A integração do material genético viral com o genoma da célula hospedeira resulta em alterações que afetam tanto as células infectadas como as precursoras. Entre estas anormalidades inclui-se a diminuição da proliferação das células T antígeno-específicas e da síntese de citocinas, e mudanças nos processos celulares básicos, como o ciclo de regulação celular, resultando em morte celular programada prematura. A infecção viral também causa mudanças na homeostase não imunológica com consequências no processo imunológico, como a elevação do nível de substâncias que, por sua vez, aumenta a expressão do HIV nos monócito (NEVES; MORGADO, 2000).

A pesquisa sobre HIV e AIDS tem evoluído rapidamente. Progressos importantes foram feitos, e o entendimento das bases moleculares da patogênese da infecção pelo HIV permitiram a criação de novas drogas e a combinação de agentes para o controle da evolução da doença (VERONESI, 2005).

O marco fundamental da AIDS é uma depleção seletiva de linfócitos T CD4+ auxiliares. Sendo o CD4 um receptor para o vírus e do HIV ter a capacidade única de infectar preferencialmente células CD4 ativadas, essas células, que mantêm um esforço para originar e manter uma resposta imune efetiva contra o vírus são infectadas e, provavelmente, eliminadas parcialmente na fase inicial da infecção, quando a carga viral é muito elevada. Favorecendo as pessoas infectadas uma incapacidade de combater a infecção pelo HIV (NEVES; MORGADO, 2000; CECIL 2005).

Na infecção pelo HIV, as células do Sistema Imunológico mais afetado são os linfócitos T. Estas células são divididas em dois subtipos, os linfócitos T helper ou auxiliares e os linfócitos T citotóxicos. Os linfócitos T helper têm como principal função a regulação da resposta imunológica através da produção de citocinas, que ativam outras células do sistema imune como: linfócitos T CD8, linfócitos B, células NK, macrófagos, monócitos e granulócitos. Os linfócitos T citotóxicos têm a capacidade de reconhecer e destruir células infectadas por vírus e células tumorais. (MACDOUGALL et al. 2002; VERONESI, 2005).

A molécula CD4 é um receptor de alta afinidade para o HIV. A ligação com células CD4 não é suficiente para infecção. A proteína gp120 do HIV precisa se ligar a outras moléculas da superfície celular, os co-receptores, para entrada na célula. Existem duas moléculas da superfície celular, CCR5 e o CXCR4, receptores das quimiocinas. Na etapa inicial da infecção ocorre a ligação da gp 120 com a molécula do CD4. Mediada pelos co-receptores CCR5 e o CXCR4. Após a fusão, o cerne viral contendo o genoma do HIV entra no citoplasma da célula. Uma vez internizado, o genoma viral sofre transcrição reversa, levando a formação de DNA pró-viral. E em seguida integra-se ao genoma da célula (ROBBINS, 2000).

4.1.1 Curso Clínico do HIV

Segundo Richard et al. (2002), a infecção pelo HIV pode ser dividida em três fases clínicas: infecção aguda, fase latente crônica e fase de crise.

Na infecção aguda, após a infecção inicial alguns pacientes permanecem assintomáticos e outros um quadro gripal ou, mesmo a uma mononucleose, sendo o diagnóstico pouco realizado. Durante Este período há viremia e queda de células T

CD4 circulante. O sistema imune responde gerando células citotóxicas e anticorpos específicos para o vírus (ANDREWS; KOUP, 1996; RICHARD et al. 2002).

A história natural da infecção aguda é caracterizada pela viremia elevada e resposta imune intensa. Durante o pico de viremia, ocorre diminuição rápida dos linfócitos T CD4+, que, posteriormente, aumentam, mas, geralmente, não retornam aos níveis prévios à infecção. A imunidade celular desempenha papel fundamental no controle da viremia na infecção primária (ANDREWS; KOUP, 1996).

Na fase latente crônica, durante este período, às vezes assintomático, um baixo nível de replicação viral permanece somado a uma depleção de células T CD4+. Os linfonodos são as locais predominantes das células infectadas e os macrófagos atuam como reservatório. Células dendríticas foliculares funcionam como reservatório e apresentam o vírus capturado em sua superfície, favorecendo a apresentação do vírus para as células T e B (ANDREW; KOUP, 1996; RICHARD et al. 2002).

Os pacientes são geralmente nesta fase acompanhados pela contagem de células T CD4+ periféricas e pela taxa de CD4/CD8. Com queda das contagem de CD4, os pacientes passam a apresentar sintomas, entrando na fase final, a AIDS. Nesta fase as doenças oportunistas começam a se manifestar (BRASIL, 2006).

Na fase da crise, a redução gradual nas células T CD4+, deixa o paciente susceptível às doenças oportunistas. A replicação viral aumenta a taxa de mutação, dificultando o controle do sistema imunológico (ANDREWS; KOUP, 1996; RICHARD et al. 2002).

As doenças infecciosas na AIDS refletem a redução acentuada do sistema imune mediado por células dos pacientes. E as infecções oportunistas podem ser causadas por microrganismos não considerados usualmente patogênicos, entretanto, microrganismos normalmente patogênicos também podem, eventualmente, serem causadores de infecções oportunistas (ANDREWS; KOUP, 1996; RICHARD et al. 2002).

Entre as condições clínicas que afetam as pessoas em estágio avançado da infecção pelo HIV, as mais graves e de maior frequência são as infecções oportunistas. Nas pessoas com AIDS, essas infecções muitas vezes são severas e às vezes fatais, pois o sistema imunológico do indivíduo está danificado pelo HIV. Os sintomas determinados por elas vão desde tosse até coma, dependendo do agente

causador ou do estágio de evolução (ANDREWS; KOUP, 1996; RICHARD et al. 2002).

A AIDS também torna as pessoas particularmente suscetíveis ao desenvolvimento de diversos tipos de câncer, especialmente os causados por vírus, como o câncer de colo de útero e o sarcoma de Kaposi. Além de tipos de câncer do sistema imunológico, conhecidos como linfomas (BRASIL, 2006).

A AIDS é a manifestação grave da imunodepressão, podendo ser observados vários sinais e/ou sintomas, tais como: febre prolongada, diarreia crônica, perda de peso (superior a 10% do peso anterior do paciente), sudorese noturna, astenia, adenomegalia, tuberculose, pneumonia por *Pneumocistis carinii*, toxoplasmose cerebral, candidíase e meningite por criptococos, dentre outras. Podem aparecer também, tumores como sarcoma de Kaposi e linfomas não-Hodgkin (BRASIL, 2006).

4.1.2 Epidemiologia AIDS

4.1.2.1 Epidemiologia AIDS no Brasil

Os primeiros casos de AIDS foram identificados no início da década de 1980, tendo sido registrados predominantemente entre gays adultos, usuários de drogas injetáveis e hemofílicos. Atualmente o país tem como característica uma epidemia estável e concentrada em alguns subgrupos populacionais em situação de vulnerabilidade (BRASIL, 2011).

Segundo o boletim epidemiológico do Ministério da Saúde de 1980 a junho de 2011, no Brasil, foram notificados 608.230 casos de AIDS, sendo 397.662 (65,4%) no sexo masculino e 210.538 (34,6%) no sexo feminino. A razão de sexo vem diminuindo ao longo dos anos. Em 1985, para cada 26 casos entre homens havia um caso entre mulher. Em 2010, essa relação é de 1,7 homens para cada caso em mulheres. A taxa de prevalência da infecção pelo HIV, na população encontra-se na faixa etária com 15 a 49 anos. (BRASIL, 2011)

4.1.2.2 Epidemiologia AIDS no Maranhão

Segundo dados epidemiológicos do Programa Estadual DST/AIDS do Maranhão de 1985 a junho de 2011, no Maranhão, foram notificados 5.443 casos de AIDS, sendo 3.502 (64,3%) no sexo masculino e 1.941 (35,7%) no sexo feminino.

4.1.2.3 Epidemiologia AIDS em Imperatriz

Conforme dados estatísticos do Programa Municipal DST/AIDS de Imperatriz de 1985 a fevereiro de 2012, em Imperatriz e cidades circunvizinhas, foram notificados 1.169 casos de AIDS em adultos, sendo 715 (61,2%) no sexo masculino e 454 (38,8%) no sexo feminino. A razão de sexo é de 1,6 homens para cada caso em mulheres.

Segundo dados estatísticos do Programa Municipal DST/AIDS de Imperatriz de 1985 a fevereiro de 2012 (dados preliminares), em Imperatriz, foram notificados 729 (62,4%) casos de AIDS em adultos, sendo: 468 (64%) no sexo masculino e 261 (36%) no sexo feminino. A razão de sexo é de 1,8 homens para cada caso em mulheres.

4.2 VÍRUS DA HEPATITE C - HCV

4.2.1 Estrutura e genoma do HCV

O HCV pertence à família *Flaviviridae*, gênero *Hepacivirus*, espécie *Hepatitis C virus*. Possui material genético de RNA fita simples positiva envelopado, capaz de uma rápida variação genética, o que caracterizou o surgimento de 6 diferentes genótipos (1, 2, 3, 4, 5 e 6) e subtipos (MARQUESINI et al., 2008; TORTORA et al., 2005). Suas partículas virais são esféricas com 50 nm de diâmetro e contêm envelope lipoprotéico. O core viral é esférico, com aproximadamente 30 nm, mas ainda não há detalhes descritos dessa estrutura, devido à dificuldade de cultivo do vírus (MARQUESINI et al., 2008; YU et al., 2007). A Fig. 2 demonstra a estrutura externa do vírus da hepatite C visualizada através de microscopia eletrônica de varredura.

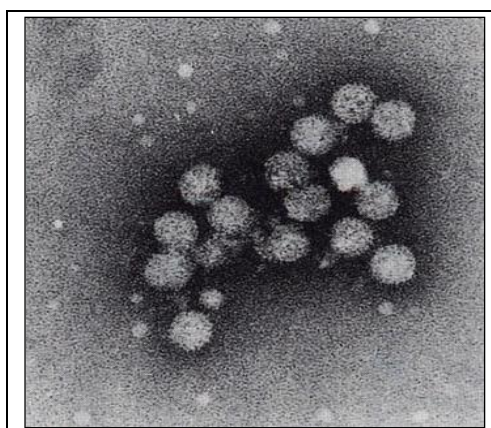


Figura 2: Imagem de microscopia eletrônica do vírus da hepatite C. Fonte: MARQUESINI et al., 2008

O genoma do HCV contém uma molécula de RNA de fita simples de polaridade positiva, com cerca de 9,6 kb e o vírus contém uma matriz aberta de leitura (ORF) que codifica uma poliproteína precursora (YANG, 2008). Diferente da maioria dos vírus, o RNA do HCV não realiza transcrição reversa e também não se integra no genoma do hospedeiro, porém é capaz de induzir doenças necro-inflamatórias que agiriam como promotores da carcinogênese (LOPES et al, 2009).

Após penetração no citoplasma da célula hospedeira por endocitose, o vírus terá seu RNA de fita simples positiva “desnudo”, liberado, das estruturas que o protegem (proteínas do envelope viral e core) (Fig. 3). O material genético de RNA do vírus alcançará os ribossomos da célula do hospedeiro presentes no retículo endoplasmático rugoso e este RNA viral fará a síntese de uma poliproteína precursora com: três proteínas estruturais, nucleocapsídeo ou core (C) e glicoproteínas do envelope viral E1 (gp31) e E2 (gp70), codificadas pela porção aminoterminal do genoma do vírus; além de seis proteínas não estruturais (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A e NS5B), codificadas na porção 3' (Fig. 03) (YANG, 2008; YU et al., 2007).

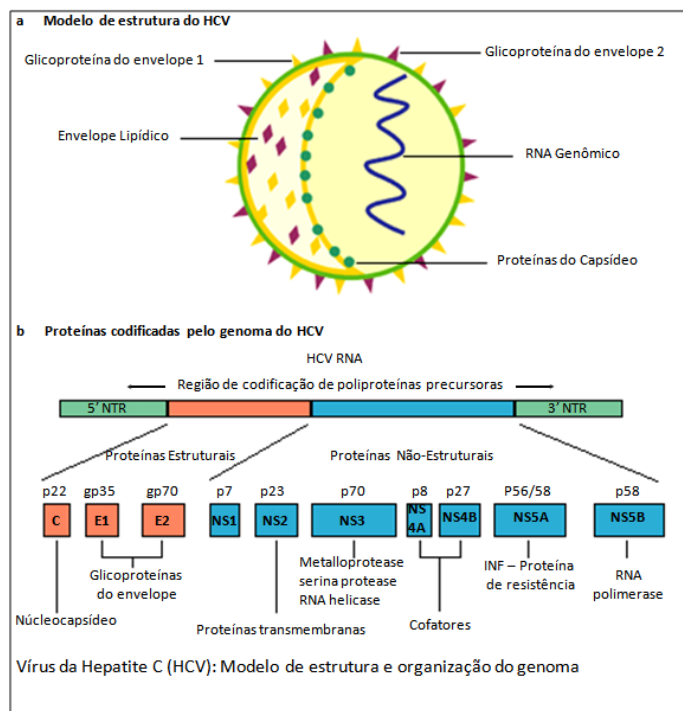


Figura 3: Vírus da hepatite C (HCV): modelo estrutural e organização genômica.

Fonte: Adaptado de ANZOLA, M.; BURGOS, J.J., 2003.

A poliproteína originada será clivada pela ação da protease formada pelas proteínas codificadas pelos genes NS3 e NS4A, que associada com uma RNA

polimerase (codificada pelo gene NS5B) formará um complexo de replicação, que irá realizar a cópia da fita de RNA positiva para uma fita simples de RNA negativa (RICE; LINDENBACH, 2005).

A fita negativa gerada será novamente copiada no complexo de replicação, originando uma nova fita simples de RNA positiva. A nova fita será envolvida, “empacotada”, pelo core e pelo envelope viral e poderá sair do retículo endoplasmático rugoso da célula hospedeira, transitar pelo citoplasma e ser liberada para o meio, recomeçando o processo e infectando novas células (RICE; LINDENBACH, 2005).

Como não há um sistema de cultivo eficiente para o HCV, ainda não foi possível um estudo antigênico detalhado, mas as regiões conservadas do vírus têm sido estudadas e sabe-se que existem seis genótipos (1 a 6) e mais de 50 subtipos (1a, 1b, 1c,...) virais (MARQUESINI et al., 2008).

Os diferentes genótipos estão associados a variações nas manifestações clínicas, à evolução da doença e a resposta ao tratamento, sendo que o genótipo 1 está mais relacionado à infecções crônicas, intenso dano hepático e maior resistência ao tratamento, quando comparado aos outros genótipos (2, 3, 4, 5 e 6) (BARBOSA et al., 2005; TOMEI et al., 2005).

4.2.2 Patogenia da Hepatite C

O processo patológico da hepatite por vírus C ainda não é totalmente compreendido. No entanto o que é aceito entre diversos autores, é que o mecanismo de lesão hepática está intimamente ligado à reatividade do sistema imunológico na presença do HCV, ou seja, o desenvolvimento da hepatite se dá através do reconhecimento do sistema imune, de hepatócitos infectados pelo vírus, o que acaba por ocasionar a destruição das células infectadas, pelas células do sistema imunológico, a fim de se obter o clareamento viral. Portanto, segundo Fukuda e Nakano (2005), o HCV não é um vírus citopático, fato que é explicável pela existência de indivíduos em bom estado de saúde que, no entanto detêm o vírus no seu organismo.

Na infecção crônica a resposta imunológica é insuficiente para conter a viremia, sendo desconhecida a causa deste fenômeno, no entanto a produção constante de citocinas inflamatórias é suficiente para provocar lesão colateral,

confirmado por análise histológica segundo Hoofnagle; Lyndsay (2005). Ainda segundo os autores, outros componentes do sistema imune também podem desempenhar importante papel nos processos lesivos e inflamatórios do fígado como citocinas pró-inflamatórias, linfócitos NK e anticorpos que agem na toxicidade celular.

Com relação à imunidade humoral, tem que esta envolvida no mecanismo de dano hepatocítico devido à presença de HCV, pois, anticorpos neutralizadores em geral são específicos para a proteína do envelope viral, presente na superfície do vírus, o que não é caso da imunidade celular, onde a ativação de células citotóxicas determina a lise de células infectadas. Este mecanismo tem origem no reconhecimento da presença do vírus da hepatite C no organismo por meio das células apresentadoras de antígeno (APC'S), que se constituem em macrófagos, células B e células dendríticas, que promovem clivagem proteolítica de antígenos exógenos, apresentando então em sua superfície peptídeos antigênicos curtos, que são reconhecidos pelas células T helper CD4+, por meio de receptores de células T(TCR) também da célula CD4+, tornando-se assim as células T helper ativadas (FUKUDA; NAKANO, 2005).

Estas, por sua vez, secretam citocinas que modulam a atividade das células T citotóxicas CD8+ antígeno específicas (CTL), que conduz resposta citotóxica e/ou humoral. As CTL'S têm então sua atividade citotóxica ativada pela interação de um TCR com uma molécula de HLA, classe 1, desde que esteja aderida a um antígeno endógeno presente na superfície da célula alvo, sendo efetuado então o mecanismo citotóxico através da apoptose, que se constitui em um sistema inato de morte celular programada. A interação entre o antígeno Faz na célula alvo e o ligante no CLT dá início ao sinal apoptótico (FUKUDA; NAKANO, 2005).

A inflamação do tecido hepático está associada a apoptose mediado por Faz, fato explicável pela correlação entre a severidade da inflamação e a expressão de Faz, sendo esta expressão na superfície dos hepatócitos mais intensa durante um quadro de hepatite C crônica (FUKUDA; NAKANO, 2005).

4.2.3 Quadro clínico

Doença infecciosa, contagiosa, causada pelo vírus da hepatite C (HCV), que evolui para a cronicidade 80% das pessoas que se infectam. O período de incubação demora em média de 15 a 150 dias (BRASIL, 2006).

As manifestações de sintomas da hepatite C na fase aguda são raras e quando presente segue um quadro semelhante das outras hepatites, sendo caracterizados por: mal-estar, cefaléia, febre baixa, anorexia, astenia, fadiga, artralgia, náuseas, vômitos. Podendo ocorrer hepatomegalia ou hepatoesplenomegalia (BRASIL, 2006).

Uma das maiores características da infecção pelo HCV são a ausência de sinais e sintomas e sintomas clínicos, na fase aguda ou crônica, podendo ser silenciosa durante alguns anos levando a destruição do tecido hepático (RACZ; CANDEIAS, 2005)

Na fase aguda, em um terço dos pacientes, pode ocorrer variação dos níveis das aminotransferases, com presença de icterícia, característico do quadro de inflamação hepática, por elevação de bilirrubina no plasma, conferindo uma coloração amarelo-alaranjado na pele, olhos e membranas, apresentando fezes esbranquiçadas e urina de coloração escura, devido ao extravasamento dos pigmentos biliares do trato gastrintestinal para os rins (POWEL, 2005).

Das pessoas contaminadas, 80% destas evoluem para cronicidade, 20 a 30% desenvolvem a cirrose e, dos cirróticos, 1,0% a 5,0%, levando a hepatocarcinoma (BRASIL, 2006).

4.2.4 EPIDEMIOLOGIA DA HEPATITE C

4.2.4.1 Epidemiologia da hepatite C

Achados epidemiológicos indicam que o vírus da hepatite C tem distribuição mundial, sendo que entre 1 a 2% da população de países desenvolvidos pode estar infectada, e que cerca de 3% da população mundial seria portadora do vírus da hepatite C, onde a distribuição da infecção pelo HCV é representada na fig. 4. De acordo com a OMS (Organização Mundial de Saúde), aproximadamente 170 milhões de indivíduos estão cronicamente infectados, um número que tem levado as

autoridades de saúde pública a considerar a hepatite C como “a grande pandemia do século XXI” (AQUINO et al., 2008; FAGUNDES et al., 2008).

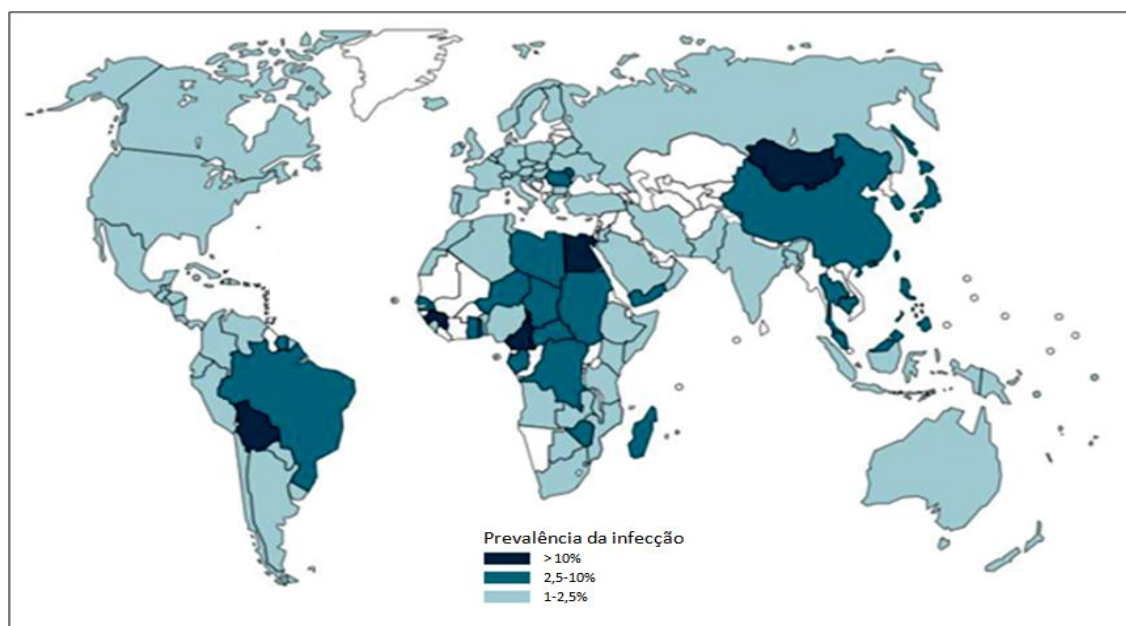


Figura 4: Desenho esquemático da prevalência mundial do Vírus da Hepatite C.
Fonte: Adaptada de WORLD HEALTH ORGANIZATION apud HEALTH PROTECTION AGENCY, 2008.

Nos Estados Unidos, estima-se que nas últimas três décadas, cerca de 4 milhões de pessoas tenham sido infectadas, com aumento anual de 30 mil casos (PASSOS, 2003). No Japão e Egito, estudos epidemiológicos que levaram em consideração a sorologia positiva para HCV demonstraram predomínio de pacientes do sexo masculino em patologias como cirrose e carcinoma hepatocelular e que a co-infecção com HBV aumenta muito o risco de desenvolvimento dessas patologias (PERZ et al., 2006).

Nos países em desenvolvimento, estima-se que 20% da população possua anticorpos IgG HCV específicos, indicando que já tenha havido contato prévio com o vírus; e teoricamente essa alta prevalência seria explicada principalmente pela infecção através de agulhas e seringas contaminadas (AQUINO et al., 2008; LOPES et al., 2009).

Segundo o boletim epidemiológico do Ministério da Saúde de 1999 a dezembro de 2010, no Brasil, foram notificados 69.952 casos de Hepatite C, sendo 42.342 (60,5%) no sexo masculino e 27.596 (39,5%) no sexo feminino.

A razão de sexo vem diminuindo ao longo dos anos. Em 1999 essa relação era de 2,1 homens para cada caso em mulheres e em 2011 essa relação era de 1,4 homens para cada caso em mulheres (BRASIL 2010).

No Brasil, dados preliminares do Ministério da Saúde indicam que nas regiões Nordeste, Centro-Oeste e Distrito Federal há endemicidade moderada de hepatite C (BRASIL, 2006). Ainda relacionando as regiões brasileiras, outro estudo demonstrou uma maior prevalência de infecção pelo HCV em Estados do sul e sudeste, na população urbana (BRASIL, 2006; MIRANDA et al., 2004).

Em Campinas, um estudo desenvolvido em pacientes de um serviço especializado em hemodiálise indicou positividade de aproximadamente 4,7% das amostras na pesquisa anti-HCV, com uma prevalência anual de 3,8% nos anos de 2001 e 2002 e de 12% no ano de 2003. Estudos semelhantes desenvolvidos em outras localidades demonstraram grande variação da prevalência entre as cidades analisadas, como em Pernambuco (8,4%), São Paulo (14,6%), Curitiba (39,2%), Belo Horizonte (20%) e Goiânia (46,7%), sendo importante ressaltar que há variação na prevalência entre as diferentes amostras e grupos de risco (MARQUESINI et al., 2008).

Na Bahia, em Salvador, estudo realizado por Zarife et al. (2006) na população geral demonstrou uma prevalência de 1,5% da infecção pelo HCV. Em Santa Catarina, na cidade de Criciúma, uma triagem sorológica semelhante realizada em 300 voluntários de uma campanha de saúde indicou 1,53% de prevalência da infecção pelo vírus HCV (FAGUNDES et al., 2008).

Em Belém (PA), a análise sorológica de 5.542 indivíduos demonstrou 3,6% de positividade para pesquisa de anticorpos anti-HCV, com a maioria dos indivíduos acima de 50 anos de idade. Na população geral da região amazônica, a prevalência do HCV varia entre 1,1 a 2,4%, em tribos indígenas a prevalência é de cerca de 1,4%, e em indivíduos do grupo de risco, como hemodialisados, a prevalência se eleva para 48,1 a 51,9% (AQUINO et al., 2008).

De acordo com Miranda et al. (2004), em pesquisa realizada com 36 pacientes portadores de carcinoma hepatocelular na Amazônia Oriental (constituída dos municípios localizados nos Estados do Pará, Amapá, Tocantins e Maranhão, e de alguns municípios do Mato Grosso), houve predomínio de indivíduos do sexo masculino, com idade média de aproximadamente 51 anos, sendo que o Estado do Pará foi responsável por 88,9% dos casos estudados. Em relação à procedência dos

pacientes, o município de Belém (PA) teve maior frequência (27,8%), seguido por Altamira (PA), Macapá (AP) e Turiaçu (MA). Nesse estudo, 53% dos pacientes eram procedentes da zona rural.

4.2.4.2 Epidemiologia molecular da hepatite C

A elevada taxa de mutação do vírus da hepatite C (1,44 a $1,92 \times 10^{-3}$ substituições de nucleotídeos/local no genoma/ano) determina a classificação do vírus em grupos filogenéticos. O HCV pode ser classificado em seis genótipos e vários subtipos ou quasiespécies, sendo que há variação na prevalência desses genótipos entre os diferentes continentes e também entre regiões do mesmo país (LOPES et al., 2009; ZARIFE et al., 2006).

Estudos demonstram uma distribuição mundial dos genótipos 1, 2 e 3, sendo descritos no Pacífico Oeste, no Mediterrâneo, nas Américas e na Europa, sendo que o continente Europeu ainda possui os genótipos 4 e 5. No continente Africano há prevalência dos genótipos 1, 4 e 5 e no sudeste Asiático são mais encontrados os genótipos 3 e 5 (ESTEBAN et al., 2008; LOPES et al., 2009; ZARIFE et al., 2006). Outros estudos, como os de Silva et al. (2006) e Martins et al. (2006) indicam o genótipo 4 como o mais prevalente no norte da África, genótipo 5 no sul da África e genótipo 6 em regiões asiáticas.

Seguindo o padrão de distribuição dos genótipos nas Américas, o Brasil apresenta maior prevalência do genótipo 1, seguido do genótipo 3 (Fig. 5) (DUARTE, 2006; LOPES et al., 2009, SILVA et al., 2006). Em estudo realizado utilizando amostras obtidas em diferentes Estados brasileiros, observou-se que a média de prevalência do genótipo 1 nas regiões brasileiras é de 64%, do genótipo 2 é de 4%, do genótipo 3 de 31%, menor que 1% dos genótipo 4 e 5 (ZARIFE et al., 2006).

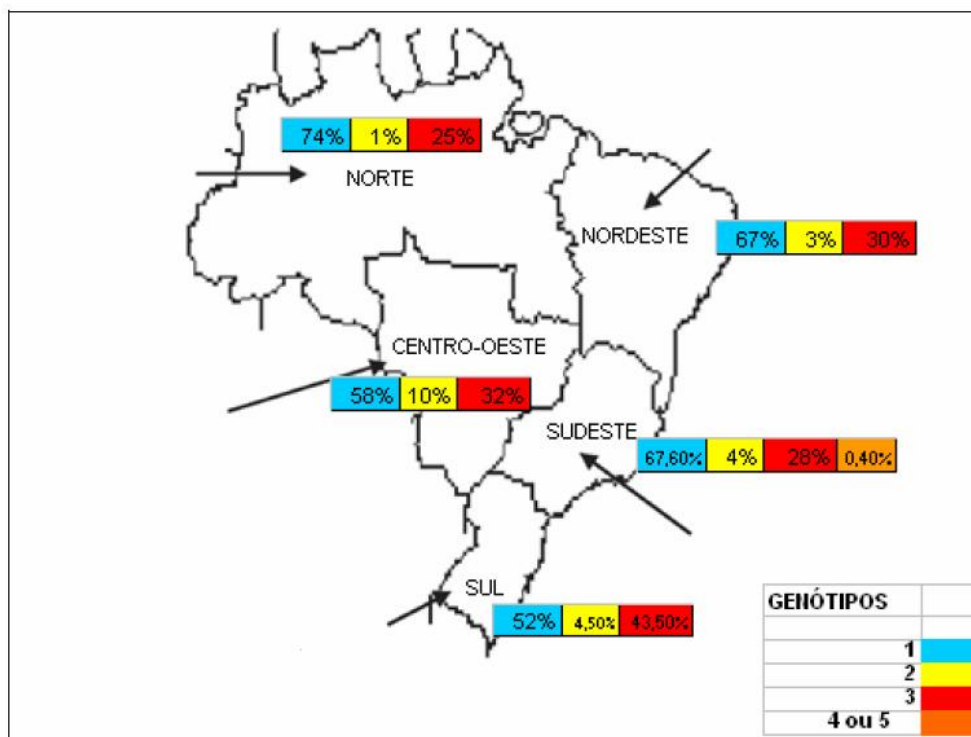


Figura 5: Prevalência dos diferentes genótipos do HCV no Brasil.

Fonte: Adaptada de DUARTE, 2006.

Quando comparadas as regiões do Brasil, o genótipo 1 foi mais prevalente na região Norte, o genótipo 2 na região Centro-Oeste, especialmente em Mato Grosso, e o genótipo 3 na região Sul, sendo que os genótipos 4 e 5 foram raramente encontrados, com casos descritos em São Paulo e apenas um caso relatado na Bahia (ZARIFE et al., 2006).

Em Goiânia (GO) e Campo Grande (MS) um estudo realizado por Lopes et al. (2009), através de técnicas moleculares e análise filogenética, observou maior prevalência do genótipo 1, subtipos 1a e 1b, e genótipo 3, subtipo 3a, entre as amostras analisadas. Resultados semelhantes foram encontrados em um estudo realizado no Rio de Janeiro. Outro estudo realizado em Goiânia por Barbosa et al. (2005) também apresentou os mesmos genótipos.

Em Rio Branco (AC), foram analisadas amostras de profissionais da área da saúde e verificou-se que o genótipo 1 foi o mais prevalente, seguido pelos genótipos 3 e 2, respectivamente. Em Belém, Pará, os resultados encontrados foram semelhantes, e esses achados estão em concordância com os dados da região Norte do país (PARANÁ et al., 2007).

4.2.4.3 Transmissão e fatores de risco

Diversos estudos indicam que o HCV é quase que exclusivamente transmitido pela via parenteral, com a exposição ao sangue contendo o vírus, através do compartilhamento de objetos contaminados como agulhas, seringas, lâminas de barbear, escovas de dente, alicates de manicure, utensílios para colocação de *piercing* e confecção de tatuagens, além de instrumentos utilizados para consumo de drogas injetáveis (cocaína, anabolizantes e complexos vitamínicos), inaláveis (cocaína) ou pipadas (crack) que compartilham os equipamentos de uso, porém em um percentual significativo (mais de um terço) dos casos não é possível identificar a via de infecção, o que dificulta a ação de medidas epidemiológicas mais efetivas (AGUILERA et al., 2006; AQUINO et al., 2008; BRASIL, 2006).

Há também possibilidade de transmissão através de acidentes com material perfurocortante, em procedimentos cirúrgicos e odontológicos e hemodiálise sem os procedimentos adequados de biossegurança. Após a instituição da triagem sorológica obrigatória para hepatite C em 1993 nos bancos de sangue e o rigoroso controle de qualidade, a transmissão do HCV via transfusão sanguínea e de hemoderivados vem diminuindo significativamente (BRASIL, 2006, PASSOS, 2003).

A transmissão sexual em parceiros estáveis e perinatal também foram relatadas na literatura, porém não parecem ser comuns. Embora teoricamente o HCV possa ser transmitido por exposição de mucosas ao vírus, quando comparado ao HBV, essa via é menos eficiente. A baixa titulação do HCV no sangue com relação ao HBV seria responsável por essa diferença de transmissão na mucosa. A transmissão vertical, da mãe para o bebê, geralmente ocorre no momento do parto, sendo incomum a via transplacentária. Pessoas com múltiplos parceiros, com práticas sexuais desprotegidas (sem o uso de preservativos), gestantes com elevada carga viral do HCV, ou pacientes coinfectados, principalmente com HIV, possuem um maior risco de transmissão da doença hepática (MARQUESINI et al., 2008; PASSOS, 2003).

4.3 COINFECÇÃO HIV E HEPATITE C

As taxas de prevalência de infecção pelo HCV são maior na população HIV positivo. Cerca de 10% dos pacientes HIV positivos são também HCV positivos (Soriano et al, 2004). No Brasil, a prevalência de HCV em pacientes infectados pelo HIV varia de acordo com os fatores de risco de contágio do HCV e do HIV, atingindo em média 40% (BRASIL, 2002).

Segundo Brasil, 2002, a coinfeção é observada, de forma frequente, em razão dos vírus apresentarem rotas de transmissão semelhantes, principalmente às referentes à via parenteral. Segundo Amaral et al (2007), os grupos com maior predisposição ao HCV constituem os usuários de drogas ilícitas injetáveis que compartilha material, bem como os pacientes que participam de programa de hemodiálise, e ainda os indivíduos que mantém contato sexual com portadores da doença.

A coinfeção HIV/HCV tem se tornado um problema de saúde pública, uma vez que os vírus agem, de maneira sinérgica, acelerando a progressão da doença hepática relacionada ao HCV (BRASIL 2002; AMARAL, 2007).

A coinfeção induz a um pior prognóstico de ambas as infecções, dificultando a resposta imunológica do hospedeiro. Neste contexto, a debilitação imunológica causada pelo HIV acaba conduzindo à evolução da infecção pelo HCV e rápido curso natural da infecção, reduzindo de aproximadamente de trinta anos para sete anos o comprometimento hepático com aparecimento de cirrose e hepatocarcinoma, que constituem causa de morte em pacientes infectados com HIV (GONZALEZ et al, 2003).

Adicionalmente, o comprometimento hepático decorrente da infecção pelo HCV é agravado pela utilização de drogas integrantes da Terapia Anti-retroviral de Alta Atividade (HAART), que são hepatotóxicas. O risco de hepatotoxicidade induzida por drogas em coinfectados é de três a quatro vezes superior aos monoinfectados, o que parece estar diretamente relacionado à severidade da doença hepática (BRASIL, 2002).

Anteriormente, não se dava tanta importância à co-infecção HIV/HCV, porém a utilização de novas terapias anti-retrovirais tem possibilitado alterações no curso clínico e na sobrevivência dos indivíduos infectados destaca a importância de ampliar o conhecimento desta coinfeção (FOSTER, 2005; ALATRAKCHI, 2003).

Segundo dados epidemiológicos do Ministério da Saúde de 2007 a dezembro de 2010, no Brasil, foram notificados 4.366 (11,4%) casos de coinfeção HIV/Hepatite C (BRASIL, 2002).

5 MATERIAL E MÉTODO

5.1 Casuística

5.1.1 Desenho do Estudo

É um estudo transversal analítico descritivo, envolvendo pacientes soropositivo para o HIV ou com AIDS.

5.1.2 Caracterização da Amostra

Participaram deste estudo 249 pacientes soropositivo para HIV ou com AIDS cadastrados e atendidos no SAE do Programa Municipal de DST/AIDS de Imperatriz do Maranhão.

5.1.3 Critérios de Inclusão e Exclusão

- **Critérios de Inclusão:** foram incluídos no estudo paciente soropositivo para o HIV ou com AIDS do SAE, maiores de 18 anos, de ambos os sexos, que concordaram em participar da pesquisa.

- **Critérios de Exclusão:** gestantes, portadores de deficiência mental e pacientes acamados. E pacientes que não concordaram em participar da pesquisa.

5.1.4 Obtenção do material biológico

Foi colhido em frasco sem anticoagulante 10 mL de sangue periférico dos pacientes participantes da pesquisa. As amostras sanguíneas foram centrifugadas, o soro foi separado e colocado em frasco estéril devidamente identificado. Os soros foram armazenados e resfriados a -20°C por até 30 dias.

Em todos os pacientes que aceitarem participar do estudo foi realizada pesquisa de anticorpos IgG HCV específicos e o teste de Biologia Molecular (RT-PCR) para pesquisa do RNA viral. Nos pacientes em que foi isolado o RNA viral foi realizada a caracterização do genótipo viral (RFLP-PCR).

5.1.5 Obtenção dos dados epidemiológicos

Um formulário epidemiológico (Apêndice 1) foi aplicado pelo pesquisador e respondido pelo paciente com a finalidade de obter informações como: idade, sexo, uso de drogas, número de parceiros sexuais, transfusões sanguíneas, condições sócio-econômicas e de saneamento básico.

5.2 Métodos laboratoriais

5.2.1 Diagnóstico sorológico do vírus da Hepatite C

Foram empregados testes sorológicos de ELISA (Ensaio Imunoenzimático) de 3ª geração, utilizando-se kits comerciais (kit ETI-AB-HCVK-4, DiaSorin, Itália) para detecção de anticorpos HCV específicos no soro dos pacientes.

As tiras (poços) necessárias para as reações foram retiradas da geladeira com antecedência de uma hora e deixadas à temperatura ambiente, e os reagentes tiveram que ser homogeneizados rapidamente no vórtex.

O primeiro poço da placa ficou para o branco da reação, na seqüência da microplaca de ELISA, foram dispensados 200 µL do controle negativo em triplicata (3 poços), 200 µL do calibrador em duplicata (2 poços) e 200 µL do controle positivo em amostra única (1 poço).

Adicionou-se 200 µL do Diluente de Amostra em todos os poços que continham as amostras dos pacientes a serem dosadas, depois houve a dispensação de 10 µL do soro do paciente no poço correspondente e a homogeneização cuidadosa da placa de ELISA, a fim de retirar eventuais bolhas, porém tomando cuidado para não contaminar os poços adjacentes.

Dispensou-se 50 µL do Diluente do Reagente em todos os poços de controles, calibradores e amostras; cobrindo as tiras com adesivo para evitar evaporação e contaminação das amostras; e realizou-se a incubação da microplaca de ELISA por 45 min a 37°C.

Após incubação, o líquido nos poços foi desprezado e houve a lavagem de cada poço da microplaca de 4 a 5 vezes com 300 µL da Solução de Lavagem diluída, sempre homogeneizando cuidadosamente, desprezando o conteúdo dos

poços e tirando o excesso de líquido (residual) dos poços vertendo a placa de ELISA sobre papel absorvente até completar o número de lavagens necessárias.

Foi pipetado 100 µL de Conjugado Enzimático, exceto no poço do branco, coberta novamente a microplaca de ELISA com adesivo e incubada por 45 min a 37°C. Após incubação, desprezou-se o líquido nos poços e ocorreu a lavagem de cada poço da microplaca de 4 a 5 vezes com 300 µL da Solução de Lavagem diluída, sempre homogeneizando cuidadosamente, desprezando o conteúdo dos poços e tirando o excesso de líquido (residual) dos poços vertendo a placa de ELISA sobre papel absorvente até completar o número de lavagens necessárias.

Foram acrescentados 100 µL de Cromógeno/Substrato em todos os poços e homogeneizado. A microplaca foi incubada e protegida da luz intensa e direta, à temperatura ambiente (18-24°C) por 15 min. Pipetou-se 100 µL de Ácido Sulfúrico em todos os poços, na mesma ordem em que foi pipetado o cromógeno, para “parar” a reação enzimática e medir a absorbância da solução obtida em leitor de ELISA com filtro de 450 nm.

O teste foi validado de acordo com os valores do controle de qualidade preconizados pelo fabricante e que devem tanger os valores para o branco da reação $\leq 0,100$; controle negativo $\leq 0,050$; controle positivo $\geq 1,000$; e calibrador $\geq 1,100$. Para as amostras testadas, os valores reagentes e não reagentes para pesquisa de anticorpos anti-HCV tiveram interpretação da seguinte maneira: não reagentes com valores $\leq 0,9$; reagentes com valores $\geq 1,1$; e indeterminados entre os valores 0,9 – 1,1.

5.2.2 Detecção dos ácidos nucléicos do vírus da hepatite C por biologia molecular.

Extração do Ácido nucléico

Nas amostras sorológicas foi realizada a extração de RNA utilizando kit comercial (QIAmp Viral RNA kit, Quiagen, Alemanha).

Foram pipetados 560 µL de tampão AVL (lise) contendo a solução carreadora de RNA em tubo de centrifuga de 1,5 mL identificado, adicionados 140 µL da amostra e homogeneizado em agitador vórtex por 15 segundos (s); incubando

a temperatura ambiente (15-25°C) por 10 min. Após incubação, centrifugou-se rapidamente o tubo para remover partículas dispersas.

Adicionou-se 560 µL de etanol (96-100%) na amostra que posteriormente foi homogeneizada no vórtex por 15 s, e centrifugada rapidamente. Depois, cuidadosamente, foram transferidos 630 µL para as colunas devidamente identificadas, centrifugadas a 14.000 rpm por 1 min e descartada a parte de baixo, ficando só com a coluna para encaixar em outro tubo.

O resto das amostras foi colocado nas colunas devidas, centrifugadas a 14.000 rpm por 1 min e descartada a parte de baixo, ficando só com a coluna para encaixar em outro tubo. Lavou-se com 500 µL de tampão da lavagem (AW1) e houve nova centrifugação por 1 min, mantendo a coluna e descartando a parte de baixo. Lavou-se com 500 µL de tampão da lavagem (AW2) e realizada centrifugação por 4 min, mantendo a coluna e descartando a parte de baixo.

Os tubos para RNA foram identificados para colocar as colunas. Adicionou-se 60 µL de tampão AVE em cada amostra, que depois foram centrifugadas por 1 min, descartando a coluna e ficando com o tubo. Colocou-se em banho-maria por 10 min a 65°C, depois ocorrendo breve centrifugação e armazenamento imediato no gelo. As amostras extraídas foram congeladas e armazenadas em freezer a -20°C.

Realização da RT-PCR

O DNA complementar (cDNA) foi sintetizado de acordo com a técnica de RT-PCR qualitativa, e utilizou a região conservada 5 NCR do vírus. A metodologia foi adaptada no Laboratório de Patologia Clínica das Doenças Tropicais a partir da técnica obtida no Laboratório de Hepatites Virais do Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, da seguinte maneira: a reação para uma amostra continha: Tampão: 12 µL; iniciador k10: 1µL; iniciador k11: 1µL; água ultrapura livre de DNase e RNase: 5 µL; Enzima Taq polymerase One-Step (Invitrogen): 1 µL. O iniciador k10 constitui-se da sequência 5´GGC GAC ACT CCA CCA TRR3´ e o iniciador k11 da sequência 5´GGT GCA CGG TCT ACG AGA CC3´.

O volume da reação por amostra foi de 20 µL e o volume do produto da extração foi de 5 µL, perfazendo um volume total por tubo de 25 µL. As amostras foram colocadas em termociclador e a reação realizada a 42°C por 45 minutos,

temperatura inicial de desnaturação a 94°C por 2 minutos, seguida de 35 ciclos, com temperatura de desnaturação a 94°C por 30 segundos, de anelamento a 54°C por 30 segundos, de extensão a 72°C por 45 segundos e temperatura de extensão final de 72°C por 7 minutos, mantendo a reação à 4°C.

Para visualização do produto dessa 1ª PCR (RT-PCR), foi feito um gel de agarose a 1% (1g de agarose para 100mL de tampão TEB 1X e 3 µL de brometo de etídio), que migrou na cuba de eletroforese com 100V, 500A por 60 minutos. Os resultados foram visualizados através de luz UV (ultravioleta). Os pacientes positivos, que apresentarem “banda” com fragmento de 279 pb, continuaram os procedimentos e os negativos, que não apresentaram “bandas” foram liberados como indetectáveis por este método (Fig. 6).



Figura 6. Visualização de “bandas” do produto da PCR em gel de agarose observado em luz ultravioleta.

Fonte: protocolo da pesquisa

A 2ª PCR (*Nester PCR*) é responsável por fazer a amplificação do cDNA, produto da 1ª PCR. Para esta etapa, também com adaptações feitas no Laboratório de Patologia Clínica das Doenças Tropicais, foram necessários para a reação de uma amostra: Tampão 10X: 2,5 µL; dNTP: 4 µL; MgCl₂: 1,5 µL; *primer* ou iniciador k15: 1 µL; *primer* ou iniciador k16: 1 µL; água ultrapura livre de DNase e RNase: 12,5 µL; Enzima Taq platinum (Invitrogen): 0,5 µL. O *primer* k15 constitui-se da sequência 5'ACC ATR RAT CAC TCC CCT GT3' e o *primer* k16 da sequência 5'CAA GCA CCC TAT CAG GCA GT3'.

O volume da reação por amostra foi de 23 µL e o volume do produto da 1ª PCR foi de de 2 µL, perfazendo um volume total por tubo de 25 µL. As amostras foram colocadas em termociclador e a reação realizada a temperatura inicial de desnaturação a 94°C por 4 minutos, seguida de 35 ciclos, com temperatura de desnaturação a 94°C por 30 segundos, de anelamento a 55°C por 45 segundos, de

extensão a 72°C por 1 minuto e temperatura de extensão final de 72°C por 7 minutos, mantendo a reação à 4°C.

O produto da 2ª PCR foi observado através de um gel de agarose a 1% (1g de agarose para 100 mL de tampão TEB 1X e 3 µL de brometo de etídio), que migrou na cuba de eletroforese com 100V, 500A por 60 minutos. Os resultados foram visualizados através de luz UV (ultravioleta). Os pacientes positivos, que apresentaram “banda” (fragmento amplificado), continuaram os procedimentos e os negativos, que não apresentarem “bandas” foram repetidos para o procedimento da 2ª PCR para confirmar o resultado.

Determinação do genótipo do vírus

Os pacientes positivos para a 2ª PCR foram submetidos à genotipagem do vírus através do método de RFLP (*Restriction Fragment Length Polymorphisms*), utilizando um par de enzimas de restrição, AVA II e RSA I. Essa técnica também foi adaptada no Laboratório de Patologia Clínica das Doenças Tropicais a partir da técnica obtida no Laboratório de Hepatites Virais do Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro.

Na determinação do genótipo viral, cada amostra foi utilizada duas vezes, sendo uma reação para AVA II e uma para RSA I, portanto cada amostra possuiu dois tubos correspondentes.

Para a preparação do mix de uma amostra para a enzima de restrição AVA II (Promega), foram utilizados: Buffer C X30: 2 µL; água ultrapura livre de DNase e RNase: 12,5 µL; AVA II: 0,5 µL. Para o mix de uma amostra de RSA I (Invitrogen), foram necessários: React1 10X: 2 µL; água ultrapura livre de DNase e RNase: 11 µL; RSA I: 2 µL.

O volume do mix por amostra foi de 15 µL e o volume da amostra (produto da 2ª PCR) de 5 µL, perfazendo um volume total por tubo de 20 µL para cada microtubo correspondente a sua enzima de restrição. As amostras formaram “pares” de microtubos AVA II e RSA I e foram colocadas em banho-maria a 37°C durante a noite (12 a 16 horas) para digerir (cortar) os fragmentos.

Para visualização do produto da digestão (RFLP) e verificação dos genótipos, foi preparado um gel de agarose a 2% (2g de agarose para 100 mL de tampão TEB 1X e 3 µL de brometo de etídio), que migrou em cuba de eletroforese

com 100V, 500A por 60 minutos. Os resultados foram visualizados através de luz UV (ultravioleta). Os pacientes positivos apresentaram “bandas” de tamanhos diferentes. O número de bandas e sua disposição no gel formaram padrões de combinação correspondentes a cada genótipo viral (Fig. 7).



Figura 7. Visualização da combinação dos “cortes” feitos pelas enzimas de restrição AVA II e RSA I. Nesta figura é possível observar os genótipos 1
Fonte: protocolo da pesquisa

5.3 Análise Estatística

Foi empregado neste estudo o Odds Ratio como teste estatístico já que buscou investigar se houve diferenças entre os pacientes positivos e negativos com relação aos itens abordados. O programa de computador utilizado foi o BioEstat 5.0 (AYRES et al, 2007). A significância estatística aceita foi ao nível de 95%.

5.4 Aspectos Éticos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Núcleo de Medicina Tropical da UFPA (Anexo 1). Previamente, todos os que participaram do estudo foram informado sobre a pesquisa, de maneira acessível e esclarecidos da importância do estudo, sendo solicitada a permissão, através da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice 2), autorizando sua participação nesta pesquisa, possibilitando a coleta de material biológico.

5.5 Riscos e benefícios

A participação nesse estudo trouxe riscos mínimos, referente a colheita de sangue por punção venosa periférica que foi realizada por um profissional capacitado, seguindo todas as normas de biossegurança. Foi mantido o sigilo em todos os procedimentos, seguindo a ética profissional.

Como benefício os pacientes tiveram acesso aos laudos de diagnóstico (testes Imunológico e Molecular) e nos casos que foram identificados a coinfeção HIV e HCV esses foram encaminhados ao serviço médico especializado para acompanhamento.

6 RESULTADOS

Participaram deste estudo 249 voluntários portadores do HIV cadastrados no SAE adulto, de ambos os sexos. A média de idade destes pacientes foi de 40 anos, com faixa etária de 19 a 68 anos. Sendo 80% natural do estado do Maranhão.

Tabela 1: Caracterização dos pacientes estudados.

VARIÁVEIS	N (%)
Gênero	
Masculino	123 (49)
Feminino	126 (51)
Idade (anos)	
19-29	48 (19)
30-40	93 (37)
41-51	63 (25)
52-68	45 (19)
Naturalidade	
Maranhão	198 (80)
Outros estados	51 (20)
Estado civil	
Casado e União estável	120 (48)
Solteiro, divorciado e viúvo	129 (52)
Contagem de CD4	
Normal (508 mm ³)	93 (37)
Deficiente	156 (63)

Quanto às descrições socioeconômicas destes pacientes foi observado que 98% possuem baixo nível de instrução, sendo 4% analfabetos e 94% com ensino fundamental incompleto e 63% possuem renda mensal de até um salário mínimo (tabela 2).

Tabela 2: Dados socioeconômicos dos voluntários da pesquisa.

VARIÁVEIS	N (%)
Escolaridade	
Analfabeto	9 (4)
Ensino fundamental incompleto	234 (94)
Ensino fundamental completo	6 (2)
Ensino médio incompleto	-
Ensino médio completo	-
Ensino superior incompleto	-
Ensino superior completo	-
Renda mensal	
Inferior a 1 salário mínimo	18 (8)
1 salário mínimo	138 (55)
Entre 2 e 5 salários mínimos	87 (35)
Superior a 5 salários mínimos	6 (2)

Baseado nas respostas dos formulários epidemiológicos foi traçado um perfil dos pacientes que participaram deste estudo quanto os fatores de risco para a aquisição do HCV, estes dados estão representados na tabela 3.

Tabela 3: Distribuição dos fatores de risco pesquisados na população estudada.

VARIÁVEIS	N (%)
Uso de drogas ilícitas	
Sim	12 (5)
Não	237 (95)
Transfusão Sanguínea	
Sim	51 (20)
Não	198 (80)
Tatuagem	
Sim	25 (10)
Não	224 (90)
Compartilhamento de perfuro cortante	
Nunca e raramente	111 (44)
Frequentemente	138 (56)
Uso de preservativo	
Nunca ou algumas vezes	15 (6)
Sempre	234 (94)
Nº de parceiros sexuais ao ano	
1 a 2	183 (73)
Maior que 2	66 (27)
Outra DSTs	
Sim	93 (37)
Não	156 (63)
Tabagismo	
Nunca ou eventualmente	216 (87)
Frequentemente	33 (13)
Etilismo	
Nunca ou eventualmente	240 (96)
Frequentemente	9 (4)

Em todos os pacientes foi realizada nas amostras sorológicas a pesquisa de anticorpos HCV específico e do RNA viral. A soroprevalência do anti-HCV foi de 2.4% (6/249), coinfeção HIV e HCV. O RNA viral foi amplificado em somente três destes pacientes, sendo todos do genótipo 1 (tabela 4).

Tabela 4: Diagnóstico laboratorial do HCV, comparação entre o teste sorológico para pesquisa de anticorpos HCV específicos com a PCR para detecção do RNA viral.

Sorologia	RT-PCR		Total
	Presente	Indetectável	
Reagente	3	3	6
Não reagente	-	243	243
Total	3	246	249

A comparação dos fatores de risco pesquisados entre os pacientes reagentes e não reagentes na pesquisa sorológica de anticorpos HCV específicas demonstraram que não houve diferença da coinfeção entre os sexos, estado civil e entre a maioria dos fatores como: transfusões sanguíneas, compartilhamento de objeto perfurocortante (alicates), tabagismo, etilismo, uso de preservativo durante as relações sexuais. Contudo, o uso de drogas ilícitas e a presença de tatuagens e piercing, se mostraram significantes, sendo mais frequente entre os coinfectados (tabela 5).

Tabela 5: Comparação dos fatores de risco quanto aos resultados do teste sorológico.

Variáveis	HCV		OR (95% IC)	P
	Não Reagente (%)	Reagente (%)		
Sexo				
Masculino	118 (48)	5 (83)	0,18	0,20
Feminino	125 (52)	1 (17)	(0,02 - 1,64)	
Estado civil				
Solteiro	124 (51)	5(83)	0,19	0,19
Casado	119 (49)	1(17)	(0,19 - 1,21)	
Uso de drogas				
Sim	10 (4)	2 (33)	11,65	0,01
Não	233 (96)	4 (66)	(1,90 -71,29)	
DST				
Sim	91(37)	2 (33)	0,83	0,82
Não	152 (63)	4 (66)	(0,15 - 4,65)	
Transfusão sanguínea				
Sim	48 (20)	3 (50)	0,25	0,19
Não	195 (80)	3 (50)	(0,04 - 1,25)	
Tatuagem e/ou piercing				
Sim	22 (9)	3 (50)	10,04	0,00
Não	221 (91)	3 (50)	(1,93 -52,79)	
Material perfuro cortante				
Frequentemente	137 (56)	1 (17)	0,16	0,12
Nunca e raramente	106 (44)	5 (83)	(0,10 - 1,34)	
Uso de preservativo				
Algumas vezes e nunca	14 (6)	1 (17)	0,30	0,80
Sempre	229 (94)	5 (83)	(0,03 - 2,79)	
Tabagismo				
Frequentemente	31 (13)	2 (33)	0,29	0,39
Nunca e raramente	212 (87)	4 (66)	(0,05 - 1,66)	
Etilismo				
Frequentemente	8 (3)	1 (17)	0,10	0,34
Nunca e raramente	235 (97)	5 (83)	(0,01 - 1,08)	

7 DISCUSSÃO

A infecção crônica pelo vírus da hepatite C é a principal causa de morbidade e mortalidade em pessoas infectadas com o HIV (SULKOWSKI, THOMAS, 2003).

Na população estudada, o sexo feminino (49%) apresentou frequência similar ao masculino (51%). Supõe-se que esses achados devem estar relacionados à mudança de comportamento sexual do sexo feminino, atualmente se expor mais a fatores de risco, como o sexo inseguro com múltiplos parceiros. A média de idade observada nesse estudo foi de 40 anos, concordando os resultados de outros trabalhos realizados nos estados brasileiros que se observa que os pacientes HIV infectados estão em idade de vida sexual ativa (AMARAL et al, 2007; VICTORIA et al, 2010; CARVALHO et al, 2009).

Nesse estudo foi observado que a maioria dos pacientes estudados possuía baixo nível de instrução (98%) e de renda mensal (63%). O nível educacional expressa diferenças entre os indivíduos, em termos de acesso à informação, e alguns parâmetros para alcançar uma melhor qualidade na prevenção e assistência à saúde são inegavelmente diretamente ligada ao nível socio econômico da população.

Quando se analisa os hábitos desses pacientes observa-se que grande parte deles está exposta a fatores de risco para aquisição dos vírus, tais como: múltiplos parceiros sexuais, compartilhamento de material perfuro cortantes, transfusões sanguíneas e relato de outras doenças sexualmente transmissíveis.

A população infectada com o HIV geralmente apresenta comportamento de alto risco para a transmissão de DST's, pois, em geral, são pessoas que não praticam sexo seguro. Esses dados são semelhantes aos encontrados por Araújo, Fernandes, Coelho e Medina-Acosta (2005), que observaram alta frequência de não-uso ou uso irregular de preservativo e a multiplicidade de parceiros sexuais, no Rio de Janeiro. Esses achados devem estar relacionados à falta de informação desses pacientes sobre transmissão de doenças por via sexual.

Alguns trabalhos mostraram que a transmissão sexual do HIV é mais frequente quando comparada à do HCV; esta pode assumir importância

expressiva quando há história de contato com múltiplos parceiros sem uso de preservativo, principalmente, se esses pertencerem a grupos de risco (WASLEY, ALTER, 2000, KHALILI, BEHM, 2002; ALTER, 2006).

Assim, concordando com os autores acima, percebe-se que a falta de informação entre estes pacientes os coloca em situação de risco para adquirir várias doenças. Fatores, como múltiplos parceiros sexuais, associados ao não-uso de preservativos.

Estudos têm demonstrado que a via parenteral está mais relacionada à infecção por HCV em relação ao HIV (ALTER, 2006; MONTEIRO ET AL, 2004). Em populações HIV positivas de áreas urbanas dos Estados Unidos e Europa, com história de uso de drogas ilícitas injetáveis, foram encontrados 50 a 90% de coinfectados com HCV (THOMAS, 2002; SULKOWSKI, THOMAS, 2003).

No Brasil, estudos realizados na região norte (Manaus e Belém) e na região sudeste (São Paulo) tem demonstrando uma elevada prevalência da coinfecção HIV/HCV em usuários de drogas ilícitas injetáveis, com compartilhamento de agulhas (AMARAL et al, 2007; VICTORIA et al, 2010; CARVALHO et al, 2009).

O Programa Nacional de Controle e Prevenção de Hepatites Virais estimou, com base em estudos já realizados no país que a prevalência de co-infecção HIV/HCV varia de 17% a 36% entre as regiões (SBI, 2006).

Estudos realizados na região sudeste do Brasil tem demonstrado uma prevalencia de coinfecção HIV/HCV de 16,1% na cidade de São Paulo e de 14.7% em Botucatu-SP (CORVINO et al, 2007; OPERSKALSKI, KOVACS, 2011). Na região Norte, Amaral et al. (2007), estudando indivíduos infectados pelo HIV na cidade de Belém, no estado do Pará, relataram uma prevalência de 4,7% de infecção pelo HCV. Victoria et al. (2010) encontrou uma prevalencia de 4.5% de coinfecção HIV/HCV na cidade de Manaus. Já na região nordeste o estudo realizado por Carvalho et al. (2009) na cidade de Recife, no estado de Pernambuco, estudando a co-infecção HIV/HCV têm relatado uma baixa prevalência (4,1%) em comparação com outros estudos na literatura. Igualmente nesse trabalho realizado na cidade de Imperatriz-Maranhão também foi observada uma baixa prevalencia da coinfecção HIV/HCV (2,4%), possivelmente devido a diferenças de factores de risco para a aquisição de HCV.

Adicionalmente somente o genótipo 1 do HCV foi isolado nos pacientes coinfectados. Resultados semelhantes foram citados por Carvalho et al, 2009 em Recife e por Corvino et al, 2007 na cidade de Botucatu-SP, onde observa-se uma elevada prevalência do genótipo 1, 68% e 73% respectivamente.

Neste trabalho, somente 5% dos pacientes estudados relataram terem sido usuários de drogas ilícitas injetáveis, com compartilhamento de agulhas. Esses achados poderiam explicar a baixa prevalência da coinfeção nesse estudo, já que de acordo com os relatos de grande parte da literatura, o uso de drogas ilícitas é um fator importante para a transmissão de ambos os vírus. (ALTER, 2006; WHO, 2006; MONTEIRO et al, 2004). Reforçando esses dados foi obtida nesse estudo uma elevada prevalência da coinfeção HIV/HCV entre os pacientes que tinham tatuagens e nos que relataram o uso de drogas ilícitas.

É notório que muitos pacientes apresentam mais de um fator de risco associados para a infecção pelos vírus HIV e HCV, sendo, portanto, difícil ter certeza da via pela qual adquiriram os vírus. Este fato se deve ao estilo de vida relacionado ao uso de drogas, bem como sexo inseguro, prostituição e baixas condições sócio-econômicas.

Desse modo, com o intuito de diminuir a enorme epidemia do HCV e do HIV e a progressão de ambas as doenças nos pacientes coinfectados, é necessário que as instituições responsáveis promovam ações de prevenção da infecção e que se faça o diagnóstico precoce e simultâneo de ambas as doenças, principalmente nas populações de risco. Deve-se também proporcionar o tratamento destes pacientes, disponibilizando medicamentos e seguimento com médicos especialistas, visto que a progressão para a doença hepática crônica é alta no grupo de coinfectados.

8 CONCLUSÃO

- Essa população estudada quanto às descrições sócio econômico foi observado que 98% possuem baixo nível de instrução e 63% possuem renda mensal de até um salário mínimo.
- Foi observada uma baixa prevalência de 2,4% de coinfeção HIV/HCV na população estudada, possivelmente devido a diferenças de factores de risco para a aquisição de HCV.
- Nos pacientes coinfectados foi isolado somente o genótipo 1 do HCV.
- Quanto ao perfil epidemiológico dos coinfectados, a maioria era do sexo masculino (83%), solteiros (83%), não usuários de drogas (66%), não portadores de DST (66%), nunca ou raramente utilizaram materiais perfuro cortante (83%), sempre utilizaram preservativos (83%), eram tabagistas (66%) e etilistas (83%).
- Entre os fatores de risco se destacaram: o uso de drogas ilícitas e a presença de tatuagens e piercing, se mostraram significantes, sendo mais frequente entre os coinfectados HIV/HCV.

REFERÊNCIAS

ANDREWS CA, KOUP RA. The immunopathology of HIV infection. **J Antimicrob Chemother.** 37, Suppl B:13-25, 1996.

ALATRAKCHI, N; KOZIEL, M.J. A tale of two viruses: hepatitis C in the age of HAART. **Lancet**, 362 (9397): 1687-8, 2003.

ALTER JM. Epidemiology of viral hepatitis and HIV co-infection. **Journal of Hepatology.** 44: S6-S9, 2006.

AMARAL, I. S.A.; ALMEIDA, M. L.; ALVES, F. T; MÓIA, L. J.M.P.; CONDE, S.R.S.S. Epidemiologia de pacientes co-infectados HIV/HCV atendidos na Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará. **Revista Paraense de Medicina**, v. 21 (1): 10-14. 2007.

AQUINO, J.A; PEGADO, K.A; BARROS, L.P; MACHADO, L.F.A. Soroprevalência de infecções por vírus da hepatite B e vírus da hepatite C em indivíduos do Estado do Pará. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.** v. 45, n. 4, p. 334-337, jul./ago. 2008.

AGUILERA, G.A.; ROMERO, Y.S.; REGUEIRO, B.J. Epidemiology and clinical manifestations of viral hepatitis. **Enferm Infecc Microbiol Clin.** v.24, n. 4, p. 264-76, 2006.

ANZOLA, M; BURGOS, J.J. Hepatocellular carcinoma: molecular interactions between hepatitis C virus and p53 in hepatocarcinogenesis. **Expert Reviews in Molecular Medicine.** v. 5, n. 28, p. 1-16, nov. 2003.

ARAÚJO LC, FERNANDES RCSC, COELHO MCP, MEDINA-ACOSTA E. Prevalência da infecção pelo HIV na demanda atendida no Centro de Testagem e

Aconselhamento da cidade de Campos dos Goytacazes, estado do Rio de Janeiro, Brasil, 2001-2002. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, 14(2):85-90, 2005.

AYRES. M, AYRES JUNIOR M. **Bio Estat 5.0**: aplicações estatísticas das ciências biológicas e médicas. Belém: Sociedade Civil Mamirauá. MCT-CNPq, 2008.

BARBOSA, V.S; SILVA, N.A; MARTINS, R.M.B. Soroprevalência e genótipos do vírus da hepatite C em pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) em Goiânia, Brasil. **Rev. Bras. Reumatol.** v. 45, n. 4, p. 201-205, jul./ago. 2005.

Boletim de atualização da Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI). **Hepatites virais têm papel de destaque entre agravos de pacientes HIV positivos**. ano 1, n.4, jul./ago./set. 2006. Disponível em: <<http://www.infectologia.org.br/>>. Acesso em: 13 maio 2012.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Recomendações para tratamento da co-infecção entre HIV e hepatites virais**. Séries Manuais. n. 55. Brasília-DF, 2002.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Hepatites Virais**: manual de aconselhamento em Hepatites Virais. Brasília, 2006.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Boletim Epidemiológico Hepatites Virais**. Brasil, 2010.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Boletim Epidemiológico AIDS e DST**. Brasil, 2011.

CARVALHO FH, COELHO MR, VILELLA TDE A, SILVA JL, MELO HR. HIV/HCV coinfection at an university hospital in Recife, Brazil. **Rev. Saúde Pública**. 43(1):133-9, 2009.

CORVINO, SÍLVIA M.; HENRIQUES, RITA M.S.; GROTTTO, REJANE M.T.; PARDINI, MARIA INÊS DE M.C.. HIV/HCV co-infection in patients from Botucatu and region (Brazilian cities). **Rev. Bras. Epidemiol.**10 (4): 537-543, 2007.

DUARTE, C.A.B. **Detecção e quantificação do vírus da hepatite C através de RT-PCR em tempo-real**. Dissertação (Mestrado em Biologia Celular e Molecular) – Curitiba, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2006. 58 f.

ESTEBAN, J.I; SAULEDA, S; QUER, J. The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe (Review). **Journal of Hepatology**, v. 48, n.1 , p. 148-162, 2008.

FOSTER, G.R; GOLDIN, D.R. **Management of chronic viral hepatitis**. 2. ed. Oxfordshire: Taylor & Francis Group, 2005.

FAGUNDES, G.D; BONAZZA, V; CERETTA, L.B; BACK, A.J; BETTIOL, J. Detection of the hepatitis C virus in a population of adults. **Rev. Latino-am Enfermagem**, 16. ed. (3): 396-400, 2008.

FOCACCIA, R.; BARBOSA, U. A.; GALANTE, V.C. História natural e diagnóstico. In VERONESI. **Tratado de Infectologia**. 3 ed. São Paulo: Atheneu, 2005.

FUKUDA, Y.; NAKANO, Imunopatogênese. In VERONESI. **Tratado de Infectologia**. 3 ed. São Paulo: Atheneu, 2005.

GOLDMAN, L.; AUSIELLO, D. CeciL. **Tratado de Medicina Interna**. 22. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.

GONZALEZ SA, TALAL AH. Hepatitis C virus in human immunodeficiency virus-infected individuals: an emerging comorbidity with significant implications. **Semin. Liver Dis** 23(2):149-66, 2003.

HOOGNAGLE; LYNDSEY. Hepatite crônica. In GOLDMAN, L.; DENNIS, A. p POWEL, D. W. **Tratado de Medicina**. 22 ed. Rio de Janeiro: Elsevier Interna, 2005. Vol.2.

KHALILI M, BEHM BW. Hepatitis C in the setting of HIV co-infection. **Microbes Infect** 4:1247-51, 2002.

LOPES, CLR; TELES, S.A; ESPÍRITO-SANTO, M.P; LAMPE, E.; RODRIGUES, F.P; MOTTA-CASTRO, A.R.C; MARINHO, T.A; REIS, N.R; SILVA, A.M.C; MARTINS, R.M.B. Prevalência, fatores de risco e genótipos da hepatite C entre usuários de drogas. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo, v. 43, ago. 2009.

MACDOUGALL TH, SHATTOCK RJ, MADSEN C, CHAIN BM, KATZ DR. Regulation of primary HIV-1 isolate replication in dendritic cells. **Clin Exp Immunol**. Jan;127(1):66-71, 2002.

MARQUESINI, G; GONÇALES, N.S.L; GONÇALES JÚNIOR, F.L. Prevalência dos marcadores sorológicos dos vírus da hepatite B (VHB) e da hepatite C (VHC) em hemodialisados. **Revista Panamericana de Infectologia**. v. 10, n. 1, p. 23-27, 2008.

MARTINS, R.M; TELES, S.A; FREITAS, N.R; MOTTA-CASTRO, A.R; SOUTO, F.J; MUSSI, A; AMORIM, R.M; MARTINS, C.R. Distribution of hepatitis C virus genotypes among blood donors from mid-west region of Brazil. **Rev. Inst. Med. Trop**. São Paulo, v. 48, n.1, p. 53-55, 2006.

MIRANDA, E.C.B.M; et al. Infecções pelos vírus das hepatites B e C e o carcinoma hepatocelular na Amazônia Oriental. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 37, n. 11, p. 47-51, 2004.

MONTEIRO MRCC. et al.. Hepatite C: prevalência e fatores de risco entre portadores do VIH/SIDA em Belém, Pará, na Amazônia brasileira. **Rev Soc Bras Med Trop**; 37(2):40-6, 2004.

MOHSEN AH. Hepatitis C and HIV-1 Coinfection. **GUT**. 2002; 51 (4):601-8. Disponível em:<<http://www.scielo.br/scielo.php>>. Acesso em: 18 abr. 2012.

NEVES I JR, MORGADO M. Immunological evaluation of human immunodeficiency virus infected individuals by flow cytometry. **Mem Inst Oswaldo Cruz**. 95(3):393-400, 2005.

OPERSKALSKI EA, KOVACS A. HIV/HCV co-infection: pathogenesis, clinical complications, treatment, and new therapeutic technologies. **Curr HIV/AIDS Rep**. 2011 Mar;8(1):12-22. Disponível em:< <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>>. Acesso em: 11 jul. 2012.

PARANÁ, R; et al. Infection with hepatitis C vírus among health care workers in the brazilian western amazon region (Rio Branco, state of Acre). **Am. J. Trop. Med. Hyg**. v. 76, n. 1, p. 165-169, 2007.

PASSOS, A.D.C; Aspectos epidemiológicos das hepatites virais. **Medicina**, Ribeirão Preto, n. 36, p. 30-36, jan/mar. 2003.

PERZ, J.F; et al. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infection to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. **Journal of Hepatology**; v. 45, n.4, p. 529-538, out. 2006.

POWEL, D. W. Abordagem do paciente com doença hepática. In GOLDMAN, L.; DENNIS, A. **Tratado de Medicina**. 22 ed. Rio de Janeiro: Elsevier Interna, 2005. Vol.2.

RACZ; CANDEIAS. Hepatites Virais. In: TRABUSI *et al.* **Microbiologia**. 4. ed. São Paulo: Atheneu, 2005.

RICE, C.M; LINDENBACH, B.D. Unravelling hepatitis C virus replication from genome to function. **Nature**. n. 436, p. 933-938, 2005.

RICHARD, C. **Imunologia básica**. Rio de Janeiro: Guanabara, 2002.

RUSSO, R.T. et al. **Treinamento em quantificação de linfócitos T CD4+/CD8+ por citometria de fluxo** – Plataforma BD FACSCalibur 4 cores. São Paulo, 2010.

SILVA, L.K; et al. Prevalence of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV genotypes of hemodialysis patients in Salvador, Northeastern Brazil. **Braz. J. Med. Biol. Res.** 39 (5): 595-602, 2006.

SOUSA, M.G. et al. Co-infecção HIV e vírus da hepatite B: prevalência e fatores de risco. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical** 37(5): 391-395, 2004.

SORIANO V. et al. Consensus conference on chronic viral hepatitis and HIV infection: updated spanish recommendations. **J. Viral Hepat.** 4; 11:2-17, 2004.

SULKOWSKI MS, THOMAS DL. Hepatitis C in the HIV-infected person. **Ann Intern Med.** 138(3):197-207, 2003.

TOMEI, L; ALTAMURA, S; PAONESSA, G; DE FRANCESCO, R; MIGLIACCIO, G. HCV antiviral resistance: the impact of in vitro studies on the development of antiviral agents targeting the viral NS5B polymerase. **Antivir Chem Chemother.** v. 16, n. 4, p. 225-245, 2005.

TORTORA, G.J.; FUNKE, B.R.; CASE, C.L. **Microbiologia**. Porto Alegre: Artmed, 2005. cap.25, p. 705-740.

THOMAS DL. Hepatitis C and human immunodeficiency virus infection. **Hepatology** 36(5):S201-S209, 2002.

VICTORIA MB, VICTORIA FDA S, TORRES KL, KASHIMA S, COVAS DT, MALHEIRO A. Epidemiology of HIV/HCV coinfection in patients cared for at the Tropical Medicine Foundation of Amazonas. **Braz J Infect Dis**. 14(2):135-40, 2010.

VERONESI, R.; FOCACCIA, R. **Tratado de infectologia**. V. 2. São Paulo: Atheneu, 2005.

YANG, J; LEI, Y.F; YIN, W; WEI, S.H; AN, Q.X; LV, X; HU, X.B; XU, Z.K. Production and Characterization of Monoclonal Antibody Specific for NS3 Helicase of Hepatitis C Virus. **Hybridoma**. v. 27, n. 3, p. 181-186, 2008.

YU, X; QIAO, M; ATANASOV, I; HU, Z; KATO, T; LIANG, T.J; ZHOU, Z.H. Cryo-electron microscopy and three-dimensional reconstructions of hepatitis C virus particles. **Virology**. n. 367, p. 126-134, 2007.

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

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **The 2006 report on the global AIDS epidemic**. Geneva; 2006. Disponível em:< <http://books.google.com.br/books?>>. Acesso em: 13 abr. 2012.

ZARIFE, M. A. S. A; OLIVEIRA, E. C. P; ROMEU, J. M. S. L; REIS, M. G. Detecção do genótipo 4 do vírus da hepatite C em Salvador, BA. Relato de caso. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. v. 39, n. 6, p. 567-569, nov/dez 2006.

Apêndice A:

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL**

**PROJETO: Soroepidemiologia da Hepatite C em pacientes HIV/AIDS do Serviço Ambulatorial
Especializado do Programa DST/AIDS de Imperatriz/MA.**

I - IDENTIFICAÇÃO

Nome: _____ Idade: _____

Sexo: () Masc. () Fem. Cor: _____

Naturalidade: _____ Data Nascimento ____/____/____

Residência atual _____

Tempo de residência: _____

Telefones: _____

II – ESTILO DE VIDA

Estado Marital: ()Solteira ()Casada ()União estável

Uso de preservativo: ()Sempre ()Algumas vezes ()Nunca

Uso de álcool: ()Frequentemente ()Eventualmente ()Nunca

Fumo: ()Frequentemente ()Eventualmente ()Nunca

Uso de drogas: ()Sim ()Não Qual? _____

Injetável () Seringa compartilhada ()Sim ()Não Inalada ()Sim ()Não

Idade da primeira relação sexual ____ Nº de parceiros nos últimos dois anos _____

Já teve alguma DST? ()Sim ()Não Qual? _____

Manicure ()Sim ()Não Alicate próprio ()Sim ()Não

Usa piercing ()Sim ()Não Tatuagem ()Sim ()Não

III – CONDIÇÃO DE SAÚDE

Já realizou exame de endoscopia? ()Não ()Sim Quando e quantas vezes? _____

Transfusão sanguínea? ()Não ()Sim Quando e quantas vezes? _____

Transplantes de órgãos? ()Não ()Sim Quando e quantas vezes? _____

Hemodiálise ()Não ()Sim Quando e quantas vezes? _____

Doenças : Diabetes ()Não ()Sim

Hipertensão ()Não ()Sim

Cardiopatas ()Não ()Sim

Distúrbio renal ()Não ()Sim

Doenças infecciosas ()Não ()Sim Qual? _____

Outras? _____

Toma algum medicamento controlado? () Não () Sim Qual? _____

IV- ANTECEDENTES FAMILIARES:

1- Algum familiar já teve hepatite? Sim () Não ()

Quem e qual ? _____

V - CONDIÇÕES HABITACIONAIS

Saneamento: () Bom () Razoável () Ruim

Abastecimento de água: () Encanada () Poço () Rios e lagos

Fossa: () Sanitária () Fossa Negra

Número de pessoas na casa: _____ Adultos () Crianças ()

Número de cômodos da casa: _____

VI – CONDIÇÕES SÓCIO-ECONÔMICAS

GRAU DE INSTRUÇÃO:

ANALFABETO/SEMIANAFALBETO		2 GRAU COMPLETO (1 A 3)	
FUNDAM. INCOMPLETO (1 A 4)		2 GRAU INCOMPLETO	
FUNDAM. COMPLETO		ENS. SUPERIOR INCOMPLETO	
ENS. MÉDIO INCOMPLETO (5° A 8°)		ENS. SUPERIOR COMPLETO	
ENS. MÉDIO COMPLETO			

PROFISSÃO: _____

SALÁRIO FAMILIAR:

() < que 1 mínimo () 1 mínimo () 2 mínimos

() 3 a 5 mínimos () 5 a 10 mínimos () > que 10 mínimos

POSSE DE ITENS:

	SIM	NÃO	QUANTIDADE
TELEVISÃO EM CORES			
RÁDIO			
GELADEIRA			
FREEZER			
SOFÁ			
VIDEOCASSETE E/OU DVD			
BANHEIRO			
AUTOMÓVEL			
EMPREGADA MENSALISTA			

Apêndice B:

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL**

TERMO DE ESCLARECIMENTO E CONSENTIMENTO LIVRE

**PROJETO: Soroepidemiologia da Hepatite C em Pacientes HIV/AIDS do Serviço Ambulatorial
Especializado do Programa DST/AIDS de Imperatriz/MA.**

Esta pesquisa possui como principal objetivo estudar a frequência da infecção pelo vírus hepatite C nos pacientes cadastrados no Serviço Ambulatorial Especializado do Programa DST/AIDS de Imperatriz - Maranhão. Para tanto é necessário coletar sangue, com essa finalidade prestamos os seguintes esclarecimentos:

1. Serei realizado exames de sangue para pesquisar a infecção pelo vírus da Hepatite C.
2. O benefício para quem participa da pesquisa é a realização dos exames que auxiliaram no diagnóstico e tratamento da doença.
3. Os exames realizados pela pesquisa serão gratuitos, não necessitando nenhum custo por parte do participante para sua realização.
4. A participação nesse estudo trará riscos mínimos, referente à coleta de sangue que será realizada por um profissional capacitado, seguindo todas as normas de biossegurança.
5. Os resultados dos exames realizados pela pesquisa serão usados como dados da pesquisa, omitindo-se a identidade do participante.
6. Somente o pesquisador responsável e o médico ficarão sabendo da participação e se for necessário, autoridades de saúde poderão ser informados para tomar medidas que beneficiem o participante da pesquisa ou outras pessoas.
7. Ninguém é obrigado a participar da pesquisa, assim como poderá se retirar dela no momento que desejar, sem qualquer prejuízo pessoal.

Solicitamos assim, a sua autorização para efetuarmos o referido exame e realizarmos uma entrevista, sendo que a mesma é confidencial; para desenvolvermos o estudo em questão.

CONSENTIMENTO

Declaro que li as informações acima sobre a pesquisa, que me sinto perfeitamente esclarecido sobre o conteúdo do mesmo, assim como seus benefícios. Declaro ainda que por minha livre vontade, aceito participar da pesquisa cooperando com a coleta de material para exame.

Imperatriz, ____ / ____ / ____

ASSINATURA DO PACIENTE

Pesquisadora responsável: Alda Emídia Barroso Pinheiro De Sousa
Endereço: Rua Godofredo Viana, 439 – Centro – Imperatriz-MA
Telefone: (99) 3524-3658 E-mail: aldaemidia@ig.com.br

Anexo

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ

NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS

PARECER DE ÉTICA DE PROJETO DE PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS

1. **Protocolo:** Nº020/2011-CEP/NMT
2. **Projeto de Pesquisa:** SOROPREVALENCIA DA HEPATITE C EM PACIENTES HIV/AIDS DO CENTRO DE TESTAGEM E ACONSELHAMENTO DO PROGRAMA DST/AIDS DE IMPERATRIZ –MARANHÃO
3. **Pesquisador Responsável:** Luisa Carício Martins.
4. **Instituição / Unidade:**UFPA/NMT/FACIMP.
5. **Data de Entrada:** 06/06/2011.
6. **Data do Parecer:** 28/06/2011.

PARECER

O Comitê de Ética em Pesquisa do NMT/UFPA apreciou o protocolo em tela e, verificou que foram atendidas todas as exigências da Resolução 196/96-CNS/MS. Portanto, manifesta-se pela sua aprovação.

Parecer: **APROVADO.**

Belém, 8 de agosto de 2011.

Profª. Drª. Hellen Thais Fuzii.
Coordenadora do CEP-NMT/UFPA.

Hellen Thais Fuzii
Coordenadora do Comitê de Ética