



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROLOGIA
MESTRADO EM NEUROLOGIA

ALESSANDRA MENDONÇA DE ALMEIDA MACIEL

**ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA, CLÍNICA E LABORATORIAL DA CO-INFECÇÃO
ENTRE O VÍRUS DA HEPATITE C (HCV) E O VÍRUS LINFOTRÓPICO
DE CÉLULAS T HUMANAS (HTLV)**

Rio de Janeiro
2009

ALESSANDRA MENDONÇA DE ALMEIDA MACIEL

**ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA, CLÍNICA E LABORATORIAL DA CO-INFECÇÃO
ENTRE O VÍRUS DA HEPATITE C (HCV) E O VÍRUS LINFOTRÓPICO
DE CÉLULAS T HUMANAS (HTLV)**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neurologia do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Neurologia, área de concentração Neurociências

Orientador: Prof. Dr. Carlos Eduardo Brandão Mello

Rio de Janeiro
2009

616.8
M152a

Maciel, Alessandra Mendonça de Almeida,
Análise epidemiológica, clínica e laboratorial da co-
infecção entre o vírus da hepatite C (HCV) e o vírus
linfotrópico de células T humanas (HTLV) / Alessandra
Mendonça de Almeida Maciel - Rio de Janeiro, 2009.

105 f.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Eduardo Brandão Mello.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Estado do
Rio de Janeiro, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde,
Mestrado em Neurologia, 2009.

1. Hepatite C. 2. HTLV. 3. Co-infecção. 4. Análise
epidemiológica, clínica e laboratorial. I. Brandão-Mello,
Carlos Eduardo. II. Universidade Federal do Estado do Rio
de Janeiro. III. Título.

ALESSANDRA MENDONÇA DE ALMEIDA MACIEL

**ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA, CLÍNICA E LABORATORIAL DA CO-INFECÇÃO
ENTRE O VÍRUS DA HEPATITE C (HCV) E O VÍRUS LINFOTRÓPICO
DE CÉLULAS T HUMANAS (HTLV)**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neurologia do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Neurologia, área de concentração Neurociências

Aprovada em: ____/____/____.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Carlos Eduardo Brandão Mello
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO

Prof. Dr. Mario Barreto Corrêa Lima
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO

Prof. Dr. Gustavo Albino Pinto Magalhães
Universidade do Estado do Rio de Janeiro - UERJ

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Doutor Carlos Eduardo Brandão Mello, orientador desta pesquisa, meu agradecimento pela supervisão e suporte financeiro, indispensáveis à sua concretização. Agradeço também sua presença marcante, nobres exemplos e a possibilidade de desfrutar de seu incontestável saber desde minha graduação médica. Pelo incentivo ao ingresso na carreira acadêmica, à pesquisa clínica, à prática médica com humanidade e qualidade, e em especial, pela confiança e carinho, minha sincera gratidão.

A toda equipe do serviço de hepatologia do HUGG, especialmente a Ana Carolina Galha e landra Bergamaschi, meu reconhecimento e agradecimento pelo esforço no rastreamento dos indivíduos desta pesquisa.

A meu marido Luís Felipe e minha filha Gabriela, meus amores eternos, e aos meus queridos pais, Alfredo e Carmen, agradeço de todo coração a paciência e apoio, que tornaram esta árdua jornada mais suave e possível.

RESUMO

Hepatite C e infecção pelo vírus linfotrópico de células T humanas (HTLV) são patologias de graves conseqüências, a primeira podendo levar à cirrose hepática e ao carcinoma hepatocelular, e a segunda à leucemia/linfoma de células T do adulto e mielopatia associada ao HTLV-I/paraparesia espástica tropical. Dados da literatura sugerem que a co-infecção HCV/HTLV piora a evolução da doença hepática, diminui a resposta ao tratamento com Interferon e aumenta a incidência de carcinoma hepatocelular. Com base nestas evidências e com o objetivo de comparar as características epidemiológicas, clínicas e laboratoriais de indivíduos co-infectados HCV/HTLV e mono-infectados HCV, desenvolveu-se estudo transversal descritivo. Para o rastreamento da infecção pelo HTLV I/II em portadores do HCV-RNA procedeu-se pesquisa de anti-HTLV I/II (Elisa), e para confirmação, novo teste por western blot e/ou PCR. Realizou-se questionário epidemiológico, avaliação clínica e laboratorial (hematológica e bioquímica), e, quando disponíveis, genótipo, carga viral do HCV e biópsia hepática foram analisados. Excluíram-se indivíduos com história de etilismo crônico, de tratamento prévio para a hepatite C e portadores de outras doenças hepáticas e/ou do HIV. A soroprevalência de co-infecção HCV/HTLV encontrada foi de 7,4% (IC 95%; 4,5 a 11,6%) (n=16/215). Dos co-infectados (n=16), excluiu-se um por ser também infectado pelo HIV, e dentre os demais, nove eram positivos para HTLV-I, quatro positivos para HTLV-II e dois não foram confirmados. Constituiu-se grupo controle com 83 portadores do HCV-RNA com sorologia negativa para HTLV I/II. Tanto entre co-infectados HCV/HTLV quanto entre mono-infectados HCV predominaram o sexo masculino, a raça branca e a ausência de sintomas, e as médias de idade e de duração da infecção pelo HCV foram similares. Os fatores de risco mais frequentes foram história de cirurgia prévia, hemotransfusão e uso de drogas ilícitas injetáveis, sendo este último fator mais frequente entre os co-infectados (33,3% vs 10,8%; p=0,037). Fibrose hepática mais avançada (≥ 2 de Metavir) foi mais frequente entre os mono-infectados (59,3%) do que entre os co-infectados (10%) (p=0,005), assim como também entre os mono-infectados os níveis de ALT (p=0,030), AST (p=0,015) e Gama-GT (p=0,055) foram superiores. Portanto, diferente da literatura de referência, neste estudo não foram encontradas evidências clínicas, bioquímicas ou histológicas de doença hepática com maior gravidade entre os co-infectados HCV/HTLV do que entre os mono-infectados pelo HCV.

Palavras-chave: Hepatite C. HTLV. Co-infecção. Análise epidemiológica, clínica e laboratorial.

ABSTRACT

Hepatitis C and Human T-lymphotropic virus (HTLV) infection are diseases of serious consequences, first may lead to cirrhosis and hepatocellular carcinoma, and second to adult T cell leukemia/lymphoma and the HTLV-I associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. Data from the literature suggest that co-infection HCV/HTLV worsens the evolution of liver disease, reduces the response to treatment with interferon and increases the incidence of hepatocellular carcinoma. Based on these facts and in order to compare the epidemiological, clinical and laboratory characteristics of HCV/HTLV co-infected and HCV mono-infected individuals, a descriptive transversal study has been developed. Research of anti-HTLV I/II (Elisa) was used for screening HTLV I/II in HCV-RNA carriers, and for confirmation, further testing by Western blot and/or PCR. It has been done epidemiological questionnaire, clinical and laboratory evaluation (haematological and biochemical) and, when available, analysis of genotype, viral load of HCV and liver biopsy. Individuals with history of chronic alcoholism, pre-treatment for hepatitis C and patients with other liver diseases and/or HIV infection were excluded. The seroprevalence of co-infection HCV/HTLV found was 7.4% (95% CI; 4.5 to 11.6%) (n=16/215). Among co-infected (n=16), one was excluded for being infected also by HIV, nine were positive for HTLV-I, four were positive for HTLV-II and two were not confirmed. There has been done a control group with 83 HCV-RNA carriers seronegative for HTLV I/II. Among both co-infected HCV/HTLV and mono-infected HCV, there was a prevalence of males, white ethnicity and the absence of symptoms and the average age and duration of HCV infection were similar. The most frequent risk factors were history of previous surgery, blood transfusions and use of injectable drugs, this one more frequent among co-infected than mono-infected (33.3% vs 10.8%, $p=0.037$). Advanced hepatic fibrosis (≥ 2 of Metavir) was more frequent among mono-infected (59.3%) than among co-infected (10%) ($p=0.005$). Also, levels of ALT ($p=0.030$), AST ($p=0.015$) and Gamma-GT ($p=0.055$) were higher among mono-infected. Therefore, contrary to referenced literature, this study found no clinical, biochemical or histological evidence of greater severity liver disease among co-infected HCV/HTLV rather than HCV mono-infected individuals.

Key-words: Hepatitis C. HTLV. Co-infection. Epidemiological, clinical and laboratory analysis.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Estrutura genômica do HCV e respectivos antígenos e enzimas.....	14
Gráfico 1	Soroprevalência de co-infecção HCV/HTLV no serviço de hepatologia do HUGG entre abril/2007 e julho/2008	60
Figura 2	Resultados do rastreamento da infecção pelo HTLV em portadores do HCV-RNA, formação do grupo controle e soroprevalência da co-infecção HCV/HTLV	61
Gráfico 2	Idades cronológicas e de início da infecção pelo HCV em todos os portadores de hepatite C (co-infectados e mono-infectados; n=98)..	63
Gráfico 3	Frequência dos fatores de risco em pacientes portadores de hepatite C (n=98) segundo a presença (n=15) ou não (n=83) de co-infecção com HTLV	65
Gráfico 4	Frequência dos genótipos do HCV entre os portadores do HCV com genotipagem realizada (n=94)	69
Gráfico 5	Pacientes mono-infectados e co-infectados conforme estratificação da graduação de fibrose hepática em ≥ 2 e < 2 segundo a classificação de Metavir	71
Figura 3	Comparação entre os valores médios absolutos (P) das enzimas hepáticas AST, ALT e Gama-GT (GGT) segundo o grupo de estudo: controle (HTLV negativo) ou co-infectados (HTLV positivo)	72
Figura 4	Comparação entre os valores médios das razões P/N das enzimas hepáticas AST, ALT e Gama-GT (GGT) segundo o grupo de estudo: controle (HTLV negativo) ou co-infectados (HTLV positivo)	73
Gráfico 6	Proporção de razão P/N normal e alterada da enzima hepática ALT entre mono-infectados (HTLV negativo) e co-infectados (HTLV positivo)	74
Gráfico 7	Proporção de razão P/N normal e alterada da enzima hepática Gama-GT (GGT) entre mono-infectados (HTLV negativo) e co-infectados (HTLV positivo).....	74
Quadro 1	Relação de prevalências da co-infecção HCV/HTLV em portadores do HCV segundo autores dos artigos de referência e desta casuística	79

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Características gerais e critérios diagnósticos dos subtipos de Leucemia Linfoma de Células T do Adulto (LLcTA): agudo, linfomatoso, crônico e indolente.....	38
Tabela 2	Valores de referência de exames hematológicos e bioquímicos realizados pelo laboratório central do HUGG	55
Tabela 3	Intervalos dos limites superiores da normalidade (LSN) e médias dos LSN dos exames bioquímicos AST, ALT e Gama-GT realizados pelo laboratório central do HUGG	55
Tabela 4	Gradação de fibrose hepática segundo classificação de Metavir ...	56
Tabela 5	Pacientes portadores de hepatite C segundo a presença de anti-HTLV I/II no serviço de hepatologia do HUGG rastreados entre abril/2007 e julho/2008	60
Tabela 6	Variáveis demográficas (sexo, idade e raça) dos portadores de hepatite C segundo o grupo de estudo: mono-infectados ou co-infectados	62
Tabela 7	Dados descritivos da idade cronológica, idade de início e tempo de duração da infecção pelo HCV de todos os pacientes incluídos no estudo (n=98)	63
Tabela 8	Dados descritivos da idade cronológica, idade de início e tempo de duração da infecção pelo HCV e pelo HTLV em pacientes co-infectados HCV/HTLV	64
Tabela 9	Dados descritivos da idade cronológica, idade de início e tempo de duração da infecção pelo HCV dos pacientes do grupo controle (n=83)	64
Tabela 10	Análise das variáveis epidemiológicas conforme a presença de co-infecção	66
Tabela 11	Análise das variáveis clínicas segundo a presença de co-infecção..	67
Tabela 12	Frequência dos genótipos do HCV entre os portadores com genotipagem realizada (n=94)	68
Tabela 13	Análise das variáveis relativas à infecção pelo HCV segundo a presença de co-infecção HCV/HTLV	70
Tabela 14	Análise descritiva e comparação estatística das enzimas hepáticas AST, ALT e Gama-GT (GGT) entre pacientes mono-infectados (HTLV negativo) e co-infectados (HTLV positivo)	72
Tabela 15	Razões P/N das enzimas hepáticas ALT e Gama-GT, estratificadas em normal e alterada, entre pacientes mono-infectados (HTLV negativo) e co-infectados (HTLV positivo)	74

Tabela 16	Análise descritiva e comparação estatística das variáveis laboratoriais, exceto AST, ALT e Gama-GT, entre pacientes mono-infectados (HTLV negativo) e co-infectados (HTLV positivo)	75
Tabela 17	Coefficientes de correlação de Spearman das variáveis: razão P/N de AST, ALT e Gama-GT (GGT); idade cronológica; tempo mínimo estimado de doença pelo HCV (Anos HCV) e grau de fibrose pela classificação de Metavir	76

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
2	ATUALIZAÇÃO DA LITERATURA	13
2.1	VÍRUS DA HEPATITE C (HCV)	13
2.1.1	Virologia e patogenia	13
2.1.2	Epidemiologia	15
2.1.2.1	Vias de transmissão	17
2.1.3	Métodos diagnósticos da infecção pelo HCV	19
2.1.3.1	Testes sorológicos	19
2.1.3.1.1	<i>Método imunoenzimático</i>	19
2.1.3.1.2	<i>RIBA (Recombinant immunoblotting assay)</i>	20
2.1.3.2	Testes virológicos	21
2.1.3.2.1	<i>Detecção do RNA viral</i>	21
2.1.3.2.2	<i>Quantificação do RNA viral</i>	21
2.1.4	Curso clínico	22
2.1.5	Estadiamento da doença hepática - biópsia hepática	27
2.1.6	Tratamento da hepatite C	27
2.2	VÍRUS LINFOTRÓPICO DE CÉLULAS T HUMANAS (HTLV)	29
2.2.1	Virologia e patogenia	29
2.2.2	Epidemiologia	32
2.2.3	Métodos diagnósticos da infecção pelo HTLV I/II	33
2.2.3.1	Triagem sorológica	34
2.2.3.2	Testes confirmatórios	34
2.2.3.3	Diagnóstico molecular	34
2.2.4	Curso clínico	35
2.2.4.1	Leucemia linfoma de células T do adulto (LLcTA)	36
2.2.4.2	Mielopatia associada ao HTLV-I/Paraparesia espástica tropical (HAM/TSP)	38
2.3	CO-INFECÇÃO HCV e HTLV	40
3	OBJETIVOS	47
3.1	OBJETIVO GERAL	47
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	47
4	METODOLOGIA	48
4.1	APROVAÇÃO PELO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA	48

4.2	DESENHO DO ESTUDO	49
4.3	SELEÇÃO DE PACIENTES	49
4.3.1	Critérios de inclusão	50
4.3.2	Critérios de exclusão	50
4.4	MÉTODOS	50
4.4.1	Detecção do HCV-RNA	51
4.4.2	Pesquisa de anti-HTLV I/II (ELISA)	51
4.4.3	Questionário epidemiológico	51
4.4.4	Anamnese dirigida	52
4.4.5	Exame físico completo	53
4.4.6	Exame confirmatório da infecção pelo HTLV	53
4.4.7	Exames complementares	54
4.4.7.1	Hematologia e bioquímica	54
4.4.7.2	Genótipo e carga viral do HCV	54
4.4.7.3	Biópsia hepática	56
4.4.7.4	Sorologias para o HBV e o HCV	56
4.4.8	Armazenamento de dados	57
4.4.9	Análise estatística	57
5.	RESULTADOS	59
5.1	ANÁLISE DAS VARIÁVEIS DEMOGRÁFICAS	60
5.1.1	Sexo	60
5.1.2	Idade	61
5.1.3	Raça	62
5.1.4	Tempo estimado de doença pelo HCV e pelo HTLV	62
5.2	ANÁLISE DAS VARIÁVEIS EPIDEMIOLÓGICAS	64
5.3	ANÁLISE DAS VARIÁVEIS CLÍNICAS	65
5.4	ANÁLISE DAS VARIÁVEIS RELATIVAS À INFECÇÃO PELO HCV..	68
5.4.1	Genótipo do HCV	68
5.4.2	Carga viral do HCV	69
5.4.3	Grau de fibrose hepática (classificação de Metavir)	69
5.5	ANÁLISE DAS VARIÁVEIS LABORATORIAIS	71
6	DISCUSSÃO	77

7	CONCLUSÕES	85
	REFERÊNCIAS	86
	APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)	95
	APÊNDICE B - Modelo do questionário epidemiológico	98
	APÊNDICE C - Roteiro de exame físico	100
	APÊNDICE D - Formulário de coleta de exames laboratoriais .	102
	ANEXO A - Carta de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do HUGG.....	104
	ANEXO B - Carta de Aprovação da Emenda nº 1	105

1 INTRODUÇÃO

Hepatite C é a principal causa de doença hepática crônica (BOSCHI-PINTO et al., 2000). Mais de 180 milhões de pessoas em todo o mundo estão infectadas pelo vírus da hepatite C (HCV) (WHO, 2009), sendo a taxa de cronificação desta virose de 70%. Após 20 a 30 anos de doença crônica, 20% dos indivíduos evoluirão para cirrose, com risco anual de desenvolvimento de carcinoma hepatocelular (CHC) de 3 a 7,8% (BOSCHI-PINTO et al., 2000).

Cerca de 5% dos pacientes infectados pelo HTLV do tipo I (HTLV-I), após um período de latência de 20 a 30 anos, podem desenvolver duas graves doenças: leucemia/linfoma de células T do adulto (LLcTA) e mielopatia associada ao HTLV-I/paraparesia espástica tropical (HAM-TSP) (CATALAN-SOARES et al., 2005; OLIVEIRA; AVELINO, 2006). No Brasil, estima-se que 2,5 milhões de pessoas estejam infectadas pelo HTLV-I, o correspondente ao maior número absoluto de indivíduos soropositivos para tal infecção no mundo (CATALAN-SOARES et al., 2005).

Hemotransusão e compartilhamento de agulhas entre usuários de drogas ilícitas estão entre as principais formas de transmissão do HCV e do HTLV, o que facilita a transmissão conjunta e propicia a co-infecção destes vírus.

Dados da literatura sugerem que a infecção pelo HTLV prejudica a resposta imune celular (BOSCHI-PINTO et al., 2000; BRASIL, 2004) e que, em pacientes co-infectados pelo HCV, piora a evolução da hepatite C e a resposta ao seu tratamento.

A importante morbidade destas patologias, a real possibilidade de coexistência destas viroses, os indícios de pior progressão da hepatite C na existência de infecção conjunta com o HTLV e o reduzido número de estudos a este respeito em nosso meio despertaram o interesse de analisar o comportamento epidemiológico, clínico e laboratorial desta co-infecção.

2 ATUALIZAÇÃO DA LITERATURA

2.1 VÍRUS DA HEPATITE C (HCV)

2.1.1 Virologia e Patogenia

O vírus da hepatite C (HCV) pertence à família *Flaviviridae* e foi identificado por Choo e outros em 1989, por clonagem molecular.

O genoma viral corresponde à molécula de RNA linear, de cadeia simples e polaridade positiva, com aproximadamente 9600 nucleotídeos. Nas suas extremidades estão as regiões 5' e 3' não codificantes ou não traduzidas. Entre elas, existe uma única longa região aberta para leitura que codifica uma poliproteína com 3010 aminoácidos. Esta última é processada por proteases virais e celulares, originando outros 10 polipeptídeos classificados como proteínas estruturas (C, E1 e E2) e não estruturais (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A e NS5B), interligadas entre si pela pequena proteína p7 (TIMM; ROGGENDORF, 2007).

Os diversos segmentos do genoma viral são responsáveis pela produção de outras proteínas virais, reconhecidas pelo hospedeiro como antígenos e empregadas na execução de testes diagnósticos. A figura 1 ilustra a estrutura genômica do HCV e seus respectivos antígenos e enzimas.

A região 5' não codificante, constituída por 340 nucleotídeos, é a região mais conservada do genoma viral, mantendo mais de 85% de sua sequência entre as diferentes cepas do HCV (FOCACCIA, 2003).

A glicoproteína E2 possui em sua extremidade amino a região de maior variabilidade do HCV, denominada região de hipervariabilidade 1 (HVR1), responsável pelo surgimento de variantes mutantes capazes de escapar da ação de anticorpos neutralizantes (DUBUISSON, 2007).

A NS3 é uma proteína multifuncional que atua como protease e helicase, e parece estar envolvida no bloqueio da habilidade do hospedeiro em constituir uma resposta antiviral inata (FOCACCIA, 2003; DUBUISSON, 2007).

O grau de variabilidade da proteína NS5A tem sido associado ao desfecho do tratamento da hepatite C com Interferon (IFN), e por tal motivo, ela vem sendo denominada Região Determinante de Sensibilidade ao IFN, do inglês *Interferon*

Sensitivity Determining Region (ISDR) (DUBUISSON, 2007; TIMM; ROGGENDORF, 2007).

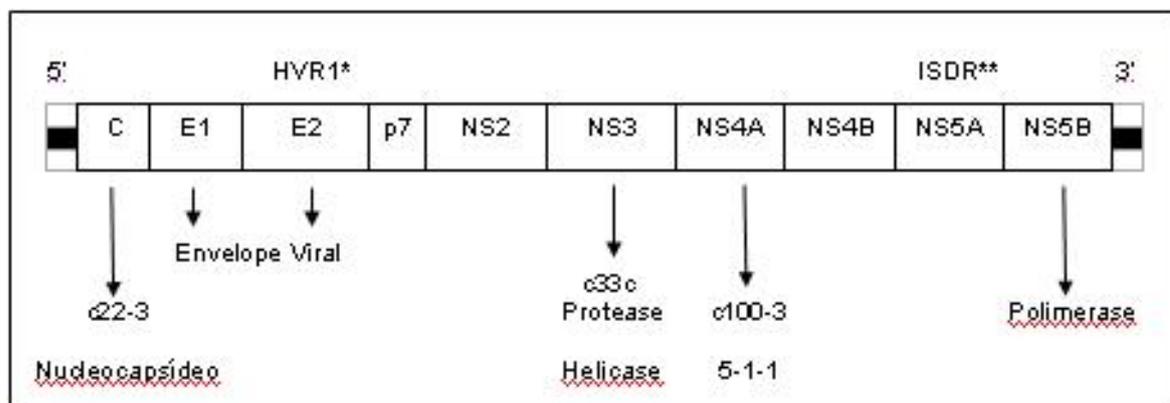


Figura 1: Estrutura genômica do HCV e respectivos antígenos e enzimas

* HRV1 - Região de hipervariabilidade 1; ** ISDR - Região Determinante de Sensibilidade ao IFN, do inglês *Interferon Sensitivity Determining Region*.

Fonte: Focaccia, 2003.

O recente desenvolvimento de novos medicamentos para o tratamento da hepatite C tem despertado interesse adicional pelas regiões NS3 e NS5B. Ainda em investigação clínica, estes medicamentos, de forma diferente ao IFN, têm como foco de atuação a inibição das enzimas virais específicas protease e polimerase, produzidas respectivamente pelas proteínas NS3 e NS5B (PARFIENIUK; JAROSZEWICZ; FLISIAK, 2007).

O HCV apresenta extensa heterogeneidade genética. Durante a replicação viral, ocorrem elevadas taxas de erro, que somadas à alta taxa de *turnover* do HCV, tornam teoricamente possível que cada região do genoma viral sofra mutação num mesmo indivíduo por dia. Estas mutações se refletem na geração de *quasiespécies* (vírus heterogêneos, porém muito parecidos entre si, que surgem num mesmo hospedeiro), genótipos e subtipos (FOCACCIA, 2003; TIMM; ROGGENDORF, 2007).

Baseando-se em análise filogenética, foi proposta classificação do HCV em seis genótipos principais (1 a 6). Estes apresentam 31 a 33% de diferenças na sequência de nucleotídeos entre si. Os genótipos são também divididos em múltiplos subtipos epidemiologicamente distintos (a, b, c), que diferem entre si em torno de 20 a 25% (SIMMONDS et al., 1993; TIMM; ROGGENDORF, 2007).

A determinação do genótipo viral torna-se fundamental no planejamento terapêutico da hepatite C, visto que os vários tipos influenciam de forma diferente a resposta do hospedeiro ao tratamento. O tipo 1b se correlaciona com maiores níveis de replicação viral, má resposta ao tratamento e maior recorrência da doença após transplante hepático, e é o mais prevalente em pacientes idosos, com cirrose e com CHC. Os genótipos 2 e 3 são mais favoráveis, apresentando melhor resposta ao tratamento (FOCACCIA, 2003; TIMM; ROGGENDORF, 2007).

Como consequência desta variabilidade genética, o HCV pode alterar suas propriedades antigênicas e biológicas, gerando resistência ao tratamento com IFN, não induzindo imunidade à re-infecção e dificultando a elaboração de vacinas (TIMM; ROGGENDORF, 2007).

O exato mecanismo pelo qual o HCV danifica o tecido hepático ainda não foi estabelecido. Existem evidências de que a cronicidade da doença esteja relacionada à deficiência na imunidade celular de células T, que leva a inflamação crônica não específica. Esta, no entanto, não consegue impedir a progressão da doença hepática (BOSCHI-PINTO et al., 2000). Ao lado da resposta imune ao vírus, a fibrose parece ser promovida diretamente pelo HCV, que induz estresse oxidativo, esteatose e apoptose e, como consequência final, fibrose (FELD; LIANG, 2006).

2.1.2 Epidemiologia

Segundo a *World Health Organization* (WHO, 2009), cerca de 180 milhões de pessoas, o equivalente a 3% da população mundial, estão infectadas pelo HCV, e 130 milhões destas apresentam a forma crônica da doença. Estima-se que a cada ano surjam três a quatro milhões de novos casos de hepatite C, dos quais 70% se tornarão crônicos. Ademais, o HCV é responsável por 50 a 76% de todos os casos de câncer hepático e por 2/3 dos transplantes hepáticos em todo o mundo (WHO, 2009).

A distribuição geográfica do HCV é bastante heterogênea. Nos Estados Unidos da América (EUA), 2% da população estão contaminados (ARMSTRONG et al., 2006). No oeste europeu, países como Inglaterra, Finlândia e Alemanha apresentam baixa prevalência da doença (< 0,1%), enquanto em outros, como Itália

e França, taxas mais elevadas (>1%) são encontradas. Em contrapartida, no leste europeu, a prevalência da hepatite C é alta, com média de 2% (0,4 a 4,9%) (KAMAL, 2008). Prevalências ainda maiores (5% a 10%) são observadas em muitos países da África, América Latina e no centro e sudoeste da Ásia, destacando-se o Japão. Contudo, as maiores taxas de infecção pelo HCV no mundo encontram-se no delta do rio Nilo no Egito, onde variam de 19%, nos indivíduos com 10 a 19 anos, a 60% naqueles com 30 anos (WHO, 2009).

Também no Brasil, a prevalência desta doença varia conforme a região analisada. Segundo inquérito epidemiológico realizado em 1999 pela Sociedade Brasileira de Hepatologia (FERREIRA; SILVEIRA, 2004 apud SBH), no qual foram analisados 1.173.406 candidatos à doação de sangue, a prevalência global do anti-HCV no Brasil é de 1,23%, e varia conforme a região analisada: 2,12% na região norte; 1,04% na centro-oeste; 1,19% na nordeste; 1,43% na sudeste e 0,65% na sul. Focaccia e outros (1998) pesquisaram a prevalência do HCV na população geral do município de São Paulo, encontrando valores de 1,42% (0,70-2,12%). No Rio de Janeiro, estudo realizado em doadores de sangue do Instituto Estadual de Hematologia Arthur Siqueira Cavalcante (MAGALHÃES, 2006), entre 2000 e 2005, encontrou prevalência de 0,57%.

A distribuição geográfica dos genótipos do HCV também é diversificada. No oeste europeu e EUA, os genótipos mais frequentes são 1a, 2a, 2b e 3a. O tipo 1b é encontrado no sul e leste europeus, enquanto o 4a no Egito, Grécia, Iraque, África Central e outros. Na África do Sul e Hong Kong, os tipos mais comuns são 5a e 6 respectivamente. No Extremo Oriente, Japão e Taiwan, os mais frequentes são 1b, 2a e 2b, porém o genótipo 3 também é frequente em Taiwan, Hong Kong e Macau (FOCACCIA, 2003).

De forma semelhante, no território brasileiro a distribuição e prevalência dos genótipos são variáveis. O mais prevalente é o tipo 1 (64,9%), seguido pelos: 3 (30,2%); 2 (4,6%); 4 (0,2%) e 5 (0,1%). Estes dois últimos tipos são raros, e sua detecção, descrita por Campiotto e outros (2005), foi restrita ao estado de São Paulo. O genótipo 1 apresenta maior prevalência na região norte, enquanto o tipo 2 na centro-oeste e o 3 na sul (CAMPIOTTO et al., 2005).

2.1.2.1 Vias de transmissão

A hepatite C é transmitida primariamente pela exposição a sangue contaminado (MEMON; MEMON, 2002; FOCACCIA, 2003; ALTER, 2007).

Até a década de 90, quando os testes sorológicos para a pesquisa de anticorpos contra o HCV ainda não haviam sido desenvolvidos, a hemotransfusão era a principal forma de aquisição do HCV. Desde então, com o rastreamento de candidatos à doação de sangue, queda importante foi observada na transmissão da hepatite C por hemoderivados (KAMAL, 2008; WHO, 2009). Assim, a partir de 2001, o risco estimado de infecção através de uma unidade de sangue transfundido foi considerado menor que um para um milhão de unidades transfundidas (KAMAL, 2008), e somente naqueles países onde este rastreamento não foi instituído, a hemotransfusão continua sendo importante fonte de transmissão da doença (ALTER, 2007).

Ao reduzir-se o risco de transmissão da hepatite C pela hemotransfusão, o uso de drogas ilícitas injetáveis tornou-se o principal fator de risco. Estes usuários apresentam elevada prevalência de infecção pelo HCV (31 a 98%) e são um potencial reservatório do vírus na comunidade (MEMON; MEMON, 2002). A prevalência da infecção aumenta proporcionalmente com o tempo de uso da droga, e outros fatores de risco associados são: sexo masculino, idade mais avançada, profissão relacionada a sexo, comportamento sexual de risco, múltiplos parceiros, compartilhamento de agulhas e história de encarceramento em prisão (MEMON; MEMON, 2002). A incidência entre novos usuários é alta, variando entre 15 a 30% anualmente (ALTER, 2007).

De forma menos eficiente, o HCV pode ser transmitido por outras vias, como acidente com agulha contaminada ou exposição mucosa a sangue ou fluidos biológicos contaminados (transmissão vertical e sexual) (ALTER, 2007).

O risco de contaminação de profissionais de saúde após uma única injúria por agulha contaminada é baixo (MEMON; MEMON, 2002), tendo sido descritas taxas de soroconversão de 1,8% por Alter (2007), 3,3% por Arai e outros (1996) e 5,6% por Sodeyama e outros (1993). Terapias com injeções contaminadas, instituídas ou não por profissionais de saúde, também são de grande importância na disseminação do HCV. Estima-se que anualmente dois milhões de infectados

adquirem a doença por esta via, e constituem mais de 40% dos infectados pelo HCV no mundo (ALTER, 2007).

A taxa de transmissão perinatal do HCV é de 4 a 7 % por gravidez, e ocorre apenas quando o HCV-RNA está detectável no sangue materno durante o parto (ALTER, 2007). A rota e o momento da transmissão vertical permanecem incertos. Parece haver correlação positiva do desenvolvimento de infecção fetal com elevada carga viral materna e co-infecção materna com o HIV, elevando esta última a taxa de transmissão do HCV em cinco vezes (ALTER, 2007). Por outro lado, não foi demonstrada associação com o tipo de parto (vaginal ou cesáreo) (ALTER, 2007) ou com aleitamento materno (MEMON; MEMON, 2002; ALTER, 2007).

A transmissão sexual do HCV é controversa (ALTER, 2007), tendo sido descrita a presença deste vírus no esperma, saliva e secreção vaginal por alguns autores (KOTWAL; RUSTIGI; BAROUDY, 1992), e descartada por outros (FRIED et al., 1992). A possibilidade da transmissão sexual do HCV é reforçada pela maior prevalência da infecção pelo HCV entre indivíduos com atividade sexual de alto risco, como: heterossexuais com doenças sexualmente transmissíveis (DST), homens que fazem sexo com homens, prostitutas, parceiros de usuários de drogas ilícitas injetáveis, história de elevado número de parceiros sexuais, não utilização de preservativos, sexo anal, (MEMON; MEMON, 2002) e contato sexual durante período menstrual (DUSHEIKO et al., 1996).

Outro tipo de transmissão do HCV em discussão é o domiciliar. Segundo Memon and Memon (2002), a presença de anti-HCV no soro de indivíduos que moram com portadores do HCV é 5 a 10 vezes mais frequente que na população geral. Alguns autores sustentam a transmissão domiciliar pela via sexual (KAO et al., 1996; GUADAGNINO et al., 1998), enquanto outros não (CAPORASO; ASCIONE; STROFFOLINI, 1998). Especula-se também a transmissão domiciliar não sexual através do compartilhamento de escovas de dente, de lâminas de barbear e de acessórios dentários e de unhas.

Outros fatores de risco reconhecidos para a aquisição do HCV são: hemodiálise, tatuagem, *piercing*, uso de drogas ilícitas inaladas, acupuntura e práticas culturais e/ou religiosas mutilantes (MEMON; MEMON, 2002; ALTER, 2007). Também a limpeza e desinfecção inadequada de equipamentos médicos e dentários representam fonte para transmissão do HCV (TILLMANN; MANNNS, 1996; ALTER, 2007).

Em mais de 50% dos infectados, fatores reconhecidos ou rotas de transmissão podem não ser identificados. Por isso, a possibilidade de contaminação sexual ou através da exposição domiciliar vem sendo enfatizada, assim como a existência de vias alternativas de transmissão (MEMON; MEMOM, 2002).

2.1.3 Métodos diagnósticos da infecção pelo HCV

2.1.3.1 Testes sorológicos

2.1.3.1.1 *Método imunoenzimático*

Testes sorológicos que empregam técnicas imunoenzimáticas (ELISA) para a detecção de anticorpos contra o HCV são simples e rápidos e utilizados no rastreamento de doadores de sangue e de pacientes sintomáticos suspeitos de estarem contaminados pelo HCV.

Os testes de 1ª geração detectam apenas os anticorpos contra o antígeno c100-3 (NS4), apresentando baixa sensibilidade e especificidade. Os de 2ª geração detectam anticorpos contra os antígenos c22-3 (Core), c33-c (NS3) e c100-3 (NS4), apresentando maior sensibilidade que os primeiros na detecção de infecções. Nos testes de 3ª geração, o antígeno c100-3 (NS4) é suprimido e a proteína NS5 acrescida, havendo diminuição do tempo de soroconversão em 10 dias em relação aos ensaios de 2ª geração (TOBLER; BUSCH, 1997).

Em populações de baixo risco, o teste ELISA pode produzir resultados falso-positivos, mostrando o baixo valor preditivo positivo desta técnica nestes casos.

Por se basearem na detecção de anticorpos, algumas limitações podem ser encontradas entre os testes ELISA. Indivíduos imunossuprimidos, como portadores do HIV e transplantados, por apresentarem baixa resposta humoral contra o HCV podem não desenvolver anticorpos contra o vírus, originando resultados falso-negativos. Além disso, anticorpos contra o HCV começam a ser produzidos cerca de 10 semanas após o contágio e, portanto, nesta fase aguda de janela imunológica a pesquisa destes anticorpos será negativa.

Teste ELISA positivo para o HCV indica a presença de anticorpos contra o HCV, porém não discrimina se é caso de infecção aguda, crônica ou cicatriz

sorológica. Por outro lado, teste negativo pode corresponder à ausência de contato com o vírus ou não desenvolvimento de anticorpos após tal evento (fase aguda ou imunossupressão).

2.1.3.1.2 RIBA (*Recombinant Immunoblot Assay*)

Os métodos imunológicos, como o RIBA (*Recombinant Immunoblot Assay*), são mais específicos e sensíveis que o ELISA, sendo úteis principalmente para elucidação dos casos falso positivos pelo último método e confirmação da infecção pelo HCV.

O RIBA se baseia na interpretação da reatividade do soro testado contra antígenos recombinantes e/ou sintéticos específicos do HCV imobilizados em fita de nitrocelulose. O RIBA de 2ª geração avalia a reatividade a quatro antígenos: c22-3 (Core), c33-c (NS3), c100-3 (NS4) e 5-1-1 (NS4). Já o RIBA de 3ª geração utiliza peptídeos sintéticos para os antígenos c100-3 e c22-3, e proteínas recombinantes para o antígeno c33-c e para uma nova banda NS5 (AASLD,1994). O uso de peptídeos sintéticos elimina sequências de aminoácidos capazes de criar reatividade cruzada a outros antígenos não específicos (TOBLER; BUSCH, 1997).

Três resultados são possíveis pelo método RIBA:

- Positivo - reatividade a dois ou mais antígenos, sendo um deles do capsídeo ou do NS3;
- Indeterminado - reatividade a apenas um antígeno;
- Negativo - ausência de reatividade.

Quando indeterminado, o teste é considerado provavelmente positivo se existe reatividade aos antígenos do Core ou NS3, e provavelmente negativo, ou seja, falso positivo, quando há reatividade aos antígenos da região NS4 ou NS5 (BOOTH; BROWN; THOMAS, 1995).

Atualmente, a indicação do RIBA é cada vez mais restrita. Os casos positivos pelo Elisa tendem a ser elucidados através da pesquisa do HCV-RNA, que confirma a presença de viremia.

2.1.3.2 Testes virológicos

2.1.3.2.1 *Deteccção do RNA viral*

A deteção do HCV-RNA pode ser feita por técnicas de PCR (*Polimerase Chain Reaction*) e TMA (*transcription mediated amplification*), e auxilia na confirmação diagnóstica da hepatite C nas seguintes situações: a) resultados indeterminados pelo método RIBA e/ou de anti-HCV positivo pelo Elisa; b) hepatite aguda ou fulminante; c) recém-nascidos de mães portadoras do anti-HCV e d) indivíduos imunodeprimidos (URDEA et al., 1997). Além disso, é importante no controle de resposta ao tratamento.

O HCV-RNA torna-se detectável uma a duas semanas após a contaminação, daí a possibilidade de sua pesquisa na fase aguda da doença.

Sinteticamente, na técnica de PCR isola-se o RNA do soro a ser testado, são realizadas técnicas de transcrição reversa para gerar DNA complementar, sequências específicas de nucleotídeos são amplificadas exponencialmente e então detectadas por diferentes métodos. É considerado teste muito sensível e capaz de detectar qualquer genótipo, uma vez que utiliza *primers* específicos da região 5' não codificante, a mais conservada do genoma viral (FOCACCIA, 2003).

Cuidados rigorosos são necessários no preparo e estocagem do material, e sempre se deve dar preferência a testes comerciais, em detrimento aos “domésticos”, pois os primeiros possibilitam automação e maior reprodutibilidade dos resultados.

2.1.3.2.2 *Quantificação do RNA viral*

A quantificação do HCV-RNA torna-se fundamental para o prognóstico e manejo do tratamento da hepatite C, sendo menos importante para o diagnóstico viral que a deteção qualitativa, uma vez que esta última é mais sensível.

A medida da carga viral pré-tratamento apresenta valor preditivo de resposta, no entanto não se relacionar diretamente com a progressão da doença hepática (FOCACCIA, 2003).

Os testes comerciais mais utilizados para a quantificação do HCV-RNA baseiam-se na amplificação viral (Monitor Amplicor[®] HCV Teste e NASBA[®]) ou na amplificação do sinal de hibridização (*branched*-DNA - bDNA).

O teste Monitor Amplicor[®] realiza a amplificação viral do HCV-RNA por PCR após transcrição reversa para um DNA complementar (RT-PCR). A versão 2.0 deste teste apresenta limites de detecção de 600 a 700.000 UI/mL. Amostras acima destes valores precisam ser diluídas para o aumento da acurácia do teste.

O teste NASBA[®] (*Nucleic Acids Sequence-Based Amplification*), por sua vez, permite a amplificação direta do genoma do HCV, sem a necessidade de transcrição reversa inicial. Apresenta sensibilidade de 10^6 a 10^9 cópias.

Já no b-DNA, a detecção e quantificação do RNA são feitas sem amplificação prévia do genoma viral, e o cálculo semi-automático das cópias de HCV-RNA é expresso em Meq/ml.

Os resultados obtidos pelos testes RT-PCR e NASBA, pela analogia entre as técnicas, podem ser considerados semelhantes entre si. Porém, não existe relação linear entre estes e o bDNA. Por isso, é interessante a utilização de uma mesma técnica durante o acompanhamento do paciente.

Nova técnica recentemente descrita é a *real-time* PCR. Apresenta como vantagem amplificação linear dentro de um amplo intervalo dinâmico, associada a sistema automatizado de detecção, que lhe conferem potencial de detecção de cargas virais muito reduzidas (inferiores a 10 UI/mL) a extremamente elevadas (SARRAZIN et al., 2006).

2.1.4 Curso clínico

A hepatite C apresenta curso clínico variável, sendo na maioria dos casos assintomática. Enquanto 20 a 50% dos pacientes com doença aguda apresentam resolução espontânea, cerca de 50 a 80% desenvolvem doença crônica. Estima-se que 20% destes desenvolverão cirrose, dos quais 6% irão evoluir para doença hepática descompensada terminal e 4% desenvolverão CHC (KAMAL, 2008).

A fase aguda da doença geralmente inclui os seis primeiros meses de infecção. O período médio de incubação da infecção aguda é de sete semanas, variando entre 3 a 20 semanas. No prazo médio de 50 dias (15 a 150 dias),

virtualmente todos os pacientes desenvolvem injúria hepática, com elevação dos níveis séricos de alanino aminotransferase (ALT) em picos de até dez vezes o valor superior da normalidade (HOOFNAGLE, 1997). Apenas 25 a 30% dos pacientes com hepatite C aguda desenvolvem sintomas, sendo os mais comuns: sintomas gripais, febre, icterícia, colúria, fadiga, náusea, vômitos, perda do apetite e dor abdominal. A fase aguda pode ser grave e prolongada, porém raramente fulminante. Se presentes, os sintomas surgem seis a oito semanas após a exposição, durando por três a doze semanas nos casos autolimitados, quando se tornam brandos e os níveis de ALT e do HCV-RNA declinam (KAMAL, 2008).

Cerca de 50 a 80% dos pacientes infectados falham no clareamento viral em seis meses, desenvolvendo hepatite crônica. Os sintomas de hepatite viral aguda se resolvem, mas a viremia é persistente ou, às vezes, intermitente. A maioria dos pacientes com infecção crônica tem níveis de ALT anormais, que podem flutuar amplamente entre uma e meia a dez vezes o limite superior da normalidade, ou serem intermitentemente normais, embora não se correlacionem com a gravidade da doença. Entretanto, cerca de 1/3 dos pacientes apresenta níveis de ALT persistentemente normais (HOOFNAGLE, 1997).

A infecção crônica pelo HCV é tipicamente insidiosa, progredindo assintomática nas duas primeiras décadas na maioria dos pacientes. Pequena proporção de pacientes (20%) desenvolve sintomas inespecíficos, leves e intermitentes, sendo o mais frequente a fadiga. Outros sintomas menos frequentes são náusea, diminuição do apetite, dores musculares, artralgia e perda ponderal, que podem comprometer a qualidade de vida. Muitos infectados apresentam sintomas somente durante o desenvolvimento de doença crônica avançada. Em geral, pacientes com títulos elevados de ALT e doença histologicamente mais grave são mais predispostos a apresentar sintomas (NIH, 1997).

Em 20% dos casos, a infecção crônica pelo HCV pode levar à cirrose nas duas primeiras décadas da doença. Ocasionalmente, insuficiência hepática e cirrose se desenvolvem rapidamente, especialmente naqueles pacientes em uso concomitante de álcool. Uma vez desenvolvida a cirrose, os sinais e sintomas de doença hepática terminal podem surgir, como: fadiga importante, fraqueza muscular, retenção de líquidos, colúria e prurido. Entretanto, alguns pacientes cirróticos permanecem assintomáticos até que surjam complicações maiores, como sangramento por varizes e ascite (HOOFNAGLE, 1997; NIH, 1997).

Estabelecida a cirrose, o risco global de desenvolvimento de CHC é de 4% (Kamal, 2008), e o risco anual de 3 a 7,8% (BOSCHI-PINTO et al., 2000).

A infecção pelo HCV é também considerada doença sistêmica e várias manifestações extra-hepáticas têm sido descritas em sua evolução. Dentre as manifestações claramente estabelecidas estão a crioglobulinemia mista, anormalidades da tireóide, líquen plano, glomerulonefrite membranoproliferativa e porfiria cutânea tarda. Outras, reconhecidas mais recentemente são: diabetes mellitus, trombocitopenia e síndrome antifosfolípídeos (HADZIYANNIS, 1997).

Alguns fatores virais e do hospedeiro podem influenciar a progressão da hepatite C, e serão descritos a seguir:

- Genótipo e Carga Viral - Apesar da importância destes fatores na resposta ao tratamento do HCV, estes não parecem exercer nenhuma influência na progressão da doença. A impressão inicial de que o genótipo 1b estaria associado à progressão mais rápida da doença se restringiu à limitada região geográfica e não foi reproduzida em outras localidades (POYNARD et al., 2001), assim como evidências de significativa influência da carga viral na progressão da doença hepática não foram comprovadas (MISSIHA; OSTROWSKI; HEATHCOTE, 2008).
- Indução Viral de Fibrose Hepática - Como descrito anteriormente, a fibrose hepática originada no curso da infecção pelo HCV parece estar relacionada não só ao sistema imune do hospedeiro, mas também ao efeito citopático direto do vírus sobre os hepatócitos. Este efeito direto não inflamatório do HCV poderia explicar porque alguns pacientes com ALT persistentemente normal e lesão inflamatória mínima na biópsia hepática podem desenvolver fibrose significativa (FELD; LIANG, 2006).
- Idade durante a contaminação - Indivíduos com menos de 40 anos na ocasião da contaminação e crianças (75 a 100%) apresentam maior probabilidade de cura espontânea e evolução mais lenta da doença (KAMAL, 2008; MISSIHA; OSTROWSKI; HEATHCOTE, 2008).
- Sexo - Em homens, a evolução para doença crônica e cirrose, além do desenvolvimento de CHC, são mais frequentes do que em mulheres (KAMAL, 2008; MISSIHA; OSTROWSKI; HEATHCOTE, 2008).

- Raça - Aparentemente, negros americanos (*african-americans*) apresentam risco aumentado para progressão da fibrose hepática, uma vez que entre eles se observam maior taxa de CHC, menor resposta ao tratamento e alta mortalidade relacionada ao fígado quando comparados aos brancos daquele país (MISSIHA; OSTROWSKI; HEATHCOTE, 2008).
- Consumo de Álcool - Consumo crônico de álcool maior que 50g/dia está associado ao aumento na taxa de progressão da fibrose na hepatite C (WILEY et al., 1998). Entre aqueles que ingerem pesadamente a bebida, o risco relativo de cirrose é 2,3 vezes maior (HUTCHISON; BIRD; GOLDBERG, 2005).
- Tabagismo - O consumo de tabaco é considerado fator de risco para o desenvolvimento de hepatoma em portadores de hepatite B e C, além de fator preditivo independente de progressão para fibrose em pacientes com hepatite C crônica (MISSIHA; OSTROWSKI; HEATHCOTE, 2008).
- Metabolismo do Ferro - Sobrecarga de ferro, induzida pelo processo inflamatório e possivelmente por modificações no transporte de ferro, ocorrem em 30 a 40% dos pacientes com hepatite C crônica. Esta sobrecarga desenvolvida durante a infecção, assim como a desenvolvida na hemocromatose hereditária ou secundária, estão associadas à fibrose hepática acelerada (MISSIHA; OSTROWSKI; HEATHCOTE, 2008).
- Atividade Histológica - Segundo Poynard e outros (2001), o estágio inicial de fibrose hepática é mais preditivo da progressão da doença hepática do que a atividade inflamatória inicial.
- Níveis de ALT - Os níveis de ALT, considerados indicadores indiretos da inflamação hepática, têm sido avaliados como fator preditivo de lesão hepática progressiva. Alguns estudos demonstram que indivíduos com enzimas hepáticas persistentemente normais apresentam reduzidas taxas de progressão da fibrose hepática e com menor frequência desenvolvem cirrose, em comparação aos com níveis de ALT elevada (POYNARD et al., 2001). Por outro lado, como descrito anteriormente, alguns autores não correlacionam os níveis de ALT com a gravidade da doença (HOOFNAGLE, 1997).

- Co-infecção com Schistosoma - Leva ao aumento da inflamação hepática e da fibrose (KAMAL, 2008).
- Co-infecção com Vírus da Hepatite B (HBV) - Nesta situação, ocorre com frequência a dominância de um vírus sobre o outro. Além disso, também estão presentes níveis elevados de ALT, desenvolvimento acelerado de fibrose e cirrose, e risco substancialmente aumentado de CHC (MISSIHA; OSTROWSKI; HEATHCOTE, 2008).
- Co-infecção com HIV - Se associa a elevada carga do HCV-RNA e progressão mais rápida para cirrose, falência hepática e CHC, principalmente em indivíduos da raça branca. Graham e outros (2001) demonstraram risco de 2,1 para cirrose e de 6,1 para doença hepática clinicamente descompensada entre co-infectados HCV/HIV.
- Fatores Metabólicos (Esteatose, Resistência à Insulina e Obesidade) - Apesar da prevalência de esteatose hepática no curso da hepatite C crônica (50 a 65%) ser muito superior àquela encontrada na população geral, frequentemente é leve (< 30%). Entre portadores do genótipo 3, a esteatose é mais frequente e grave do que entre os dos genótipos 1 ou 2, podendo ocorrer mesmo na ausência de obesidade ou resistência à insulina e se resolver com o tratamento da infecção viral. Independente de sua causa, metabólica ou viral, a esteatose contribui para a progressão da hepatite C, associando-se a rápido desenvolvimento de fibrose, maior risco de CHC e menor resposta ao tratamento (MISSIHA; OSTROWSKI; HEATHCOTE, 2008). De forma semelhante, existem evidências de íntima relação entre CHC e resistência à insulina. Pacientes com CHC apresentam maior probabilidade de desenvolver resistência à insulina ou diabetes mellitus tipo 2, e estes se associam de forma independente à fibrose mais grave e diminuição de resposta ao tratamento. Também a obesidade se associa a risco aumentado de câncer hepático e menor resposta ao tratamento da hepatite C.

2.1.5 Estadiamento da doença hepática - biópsia hepática

A avaliação histológica do fígado é o padrão ouro para o diagnóstico e estadiamento da fibrose hepática. Na hepatite C, a avaliação morfológica fornece dados essenciais para a estimativa do prognóstico da doença e para a decisão terapêutica.

A melhor forma para obtenção do fragmento hepático é a biópsia percutânea ou por via vídeo-laparoscópica. A principal vantagem da primeira técnica é permitir a retirada de fragmentos hepáticos de áreas distantes da cápsula de Glisson, evitando a região subcapsular onde alterações inespecíficas são abundantes (FOCACCIA, 2003).

Os métodos de classificação histológica mais utilizados são o escore de Metavir e o de Ishak, que graduam a fibrose em ausente, apenas portal, portal com formação de septos, fibrose hepática em pontes e cirrose.

2.1.6 Tratamento da hepatite C

O tratamento da hepatite C é recomendado para adultos com hepatite C crônica que tenham HCV-RNA detectável, ALT elevada, evidência histológica de doença hepática progressiva e ausência de contra-indicações. Além disso, a terapia geralmente é recomendada quando o estadiamento da doença demonstra mais do que fibrose portal, isto é, estágio ≥ 3 na classificação de Ishak e ≥ 2 na de Metavir. Entretanto, como exposto anteriormente, o grau de elevação da ALT pode não refletir a gravidade da doença e não predizer resposta ao tratamento, não se considerando nível normal de ALT fator de exclusão ao tratamento (HOOFNAGLE; SEEFF, 2006).

A terapia recomendada para a hepatite C é a combinação de IFN alfa e ribavirina (RBV).

O IFN atua estimulando genes capazes de desestabilizar o RNA mensageiro viral, além de estimular o sistema imune do hospedeiro. Atualmente, o IFN mais moderno em uso é o peguilado (PEG-IFN), que através da sua ligação à molécula de polietilenoglicol, teve sua meia vida aumentada. Existem hoje no mercado dois

tipos de PEG-IFN, o alfa 2a e o alfa 2b, cujas eficácias são semelhantes (HOOFNAGLE; SEEFF, 2006).

A RBV é análogo nucleosídico (guanosina) oral, cujo mecanismo de ação não está completamente esclarecido, mas que parece exercer atividade direta mínima contra a replicação do HCV. Também apresenta efeitos de regulação do sistema imune do hospedeiro. A monoterapia com RBV leva ao declínio das enzimas hepáticas, porém possui pouco efeito sobre os níveis do HCV-RNA (HOOFNAGLE; SEEFF, 2006).

De regra, recomenda-se aplicação semanal do PEG-IFN por via subcutânea, sendo a dose preconizada do alfa 2a de 180 mcg e do alfa 2b de 1,5 mcg por Kilograma (Kg) de peso. A RBV é administrada por via oral, diariamente, na dose de 1000 mg em indivíduos até 75 Kg e de 1200 mg naqueles acima de 75 Kg. O tempo de tratamento é atualmente individualizado de acordo com o genótipo viral. Os infectados pelo tipo 1 são habitualmente tratados durante 48 semanas, enquanto aqueles pelos tipos 2 ou 3 por apenas 24 semanas (HOOFNAGLE; SEEFF, 2006).

O objetivo do tratamento é alcançar a resposta virológica sustentada (RVS), que corresponde a HCV-RNA indetectável seis meses após o final do tratamento. A taxa global de resposta com o PEG-IFN associado à RBV é de 54 a 56% ao final de 48 semanas, e entre os infectados pelo genótipo 1, de 40 a 50%. Entre os infectados com os genótipos 2 e 3 tratados por 24 semanas, esta taxa é superior, variando entre 75 a 80% (HADZIYANNIS et al., 2004).

Virtualmente todos os indivíduos submetidos ao tratamento com IFN e RBV são acometidos por efeitos colaterais. Os mais comumente relacionados ao PEG-IFN são mialgia e fadiga, porém os de mais difícil manejo são os psicológicos, como depressão, ansiedade, irritabilidade, distúrbios do sono e dificuldade de concentração. Em geral, estes são tratados com sucesso variável através de psicoterapia e do uso de antidepressivos e ansiolíticos. O mais comum efeito colateral relacionado à RBV é a hemólise, e anemia é a principal razão para a redução da dose deste medicamento. Além disso, a RBV é teratogênica, sendo mandatário o controle de natalidade tanto para mulheres quanto para homens que fazem seu uso. Eventos adversos sérios ocorrem em 1 a 2 % dos pacientes submetidos a esta terapia combinada.

Como anteriormente descrito, além do genótipo 1, outros fatores associados à baixa resposta ao tratamento são carga viral pré-tratamento elevada (> 600.000 UI/mL), sexo masculino, peso corporal elevado, raça negra e fibrose hepática avançada (HOOFNAGLE; SEEFF, 2006).

Atualmente, novos medicamentos estão em desenvolvimento para o tratamento da hepatite C e apresentam como objetivo específico a inibição das enzimas NS3 protease e NS5B polimerase. Dentre os inibidores da protease em investigação, destacam-se o Telaprevir (VX-950; fase II-b), o SCH 503034 (fase II), o ITMN-191 (in vitro) e o ACH-860 (fase I/II). A Valopicitabina (NM283; fase II), uma pró-droga de análogo ribonucleosídico, o análogo nucleosídico R1479 (fase I) e os não-nucleosídicos HCV-796 e BILB 1941 são os inibidores da polimerase em investigação clínica de maior destaque. O princípio desta nova terapêutica, voltada especificamente contra o HCV, é atingir elevada eficácia, reduzir o tempo de tratamento, melhorar a tolerabilidade e aderência, possibilitar a administração oral e o uso em populações especiais, nas quais o IFN está contra-indicado. Entretanto, a emergência de cepas mutantes resistentes tem limitado o uso destes novos medicamentos como monoterapia. Desta forma, num futuro próximo, o tratamento da hepatite C provavelmente será constituído pela combinação de drogas com diferentes mecanismos de ação, sendo ainda o IFN a mais importante delas (PARFIENIUK; JAROSZEWICZ; FLISIAK, 2007).

2.2 VÍRUS LINFOTRÓPICO DE CÉLULAS T HUMANAS (HTLV)

2.2.1 Virologia e patogenia

O HTLV pertence à família *Retroviridae* e foi isolado em 1978, a partir de linhagem de células linfoblásticas obtida de paciente com linfoma cutâneo de células T nos EUA (POIESZ et al., 1980). Na mesma época, o mesmo vírus foi isolado de paciente japonês com leucemia/linfoma de células T de adultos (YOSHIDA; MIYOSHI; HINUMA, 1982).

Em 1982, Kalyanaraman e outros isolaram partículas virais de um paciente com leucemia de células pilosas (tricoleucemia). No soro deste paciente, havia anticorpos contra a proteína do core do HTLV e, em linhagem de células T

esplênicas, havia expressão de antígenos do HTLV. Entretanto, como esta nova partícula viral era significativamente diferente daquela inicialmente descrita, foi denominada HTLV-II, enquanto a outra HTLV-I.

Os retrovírus ganharam destaque após a descoberta do HIV. Entretanto, o interesse científico por estes agentes virais se iniciou muito antes, já no início do século 20, quando foi evidenciada a associação entre eles e neoplasias em galinhas e mamíferos (JARRETT et al., 1964). O estudo de inúmeros vírus animais oncogênicos permitiu a descrição de dois elementos característicos dos retrovírus: os oncogenes, sequências de ácido nucléico capazes de induzir o aparecimento de neoplasias, e a enzima transcriptase reversa, capaz de, através da leitura de um molde de RNA viral, intermediar a síntese de uma molécula de DNA (BRASIL, 2004).

Os HTLV I e II são semelhantes na morfologia, no ciclo de replicação e na organização genômica. Apresentam 100 a 120 nm e contêm porção central (*core*) envolta por envelope glicoprotéico. No *core* estão duas moléculas iguais de RNA de cadeia simples e polaridade positiva, a enzima transcriptase reversa e enzimas da matriz.

Ambos têm tropismo por linfócitos, tendo o tipo I predileção por células CD4+ e o tipo II pelas CD8+. As glicoproteínas do envelope viral interagem com a membrana plasmática das células alvo, propiciando a penetração viral. No citoplasma das células hospedeiras, ocorre a produção de molécula de DNA complementar (DNAc) através da ação da enzima transcriptase reversa sobre o RNA viral. O DNAc penetra no núcleo do linfócito e se integra ao seu genoma, passando a se chamar provírus (BRASIL, 2004; TAMEGÃO-LOPES et al., 2006). Habitualmente, poucas partículas virais estão livres no sangue periférico. Acredita-se que os incrementos da carga proviral neste ambiente dependam mais da expansão policlonal de linfócitos infectados do que da replicação viral propriamente dita (BRASIL, 2004). Uma das conseqüências da infecção dos linfócitos T pelo HTLV é o dano à resposta imune celular e imunossupressão (BOSCHI-PINTO et al., 2000; TAKEOKA et al., 2007).

O genoma proviral é constituído, em cada uma de suas extremidades, por segmentos longos repetitivos não codificantes (LTR - *Long Terminal Repeat*), essenciais para a integração do provírus ao genoma do hospedeiro e para a regulação da transcrição viral (SEIKI et al., 1983). Entre os segmentos LTR, estão

localizados os três genes estruturais habituais dos retrovírus (*gag*, *pol* e *env*) e a região pX, melhor descritos a seguir:

- *gag* - codifica um precursor p55, que por sua vez origina as três proteínas internas do vírus: p15, p19 e p24 (MANIEZ-MONTREUIL, 1998);
- *pol* - codifica as enzimas virais transcriptase reversa, RNase e integrase (MANIEZ-MONTREUIL, 1998);
- *env* - codifica um precursor glicosilado, responsável pela produção da glicoproteína de superfície gp46 e pela glicoproteína transmembrana gp21 (MANIEZ-MONTREUIL, 1998);
- região px - apresenta quatro sequências abertas de leitura (ORFs – *Open Reading Frames*):
 - pX-I: codifica a proteína p12^I (NICOT, 2005);
 - pX-II: codifica a proteína p13^{II}, além da p30^{II}, no HTLV tipo I e a p28^{II}, no tipo II. As duas últimas são possíveis responsáveis pela baixa expressão de antígenos virais em células infectadas por estes vírus, o que leva a fraco estímulo do sistema imune e permite a persistência viral mesmo diante de um sistema imune competente (NICOT, 2005);
 - pX-III: codifica o gene *rex*, que por sua vez codifica as proteínas p27^{rex} e p21^{rex} (MANIEZ-MONTREUIL, 1998);
 - pX-IV: codifica o gene *tax*, cujo produto é a proteína trans-ativadora p40^{tax}, que age estimulando a proliferação de células infectadas. O gene *tax* também inibe a reparação do DNA celular, aumentando desta forma a taxa de mutação das células infectadas (MANIEZ-MONTREUIL, 1998).

Os HTLV I e II apresentam homologia global na sequência genômica de 65% entre si (MANIEZ-MONTREUIL, 1998).

O HTLV-I é dividido nos subtipos genéticos cosmopolita (Japão, Caribe, norte da África e América do Sul), africano (Zaire) e Melanésio (Austrália e Papua Nova Guiné), enquanto o tipo II nos subtipos a e b. Grande homologia genética é encontrada mesmo entre estes subtipos, que não apresentam associação a patologias em particular (CATALAN-SOARES; PROIETTI; CARNEIRO-PROIETTI, 2001).

2.2.2 Epidemiologia

Não existe consenso sobre a origem do HTLV. Acredita-se que a infecção em humanos tenha se originado na África, sendo levada para o Caribe pelo tráfico de escravos e para o Japão pela tripulação africana dos navios portugueses nos séculos XVI e XVII. No Brasil, além do tráfico de escravos africanos, a imigração japonesa e a população ameríndia nativa previamente infectada vinda da Ásia, representam possíveis fontes do HTLV (CATALAN-SOARES; PROIETTI; CARNEIRO-PROIETTI, 2001).

O HTLV apresenta distribuição cosmopolita e heterogênea. Sua prevalência é maior no sexo feminino e aumenta com o avançar da idade (CATALAN-SOARES; PROIETTI; CARNEIRO-PROIETTI, 2001). Percebe-se tendência à agregação familiar da infecção e de patologias a ela relacionadas (CATALAN-SOARES et al., 2004). O tipo I se distribui por todo o mundo, enquanto o tipo II predomina no hemisfério ocidental (CATALAN-SOARES; PROIETTI; CARNEIRO-PROIETTI, 2001).

Estima-se que 10 a 20 milhões de pessoas estejam infectadas pelo HTLV-I (CATALAN-SOARES et al., 2004). A maior taxa de soroprevalência mundial deste vírus é encontrada no Japão (> 10%), sendo o sudoeste do país a região mais atingida (VERDONCK et al., 2007). Outras áreas consideradas endêmicas para o HTLV-I são Caribe, América do Sul e África equatorial (OLIVEIRA; AVELINO, 2006). No Brasil, estima-se que 2,5 milhões de pessoas estejam infectados pelo HTLV-I, correspondente ao maior número absoluto de indivíduos soropositivos para tal infecção no mundo (CATALAN-SOARES et al., 2005). Catalan-Soares e outros publicaram, em 2005, importante descrição da distribuição geográfica do HTLV-I/II entre potenciais doadores de sangue das capitais dos 26 estados brasileiros e do distrito federal, participando do estudo 6.218.619 doadores. As taxas de prevalência do HTLV variaram entre 0,04% em Florianópolis - Santa Catarina e 1% em São Luis - Maranhão, o que revelou importante heterogeneidade na distribuição geográfica viral. Notou-se que em média as taxas de prevalência eram menores nas principais cidades da região sul e maiores nas do norte e nordeste. No Rio de Janeiro observou-se prevalência de 0,47%.

O tipo II é mais prevalente entre usuários de drogas ilícitas nos Estados Unidos e Europa, sendo endêmico entre grupos indígenas das Américas (CATALAN-SOARES; PROIETTI; CARNEIRO-PROIETTI, 2001).

A transmissão do HTLV I/II se dá por contato sexual, pela via parenteral (sangue e uso de drogas ilícitas injetáveis) e pela vertical (de mãe para filho) (CATALAN-SOARES; PROIETTI; CARNEIRO-PROIETTI, 2001).

A transmissão sexual é mais eficaz do homem para a mulher e parece estar associada ao elevado número de parceiros sexuais (maior que 10) (CATALAN-SOARES; PROIETTI; CARNEIRO-PROIETTI, 2001).

Segundo Osame e outros (1990), a taxa de transmissão do HTLV I/II por transfusão de sangue e hemoderivados é de 12%. Aparentemente, a doença adquirida por esta via apresenta período de latência até o surgimento dos sintomas inferior ao habitual e também maior gravidade (EDLICH; ARNETTE; WILLIAMS, 2000). A transmissão viral através da transfusão de plasma ou de concentrados de fatores de coagulação, utilizados com frequência em hemofílicos, não é viável pela falta de componentes celulares.

Entre os usuários de drogas ilícitas injetáveis, a transmissão provavelmente ocorre pelo compartilhamento de seringas contaminadas por linfócitos infectados e há predomínio de transmissão do tipo II (EDLICH; ARNETTE; WILLIAMS, 2000; CATALAN-SOARES; PROIETTI; CARNEIRO-PROIETTI, 2001).

A transmissão vertical ocorre principalmente pela amamentação, e mais raramente pela via transplacentária, e o tempo de amamentação está associado à taxa de prevalência da infecção. Este é o principal tipo de transmissão deste vírus em áreas endêmicas do Japão.

O tempo estimado de soroconversão após o contágio pelo HTLV-I varia de acordo com a rota de infecção: 51 dias (36 a 72 dias) após hemotransfusão; 3 anos após o nascimento na transmissão vertical e indeterminado na transmissão sexual (VRIELINK; REESINK, 2004).

2.2.3 Métodos diagnósticos da infecção pelo HTLV I/II

O diagnóstico da infecção pelo HTLV requer tanto a habilidade em detectar o vírus e seus anticorpos, como em diferenciar os seus dois tipos.

2.2.3.1 Triagem sorológica

Empregada em candidatos à doação de sangue ou nos casos de suspeita de infecção pelo HTLV. No Brasil, o rastreamento em hemocentros tornou-se obrigatório em novembro de 1993 (BRASIL, 1993).

Dois são os tipos de testes para a triagem sorológica: ensaios imunoenzimáticos (ELISA) e reações de aglutinação. Estes são capazes de detectar anticorpos contra o HTLV-I e HTLV-II sem, no entanto, discriminá-los.

O ELISA é o principal teste em uso e sofreu várias modificações desde o seu desenvolvimento. Inicialmente era baseado em lisado viral de linhagens celulares infectadas e atualmente, em proteínas recombinantes e peptídeos sintéticos, o que aumentou sua especificidade. Entretanto, apresenta reatividade cruzada entre os tipos I e II, sendo necessário teste confirmatório (BRASIL, 2004).

2.2.3.2 Testes confirmatórios

Estes testes também se baseiam no reconhecimento de anticorpos contra diferentes antígenos virais. Dentre os utilizados estão o *Western blot* (WB) e o Imunoblot. O primeiro é o mais empregado, no entanto, o segundo apresenta menor proporção de resultados indeterminados (BRASIL, 2004).

De acordo com os anticorpos detectados, os resultados indicarão se o HTLV está presente ou não, além de diferenciar o seu tipo (I ou II). Os casos indeterminados deverão ser esclarecidos por técnicas de biologia molecular.

2.2.3.3 Diagnóstico molecular

As técnicas de biologia molecular apresentam elevada especificidade e sensibilidade e são empregadas com o objetivo de confirmar a infecção e diferenciar o tipo viral naqueles casos em que os testes confirmatórios não foram elucidativos. Estas técnicas também auxiliam no diagnóstico precoce da transmissão vertical.

Fundamenta-se na detecção do DNA proviral do HTLV em células mononucleares do sangue periférico, uma vez que o RNA viral não se apresenta em grandes quantidades no plasma ou soro.

A técnica mais utilizada é a de PCR, que amplifica sequências genômicas específicas do vírus. No entanto, como não existem testes comerciais para a sua realização, os laboratórios que a realizam se baseiam em tecnologia própria (“doméstica”), o que diminui a reprodutibilidade dos resultados (BRASIL, 2004).

A técnica de PCR real time é utilizada para a quantificação da carga proviral do HTLV-I, expressa pelo número de cópias de DNA do HTLV-I por número fixado de células mononucleares do sangue periférico. Esta determinação auxilia a estimar o prognóstico e a progressão da doença (VERDONCK et al., 2007).

2.2.4 Curso clínico

A grande maioria dos infectados pelo HTLV I/II permanecerá como portador assintomático ao longo de sua vida, apesar da possibilidade de transmissão viral.

Três síndromes clínicas estão comprovadamente relacionadas ao HTLV-I: 1) Leucemia/linfoma de células T do adulto (LLcTA); 2) Paraparesia espástica tropical/mielopatia associada ao HTLV-I (HAM/TSP); 3) Uveíte associada ao HTLV-I. Além destas, também é descrita a associação do HTLV-I a outras patologias menos severas como: imunossupressão, polimiosite, artropatia, tireoidite, linfoma cutâneo, dermatite infecciosa, estrogiloidíase, escabiose, lepra e tuberculose (VRIELINK; REESINK, 2004; VERDONCK et al., 2007).

Vários fatores determinarão quais indivíduos desenvolverão tais doenças e qual será a evolução destas, como: idade à contaminação, rota de infecção e interação do vírus com fatores genéticos e imunológicos do hospedeiro (VERDONCK et al., 2007).

Até o momento, a única doença clínica relacionada diretamente ao HTLV-II é mielopatia similar a HAM/TSP (HJELLE et al., 1992).

A LLcTA e a HAM/TSP, por serem as doenças de maior gravidade associadas ao HTLV-I, serão mais bem descritas a seguir.

2.2.4.1 Leucemia/linfoma de células T do adulto (LLcTA)

A LLcTA é uma neoplasia dos linfócitos T CD4+ e foi inicialmente descrita em 1977 no Japão por Takatsuki e outros. A associação entre o HTLV-I e a LLcTA foi estabelecida a partir da confirmação da presença do genoma do HTLV-I integrado às células tumorais de pacientes portadores de LLcTA (VRIELINK; REESINK, 2004).

O HTLV-I, através das ações do gene regulador *tax*, induz mutações no DNA e o crescimento anormal de células T infectadas, gerando crescimento monoclonal de células verdadeiramente malignas (VERDONCK et al., 2007). Apesar de estes fenômenos ocorrerem em todos os portadores do HTLV-I, estima-se que apenas 1 a 5% deles, quando infectados em uma fase precoce da vida e após longo período de latência, venha a desenvolver a doença (VERDONCK et al., 2007). Trata-se, portanto, de patologia da fase adulta e os portadores que adquiriram o vírus na infância apresentam o maior risco de desenvolvê-la. No Brasil, a média de idade dos pacientes com LLcTA é de 40 anos (BRASIL, 2004), enquanto no Japão de 60 anos (VERDONCK et al., 2007).

Esta doença ocorre com maior frequência em regiões endêmicas desta infecção, porém casos esporádicos já foram descritos em áreas sem esta característica (BRASIL, 2004; VRIELINK; REESINK, 2004).

Segundo Takatsuki (2005), são necessários três critérios para o diagnóstico da LLcTA:

- Presença de *flower cells* no sangue periférico - células linfóides consideradas características da infecção, que se apresentam pleomórficas e atípicas, com citoplasma basófilo e núcleos multilobulados, onde o provírus do HTLV-I está presente;
- Presença de anticorpos contra o HTLV-I no soro;
- Demonstração da integração monoclonal do DNA proviral nas células tumorais, confirmando que a doença foi originada pela transformação maligna de uma célula previamente infectada pelo HTLV-I.

Abaixo, são descritos importantes achados clínicos e laboratoriais da LLcTA (VERDONCK et al., 2007):

- Linfadenopatia - presente em quase todos os pacientes;

- Hepatoesplenomegalia - acometimento de 50% dos pacientes;
- Lesões cutâneas - comuns, podendo preceder ou coincidir com os dois primeiros achados;
- Lesões ósseas líticas e hipercalcemia - ocorrem em mais de 70% dos casos e, provavelmente, decorrem da diferenciação de células precursoras hematopoiéticas em osteoclastos, que aceleram a reabsorção óssea, originando lesões ósseas líticas e hipercalcemia;
- Imunossupressão e infecções oportunistas - pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*, meningite por *cryptococcus*, herpes zoster disseminado, *strongiloidíase*;

Outros órgãos, como pulmões, trato gastrointestinal e sistema nervoso central, podem também estar acometidos na LLcTA.

Segundo Shimoyama (1991), a LLcTA pode ser dividida em quatro subtipos: agudo; linfomatoso; crônico e indolente (*Smouldering*). As formas aguda e linfomatosa são as mais agressivas, estando os achados clínicos citados acima geralmente presentes. As formas crônica e indolente são mais brandas, porém podem evoluir ao longo do tempo para a aguda. As principais características de cada subtipo de LLcTA estão descritas na tabela 1.

A morte entre os portadores de LLcTA geralmente é decorrente de complicações da doença como: pneumonia por *Pneumocystis carinii*; hipercalcemia; meningite criptocócica, herpes zoster disseminado e coagulopatia intravascular disseminada (TAKATSUKI, 1995).

Muitas estratégias de tratamento têm sido avaliadas para a LLcTA. Em comparação à quimioterapia convencional, algumas terapias parecem melhorar o prognóstico desta doença. São elas: IFN-alfa com zidovudine, quimioterapia intensiva e transplante de tecido celular hematopoiético alogênico. Apesar destes, a sobrevida média de pacientes com LLcTA aguda, linfomatosa e crônica progressiva permanece baixa (menos de 1 ano). Novas perspectivas de tratamento, ainda sem valor estabelecido, são inibidores da desacetilação de histonas, anticorpos monoclonais e inibidores de proteaseona (VERDONCK et al., 2007).

Tabela 1: Características gerais e critérios diagnósticos dos subtipos de Leucemia Linfoma de Células T do Adulto (LLcTA): agudo, linfomatoso, crônico e indolente

	AGUDO	LINFOMATOSO	CRÔNICO	INDOLENTE
Características Gerais				
Proporção de Casos	55%	20%	20%	5%
Tempo de Sobrevida Médio	6 meses	10 meses	24 meses	...
Sobrevida em 4 anos	5%	6%	27%	66%
Critérios Diagnósticos				
Anti-HTLV	Sim	Sim	Sim	Sim
Contagem de Linfócitos	ND	< 4000/ml	> 4000/ml	< 4000/ml
LDH	ND	ND	< 2xLSN	< 1,5xLSN
Cálcio Corrigido	ND	ND	< 5,5 mEq/L	< 5,5 mEq/L
Linfócitos T Anormais (LTA)	≥ 5%*	< 1%	≥ 5%*	≥ 5%*
<i>Flower Cells</i>	Sim	Não	Ocasionalmente	Ocasionalmente
Lesões Tumorais				
Pele e/ou Pulmões	ND	ND	ND	Se LTA < 5%*
Linfonodos	ND	Sim	ND	Não
Fígado ou Baço	ND	ND	ND	Não
SNC	ND	ND	Não	Não
Ossos	ND	ND	Não	Não
Ascite	ND	ND	Não	Não
Derrame Pleural	ND	ND	Não	Não
TGI	ND	ND	Não	Não

ND= não definidor; LDH=desidrogenase láctica; LSN= limite superior da normalidade; SNC= sistema nervoso central; TGI=trato gastrointestinal; * se linfócitos anormais menores que 5%, para o diagnóstico é necessário lesão tumoral provada histologicamente.

Fonte: Adaptado de Shimoyama, 1991.

2.2.4.2 Mielopatia Associada ao HTLV-I/Paraparesia Espástica Tropical (HAM/TSP)

Em 1969, Mani, Mani, e Montgomery reconheceram a similaridade entre os achados clínicos e histopatológicos de pacientes com paraparesia crônica progressiva de causa indeterminada em regiões tropicais e denominaram esta doença como paraplegia espástica tropical. A ligação entre o HTLV-I e esta patologia foi proposta inicialmente por Gessain e outros (1985), ao constatarem que a maioria dos pacientes com paraplegia espástica tropical oriundos da Martinica

apresentavam anticorpos séricos contra o HTLV-I. Os mesmos achados foram encontrados mais tarde em pacientes oriundos do Japão, região não tropical, sendo então sugerido o termo mielopatia associada ao HTLV-I (HAM). Por tratarem-se da mesma doença, em 1989 a WHO recomendou a designação híbrida de HAM/TSP, utilizada até o momento.

Cerca de 2 a 5 % dos portadores do HTLV-I desenvolverão HAM/TSP (ARAUJO; SILVA, 2006). Ela se caracteriza por perda da função piramidal de curso crônico e progressivo, paralisia espástica, distúrbios esfinterianos e neuropatia sensorial, decorrentes da desmielinização e atrofia da coluna espinhal (VRIELINK; REESINK, 2004). Nesta doença, observa-se processo inflamatório crônico, principalmente da medula torácica baixa, decorrente da infiltração linfocitária. Entretanto, todo o neuroeixo pode ser atingido. Com o desenrolar da doença, os elementos inflamatórios são substituídos por degeneração da substância branca e reação gliomesenquimal (BRASIL, 2004). O real mecanismo pelo qual o HTLV-I induz estas alterações ainda é desconhecido. Três principais hipóteses são consideradas: toxicidade direta do HTLV-I; autoimunidade e dano *bystander* (lesão do tecido adjacente às células infectadas desencadeada pela interação destas a efetores imunocompetentes) (ARAUJO; SILVA, 2006).

O aparecimento da HAM/TSP tende a ocorrer entre a quarta e a quinta décadas de vida, e a disfunção neurológica durante o primeiro ou segundo ano do curso da doença, sugerindo uma fase inflamatória inicial seguida por estágio degenerativo protraído. Em 60% dos pacientes, o primeiro sintoma é fraqueza nos membros inferiores, que evolui para uma deambulação espástica anormal. A disfunção da bexiga é muito comum, se caracterizando por frequência, urgência, incontinência ou retenção urinária, e pode anteceder a paraparesia em muitos anos em alguns casos. Outros sintomas comuns são constipação, dor no dorso e parestesias em membros inferiores. Fraqueza, idade avançada, dor no dorso, longa duração dos sintomas e espasticidade acabam por interferir substancialmente na habilidade em deambular (ARAUJO; SILVA, 2006).

Alguns fatores influenciam a progressão da HAM/TSP (ARAUJO; SILVA, 2006):

- Sexo - entre mulheres a progressão é mais rápida que entre homens, mais notadamente entre aquelas que estão na fase pré-menopausa;

- Carga proviral - elevada carga se associa à progressão mais acelerada, possivelmente indicando aumento da proliferação ou migração de linfócitos infectados para o sistema nervoso central (SNC);
- Hemotransfusão - indivíduos que recebem transfusão sanguínea evoluem mais rapidamente para a HAM/TSP, especialmente os imunossuprimidos;
- Co-infecção HIV/HTLV-I - aumenta o risco de desenvolvimento da HAM/TSP.

Alguns achados laboratoriais encontrados na HAM/TSP são: presença de anticorpos contra o HTLV-I; antígenos no sangue e no líquido cefalorraquidiano (LCR); leve pleocitose de linfócitos no LCR; elevação do nível de proteínas no LCR; linfócitos lobulados no sangue e/ou LCF; hipergamaglobulinemia sérica e aumento na proporção de linfócitos CD4+ (ARAUJO; SILVA, 2006).

Dentre os principais diagnósticos diferenciais da HAM/TSP estão: forma espinhal da esclerose múltipla, mielopatia vacuolar da AIDS, paraparesia espástica familiar, esclerose lateral primária, compressão espinhal, deficiência de vitamina B12 e TSP HTLV-I negativa (ARAUJO; SILVA, 2006).

Até o momento, não há tratamento definitivo para a HAM/TSP. Especula-se que terapia imunomoduladora e antiinflamatória (esteróides, IFN-alfa, ciclosporina e azatioprina) poderiam ser tentadas em pacientes na fase inicial da doença ou naqueles com sinais claros de atividade inflamatória no LCR ou na ressonância nuclear magnética. No entanto, o tratamento sintomático (drogas antiespásticas, analgésicos, laxantes e fisioterapia) permanece a principal terapia desta doença. Atenção também deve ser reservada às suas complicações, como infecção urinária, úlceras de decúbito, trombose venosa em usuários de cadeiras de rodas e infecções oportunistas decorrentes da imunossupressão, em especial a estrongiloidíase (ARAUJO; SILVA, 2006).

2.3 COINFECÇÃO HCV e HTLV

O HCV e o HTLV apresentam similaridade nas vias de transmissão, sendo viabilizada a disseminação viral conjunta.

O HTLV, à semelhança do HIV, também prejudica a resposta imune celular (BRASIL, 2004; BOSCHI-PINTO et al., 2000). Na co-infecção HIV/HCV, a

imunodepressão induzida pelo HIV altera o curso da hepatite C, levando à maior taxa de cronificação, progressão acelerada para cirrose e diminuição das taxas de resposta ao tratamento da hepatite C. Estes efeitos deletérios são decorrentes da maior replicação do HCV e dano viral direto sobre os hepatócitos, diante de resposta imune celular deficitária (EYSTER et al., 1993).

Com base na semelhança dos efeitos deletérios destes retrovírus sobre o sistema imune, alguns estudos foram desenvolvidos a fim de analisar a co-infecção HCV/HTLV e seus possíveis efeitos na evolução destas doenças.

Kamihira e outros (1994) realizaram, em área japonesa endêmica para LLcTA, estudo sorológico entre doadores de sangue e pacientes portadores de CHC. Entre os doadores, a incidência de positividade sorológica para o HCV e o HTLV-1 foi 1,23% e 3,75 %, respectivamente. Observou-se correlação positiva entre a presença do anti-HCV e a do anti-HTLV-I, o que sugeriu alta suscetibilidade para infecção pelo HCV entre os portadores do HTLV-I. Dentre os pacientes portadores de CHC, 59% eram anti-HCV positivo e 26% destes estavam simultaneamente infectados pelo HTLV-I. Além disso, os pacientes portadores de CHC co-infectados pelo HTLV-I eram mais jovens do que os não infectados ($61.5 \pm 8,8$ vs $64,8 \pm 8,4$ anos; $p < 0,05$). Como conclusão, o estudo sugere que o HTLV-I pode ser um dos fatores promotores do desenvolvimento do CHC associado a vírus hepatotrópicos.

Em 1995, Okayama e outros realizaram estudo transversal para avaliar a associação entre a co-infecção HCV/HTLV-I e o desenvolvimento de CHC entre residentes de Miyazaki, região sul do Japão considerada uma das mais endêmicas para o HTLV-I no mundo. Para tanto, avaliaram 127 pacientes portadores de hepatite C crônica e 43 de CHC associado à infecção pelo HCV. Foi encontrada soroprevalência do HTLV-I bastante superior entre os portadores de CHC em comparação aos portadores apenas de hepatite C crônica (30,2% vs 9,5%), e entre os pacientes com 50 anos ou mais, esta diferença foi ainda maior (31,7% vs 7,3%; $p=0,001$). Além disso, houve estreita associação entre a prevalência do HTLV-I e a presença de CHC entre os homens (OR=12,8; IC 95% 3,3-52,3). Por fim, os autores também sugeriram que a infecção pelo HTLV-I influencia a progressão da doença hepática crônica para o CHC, porém sem precisar o momento exato desta interferência. Segundo eles, possivelmente, ela se deva à disfunção do sistema imune acarretada pelo HTLV-I, que levaria à inabilidade de resolução da infecção pelo HCV. Também relataram que uma evidência de participação do sistema imune

neste processo é a presença de linfócitos T CD4+ em áreas portais e ao redor de regiões de *piecemeal* necrose nos pacientes com hepatite C crônica.

Em 1996, Stuver e outros conduziram novo estudo para avaliar a interação entre o HCV e o HTLV-I na etiologia do CHC, tomando como base participantes de uma coorte de estudo constituída primordialmente para determinar a história natural da infecção pelo HTLV-I, também na região de Miyazaki - Japão. Entre novembro de 1984 e agosto de 1993, foram identificados dez casos de morte em portadores de câncer hepático daquela coorte, dos quais cinco eram co-infectados HCV/HTLV-I. A partir destes dez casos, Stuver e outros realizaram análise caso-controle na razão 1:5, baseada no sexo, idade e resultado do anti-HTLV-I, sendo selecionados como controles participantes da mesma coorte não portadores de CHC. Foi observada forte associação entre a presença de anti-HCV e morte por câncer hepático (89%), muito superior que entre os controles (18%). A prevalência de anti-HCV foi também superior entre os anti-HTLV positivo que entre os negativo, porém não houve significância estatística (38% vs 20%; $p=0,13$). Diferente do estudo de Okayama e outros (1995), neste o risco de morte por câncer hepático entre os indivíduos anti-HCV positivo não sofreu influência da presença de anti-HTLV ($p \leq 0,01$). Os autores citaram como possível justificativa para esta divergência o reduzido número de casos de câncer hepático em co-infectados (cinco) analisados neste estudo e a metodologia de triagem a partir de infectados pelo HTLV-I e não do HCV.

Hisada e outros (1998) desenvolveram estudo transversal, baseado na reação ao derivado de proteína ativada (PPD), para avaliar a participação isolada do HCV na produção de imunossupressão em portadores assintomáticos e também para explorar os efeitos da co-infecção HCV/HTLV-I. Os indivíduos selecionados eram participantes da mesma coorte de estudo do HTLV de Miyazaki citada anteriormente. Além de ser região endêmica para o HCV, com soroprevalência estimada de 27%, e para o HTLV (23%), admite-se que toda a população desta área apresente PPD reativo, ou por ter adquirido tuberculose no passado ou por imunização obrigatória. Sendo assim, qualquer reação negativa ao PPD nesta região é considerada como caso de anergia. Com base nestes pressupostos, 300 indivíduos foram analisados, sendo 26% anti-HTLV-I positivo, 27% anti-HCV positivo e 8% co-infectados HCV/HTLV-I. A prevalência de anergia entre os anti-HTLV-I positivos foi maior que entre os negativo (66% vs 33%; $p=0,0001$), porém similar entre os anti-HCV positivo e negativo (45% vs 40%; $p=0,46$). Análise univariada

demonstrou que a positividade do HTLV-I se associou significativamente com anergia ao PPD (OR=3,9), mas a do HCV não (OR=1,2). Constatou-se que a infecção isolada pelo HTLV-I aumentou de forma significativa o risco de anergia ao PPD (OR=2,8), enquanto a pelo HCV não (OR=0,9). Por outro lado, o risco de anergia ao PPD entre co-infectados foi: mais que cinco vezes maior que em indivíduos sem qualquer infecção (OR=5,2); 5,8 vezes maior que em infectados apenas pelo HCV ($p=0,07$) e 1,9 vezes maior que infectados apenas pelo HTLV-I ($p=0,34$). Desta forma, os autores afirmaram que os dados encontrados não sugeriram supressão da resposta imune celular isoladamente pelo HCV, mas, que por outro lado, a co-infecção HCV/HTLV-I parece potencializar este fenômeno.

Boschi-Pinto e outros (2000), também analisando indivíduos (965) da coorte de Miyazaki, encontraram soroprevalência da co-infecção HCV/HTLV-I de 28%, e a análise de dados sugeriu sinergia entre o HCV e o HTLV-I na produção de doença hepática e na morte por câncer hepático. Para o primeiro caso, o risco entre os co-infectados foi de 5,9 (IC95%, 2,5-13,9) vs 2,8 (IC95%, 1,3-5,9) entre os mono-infectados pelo HCV, e para o segundo, de 21,9 (IC95%, 2,2-221,8) vs 8,5 (IC95%, 0,9-82,5). O índice de sinergia (IS), calculado para medir a interação entre ambos os vírus, foi positivo nas duas modalidades avaliadas, indicando a sua presença: 2,7 (IC95%, 0,7 -10,5) e 2,3 (IC95%, 0,4-13,3), respectivamente. Entretanto, o intervalo de confiança do IS nos dois casos incluiu o numeral um, representativo de nulidade, e mostrou-se amplo, o que gerou incerteza estatística sobre os efeitos sinérgicos da co-infecção. Sendo assim, os achados sugeriram, sem comprovação estatística, que o HTLV-1 interfere na evolução da hepatite C, levando a uma doença hepática mais grave. Segundo os autores, possivelmente, os efeitos deletérios ao sistema imune causados pelo HTLV-I levariam a fraca resposta T citotóxica contra os hepatócitos infectados pelo HCV, dano hepático persistente, exacerbação na progressão da doença e hepatocarcinogênese.

Casseb (2000), em resposta ao estudo de Boschi-Pinto e outros (2000), enfatizou a pior evolução da doença hepática na co-infecção HCV/HTLV-I, porém questionou a hipótese de que o HTLV-I deterioraria a evolução da hepatite C através de mecanismos de imunossupressão. O autor sugeriu que a piora na evolução da doença hepática estaria relacionada à maior produção de citocinas pró-inflamatórias (Interleucina-2, IFN-gama e Interleucina-15) e também ao aumento da produção de Interleucina-6 por células T infectadas pelo HTLV-I, cuja função é idêntica ao do

fator inibitório de crescimento hepatocitário. Segundo Casseb, estas substâncias impediriam a regeneração hepática nos pacientes infectados pelo HTLV-I, agravando a doença hepática.

Kishihara e outros (2001) avaliaram os efeitos do HTLV-I na infecção pelo HCV e também a resposta desta doença ao tratamento com IFN na co-infecção HCV/HTLV-I. Foram analisados 2280 residentes da Ilha Iki, localidade do sudoeste japonês, considerada endêmica para o HCV e HTLV-I. A soroprevalência de co-infecção HCV/HTLV-I foi de 21,6%, e as do HCV e HTLV-I isoladamente foram 13,9% e 23,2%, respectivamente. No total, 83 indivíduos foram tratados com IFN alfa, 31 co-infectados e 52 infectados apenas pelo HCV. O nível de ALT prévio ao tratamento foi ≥ 60 UI/L em 15 co-infectados (48,39%) e em 36 dos portadores apenas do HCV (69,23%). Observou-se menor resposta sustentada ao tratamento da hepatite C com IFN nos co-infectados (9,7%) em comparação aos infectados isoladamente pelo HCV (32,7%; $p < 0,05$), e o HTLV-I foi considerado fator preditivo negativo de resposta ao tratamento da hepatite C crônica. Após regressão logística, que considerou as variáveis sexo, idade, nível de ALT, achados histológicos, genótipo do HCV, nível de HCV-RNA e status HTLV-I, confirmou-se a menor probabilidade de RVS entre co-infectados HCV/HTLV-I. Desta forma, o estudo sugeriu que o HTLV-I prejudica o clareamento do HCV, que a co-infecção afeta o curso da doença hepática pelo HCV e que a deficiência na resposta imune causada pelo HTLV-I poderia explicar a diminuição da resposta ao tratamento com IFN.

Milagres, em dissertação de mestrado apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - USP (2006), descreveu estudo sobre a co-infecção HCV/HTLV. Foram analisados e comparados 30 co-infectados e 55 mono-infectados pelo HCV, observando-se que: 1) os valores médios da ALT, AST e Gama-GT entre os mono-infectados HCV foram superiores aos dos co-infectados HCV/HTLV-I ($p=0,01$; $p=0,47$ e $p < 0,001$ respectivamente); 2) a contagem de plaquetas foi significativamente menor entre os mono-infectados HCV ($p=0,015$) e 3) não existiram diferenças relevantes entre os grupos nos parâmetros: variáveis clínicas, avaliação hematológica e histologia hepática, exceto pela contagem de plaquetas e pela maior frequência de dor abdominal entre os mono-infectados.

Também em 2006, Magalhães apresentou tese de doutorado sobre a co-infecção HCV/HTLV à Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz). Este trabalho correspondeu à união de quatro estudos independentes realizados em distintas

instituições de saúde da cidade do Rio de Janeiro: Instituto de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti (HEMORIO); Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE); Centro de Referência Nacional para Hepatites Virais da Fiocruz e Banco de Sangue Herbert de Souza (Betinho). No estudo do HEMORIO, foram analisados 597.028 doadores de sangue entre os anos de 2000 e 2005. Nestes, a soroprevalência de HTLV inicial foi de 0,28%, e após testes confirmatórios, de apenas 0,065% (n=390). Entre estes, a sorologia para o HCV foi positiva em 48 (12,3%) indivíduos, significativamente maior que a encontrada entre 390 doadores HTLV negativos que constituíram grupo controle (0,25%; $p < 0,001$). O estudo do banco de sangue Betinho avaliou 30.760 doadores entre 2001 e 2005, e encontrou soroprevalência do HCV de 0,7% (n=218) e do HTLV de 0,3% (n=86). De forma semelhante ao primeiro estudo, a prevalência do HCV foi maior entre os infectados HTLV (n=9; 10,5%) que entre os não infectados ($p < 0,001$). Utilizando metodologia distinta, o estudo do HUPE analisou indivíduos em acompanhamento no ambulatório de doenças infecto-parasitárias (DIP) portadores do HTLV (n=55), dentre os quais 15 estavam co-infectados pelo HCV (27,3%). Foi constituído grupo controle (n=110) com indivíduos HTLV negativos provenientes do laboratório de imunologia do mesmo hospital, dentre os quais apenas um (0,9%) era portador do HCV. A diferença da prevalência do HCV entre os dois grupos se mostrou relevante ($p < 0,001$). No último estudo, o da Fiocruz, partindo-se de infectados HCV (n=450), encontrou-se prevalência de co-infecção com HTLV de 9,3% (n=42). Como conclusão final, o estudo demonstrou forte associação entre as infecção pelo HTLV e pelo HCV.

Em 2007, Takeoka e outros analisaram a associação entre o anticorpo contra a região 197 da proteína gp46 do envelope do HTLV-I com a gravidade da doença hepática crônica em co-infectados HCV/HTLV-I. A importância deste anticorpo está na sua possível utilização como marcador preditivo do desenvolvimento de LLcTA e HAM-TSP, visto que sua prevalência e títulos no soro de pacientes com estas graves doenças são reconhecidamente mais elevados (SAGARA et al., 2004). Neste estudo, foram avaliados dois grupos de indivíduos: 1) 2245 moradores da ilha Iki (Japão) e 2) 243 portadores de doença hepática pelo HCV atendidos no Hospital Mitsutake, também daquela localidade. A soroprevalência da co-infecção HCV/HTLV-I foi de 0,5% (n=12) no grupo 1 e de 37,9% (n=92) no grupo 2. No grupo 1, a soroprevalência do HCV foi de apenas 2,2% e do HTLV-I isolado de 19,8%, valores inferiores aos esperados para aquela região.

A pesquisa de anti-gp46-197 se mostrou significativamente mais frequente entre portadores de doença hepática pelo HCV co-infectados (n=35; 38%) que entre residentes co-infectados (n=1; 8,3%) e residentes mono-infectado pelo HTLV-I (n=1; 0,2%). Analisando-se o grupo de portadores de doença crônica pelo HCV, não foi observada diferença nos níveis de ALT entre os com anti-gp46-197 positivo e negativo ($p=0,12$), no entanto, houve correlação positiva entre os títulos de anti-gp46-197 e os níveis de ALT dentre os positivos ($p=0,008$). Além disso, constatou-se que a frequência de positividade e os títulos deste anticorpo aumentaram gradualmente conforme a gravidade histológica da doença hepática. Assim, enquanto entre os portadores de hepatite crônica mínima/leve apenas 14,3% apresentavam o anticorpo detectável, 87,5% dos com cirrose e 100% dos CHC o tinham. Estes achados revelaram significativo relacionamento entre a presença do anti-gp46-197 e a severidade da doença hepática pelo HCV ($p<0,0001$). Os autores sugeriram também que o surgimento da doença hepática pelo HCV em portadores do HTLV-I levaria à maior expressão da proteína estrutural gp46 do HTLV-I, ao estímulo do sistema imune e produção do anti-gp46-197. A princípio, o anti-gp46-197 não danificaria diretamente o tecido hepático, mas sim a resposta imune de linfócitos T citotóxicos, que levaria à deterioração da doença hepática nestes pacientes.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Analisar as características epidemiológicas, clínicas e laboratoriais de pacientes co-infectados HCV/HTLV no serviço de hepatologia do HUGG.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar a soroprevalência da co-infecção HCV/HTLV entre portadores do HCV atendidos no Serviço de Hepatologia do HUGG no período entre abril de 2007 e julho de 2008.
- Comparar as características epidemiológicas, clínicas e laboratoriais de pacientes co-infectados HCV/HTLV com as de pacientes mono-infectados pelo HCV no serviço de hepatologia do HUGG.

4 METODOLOGIA

4.1 APROVAÇÃO PELO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HUGG em 21 de fevereiro de 2008 pelo número 05/2008 (ANEXO A).

Inicialmente, o estudo contemplaria a inclusão apenas de infectados pelo HTLV-I e excluiria portadores do anticorpo total contra o antígeno do *core* do HBV (anti-HBc total), independente da presença do antígeno de superfície do HBV (HBsAg) no soro. Entretanto, durante a execução da pesquisa, reduzido número de infectados HCV/HTLV foi encontrada, e entre eles, alguns apresentavam sorologia para o tipo II do HTLV e/ou anti-HBc total positivo. Diante do risco de perda excessiva de candidatos e inviabilidade do estudo, optou-se pela remodelação dos critérios de inclusão e exclusão. Para tanto, emenda nº. 1 do estudo, datada de 04 de dezembro de 2008, foi enviada ao CEP/HUGG e aprovada em 15 de janeiro de 2009 (ANEXO B). Por meio desta, ficaram estabelecidas:

- Inclusão de portadores de qualquer sorologia para o HTLV (I ou II);
- Exclusão apenas de indivíduos com infecção atual pelo HBV, caracterizada pela presença do HBsAg.

Conforme entendimento da pesquisadora e do orientador do estudo, ratificados pelo CEP-HUGG, estas modificações não comprometeram a credibilidade do mesmo.

Antes da inclusão dos candidatos, o estudo foi apresentado, dando-se ênfase aos seus benefícios e possíveis prejuízos, à confidencialidade dos dados, à participação voluntária e à garantia de esclarecimentos. Após o de acordo, duas vias do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (APÊNDICE A) foram assinadas pelos pacientes e pela pesquisadora responsável.

4.2 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de estudo transversal descritivo.

4.3 SELEÇÃO DE PACIENTES

No período entre abril de 2007 e julho de 2008, indivíduos de ambos os sexos portadores do HCV-RNA atendidos no Serviço de Hepatologia do HUGG foram sistematicamente rastreados para co-infecção pelo HTLV, através da solicitação de anti-HTLV I/II pelo método ELISA. Revisão de prontuários médicos também foi realizada para o rastreamento de co-infectados.

O Serviço de Hepatologia do HUGG é referenciado pela Secretaria Estadual de Saúde do Rio de Janeiro para o atendimento e tratamento da hepatite C, condição que gera em média 100 consultas por semana à pacientes com tal patologia,. É também sede do curso de pós-graduação em gastroenterologia da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO), havendo em média 11 profissionais médicos em exercício diariamente. Com a implantação do estudo, todos os médicos foram orientados a solicitar como rotina o anti-HTLV I/II para os portadores do HCV-RNA.

Os indivíduos co-infectados HCV/HTLV identificados durante o rastreamento de portadores do HCV-RNA, considerados o alvo principal deste estudo, constituíram o grupo de casos.

Dentre os demais indivíduos portadores do HCV-RNA, cuja co-infecção pelo HTLV foi excluída, foram selecionados os constituintes do grupo controle. Inicialmente, estes indivíduos foram divididos em dois estratos, conforme o sexo, e então escolhidos aleatoriamente por sorteio, até ser alcançada relação numérica mínima entre casos:controles de 1:5.

Uma vez os dois grupos formados, de casos e controles, o objetivo de comparar aspectos epidemiológicos, clínicos e laboratoriais entre co-infectados HCV/HTLV e mono-infectados HCV pôde ser alcançado.

4.3.1 Critérios de inclusão

- Idade superior a 18 anos;
- No grupo de casos - Co-infecção pelos HCV e HTLV, caracterizada por HCV-RNA detectável e presença de anticorpos contra o HTLV e/ou genoma do HTLV detectável;
- No grupo controle - Infecção pelo HCV e exclusão de infecção pelo HTLV, caracterizada por HCV-RNA detectável e anti-HTLV I/II negativo.

4.3.2 Critérios de exclusão

- No grupo de casos – genoma do HTLV indetectável pela técnica de PCR, independente da presença de anticorpos contra o HTLV;
- História atual ou pregressa de etilismo crônico (ingestão superior a 40 gramas de etanol/dia por período igual ou superior a 180 dias consecutivos);
- Evidência de outras doenças hepáticas (metabólica, auto-imune, neoplásica);
- Diagnóstico pré-estabelecido de infecção pelo HIV, caracterizada pela presença de anticorpos contra o HIV detectados por técnica de ensaio imunoenzimático (ELISA);
- Diagnóstico pré-estabelecido de infecção atual pelo HBV, caracterizada pela presença do HBsAg;
- História de tratamento da hepatite C com IFN prévio à inclusão dos indivíduos no estudo.

4.4 MÉTODOS

Aos indivíduos elegíveis, o estudo foi apresentado, e após assinatura de duas vias do TCLE, as seguintes etapas foram executadas:

- Questionário epidemiológico;
- Anamnese dirigida;

- Exame físico completo;
- Coleta de sangue para realização de teste confirmatório da infecção pelo HTLV nos indivíduos com suspeita de co-infecção;
- Coleta, no prontuário médico, de dados referentes à:
 - Exames laboratoriais - hematologia e bioquímica;
 - Características da infecção pelo HCV - genótipo, carga viral do HCV e grau de fibrose hepática;
 - Sorologia para o HBV e HIV.

Sempre que possível, as informações relativas ao questionário epidemiológico, anamnese e exame físico foram obtidas diretamente dos pacientes pela investigadora. Nos casos inviáveis, por falha no recrutamento dos mesmos, foram obtidas através da revisão de prontuário médico.

4.4.1 Detecção do HCV-RNA

Apenas os indivíduos com infecção confirmada pelo HCV através da pesquisa do HCV-RNA puderam ser incluídos.

Esta pesquisa foi realizada pelo laboratório de referência nacional para hepatite virais da Fiocruz, através do teste Amplicor® HCV Teste, versão 2.0, cujo limite de detecção é de 50 UI/mL.

4.4.2 Pesquisa de anti-HTLV I/II (ELISA)

A pesquisa de anticorpos contra o HTLV I/II pelo método ELISA foi realizado pelo laboratório Sérgio Franco, conveniado ao serviço de hepatologia do HUGG, através da utilização do teste Abbott I/II.

4.4.3 Questionário epidemiológico

Através de questionário padrão (APÊNDICE B), foram coletados dados demográficos dos pacientes (sexo, raça, data de nascimento, naturalidade, registro

no HUGG, nome completo, endereço e telefones), tipo de infecção presente (HCV ou HCV/HTLV) e o tempo estimado de doença (HCV e HTLV), além dos fatores de risco para ambas as infecções (hemotransfusão, uso de drogas ilícitas injetáveis, passado de DST, homossexualismo, história de parceiro infectado pelo HCV e/ou HTLV, tatuagem, acupuntura e cirurgia prévia).

Conceitualmente, o tempo estimado das infecções correspondeu ao período compreendido entre a provável aquisição das viroses e a data de inclusão do indivíduo no estudo. Como tanto a infecção pelo HCV quanto a pelo HTLV são predominantemente assintomáticas na fase aguda, determinar o início preciso destas torna-se praticamente impossível. Sendo assim, três parâmetros foram considerados para a determinação do início destas viroses:

- a. Data do primeiro exame diagnóstico da infecção - anti-HCV ou detecção do HCV-RNA por PCR na infecção pelo HCV; anti-HTLV I/II na infecção pelo HTLV;
- b. História epidemiológica de hemotransfusão
- c. História epidemiológica de uso de drogas ilícitas injetáveis;

Quando mais de um destes três parâmetros esteve presente, o mais remoto prevaleceu e tornou-se o marco de início da virose em questão. Nos outros casos, em que história epidemiológica para tais fatores de risco estava ausente e a única evidência da virose era o exame diagnóstico, a data deste determinou a data de início da virose. Apenas as histórias epidemiológicas de hemotransfusão e de uso de drogas ilícitas injetáveis foram consideradas relevantes neste cálculo, por serem fatores consagrados de transmissão destas viroses.

4.4.4 Anamnese dirigida

Aliado ao questionário epidemiológico, anamnese dirigida foi realizada em busca de sintomas relativos a ambas as viroses. Assim, os indivíduos foram arguidos sobre a presença de: dor abdominal, náuseas, vômitos, astenia, artralgia, colúria, hipocolia fecal, epistaxe, gengivorragia, hematomas espontâneos, parestesia, alterações na marcha e distúrbios esfínterianos.

Quando os pacientes não puderam ser acessados diretamente, os mesmos sintomas foram rastreados nos prontuários médicos.

4.4.5 Exame físico completo

Os indivíduos incluídos foram submetidos a exame físico completo, inclusive exame neurológico, cujo roteiro está descrito no APÊNDICE C. Os sinais clínicos compatíveis com doença hepática crônica e comprometimento neurológico, descritos a seguir, foram pesquisados: icterícia, eritema palmar, telangiectasias, ginecomastia, ascite, edema de membros inferiores, hepatomegalia, esplenomegalia, encefalopatia hepática, déficit de força e/ou sensibilidade e alterações na marcha.

Os mesmos sinais clínicos foram rastreados nos prontuários dos indivíduos que não puderam ser acessados diretamente.

4.4.6 Exame confirmatório da infecção pelo HTLV

A confirmação da sororeatividade do HTLV pela pesquisa do anti-HTLV I/II pela técnica WB foi oferecida aos indivíduos co-infectados HCV/HTLV incluídos no estudo. Os exames foram realizados no laboratório Sérgio Franco, conveniado ao serviço de hepatologia do HUGG, sendo utilizado o Kit HTLV Blot 2.4 ® da Genelabs Diagnostics.

Conforme recomendação do fabricante, os critérios para interpretação do método são:

- 1) Reagente para o HTLV - reatividade às duas proteínas codificadas pelo gene *gag* (p19 e p24) e ao peptídeo recombinante derivado da proteína codificada pelo gene *env* (gp21);
- 2) Reagente para o HTLV-I - reatividade ao *gag* (p19 com ou sem p24) e à duas proteínas do *env* (gp21 e rgp 46 -I);
- 3) Reagente HTLV-II - reatividade ao *gag* (p24 com ou sem p19) e à duas proteínas do *env* (gp21 e rgp 46 - II);
- 4) Indeterminado - reatividade específica não relacionada ao itens 1, 2 e 3.
- 5) Negativo – ausência de reatividade.

Os resultados indeterminados foram esclarecidos através da pesquisa do genoma viral pela técnica de *nested-PCR* por kit *in house* do laboratório Sergio Franco.

4.4.7 Exames complementares

Resultados de exames complementares, realizados num intervalo de ± 6 meses da data de inclusão dos indivíduos no estudo, foram coletados diretamente dos prontuários médicos e registrados em formulário próprio (APÊNDICE D).

4.4.7.1 Hematologia e bioquímica

A relação de exames hematológicos e bioquímicos realizados no laboratório central do HUGG e respectivos valores de referência, unidades de medição, técnicas e aparelhagem utilizadas estão resumidos nas tabelas 2 e 3. Notou-se variação nos limites superiores de normalidade dos exames ALT, AST e Gama-GT, conforme a época de realização dos mesmos. Os maiores e menores limites superiores de normalidade e a média destes estão também apresentados na tabela 3.

4.4.7.2 Genótipo e carga viral do HCV

Estes exames não foram considerados obrigatórios para a inclusão de indivíduos no estudo, contudo, seus resultados foram armazenados quando disponíveis.

Para a coleta de informações sobre o genótipo, a época de realização do exame foi considerada irrelevante, e para a coleta da carga viral, foram obedecidos os critérios utilizados para os exames de hematologia e bioquímica outrora descritos.

Ambos os exames foram realizados pelo laboratório de referência nacional para hepatite virais da Fiocruz. Para genotipagem do HCV, foi utilizado o teste Versant HCV *genotype* Assay / LiPA Bayer (região 5'NC do HCV), e para determinação da carga viral do HCV, foi utilizado o teste Cobas® Amplicor HCV Monitor Test, v 2.0 Roche, cuja faixa de detecção é de 600 a 700.000 UI/mL.

Tabela 2: Valores de referência de exames hematológicos e bioquímicos realizados pelo laboratório central do HUGG

Exame	Unidade	Valor de Referência		Técnica	Aparelho
		Intervalo	Média		
Hematócrito	%	Homen - 40 a 54 Mulher – 36 a 48		Impedância e citometria de fluxo	ABX Pentro 80
Hemoglobina	g/dL	Homem - 13 a 18 Mulher – 12 a 16		Impedância e citometria de fluxo	ABX Pentro 80
Contagem de Leucócitos	mil/mm ³	4 a 11		Impedância e citometria de fluxo	ABX Pentro 80
Contagem de Plaquetas	mil/mm ³	150 a 450		Impedância e citometria de fluxo	ABX Pentro 80
Tempo de Protrombina (TAP)	%	70 a 100%		Quick automatizado	ACL 7000
Proteínas totais	g/dL	6,1 a 7,9		Colorimétrico	BT 3000 Plus
Albumina	g/dL	3,5 a 4,8		Colorimétrico	BT 3000 Plus
Bilirrubinas	mg/dL	Total – 0,1 a 1,0		Colorimétrico	BT 3000 Plus
		Direta – até 0,3			
		Indireta – até 0,7			
Glicose	mg/dL	70 a 110		Enzimático automatizado	BT 3000 Plus
Colesterol	mg/dL	até 200		Enzimático automatizado	BT 3000 Plus

Tabela 3: Intervalos dos limites superiores da normalidade (LSN) e médias dos LSN dos exames bioquímicos AST, ALT e Gama-GT realizados pelo laboratório central do HUGG

Exame	Unidade	Limites Superiores da Normalidade		Técnica	Aparelho
		Intervalo	Média		
ALT	UI/L	31 a 72	38	Cinética automatizada	BT 3000 Plus
AST	UI/L	31 a 59	42	Cinética automatizada	BT 3000 Plus
Gama-GT	UI/L	24 a 85	49	Cinética automatizada	BT 3000 Plus

4.4.7.3 Biópsia hepática

Dados relativos à fibrose hepática, quando disponíveis no prontuário, foram armazenados, sendo adotada a classificação de Metavir para a sua graduação (tabela 4). Exceto nos casos de cirrose, somente os procedimentos realizados até três anos antes da inclusão dos indivíduos no estudo foram considerados, para se evitar subestimação do grau de fibrose.

Os fragmentos hepáticos, quando disponíveis, foram processados pelas técnicas habituais de inclusão em parafina e corados pelas técnicas de hematoxilina-eosina, tricrômio de Masson e Gomori e de reticulina de prata e analisadas pelo serviço de anatomia patológica do HUGG.

Tabela 4: Graduação de fibrose hepática segundo classificação de Metavir

Fibrose	Graduação
Ausente	0
Mínima	1
Restrita ao espaço porta	2
Pontes fibrosas entre espaços porta	3
Cirrose ou Fibrose avançada	4

Fonte: Goodman, 2007.

4.4.7.4 Sorologias para o HBV e o HIV

Apenas indivíduos com diagnóstico pré-estabelecido de infecção pelo HBV e/ou HIV foram excluídos do estudo. Desta forma, apenas quando disponíveis no prontuário médico, os resultados de sorologias para tais viroses foram analisados e armazenados.

De acordo com os marcadores sorológicos do HBV presentes, os indivíduos foram classificados em:

- Portador do HBV - presença obrigatória do HBsAg;
- Curado de hepatite B - presença obrigatória de Anti-HBc total e anticorpos contra o antígeno de superfície do HBV (Anti-HBs);
- Vacinado contra o HBV - presença isolada de anti-HBs;

- Contactante prévio, mas sem infecção atual pelo HBV - presença de anti-HBc total e ausência obrigatória do HBsAg.

Resultado positivo de pesquisa de anticorpos contra o HIV 1/2 pelo método ELISA foi interpretado como infecção pelo HIV.

4.4.8 Armazenamento de dados

Durante a coleta, os dados foram inicialmente registrados em formulários próprios (questionário epidemiológico e tabela de exames). Posteriormente, os mesmos foram armazenados definitivamente em planilha do programa Microsoft Office Excel 2003.

4.4.9 Análise estatística

A análise estatística dos dados coletados foi realizada por profissional estatístico gabaritado sendo utilizado o programa SPSS versão 16.0. As seguintes variáveis foram consideradas:

- 1) Demográficas - sexo, idade, raça e tempo estimado de doença;
- 2) Epidemiológicas - hemotransfusão, uso de drogas ilícitas injetáveis, passado de DST, homossexualismo, história de parceiro infectado pelo HCV e/ou HTLV, tatuagem, acupuntura e cirurgia prévia;
- 3) Clínicas - dor abdominal, náuseas, vômitos, astenia, artralgia, colúria, hipocolia fecal, epistaxe, gengivorragia, hematomas espontâneos, icterícia, eritema palmar, telangiectasias, ginecomastia, ascite, hepatomegalia, esplenomegalia, encefalopatia hepática, edema de membros inferiores, paresia, parestesia, distúrbios esfinterianos, déficit de força e/ou sensibilidade e alterações na marcha;
- 4) Infecção pelo HCV – genótipo, carga viral do HCV e grau de fibrose hepática;

- 5) Laboratoriais - Hematócrito, hemoglobina, contagem de leucócitos e de plaquetas, TAP, ALT, AST, proteínas totais, albumina, bilirrubina total e frações, Gama-GT, glicose de jejum e colesterol total.

Para análise descritiva dos indivíduos incluídos no estudo, as variáveis categóricas (demográficas, epidemiológicas e clínicas) e as contínuas (laboratoriais) foram apresentadas em tabelas de frequência. As tabelas referentes à idade cronológica e tempo estimado das viroses, além das referentes aos dados laboratoriais também apresentaram os valores mínimos e máximos encontrados, cálculos de medida de tendência central (média e mediana) e de dispersão (desvio padrão). Para as variáveis AST, ALT e Gama-GT, foram descritos além dos valores dos pacientes (P), a razão entre estes valores (P) e o limite superior da normalidade do exame (N) = P/N.

Comparação entre o grupo de casos (HCV/HTLV) e o de controles (HCV) foi realizada através da aplicação de testes estatísticos, conforme a variável estudada, como descrito a seguir:

- Sexo, idade e raça - Teste exato de Fisher (p-valor);
- Carga viral do HCV, genótipo do HCV e grau de fibrose hepática - Teste exato de Fisher (p-valor);
- Variáveis epidemiológicas - Teste exato de Fisher (p-valor);
- Variáveis laboratoriais – Teste Mann-Whitney (p-valor);
- Variáveis clínicas - Teste exato de Fisher (p-valor);
- Idade, tempo de infecção pelo HCV, grau de fibrose, AST (P/N), ALT (P/N) e Gama-GT (P/N) - Coeficientes de correlação de Spearman.

5 RESULTADOS

No período entre abril de 2007 e julho de 2008, foram identificados 215 portadores de hepatite C (HCV-RNA positivo) que haviam sido submetidos a teste sorológico de triagem para infecção pelo HTLV I/II (anti-HTLV I/II). A princípio, 17 deles apresentavam sorologia positiva para HTLV I/II e 198 sorologia negativa.

Em 14 dos 17 indivíduos com sorologia inicial positiva para o HTLV I/II foi realizado teste confirmatório da infecção pelo HTLV através da técnica western blot (WB), sendo obtidos os seguintes resultados: nove positivos para HTLV-I, quatro positivos para HTLV-II e um indeterminado. O caso indeterminado apresentou resultado negativo pela PCR, não sendo confirmado o diagnóstico de infecção pelo HTLV. Um indivíduo com sorologia positiva para o HTLV I/II foi excluído por ser também infectado pelo HIV. Os dois casos restantes com sorologia positiva para o HTLV I/II não puderam ser submetidos à confirmação diagnóstica da infecção, devido ao insucesso no contato e recrutamento destes. Apesar disto, ambos permaneceram no estudo.

Desta forma, foram identificados 16 indivíduos co-infectados HCV/HTLV (o infectado HCV/HTLV/HIV, os 13 com teste confirmatório positivo e os dois sem confirmação diagnóstica) e 199 com sorologia negativa para o HTLV I/II, e a soroprevalência de co-infecção HCV/HTLV encontrada foi de 7,4% (IC 95% 4,5 a 11,6%) (tabela 5 e gráfico 1).

Após exclusão do infectado HCV/HTLV/HIV, o grupo de casos foi então constituído por 15 co-infectados HCV/HTLV, dos quais nove (60%) o eram pelo tipo I, quatro (26,7%) pelo tipo II e dois (13,3%) não foram confirmados.

Dos 199 portadores de hepatite C com sorologia negativa para HTLV I/II restantes, foram selecionados 83 indivíduos para constituir o grupo controle, conforme os critérios metodológicos descritos anteriormente.

Devido ao reduzido número de indivíduos incluídos no grupo de casos (n=15), a estratificação destes segundo o tipo do HTLV tornaria inviável a análise estatística. Por esta razão, optou-se pela comparação do grupo controle com o conteúdo global do grupo de casos, independente da tipagem viral do HTLV.

A figura 2 ilustra os resultados do rastreamento da infecção pelo HTLV em portadores do HCV-RNA, a formação do grupo controle e a soroprevalência da co-infecção HCV/HTLV.

Tabela 5: Pacientes portadores de hepatite C segundo a presença de anti-HTLV I/II no serviço de hepatologia do HUGG rastreados entre abril/2007 e julho/2008

Anti-HTLV I/II	n	%	IC95%*
Positivo	16	7,4	4,5% - 11,6%
Negativo	199	92,6	
Total	215	100,0	

* IC95% = Intervalo de Confiança de 95%

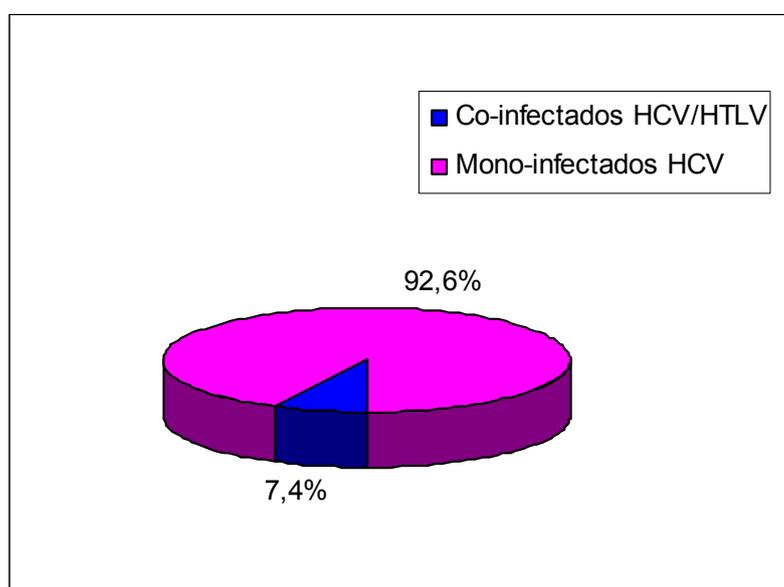


Gráfico 1: Soroprevalência de co-infecção HCV/HTLV no serviço de hepatologia do HUGG entre abril/2007 e julho/2008

5.1 ANÁLISE DAS VARIÁVEIS DEMOGRÁFICAS

5.1.1 Sexo

Dentre os 15 co-infectados, 10 (66,7%) eram homens, enquanto 54 (65,1%) dos 83 controles o eram. Não se observou diferença estatística significativa entre os grupos ($p=1,0$).

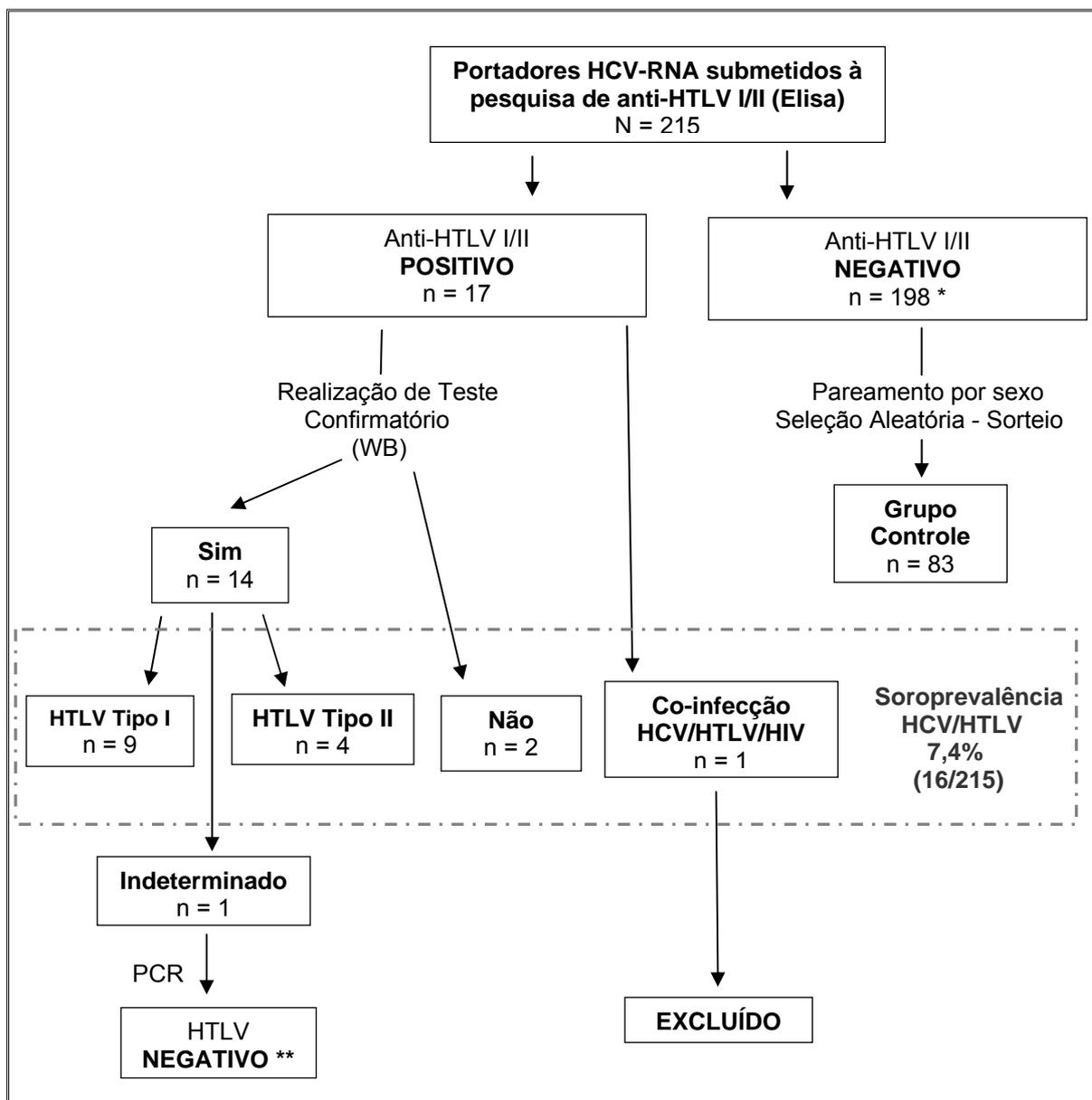


Figura 2: Resultados do rastreamento da infecção pelo HTLV em portadores do HCV-RNA, formação do grupo controle e soroprevalência da co-infecção HCV/HTLV

* O grupo HTLV I/II negativo foi complementado pelo indivíduo PCR negativo (**), sendo constituído então por 199 indivíduos.

5.1.2 Idade

Entre os co-infectados, a média de idade foi de 51 anos, a mediana de 53 anos e os valores mínimo e máximo de idade foram 28 e 80 anos. Entre os controles, a média foi de 50,1 anos, a mediana de 53 e os valores mínimo e máximo de idade foram 18 e 78 anos. A proporção de indivíduos com idade entre 18 e 49 anos foi de 46,7% (n=7) entre os co-infectados e de 42,2% (n=35) entre os

controles, enquanto a proporção daqueles com idade entre 50 e 80 anos foi de 53,3% (n=8) no primeiro grupo e 57,8% (n=48) no segundo. Os dados não demonstraram diferença estatística entre os grupos (p=0,782).

5.1.3 Raça

A raça branca predominou nos dois grupos, estando presente em nove (60%) dos co-infectados e em 65 (78,3%) dos controles. Os demais pacientes eram negros, seis (40%) do grupo de co-infectados e 18 (21,7%) do controle. Também não houve diferença com significância estatística entre os grupos com relação a esta variável (p=0,189).

O resumo das variáveis demográficas sexo, idade e raça está apresentado na tabela 6.

Tabela 6: Variáveis demográficas (sexo, idade e raça) dos portadores de hepatite C segundo o grupo de estudo: mono-infectados ou co-infectados

Variáveis Demográficas	Grupo				p-valor do Teste Exato de Fisher
	Mono-infectados (HTLV negativo) (n=83)		Co-infectados HCV/HTLV (n=15)		
	n	(%)	n	(%)	
Sexo					
Masculino	54	(65,1)	10	(66,7)	1,000
Feminino	29	(34,9)	5	(33,3)	
Idade					
18 a 49 anos	35	(42,2)	7	(46,7)	0,782
50 a 80 anos	48	(57,8)	8	(53,3)	
Raça					
Branca	65	(78,3)	9	(60,0)	0,189
Negra	18	(21,7)	6	(40,0)	

5.1.4 Tempo estimado de doença pelo HCV e pelo HTLV

Quando os 98 indivíduos portadores de hepatite C incluídos no estudo são analisados de forma global, sem discriminação entre co-infectados e mono-infectados pelo HCV, as médias encontradas para idade cronológica, idade de início da doença e de tempo de doença foram respectivamente 50,2 anos, 33 anos e 17,3

anos (tabela 7). Estes achados são mais bem visualizados no gráfico 2, que demonstra a maior concentração destes pacientes em torno dos 50 anos de idade e início da infecção próximo dos 30 anos.

Tabela 7: Dados descritivos da idade cronológica, idade de início e tempo de duração da infecção pelo HCV de todos os pacientes incluídos no estudo (n=98)

Idades e Tempo de Infecção (anos)	Estatísticas Descritivas				
	Média	DP	Mínimo	Mediana	Máximo
Cronológica	50,2	14,1	18,0	53,0	80,0
Início da Infecção (HCV)	33,0	18,8	0,0	33,0	72,0
Tempo de doença (HCV)	17,3	12,4	0,0	20,0	45,0

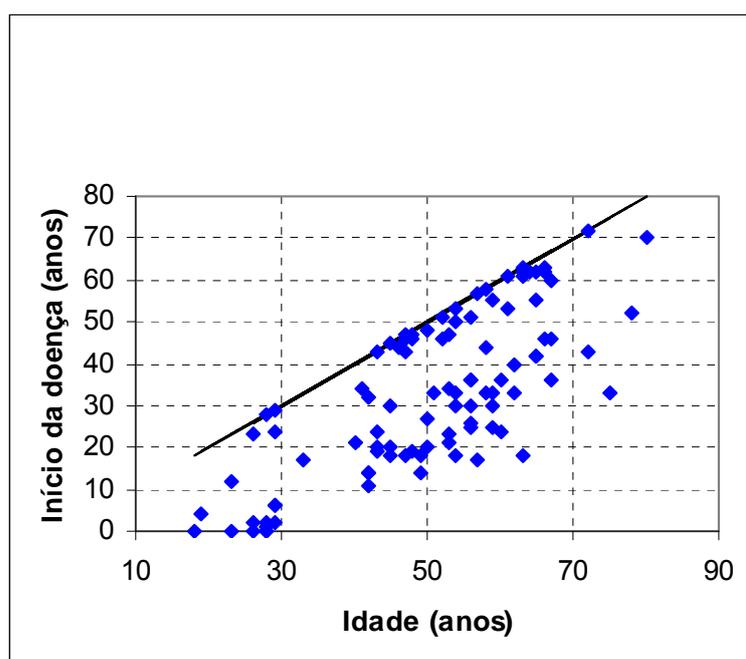


Gráfico 2: Idades cronológicas e de início da infecção pelo HCV em todos os portadores de hepatite C (co-infectados e mono-infectados; n=98)

Ao analisarem-se os grupos de casos e controles separadamente, verificou-se que, como o início da doença pelo HCV ocorreu em média mais precocemente entre os co-infectados do que entre os controles (30,7 anos vs 33,4 anos), o tempo estimado de doença mostrou-se superior entre os primeiros (20,3 anos vs 16,7 anos). Contudo, estas diferenças não revelaram relevância estatística ($p=0,621$ e $p=0,262$). O tempo médio estimado de infecção pelo HTLV, entre os co-infectados,

foi de 19,6 anos e a média de idade de aquisição desta virose de 31,4 anos (tabela 8 e 9).

Tabela 8: Dados descritivos da idade cronológica, idade de início e tempo de duração da infecção pelo HCV e pelo HTLV em pacientes co-infectados HCV/HTLV

Idades e Tempo de Infecção (anos)	Estatísticas Descritivas				
	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo
Cronológica	51,0	12,5	28,0	53,0	80,0
Início HCV	30,7	19,5	1,0	25,0	70,0
Tempo de HCV	20,3	12,1	1,0	25,0	40,0
Início HTLV	31,4	21,0	1,0	25,0	79,0
Tempo de HTLV	19,6	12,9	0,0	25,0	40,0

Tabela 9: Dados descritivos da idade cronológica, idade de início e tempo de duração da infecção pelo HCV dos pacientes do grupo controle (n=83)

Idades e tempo (anos)	Estatísticas descritivas				
	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo
Cronológica	50,1	14,1	18,0	53,0	78,0
Início da doença (HCV)	33,4	19	0,0	33,0	72,0
Tempo de doença (HCV)	16,7	12,5	0,0	20,0	45,0

5.2 ANÁLISE DAS VARIÁVEIS EPIDEMIOLÓGICAS

Os principais fatores de risco para aquisição das viroses tanto entre os co-infectados quanto entre os controles foram história de cirurgia prévia (73,3% vs 61,4%), hemotransusão (46,7% vs 53%) e uso de drogas injetáveis ilícitas (33,3% vs 10,8%). Em seguida, estavam acupuntura (20%), passado de DST (20%), tatuagem (6,7%) e homossexualismo (6,7%) entre os co-infectados, e passado de DST (8,4%), tatuagem (6%), acupuntura (4,8%) e homossexualismo (3,6%) entre os

controles. Após comparação da variável história de uso de drogas ilícitas injetáveis entre os grupos, verificou-se importante diferença com relevância estatística ($p=0,037$), sendo a frequência deste fator de risco mais de três vezes superior entre os co-infectados (33,3% vs 10,8%). No total, cinco co-infectados apresentavam história positiva de uso de drogas ilícitas injetáveis, sendo três deles do tipo I e os outros dois, aqueles indivíduos sem confirmação sorológica. Também se notou frequência quatro vezes superior de história de acupuntura entre os co-infectados do que entre os controles, porém sem relevância estatística ($p=0,070$). Ainda na análise das variáveis epidemiológicas, apenas um indivíduo apresentava história de contato sexual com parceiro infectado pelo HCV, e era integrante do grupo de co-infectados. O gráfico 3 ilustra as frequências das variáveis epidemiológicas, enquanto a tabela 10 sintetiza a comparação estatística destas variáveis entre os dois grupos do estudo.

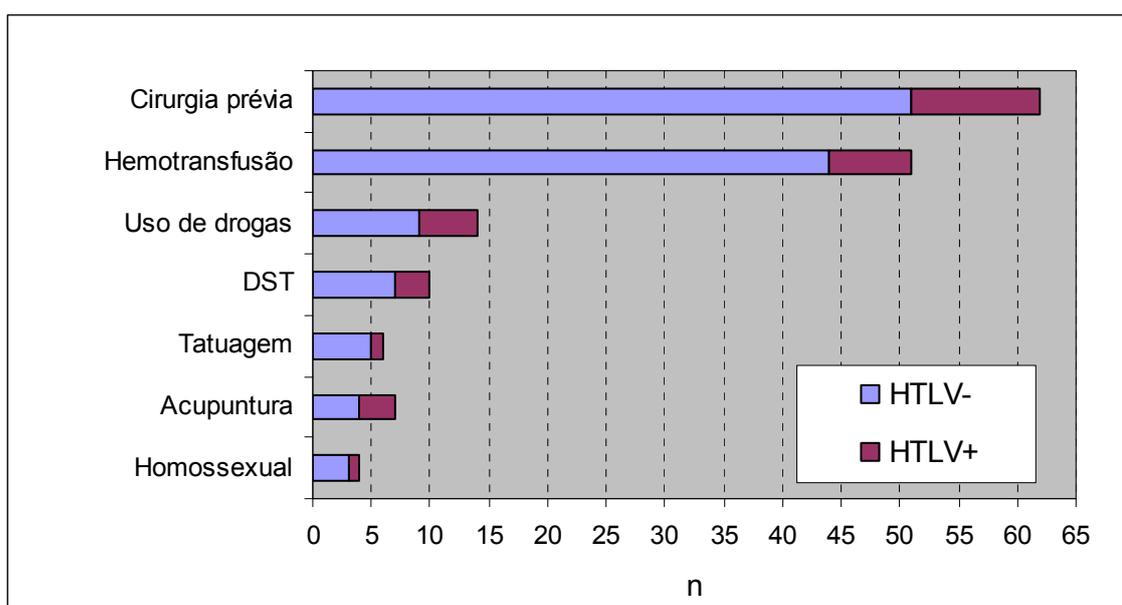


Gráfico 3: Frequência dos fatores de risco em pacientes portadores de hepatite C (n=98) segundo a presença (n=15) ou não (n=83) de co-infecção com HTLV

5.3 ANÁLISE DAS VARIÁVEIS CLÍNICAS

Não se observou diferença estatística relevante entre os dois grupos do estudo quanto às variáveis clínicas analisadas (tabela 11). A maioria dos indivíduos incluídos era assintomática e apenas três (20%) dos co-infectados e 11 (13,3%) dos

controles apresentavam achados clínicos. Artralgia foi o sintoma mais comum, tanto no primeiro grupo (13,3%), quanto no segundo (3,6%). Neste último, também se destacaram a presença de eritema palmar e a queixa de astenia, ambos com 3,6% de frequência. Um (6,7%) co-infectado e um (1,2%) controle foram classificados como portadores de cirrose, apesar da ausência de avaliação histológica, devido à presença de achados clínicos e/ou laboratoriais sugestivos. O primeiro paciente apresentava ascite, edema de membros inferiores e esplenomegalia, e o segundo esplenomegalia e varizes de esôfago em endoscopia digestiva alta previamente realizada. Nenhum paciente do estudo apresentava alterações neurológicas ou distúrbios esfinterianos, assim como não estiveram presentes nenhum dos seguintes achados clínicos: dor abdominal, vômitos, colúria, hipocolia fecal, icterícia, epistaxe, gengivorragia, hematomas espontâneos, ginecomastia ou encefalopatia.

Tabela 10: Análise das variáveis epidemiológicas conforme a presença de co-infecção

Fatores de Risco	Grupo				p-valor do Teste Exato de Fisher
	Mono-infectados (HTLV negativo) (n=83)		Co-infectados HCV/HTLV (n=15)		
	n	(%)	n	(%)	
Hemotransusão					
Não	39	(47,0)	8	(53,3)	0,781
Sim	44	(53,0)	7	(46,7)	
Drogas Ilícitas IV					
Não	74	(89,2)	10	(66,7)	0,037
Sim	9	(10,8)	5	(33,3)	
Tatuagem					
Não	78	(94,0)	14	(93,3)	1,000
Sim	5	(6,0)	1	(6,7)	
Acupuntura					
Não	79	(95,2)	12	(80,0)	0,070
Sim	4	(4,8)	3	(20,0)	
Cirurgia prévia					
Não	32	(38,6)	4	(26,7)	0,562
Sim	51	(61,4)	11	(73,3)	
DST					
Não	76	(91,6)	12	(80,0)	0,179
Sim	7	(8,4)	3	(20,0)	
Homossexualismo					
Não	80	(96,4)	14	(93,3)	0,491
Sim	3	(3,6)	1	(6,7)	

Tabela 11: Análise das variáveis clínicas segundo a presença de co-infecção

Variáveis Clínicas	Grupo				p-valor do Teste Exato de Fisher
	Mono-infectados (HTLV negativo) (n=83)		Co-infectados HCV/HTLV (n=15)		
	n	(%)	n	(%)	
Eritema Palmar					
Não	80	(96,4)	15	(100,0)	1,000
Sim	3	(3,6)	0	0,0	
Telangiectasia					
Não	81	(97,6)	15	(100,0)	1,000
Sim	2	(2,4)	0	0,0	
Ascite					
Não	83	(100,0)	14	(93,3)	0,153
Sim	0	0,0	1	(6,7)	
Edema MMII*					
Não	83	(100,0)	14	(93,3)	0,153
Sim	0	0,0	1	(6,7)	
Hepatomegalia					
Não	82	(98,8)	15	(100,0)	1,000
Sim	1	(1,2)	0	0,0	
Esplenomegalia					
Não	81	(97,6)	14	(93,3)	0,378
Sim	2	(2,4)	1	(6,7)	
Náusea					
Não	83	(100,0)	14	(93,3)	0,153
Sim	0	0,0	1	(6,7)	
Astenia					
Não	80	(96,4)	14	(93,3)	0,491
Sim	3	(3,6)	1	(6,7)	
Artralgia					
Não	80	(96,4)	13	(86,7)	0,167
Sim	3	(3,6)	2	(13,3)	
Cirrose clínica					
Não	82	(98,8)	14	(93,3)	0,167
Sim	1	(1,2)	1	(6,7)	

* MMII - membros inferiores.

5.4 ANÁLISE DAS VARIÁVEIS RELATIVAS À INFECÇÃO PELO HCV

5.4.1 Genótipo do HCV

Noventa e quatro (95,9%) dos 98 indivíduos incluídos no estudo apresentavam genótipo definido: 83 (88,3%) eram infectados pelo genótipo 1, um (1,1%) pelo tipo 2 e 10 (10,6%) pelo tipo 3 (Tabela 12; gráfico 4). Dos quatro pacientes sem genótipo definido, um era co-infectado e três eram do grupo controle. O único paciente infectado pelo genótipo 2, cujo subtipo era b, era integrante do grupo controle. Em metade dos infectados pelo tipo 3, o subtipo foi pesquisado e identificado como a. Dentre os portadores do genótipo 1, 25 (30,1%) eram do subtipo 1b, 15 (18,1%) do subtipo 1a, um (1,2%) foi classificado como 1a/1b e em 42 (50,6%) o subtipo não foi avaliado. Para a viabilização da comparação estatística dos genótipos do HCV entre os dois grupos do estudo, foram considerados apenas os indivíduos com genótipo definido, sem levar em consideração a estratificação em subtipos, sendo excluído também o único portador do genótipo 2b (n=93). Observou-se que o genótipo 1 predominou tanto entre os co-infectados como entre os controles (85,7% vs 89,9%), estando em segundo lugar o genótipo 3 (14,3% vs 10,1%). Estatisticamente, os dois grupos foram considerados semelhantes ($p=0,643$). Estes dados estão dispostos na tabela 13.

Tabela 12: Frequência dos genótipos do HCV entre os portadores com genotipagem realizada (n=94)

Genótipo	n	%	IC95%*
1	83	88,3	80,6% - 93,7%
2	1	1,1	0,05% - 5,1%
3	10	10,6	5,5% - 18,1%
Total	94**	100,0	

* IC95% = Intervalo de Confiança de 95%

** Genótipo não realizado em quatro portadores do HCV

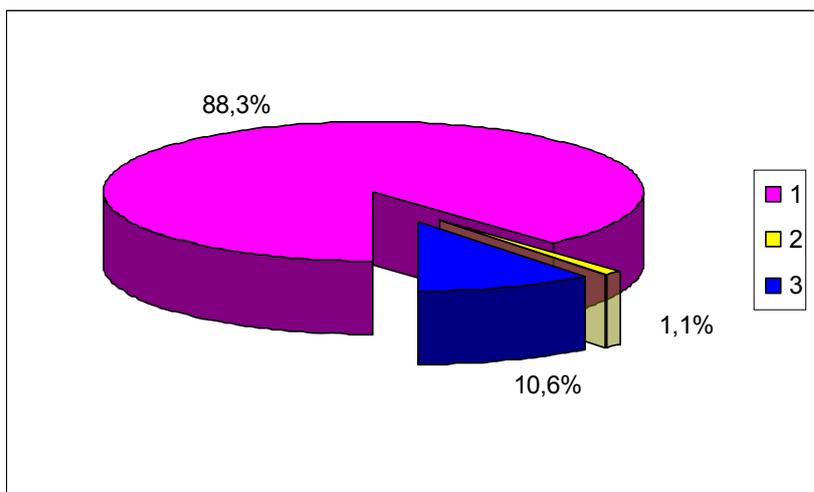


Gráfico 4: Frequência dos genótipos do HCV entre os portadores do HCV com genotipagem realizada (n=94)

5.4.2 Carga viral do HCV

Vinte e nove (29,6%) indivíduos incluídos no estudo não apresentavam carga viral do HCV, o correspondente a 24 (28,9%) dos controles e cinco (33,3%) dos co-infectados. Para a comparação entre os grupos de pacientes, os valores de carga viral foram divididos em dois estratos: até 600.000 UI/mL e > 600.000 UI/mL. A maioria dos pacientes apresentava carga viral superior a 600.000 UI/mL, estando neste estrato 70% (n=7) dos co-infectados analisados e 64,4% (n=38) dos controles. Com carga viral de até 600.000 cópias/mL, foram encontrados 30% (n=3) dos co-infectados e 35,6% (n=21) dos controles, não havendo diferença estatística entre os grupos (p=1,0) - tabela 13.

5.4.3 Grau de fibrose hepática (classificação de Metavir)

Sessenta e quatro (65,3%) indivíduos incluídos no estudo dispunham de dados relativos à biópsia hepática, o correspondente a 54 (65,1%) dos controles e 10 (66,7%) dos co-infectados. Portanto, 29 controles (35,9%) e cinco (33,3%) dos co-infectados não apresentavam avaliação histológica hepática. Entre os co-infectados com graduação histológica disponível (n=10), a maioria apresentava estadiamento de fibrose grau 1 (n=7; 70%), e entre os demais: dois (20%) grau 0,

um (10%) grau 2 e nenhum apresentava grau 3 ou 4 (cirrose). Já entre os controles (n=54), observou-se maior distribuição entre os vários graus de fibrose, sendo o mais frequente o grau 2 (n=17; 31,5%), seguido pelo grau 1 (n=16; 29,6%), grau 3 (n=10; 18,5%); grau 0 (n=6; 11,1%) e grau 4 (n=5; 9,3%). Estratificando-se os graus de fibrose hepática em dois níveis, < 2 e ≥ 2 , observou-se diferença estatisticamente relevante entre os dois grupos estudados. Notou-se predomínio do nível de fibrose < 2 entre os pacientes co-infectados (90%) e do nível ≥ 2 entre os controles (59,3%), com p valor de 0,005 (tabela 13 e gráfico 5).

Tabela 13: Análise das variáveis relativas à infecção pelo HCV segundo a presença de co-infecção HCV/HTLV

Variáveis Relativas à Infecção pelo HCV	Grupo				p-valor do Teste Exato de Fisher
	Mono-infectados (HTLV negativo)		Co-infectados HCV/HTLV		
	n	(%)	n	(%)	
PCR (1)					
Até 600.000 UI/mL	21	(35,6)	3	(30,0)	1,000
> 600.000 UI/mL	38	(64,4)	7	(70,0)	
Genótipo (2)					
1	71	(89,9)	12	(85,7)	0,643
3	8	(10,1)	2	(14,3)	
Grau de Fibrose - Metavir (3)					
< 2	22	(40,7)	9	(90,0)	0,005
≥ 2	32	(59,3)	1	(10,0)	

(1) 29 pacientes sem PCR (24 mono-infectados e 5 co-infectados)

(2) 5 pacientes não analisados (1 mono-infectado genótipo 2b e 4 sem genotipagem)

(3) 34 pacientes sem biopsia hepática (29 mono-infectados e 5 co-infectados)

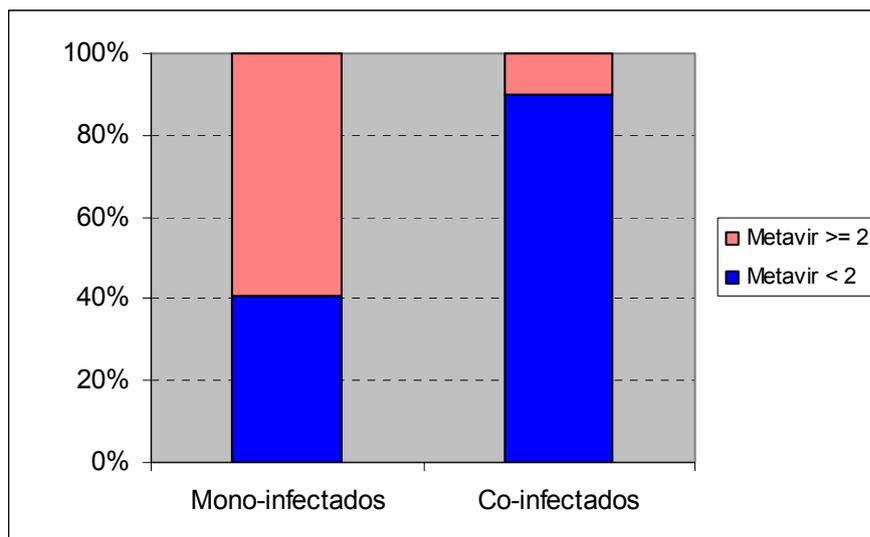


Gráfico 5: Pacientes mono-infectados e co-infectados conforme estratificação da graduação de fibrose hepática em ≥ 2 e < 2 segundo a classificação de Metavir

5.5 ANÁLISE DAS VARIÁVEIS LABORATORIAIS

Os resultados laboratoriais puderam ser amplamente coletas dos prontuários médicos, estando indisponíveis apenas dois exames (0,88%) entre os co-infectados e 17 (1,36%) entre os mono-infectados.

Em cada paciente, foram avaliados não só a média dos valores absolutos (P) das enzimas hepáticas AST, ALT e Gama-GT, mas também a média da relação entre estes e os valores superiores da normalidade de cada enzima (razão P/N). A comparação destes parâmetros entre os dois grupos do estudo revelou valores superiores, tanto os absolutos (P) quanto as razões P/N, entre os pacientes do grupo controle, e em todos os casos esta diferença foi estatisticamente relevante (tabela 14, figuras 3 e 4).

Tabela 14: Análise descritiva e comparação estatística das enzimas hepáticas AST, ALT e Gama-GT (GGT) entre pacientes mono-infectados (HTLV negativo) e co-infectados (HTLV positivo)

Enzimas	HTLV	Estatísticas Descritivas					p-valor do Teste Mann-Whitney
		Média	Desvio-padrão	Mínimo	Mediana	Máximo	
AST-P	Negativo	63,0	50,3	12,0	47,0	358,0	0,015
	Positivo	42,1	17,5	25,0	35,0	81,0	
AST-P/N	Negativo	1,66	1,28	0,26	1,24	8,95	0,013
	Positivo	1,08	0,45	0,65	0,94	2,13	
ALT-P	Negativo	76,3	48,0	10,0	65,0	247,0	0,030
	Positivo	50,7	25,4	8,0	49,0	112,0	
ALT-P/N	Negativo	1,88	1,21	0,20	1,64	6,18	0,046
	Positivo	1,25	0,65	0,12	1,20	2,80	
GGT-P*	Negativo	77,0	52,0	11,0	57,5	270,0	0,055
	Positivo	52,9	40,1	19,0	43,5	168,0	
GGT-P/N*	Negativo	1,69	1,25	0,28	1,30	6,75	0,099
	Positivo	1,11	0,66	0,40	0,86	2,80	

* Sem dosagem de GGT em 2 pacientes (1 HTLV negativo e 1 HTLV positivo)

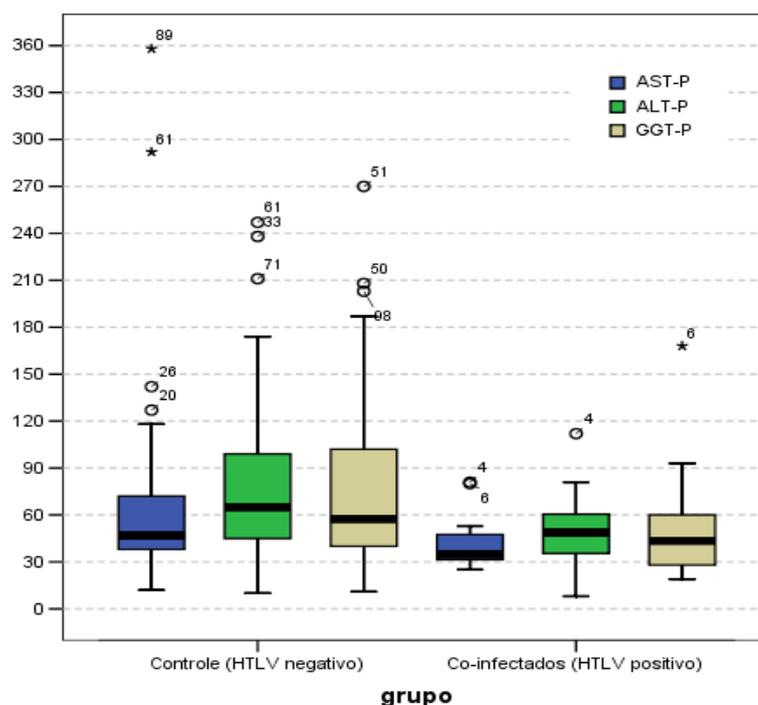


Figura 3: Comparação entre os valores médios absolutos (P) das enzimas hepáticas AST, ALT e Gama-GT (GGT) segundo o grupo de estudo: controle (HTLV negativo) ou co-infectados (HTLV positivo)

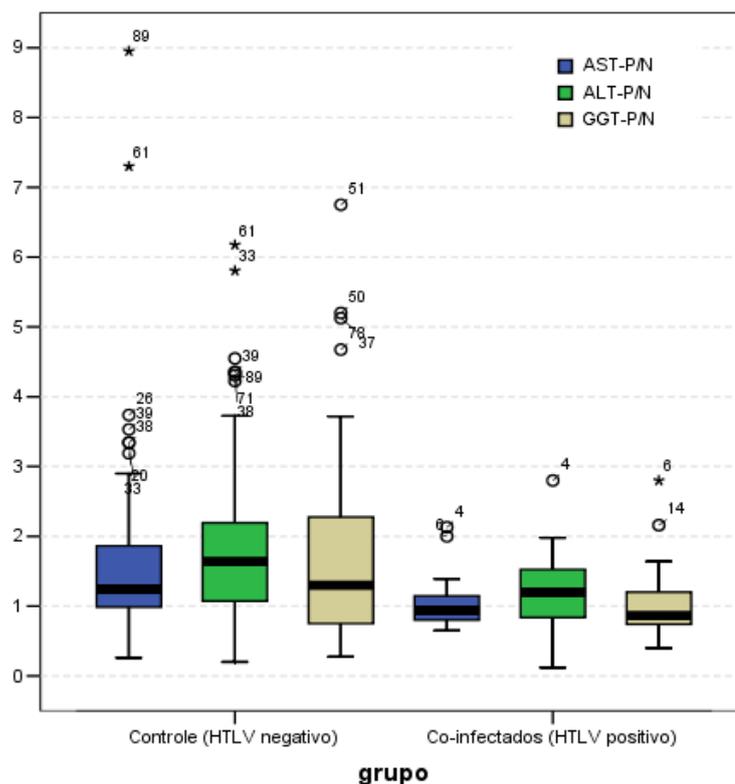


Figura 4: Comparação entre os valores médios das razões P/N das enzimas hepáticas AST, ALT e Gama-GT (GGT) segundo o grupo de estudo: controle (HTLV negativo) ou co-infectados (HTLV positivo)

Os valores das razões ALT P/N e Gama-GT P/N foram ainda estratificados em duas categorias: normal (até 1) e alterado (>1). Com relação à ALT P/N, observou-se que em ambos os grupos a maioria dos pacientes se encontrava na categoria alterado (81,9% dos controles vs 66,7% dos co-infectados), porém desta vez a diferença não obteve certificação estatística ($p=0,181$). Por outro lado, a análise das razões Gama-GT P/N mostrou comportamento diferente, estando na categoria alterado 68,3% dos controles e apenas 35,7% dos co-infectados. Esta diferença se mostrou fortemente significativa ($p=0,033$) (tabela 15 e gráficos 6 e 7).

A comparação dos demais exames laboratoriais entre os grupos do estudo não revelou diferenças com relevância estatística. A análise descritiva e os dados desta comparação são apresentados na tabela 16.

Tabela 15: Razões P/N das enzimas hepáticas ALT e Gama-GT, estratificadas em normal e alterada, entre pacientes mono-infectados (HTLV negativo) e co-infectados (HTLV positivo)

Enzimas Hepáticas	Grupo				p-valor do Teste Exato de Fisher
	Mono-infectados (HTLV negativo)		Co-infectados HCV/HTLV		
	n	(%)	n	(%)	
ALT P/N					
Normal (até 1)	15	(18,1)	5	(33,3)	0,181
Alterada (>1)	68	(81,9)	10	(66,7)	
GGT P/N					
Normal (até 1)	26	(31,7)	9	(64,3)	0,033
Alterada (>1)	56	(68,3)	5	(35,7)	

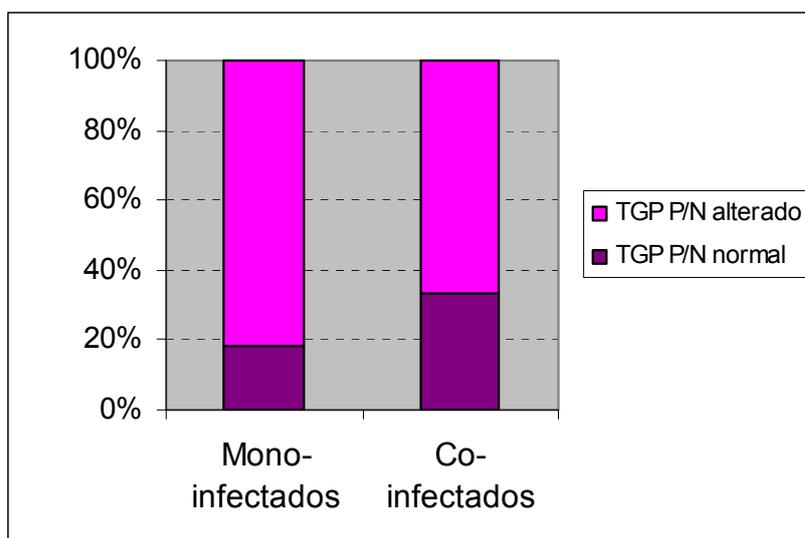


Gráfico 6: Proporção de razão P/N normal e alterada da enzima hepática ALT entre mono-infectados (HTLV negativo) e co-infectados (HTLV positivo)

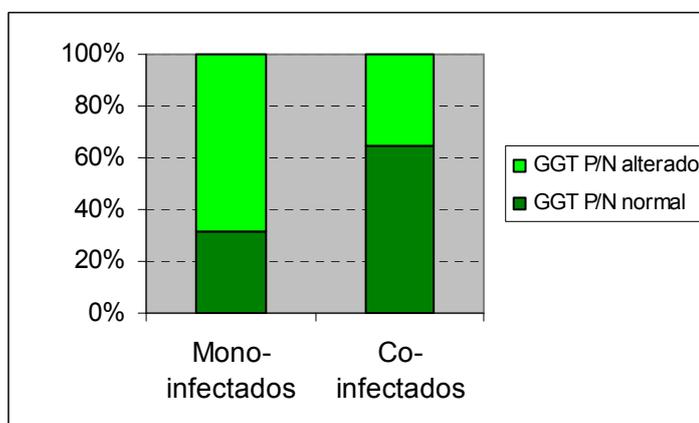


Gráfico 7: Proporção de razão P/N normal e alterada da enzima hepática Gama-GT (GGT) entre mono-infectados (HTLV negativo) e co-infectados (HTLV positivo)

Tabela 16: Análise descritiva e comparação estatística das variáveis laboratoriais, exceto AST, ALT e Gama-GT, entre pacientes mono-infectados (HTLV negativo) e co-infectados (HTLV positivo)

Variáveis Laboratoriais	HTLV	n	Estatísticas Descritivas					p-valor do Teste Mann-Whitney
			Média	Desvio-padrão	Mínimo	Mediana	Máximo	
Proteínas Totais (g/dL)	Negativo	82,0	7,5	0,8	3,1	7,4	9,7	0,532
	Positivo	15,0	7,4	0,7	6,5	7,2	8,8	
Albumina (g/dL)	Negativo	81,0	4,3	0,4	3,0	4,2	5,1	0,267
	Positivo	15,0	4,4	0,3	3,8	4,4	4,8	
Bilirrubina Total (mg/dL)	Negativo	82	0,96	0,52	0,23	0,81	2,90	0,539
	Positivo	15	0,80	0,26	0,34	0,80	1,16	
Bilirrubina Direta (mg/dL)	Negativo	82	0,32	0,24	0,04	0,30	1,39	0,656
	Positivo	15	0,26	0,10	0,11	0,25	0,45	
Bilirrubina Indireta (mg/dL)	Negativo	82	0,67	0,44	0,05	0,56	2,95	0,924
	Positivo	15	0,95	1,55	0,13	0,60	6,50	
Tempo de Protrombina (TAP) (%)	Negativo	82,0	88,9	13,2	53,0	93,0	109,0	0,867
	Positivo	15,0	90,9	10,9	70,7	90,9	109,3	
Hematócrito (%)	Negativo	82,0	43,7	3,9	34,1	43,4	51,0	0,888
	Positivo	15,0	43,3	4,7	34,2	45,3	47,8	
Hemoglobina (g/dL)	Negativo	82,0	14,8	1,4	12,0	14,8	17,8	0,671
	Positivo	15,0	14,4	1,7	10,5	15,1	16,4	
Leucócitos (mil/mm ³)	Negativo	82	5.942	1.637	2.600	5.750	11.900	0,593
	Positivo	15	6.250	2.059	2.600	6.000	9.990	
Plaquetas (mil/mm ³)	Negativo	82	201.305	73.943	46.000	195.000	483.000	0,857
	Positivo	15	188.000	79.865	27.000	188.000	310.000	
Glicose (mg/dL)	Negativo	82,0	99,8	44,4	70,0	90,0	363,0	0,466
	Positivo	15,0	89,5	13,7	67,0	88,0	122,0	
Colesterol Total (mg/dL)	Negativo	80,0	160,1	32,8	74,0	160,0	244,0	0,087
	Positivo	14,0	174,1	21,9	138,0	172,5	221,0	

Em complemento à análise estatística do estudo, para os dois grupos (controle e co-infectados) foram calculados coeficientes de correlação de Spearman para as variáveis: razão P/N de AST, ALT e Gama-GT; idade cronológica; tempo mínimo estimado de doença pelo HCV e grau de fibrose pela classificação de Metavir (tabela 17). Dentre os dados encontrados, destacou-se a correlação positiva entre a idade cronológica e o grau de fibrose hepática (Metavir) observada nos dois grupos, sendo os coeficientes encontrados nos grupo controle e de co-infectados respectivamente 0,280 ($p=0,040$) e 0,616 ($p=0,058$). Também nos dois grupos, observou-se forte correlação positiva entre a razão AST-P/N e a razão ALT-P/N, sendo a do controle de 0,9 ($p<0,001$) e a dos co-infectados de 0,657 ($p=0,008$). No grupo controle, também houve correlação positiva entre a razão AST-P/N e o grau de fibrose (0,266; $p<0,051$), entre a razão Gama-GT-P/N e a razão ALT-P/N (0,242; $p=0,028$), e também entre a razão Gama-GT-P/N e a razão AST-P/N (0,363; $p=0,001$). Correlação negativa foi observada no grupo de co-infectados entre a razão ALT-P/N e a idade cronológica (-0,707; $p=0,003$), e no grupo controle entre a razão Gama-GT-P/N e o tempo de infecção pelo HCV (-0,258; $p=0,019$).

Tabela 17: Coeficientes de correlação de Spearman das variáveis razão P/N de AST, ALT e Gama-GT (GGT); idade cronológica; tempo estimado de doença pelo HCV (Anos HCV) e grau de fibrose pela classificação de Metavir

Variáveis		Variáveis					
		Idade	Anos HCV	Metavir	AST-P/N	ALT-P/N	GGT-P/N
Idade	Correlação	1	0,031	0,280	0,016	-0,115	-0,160
	p-valor		0,782	0,040	0,884	0,299	0,152
	n		83	54	83	83	82
Anos HCV	Correlação	-0,195	1	-0,035	-0,083	-0,068	-0,258
	p-valor	0,485		0,800	0,457	0,543	0,019
	n	15		54	83	83	82
Metavir	Correlação	0,616	-0,150	1	0,266	0,184	0,027
	p-valor	0,058	0,679		0,051	0,183	0,848
	n	10	10		54	54	54
AST-P/N	Correlação	-0,235	0,232	-0,554	1	0,900	0,363
	p-valor	0,400	0,405	0,096		< 0,001	0,001
	n	15	15	10		83	82
ALT-P/N	Correlação	-0,707	0,343	-0,539	0,657	1	0,242
	p-valor	0,003	0,210	0,108	0,008		0,028
	n	15	15	10	15		82
GGT-P/N	Correlação	0,362	-0,084	-0,217	0,411	0,044	1
	p-valor	0,204	0,776	0,547	0,144	0,881	
	n	14	14	10	14	14	

Nota: O triângulo superior direito (parte hachurada) se refere às correlações para o grupo controle (HTLV negativo) e o inferior esquerdo (parte não hachurada) às correlações para os co-infectados.

6 DISCUSSÃO

O objetivo deste estudo foi determinar a soro-prevalência da co-infecção HCV/HTLV em portadores do HCV-RNA, assim como comparar suas características epidemiológicas, clínicas e laboratoriais com as de mono-infectados HCV, em serviço de hepatologia de referência do sistema único de saúde (SUS) da cidade do Rio de Janeiro - Brasil.

Escassos são os estudos a respeito da co-infecção HCV/HTLV, sendo a maioria deles de áreas japonesas de alta endemicidade para ambas as infecções. Em geral, esta literatura indica o aumento da soroprevalência do HTLV entre portadores do HCV, piora na evolução clínica da doença hepática e da resposta ao tratamento com IFN, como também maior desenvolvimento do CHC entre os co-infectados.

Diferenças metodológicas entre tais estudos são perceptíveis, como variação no tipo de população avaliada, no número de indivíduos analisados, no local de origem do estudo e no tipo do HTLV estudado. Com o intuito de uniformizar ao menos a maneira de calcular a prevalência da co-infecção HCV/HTLV desta literatura de referência, e torná-la comparável aos desta atual pesquisa, as soroprevalências da co-infecção HCV/HTLV foram recalculadas a partir dos portadores do HCV e estão descritas na tabela 18. Pela carência das informações necessárias, nem todos os estudos puderam ser incluídos nesta tabela, como o de Milagres (2006), o realizado no HUPE por Magalhães (2006) e o de Stuver e outros (1996). A partir deste novo apanhado, constatou-se ampla variação nas taxas de soroprevalência da co-infecção HCV/HTLV nos estudos de referência: 1,4% (Estudo do HEMORIO de MAGALHÃES, 2006) a 37,9% (TAKEOKA et al., 2007); e é provável que esta variabilidade em parte se deva às diferenças metodológicas dos mesmos.

No presente estudo, a soroprevalência de co-infecção HCV/HTLV, determinada a partir de portadores HCV, foi de 7,4% (IC95% 4,5 - 11,6%), e está entre os valores encontrados nos estudos de referência (1,4% a 37,9%). Este valor se mostrou semelhante a dos estudos brasileiros de Magalhães (2006), principalmente o realizado entre portadores HCV da Fiocruz (9,3%), instituição localizada na cidade do Rio de Janeiro, assim como o HUGG. Em ambos, não foi levado em consideração o tipo do HTLV para determinação da prevalência da co-

infecção. Pela similaridade das populações de ambos os estudos e entre as metodologias empregadas, tal semelhança era mesmo esperada.

Dentre os estudos citados na tabela 18, apenas os de Magalhães (2006) são brasileiros, sendo todos os demais de áreas japonesas altamente endêmicas tanto para o HCV quanto para o HTLV. Além disso, em todos os estudos, exceto os de Magalhães (2006), foram avaliados apenas indivíduos infectados pelo HTLV tipo I. Estas diferenças acabaram se refletindo nas soroprevalências encontradas, em geral bem superiores nos estudos japoneses. Apenas o de Okayama e outros (1995), cuja prevalência da co-infecção foi de 9,5%, se mostrou semelhante aos dados brasileiros. No entanto, é provável que a soroprevalência da co-infecção HCV/HTLV encontrada no presente estudo e no de Magalhães fosse ainda menor que a dos estudos japoneses citados, caso fossem incluídos apenas indivíduos infectados pelo HTLV tipo I.

A análise das variáveis demográficas sexo, raça e idade do presente estudo demonstrou que não existiram diferenças significativas do ponto de vista estatístico entre os co-infectados HCV/HTLV e o grupo controle. Como esperado, devido ao pareamento dos grupos por sexo, houve similaridade entre o número de homens e mulheres em ambos os grupos, com predomínio dos primeiros. Entretanto, a predominância do sexo masculino também entre os co-infectados HCV/HTLV (66,7%) sugeriu padrão de acometimento diferente do habitual, já que em mono-infectados HTLV espera-se o predomínio da infecção entre as mulheres (CATALAN-SOARES; PROIETTI; CARNEIRO-PROIETTI, 2001). Este padrão também se repetiu no estudo de Okayama e outros (1995) e de Magalhães (2006), onde entre os co-infectados, o sexo masculino foi o mais prevalente (66,6% e 73,3%, respectivamente).

Em ambos os grupos do estudo (casos e controle), mais da metade dos indivíduos apresentava 50 anos ou mais, e a média de idade foi discretamente superior no primeiro (51 anos vs 50,1 anos; $p=0,728$). Estes achados enfatizam o característico aumento da prevalência de infecção pelo HTLV com o avançar da idade (CATALAN-SOARES; PROIETTI; CARNEIRO-PROIETTI, 2001).

Autores	População Estudada (n)	Portadores do HCV (n)	Co-infectados HCV/HTLV (%;n)
Magalhães, 2006	Doadores de sangue HEMORIO n=597.020	3418	1,4% (n=48)
Magalhães, 2006	Doadores de sangue Banco de Sangue Betinho n=30.760	218	4,12% (n=9)
Maciel, 2009	Portadores HCV do HUGG n=215	215	7,4% (n=16)
Magalhães, 2006	Portadores HCV Fiocruz n=450	450	9,3% (n=42)
Okayama et al., 1995	Portadores HCV residentes de Miyazaki n=127	127	9,5% (n=12)
Kishihara et al., 2001	Residentes da Ilha Iki n=2280	313	21,6% (n=112)
Boschi-Pinto et al., 2000	Coorte de Miyazaki n=965	222	28,4% (n=63)
Hisada et al., 1998	Coorte de Miyazaki n=300	82	30,48% (n=25)
Takeoka et al., 2007	Portadores HCV residentes da Ilha Iki n=243	243	37,9% (n=92)

Quadro 1: Relação de prevalências da co-infecção HCV/HTLV em portadores do HCV segundo autores dos artigos de referência e desta casuística

Apesar da ausência de relevância estatística, notou-se que entre os co-infectados o início da infecção pelo HCV ocorreu mais precocemente que entre os mono-infectados HCV (30,7 anos vs 33,4 anos; $p=0,621$), o que gerou maior tempo estimado de doença pelo HCV entre os primeiros (20,3 anos vs 16,7 anos; $p=0,262$). Nos co-infectados, a infecção pelo HTLV parece ter sido em média adquirida após a

aquisição do HCV (31,4 anos vs 30,7 anos). Como demonstrado por Okayama e outros (1995), a soroprevalência do HTLV tende a ser maior entre infectados que entre não infectados pelo HCV, e supostamente, indivíduos infectados há mais tempo pelo HCV estariam mais sujeitos a contrair o HTLV. No presente estudo, estas afirmativas se reforçam, visto que a prevalência do HTLV entre infectados pelo HCV foi muito superior à estimada por CATALAN-SOARES e outros (2005) em candidatos à doação de sangue do estado do Rio de Janeiro (7,4% vs 0,47%). Talvez o tempo de duração da infecção pelo HCV discretamente superior entre os co-infectados desta pesquisa seja um dos fatores que levaram à ausência de infecção pelo HTLV também entre os mono-infectados HCV.

Dentre as variáveis epidemiológicas, apenas história de uso de drogas ilícitas injetáveis, mais frequente entre os co-infectados (33,3% vs 10,8%; $p=0,037$), mostrou relevância estatística. Apesar do relato na literatura de maior associação deste fator de risco à infecção pelo HTLV do tipo II (CATALAN-SOARES; PROIETTI; CARNEIRO-PROIETTI, 2001), este padrão não se repetiu nesta casuística, na qual dos cinco indivíduos com história positiva para tal fator de risco, três eram infectados pelo tipo I e dois não foram tipados. Hemotransusão, assim como esperado, foi um dos fatores de risco mais frequentes, ocupando o segundo lugar em ambos os grupos. A história de cirurgia prévia foi o fator mais prevalente no estudo, e a importância a ele atribuída se deve ao risco de contaminação durante os procedimentos cirúrgicos, através da exposição a materiais contaminados, possibilidade não desprezível em unidades precárias de saúde de países em desenvolvimento como o Brasil. Nestes pacientes, há também de se considerar um viés na coleta de dados, visto que alguns não puderam responder com completa convicção se houve ou não necessidade de hemotransusão associada ao procedimento cirúrgico. Também merece destaque a história de DST, representante do quarto fator mais frequente em ambos os grupos, que se mostrou algo mais prevalente entre os co-infectados (20% vs 8,4%; $p=0,179$). Esta observação enfatiza a importância da transmissão do HTLV pela via sexual e o aumento da transmissão do HCV por esta via em portadores de DST (MEMON; MEMON, 2002). Por último, merece relato a história positiva de acupuntura, cerca de quatro vezes mais frequente entre os mono-infectados HCV (20% vs 4,8%), porém sem diferença com relevância estatística entre a frequência dos grupos ($p=0,07$).

Assim como Milagres (2006), nesta casuística escassos sinais e sintomas clínicos da infecção pelo HCV foram encontrados tanto em indivíduos co-infectados HCV/HTLV, como em mono-infectados HCV. No primeiro estudo, entretanto, com maior frequência os mono-infectados apresentaram queixa de dor abdominal. Como descrito anteriormente, a infecção crônica pelo HCV é tipicamente insidiosa, progredindo assintomática nas duas primeiras décadas na maioria dos pacientes. Nesta casuística, o tempo estimado de infecção pelo HCV foi em média 20,3 anos entre os casos e 16,7 anos entre os controles, estando os infectados ainda no período inicial da virose, quando os sinais e sintomas se mostram mais escassos. Este fato pode ter influenciado a ausência de achados clínicos nestes pacientes. De qualquer forma, a presença de co-infecção não pareceu modificar a evolução clínica da infecção pelo HCV neste estudo. Também, nenhum achado clínico sugestivo de doença neurológica, ou mesmo hematológica, foi encontrado entre os portadores do HTLV. Tal fato pode estar relacionado à baixa prevalência das doenças associadas a esta infecção (HAM-TSP e LLcTA) e ao curto tempo de duração da infecção pelo HTLV entre os indivíduos incluídos neste estudo (19,6 anos), apesar da média de idade destes doentes (51 anos) ser compatível com o período de surgimento de tais doenças. Como anteriormente descrito, a LLcTA é considerada patologia da fase adulta, sendo os portadores que adquirem o vírus na infância os com maior risco de desenvolvê-la. No Brasil a média de idade dos pacientes com LLcTA é de 40 anos (BRASIL, 2004), enquanto no Japão de 60 anos (VERDONCK et al., 2007). Já a HAM/TSP tende a ocorrer entre a quarta e a quinta décadas de vida (Araujo e Silva, 2006). Neste estudo, portanto, a co-infecção pelo HCV não pareceu abreviar o período de latência ou mesmo estimular o surgimento das doenças relacionadas ao HTLV. Vale ressaltar que a pequena casuística de co-infectados (n=15) e a não exclusividade de infectados pelo tipo I podem ter influenciado estes resultados.

A respeito das variáveis relacionadas à infecção pelo HCV, houve predomínio do genótipo 1, seguido pelo tipo 3, sem haver diferenças significativas entre os grupos estudados ($p=0,643$). Segundo Campiotto e outros (2005), este também seria o padrão encontrado de forma geral no Brasil. Carga viral elevada, superior a 600.000UI/mL, prevaleceu em ambos os grupos, estando presente em 70% dos casos e em 64,4% dos controles ($p=1,0$). Estas duas variáveis, genótipo e carga viral do HCV, ganham real importância no planejamento terapêutico, uma vez que podem influenciar a resposta ao tratamento. Contudo, não parecem exercer

influência na evolução clínica da hepatite C (MISSIHA; OSTROWSKI; HEATHCOTE, 2008). De qualquer forma, a determinação destas variáveis auxiliou na avaliação da similaridade entre os grupos do estudo. Vale ressaltar que, embora parte dos indivíduos não dispusessem da quantificação da carga viral, esta indisponibilidade foi proporcional em ambos os grupos (33,3% dos casos vs 28,9% dos controles).

Dados relativos à fibrose hepática, última variável relacionada à infecção pelo HCV analisada no estudo, estavam disponíveis em 65,1% dos controles e 66,7% dos co-infectados. Após estratificação dos graus de fibrose em dois níveis, observou-se que 90% dos co-infectados apresentavam grau de fibrose hepática < 2, enquanto a maioria dos controles (59,3%) grau \geq 2. Esta diferença mostrou relevância estatística, sendo o p-valor pelo teste exato de Fisher bastante significativo ($p=0,005$). Uma vez excluídos alguns dos fatores classicamente envolvidos na pior progressão da hepatite C entre os mono-infectados HCV deste estudo, como idade mais avançada, tempo de infecção mais prolongado, maior proporção de homens ou da raça negra e etilismo crônico, as razões para este comportamento permanecem obscuras. Conforme a literatura de referência, doença hepática mais avançada entre os co-infectados seria o esperado. Estudo de Okayama e outros (1995) demonstrou que a infecção pelo HTLV-I deve exercer influência sobre a progressão da doença hepática crônica para o CHC. Segundo os autores, a disfunção na produção de citocinas pelos linfócitos T CD4+ e a diminuição da imunidade celular causadas pelo HTLV, levariam à incapacidade de eliminação do HCV e contribuiriam para o desenvolvimento de cirrose, e posteriormente de CHC. Por outro lado, Takeoka e outros (2007) demonstraram que a presença do anticorpo contra a região 197 da proteína gp46 do envelope do HTLV-I (anti-gp46-197) em co-infectados HCV/HTLV-I estaria relacionada à gravidade da doença hepática pelo HCV. Os autores propuseram que a aquisição do HCV por pacientes previamente infectados pelo HTLV-I levaria à maior expressão da proteína gp46, potencialização do sistema imune e produção do anti-gp46-197, e a ação direta do sistema imune levaria à deterioração da doença hepática. É possível que os co-infectados da presente casuística não tenham expressado de forma mais ativa a gp46 ou produzido anti-gp46-197, e por isso, não tenham sofrido agravamento da doença hepática, uma vez que os cálculos de tempo de doença sugerem que a infecção pelo HTLV foi em média adquirida após a instalação da infecção pelo HCV.

Além disso, ao menos quatro indivíduos do grupo de casos eram infectados pelo HTLV-II, cuja influência sobre a doença hepática ainda não está determinada.

Dentre as variáveis laboratoriais deste estudo, a análise estatística demonstrou diferença relevante entre os valores das enzimas hepáticas AST, ALT e Gama-GT, que se mostraram superiores entre os mono-infectados HCV. Quando estratificada a razão P/N (valor do paciente/limite superior da normalidade do teste) da ALT e da Gama-GT em duas categorias, normal (até 1) e alterada (>1), esta relevância ainda se manteve para a variável Gama-GT, estando 68,3% dos indivíduos do grupo controle com a razão alterada, enquanto entre os casos, apenas 35,7% ($p=0,03$). Outros estudos, como o de Milagres (2006) e de Kishihara e outros (2001), também avaliaram os níveis de enzimas hepáticas em co-infectados HCV/HTLV e mono-infectados HCV. No primeiro, os níveis de ALT, AST e Gama-GT estavam, de forma semelhante, superiores entre os mono-infectados HCV, como também no segundo os de ALT. A deficiência imune originada pelo HTLV possivelmente acarrete menor grau de inflamação local, de destruição hepatocitária e de liberação destas enzimas, sem, no entanto, impedir o efeito citopático direto do HCV e desenvolvimento de fibrose. Esta semelhança de achados nos três estudos pode sugerir uma tendência particular no comportamento das enzimas hepáticas entre os co-infectados HCV/HTLV. No entanto, são necessárias novas pesquisas com casuísticas maiores para afirmações mais concretas. Em nenhuma das outras variáveis laboratoriais, bioquímicas ou hematológicas, houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

Encerrando a análise estatística do estudo, para os dois grupos (caso e controle) foi calculado o coeficiente de Spearman, com o objetivo de estimar a associação entre as variáveis consideradas mais relevantes: idade cronológica, tempo estimado de infecção pelo HCV, grau de fibrose pela classificação de Metavir e as razões P/N das enzimas hepáticas AST, ALT e Gama-GT. A idade cronológica se correlacionou positivamente com o grau de fibrose em ambos os grupos, sendo mais significativa no controle ($p=0,04$ vs $p=0,058$). Desta forma, os dados indicaram que nesta casuística o aumento da idade dos indivíduos incluídos, principalmente daqueles do grupo controle, deve ser acompanhado pela piora na fibrose hepática, provavelmente pelo aumento na duração da doença hepática pelo HCV. Notou-se também correlação positiva entre as enzimas hepáticas (razões P/N), principalmente entre os controles, sugerindo que o agravamento de uma enzima tende a ser

acompanhado pelo das outras. Duas correlações negativas foram encontradas na análise estatística. A primeira no grupo controle, entre o tempo de doença pelo HCV e a razão P/N da Gama-GT, e a segunda no grupo de co-infectados, entre a razão P/N da ALT e a idade. Em ambos os casos, os achados não demonstram relevância clínica.

Algumas falhas do estudo devem ser salientadas. Em dois indivíduos não foi possível a confirmação da infecção pelo HTLV, o que poderia alterar substancialmente a soroprevalência da co-infecção HCV/HTLV encontrada, como também a análise estatística das variáveis estudadas, caso algum deles fosse excluído. Apesar do elevado número de portadores do HCV-RNA rastreados (n=215), o número absoluto de co-infectados encontrados e incluídos no estudo (n=15) foi relativamente pequeno, o que pode ter distorcido alguns resultados encontrados na análise estatística. Embora não tenha sido considerado um critério de inclusão, o acesso à graduação da fibrose hepática de todos os participantes do estudo traria maior fidedignidade na avaliação da doença hepática. Por fim, idealmente a infecção pelo HBV e HIV deveria ter sido excluída em todos os indivíduos incluídos. Provavelmente, maior disponibilidade financeira e temporal debelariam tais deficiências, uma vez que maior número de indivíduos poderia ser rastreado e mais adequadamente avaliado. Ainda assim, a metodologia proposta foi seguida durante o estudo e análise estatística de qualidade foi empregada, o que leva a crer que o exposto não invalide a pesquisa.

7 CONCLUSÕES

- Os indivíduos co-infectados HCV/HTLV e os mono-infectados pelo HCV apresentaram características epidemiológicas, clínicas e laboratoriais semelhantes entre si, exceto por história de uso de drogas ilícitas injetáveis mais frequente entre os co-infectados e pela presença de níveis mais elevados das enzimas hepáticas AST, ALT e Gama-GT entre os mono-infectados.
- A soroprevalência da co-infecção HCV/HTLV encontrada em portadores do HCV-RNA atendidos no Serviço de Hepatologia do HUGG entre abril de 2007 e julho de 2009 foi de 7,4%, e está compreendida entre os valores encontrados em estudos de referência (1,4 e 37,9%).
- De forma divergente da literatura de referência, os co-infectados HCV/HTLV do HUGG não apresentavam doença hepática crônica com evidências clínicas, bioquímicas ou histológicas de maior gravidade do que os mono-infectados pelo HCV.

REFERÊNCIAS

AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases). Postgraduate Course Viral Hepatitis A to F: an update. Chicago, p. 194-237, Nov. 1994.

ALTER, M. J. Epidemiology of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol.*, [S.l.], v. 13, n. 17, p. 2436-2441, May. 2007.

ARAI, Y.; NODA, K.; ENOMOTO, N.; ARAI, K.; YAMADA, Y.; SUZUKI, K.; YOSHIHARA, H. A prospective study of hepatitis C virus infection after needlestick accidents. *Liver*, [S.l.], v. 16, n. 5, p. 331-334, Oct. 1996.

ARAUJO, A.Q.; SILVA, M.T. The HTLV-1 neurological complex. *Lancet Neurol.*, [S.l.], v. 5, n. 12, p. 1068-1076, Dec. 2006.

ARMSTRONG, G.L.; WASLEY, A.; SIMARD, E.P.; MCQUILLAN, G.M.; KUHNERT, W.L.; ALTER, M.J. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1999 through 2002. *Ann Intern Med.*, v. 144, n. 10, p. 705-714, May. 2006.

BOOTH, J.C.; BROWN, J.L.; THOMAS, H.C. The management of chronic hepatitis C virus infection. *Gut.*, [S.l.], v. 37, n. 4, p. 449-454, Oct. 1995.

BOSCHI-PINTO, C.; STUVER, S.; OKAYAMA, A.; TRICHOPOULOS, D.; ORAV, E.J.; TSUBOUCHI, H.; MUELLER, N. A follow-Up Study of Morbidity and Mortality Associated with Hepatitis C Virus Infection and Its Interaction with Human T Lymphotropic Virus Type I in Miyazaki, Japan. *J Infect Dis.*, [S.l.], v. 181, n. 1, p. 35-41, Jan. 2000.

BRASIL. Ministério da Saúde. *Portaria no. 1376 de 19 de novembro de 1993*. Disponível em: < <http://www.anvisa.gov.br/legis/portarias/1376-93.pdf>>. Acesso em: jan. 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e AIDS. *Guia de Manejo Clínico do Paciente com HTLV. Série A. Normas e Manuais Técnicos. Série Manuais no. 58, 2004*. Disponível em: http://www.infectologia.org.br/pec/default.asp?site_Acao=Modulo&Modulo=Comite&Acao=Conteudo&versaold=407&comitelD=12>. Acesso em: jan. 2009.

CAMPIOTTO, S.; PINHO, J.R.R.; CARRILHO, F.J.; DA SILVA, L.C.; SOUTO, F.J.D.; SPINELLI, V.; PEREIRA, L.M.; COELHO, H.S.M.; SILVA, A.O.; FONSECA, J.C.; ROSA, H.; LACET, C.M.; BERNARDINI, A.P. Geographic distribution of hepatitis C virus genotypes in Brazil. *Braz J Med Biol Res.*, [S.I.], v. 38, n. 1, p. 41-49, Jan. 2005.

CAPORASO, N.; ASCIONE, A.; STROFFOLINI, T. Spread of hepatitis C virus infection within families. Investigators of an Italian Multicenter Group. *J Viral Hepat.*, [S.I.], v. 5, n. 1, p. 67-72, Jan. 1998.

CASSEB, J. Possible mechanism for positive interaction of human T cell leukemia type I on liver disease in a hepatitis C virus-infected Japanese cohort. *J Infect Dis.*, [S.I.], v. 182, n. 1, p. 379-380, Jul. 2000.

CATALAN-SOARES, B.C.; PROIETTI, F.A.; CARNEIRO-PROIETTI, A.B.F. Os vírus linfotrópicos de células T humanos (HTLV) na última década (1990-2000). *Rev Bras Epidemiol.*, [S.I.], v. 4, n. 2, p. 81-95, Aug. 2001.

CATALAN-SOARES, B.C.; CARNEIRO-PROIETTI, A.B.; PROIETTI, F.A.; GRUPO INTERDISCIPLINAR DE PESQUISAS EM HTLV. Vírus-T linfotrófico humano em familiares de candidatos a doação de sangue soropositivos: disseminação silenciosa. *Rev Panam Salud Publica.*, v. 16, n. 6, p. 387-394, Dec. 2004.

CATALAN-SOARES, B.C.; CARNEIRO-PROIETTI, A.B.; PROIETTI, F.A.; INTERDISCIPLINARY HTLV RESEARCH GROUP. Heterogeneous geographic distribution of human T-cell lymphotropic viruses I and II (HTLV-I/II): serological screening prevalence rates in blood donors from large urban areas in Brazil. *Cad Saude Publica.*, [S.I.], v. 21, n. 3, p. 926-931, May-Jun. 2005.

CHOO, Q-L.; KUO, G.; WEINER, A.J.; OVERBY, L.R.; BRADLEY, D.W.; HOUGHTON, M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*, [S.I.], v. 244, n. 4902, p. 359-362, Apr. 1989.

DUBUISSON, J. Hepatitis C virus proteins. *World J Gastroenterol.*, [S.I.], v. 13, n. 17, p. 2406-2415, May. 2007.

DUSHEIKO, G.M.; KHAKOO, S.; SONI, P.; GRELLIER, L. A rational approach to the management of hepatitis C infection. *BMJ.*, [S.I.], v. 312, n. 7027, p. 357-364, Feb. 1996.

EDLICH, R.F.; ARNETTE, J.A.; WILLIAMS, F.M. Global epidemic of human T-cell lymphotropic virus type-I (HTLV-I). *J Emerg Med.*, [S.I.], v. 18, n. 1, p.109-119, Jan. 2000.

EYSTER, M.E.; DIAMONDSTONE, L.S.; LIEN, J.M.; EHMANN, W.C.; QUAN, S.; GOEDERT, J.J. The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection in multitransfused hemophiliacs: effect of coinfection with human immunodeficiency virus (HIV). The Multicenter Hemophilia Cohort Study. *J Acquir Immune Defic Syndr.*, [S.I.], v. 6, n. 6, p. 602-610, Jun. 1993.

FELD, J.J.; LIANG, T.J. Hepatitis C - identifying patients with progressive liver injury. *Hepatology*, [S.I.], v. 43, n. 2 Suppl 1, p. S194-S206, Feb. 2006.

FERREIRA, C.T.; SILVEIRA, T.R. Hepatites virais: aspectos da epidemiologia e da prevenção. *Rev Bras Epidemiol.*, São Paulo, v. 7, n. 4, p. 473-487, Dec. 2004.

FOCACCIA, R.; DA CONCEIÇÃO, O.J.G.; SETTE, H. Jr.; SABINO, E.; BASSIT, L.; NITRINI, D.R.; LOMAR, A.V.; LORENÇO, R.; SOUZA, F.V.; KIFFER, C.R.; SANTOS, E.B.; GONZALES, M.P.; SÁEZ-ALQUEZÁR, A.; RISCAL, J.R.; FISHER, D. Estimated prevalence of viral hepatitis in the general population of the municipality of São Paulo, measured by a serologic survey of a stratified, randomized and residence-based population. *Braz J Infect Dis.*, [S.I.], v. 2, n. 6, p. 269-284, Dec. 1998.

FOCACCIA, R. *Tratado de hepatites virais*. São Paulo: Atheneu, 2003.

FRIED, M.W.; SHINDO, M.; FONG, T.L.; FOX, P.C.; HOOFNAGLE, J.H.; DI BISCEGLIE, A.M. Absence of hepatitis C viral RNA from saliva and semen of patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*, [S.I.], v. 102, n. 4 Pt 1, p. 1306-1308, Apr. 1992.

GESSAIN, A.; BARIN, F.; VERNANT, J.C.; GOUT, O.; MAURS, L.; CALENDER, A.; DE THÉ, G. Antibodies to human T-lymphotropic virus type-I in patients with tropical spastic paraparesis. *Lancet*, [S.I.], v. 2, n. 8452, p. 407-410, Aug. 1985.

GOODMAN, Z.D. Grading and staging systems for inflammation and fibrosis in chronic liver diseases. *J Hep.*, [S.I.], v. 47, n. 4, p. 598-607, Oct. 2007.

GRAHAM, C.S.; BADEN, L.R.; YU, E.; MRUS, J.M.; CARNIE, J.; HEEREN, T.; KOZIEL, M.J. Influence of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *Clin Infect Dis.*, [S.I.], v. 33, n. 4, p. 562-569, Aug. 2001.

GUADAGNINO, V.; STROFFOLINI, T.; FOCÀ, A.; CAROLEO, B.; LOIACONO, L.; GIANCOTTI, A.; MENNITI IPPOLITO, F.; PIAZZA, M. Hepatitis C virus infection in family setting. *Eur J Epidemiol.*, [S.I.], v. 14, n. 3, p. 229-232, Apr. 1998.

HADZIYANNIS, S.J. The spectrum of extrahepatic manifestations in hepatitis C virus infection. *J Viral Hepat.*, [S.I.], v. 4, n. 1, p. 9-28, Jan. 1997.

HADZIYANNIS, S.J.; SETTE, H. Jr.; MORGAN, T.R.; BALAN, V.; DIAGO, M.; MARCELLIN, P.; RAMADORI, G.; BODENHEIMER, H. Jr.; BERNSTEIN, D.; RIZZETTO, M.; ZEUZEM, S.; POCKROS, P.J.; LIN, A.; ACKRILL, A.M.; PEGASYS INTERNATIONAL STUDY GROUP. Peginterferon alfa-2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med.*, [S.I.], v. 140, n. 5, p. 346-355, Mar. 2004.

HISADA, M.; SHIMA, T.; OKAYAMA, A.; MUELLER, N.; TSUBOUCHI, H.; STUVER, S. Suppression of skin reactivity to purified protein derivative by hepatitis C virus among HTLV-I carriers in Japan. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.*, [S.I.], v. 19, n. 4, p. 421-425, Dec. 1998.

HJELLE, B.; APPENZELLER, O.; MILLS, R.; ALEXANDER, S.; TORREZ-MARTINEZ, N.; JAHNKE, R.; ROSS, G. Chronic neurodegenerative disease associated with HTLV-II infection. *Lancet*, [S.I.], v. 339, n. 8794, p. 645-646, Mar. 1992.

HOOFNAGLE, J.H. Hepatitis C: The clinical spectrum of disease. *Hepatology*, [S.I.], v. 26, n. 3 Suppl 1, p. 15S-20S, Sept. 1997.

HOOFNAGLE, J.H.; SEEF, L.B. Peginterferon and ribavirin for chronic hepatitis C. *N Engl J Med.*, [S.I.], v. 355, n. 23, p. 2444-2451, Dec. 2006.

HUTCHISON, S.J.; BIRD, S.M.; GOLDBERG, D.J. Influence of alcohol on the progression of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.*, [S.I.], v. 3, n. 11, p. 1150-1159, Nov. 2005.

JARRETT, W.F.; MARTIN, W.B.; CRIGHTON, G.W.; DALTON, R.G.; STEWART, M.F. Transmission experiments with leukemia (lymphosarcoma). *Nature*, [S.I.], v. 202, p. 566-567, May. 1964.

KALYANARAMAN, V.S.; SARNGADHARAN, M.G.; ROBERT-GUROFF M.; MIYOSHI, I.; GOLDE, D.; GALLO, R.C. A new subtype of human T-cell leukemia virus (HTLV-II) associated with a T-cell variant of hairy cell leukemia. *Science*, [S.I.], v. 218, n. 4572, p. 571-573, Nov. 1982.

KAMAL, S.M. Acute hepatitis C: a systematic review. *Am J Gastroenterol.*, [S.I.], v. 103, n. 5, p. 1283-1297, May. 2008.

KAMIHARA, S.; YAMADA, Y.; SOHDA, H.; ATOGAMI, S.; TOMONAGA, M.; EGAWA, S.; FUJII, M.; CHIFU, K. Human T-lymphotropic virus type-I influence on hepatotropic virus infections and the subsequent development of hepatocellular carcinoma. *Cancer Detec Prev.*, [S.I.], v. 18, n. 5, p. 329-334, 1994.

KAO, J.H.; HWANG, Y.T; CHEN, P.J.; YANG, P.M.; LAI, M.Y.; WANG, T.H.; CHEN, D.S. Transmission of hepatitis C virus between spouses: the important role of exposure duration. *Am J Gastroenterol.*, [S.I.], v. 91, n. 10, p. 2087-2090, Oct. 1996.

KISHIHARA, Y.; FURUSYO, N.; KASHIWAGI, K.; MITSUTAKE, A.; KASHIWAGI, S.; HAYASHI, J. Human T lymphotropic virus type 1 influences hepatitis C virus clearance. *J Infect Dis.*, [S.I.], v. 184, n. 9, p. 1114-1119, Nov. 2001.

KOTWAL, G.J.; RUSTIGI, V.K.; BAROUDY, B.M. Detection of hepatitis C virus-specific antigens in semen from non-A, non-B hepatitis patients. *Dig Dis Sci.*, [S.I.], v. 37, n. 5, p. 641-644, May. 1992.

MAGALHÃES, G.A.P. *Contribuição ao estudo da co-infecção HTLV-HCV: análise epidemiológica*. 2006. 142 f. Tese (Doutorado em Medicina Tropical). Instituto Oswaldo Cruz - FIOCRUZ, Rio de Janeiro, 2006.

MANIEZ-MONTREUIL, M. HTLV-I and HTLV-II virus. *Ann Biol Clin.*, Paris, v. 56, n. 5, p. 563-570, Sep-Oct. 1998.

MANI, K.S.; MANI, A.J.; MONTGOMERY, R.D. A spastic paraplegic syndrome in South India. *J Neurol Sci.*, [S.I.], v. 9, n. 1, p. 179-199, Jul-Aug. 1969.

MEMON, M.I.; MEMON, M.A. Hepatitis C: an epidemiological review. *J Viral Hepat.*, [S.I.], v. 9, n. 2, p. 84-100, Mar. 2002.

MILAGRES, F.A.P. *Coinfecção pelos vírus da hepatite C (VHC) e vírus linfotrópicos de células humanas dos tipos 1 (HTLV-1) ou 2 (HTLV-2) em ambulatório de referência de São Paulo: avaliação epidemiológica, clínica, laboratorial e histológica.* 2006. 142 f. Dissertação (Mestrado em Ciências). Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2006.

MISSIHA, S.B.; OSTROWSKI, M.; HEATHCOTE, E.J. Disease progression in chronic hepatitis C: modifiable and nonmodifiable factors. *Gastroenterology*, [S.I.], v. 134, n. 6, p. 1699-1714, May. 2008.

NICOT, C. Current views in HTLV-I associated adult T-cell leukemia/lymphoma. *Am J Hematol.*, [S.I.], v. 78, n. 3, p. 232-239, Mar. 2005.

NIH (NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH). *Consensus Development Statement Management of Hepatitis C. Revised draft.*, p. 1-19, Mar. 1997.

OKAYAMA, A.; MARUYAMA, T.; TACHIBANA, N.; HAYASHI, K.; KITAMURA, T.; MUELLER, N.; TSUBOUCHI, H. Increased prevalence of HTLV-I infection in patients with hepatocellular carcinoma associated with hepatitis C virus. *Jpn J Cancer Res.*, [S.I.], v. 86, n. 1, p. 1-4, Jan. 1995.

OLIVEIRA, S.R.; AVELINO, M.M. Soroprevalência do vírus linfotrófico - T humano tipo I entre gestantes em Goiânia, GO, Brasil. *Rev Bras Ginecol Obstet.*, [S.I.], v. 28, n. 8, p. 467-472, Aug. 2006.

OSAME, M.; JANSSEN, R.; KUBOTA, H.; NISHITANI, H.; IGATA, A.; NAGATAKI, S.; MORI, M.; GOTO, I.; SHIMABUKURO, H.; KHABBAZ, R.; et al. Nationwide survey of HTLV-I-associated myelopathy in Japan: association with blood transfusion. *Ann Neurol.*, [S.I.], v. 28, n. 1, p. 50-56, Jul. 1990.

PARFIENIUK, A.; JAROSZEWICZ, J.; FLISIAK, R. Specifically targeted antiviral therapy for hepatitis C virus. *World J Gastroenterol.*, [S.I.], v. 13, n. 43, p. 5673-5681, Nov. 2007.

POIESZ, B.J.; RUSCETTI, F.W.; GAZDART, A.F.; BUNNT, P.A.; MINNAT, J.T.; GALLO, R.C. Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured Lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci USA.*, [S.I.], v. 77, n. 12, p. 7415-7419, Dec. 1980.

POYNARD, T.; RATZIU, V.; CHARLOTTE, F.; GOODMAN, Z.; MCHUTCHINSON, J.; ALBRECHT, J. Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol.*, [S.I.], v. 34, n. 5, p. 730-739, May. 2001.

SAGARA, Y.; INOUE, Y.; TSUJIMURA, M.; KOJIMA, E.; SHIRAKI, H.; KASHIWAGI, S. Novel biomarker of HTLV-1-associated disease: specific appearance of antibody recognizing the receptor-binding site on HTLV-1 envelope protein. *Cancer Sci.*, [S.I.], v. 95, n. 10, p. 835-839, Oct. 2004.

SARRAZIN, C.; GARTNER, B.C.; SIZMANN, D.; BABIEL, R.; MIHM, U.; HOFMANN, W.P.; WAGNER, M.V.; ZEUZEM, S. Comparison of conventional PCR with real-time PCR and branched DNA-based assays for hepatitis C virus RNA quantification and clinical significance for genotypes 1 to 5. *J Clin Microbiol.*, [S.I.], v. 44, n. 3, p. 729-737, Mar. 2006.

SEIKI, M.; HATTORI, S.; HIRAYAMA, Y.; YOSHIDA, M. Human adult T-cell leukemia virus: complete nucleotide sequence of the provirus genome integrated in leukemia cell DNA. *Proc Natl Acad Sci USA.*, [S.I.], v. 80, n. 12, p. 3618-3622, Jun. 1983.

SHIMOYAMA, M. Diagnostic criteria and classification of clinical subtypes of adult T-cell leukaemia-lymphoma. A report from the Lymphoma Study Group (1984-87). *Br J Haematol.*, [S.I.], v. 79, n. 3, p. 428-437, Nov. 1991.

SIMMONDS, P.; HOMES, E.C.; CHA, T.A.; CHAN, S.-W; MCOMISH, F.; IRVINE, B.; BEALL, E.; YAP, P.L.; KOLBERG, J.; URDEA, M.S. Classification of hepatitis C virus into six major genotypes and a series of subtypes by phylogenetic analysis of the NS-5 region. *J Gen Virol.*, [S.I.], v. 74, n. Pt 11, p. 2391-2399, Nov. 1993.

SODEYAMA, T.; KIYOSAWA, K.; URUSHIHARA, A.; MATSUMOTO, A.; TANAKA, E.; FURUTA, S.; AKAHANE, Y. Detection of hepatitis C virus markers and hepatitis C virus genomic-RNA after needlestick accidents. *Arch Intern Med.*, [S.I.], v. 153, n. 13, p. 1565-1572, Jul. 1993.

STUVER, S.O.; OKAYAMA, A.; TACHIBANA, N.; TSUBOUCHI, H.; MUELLER, N.E.; TABOR, E. HCV infection and liver cancer mortality in a Japanese population with HTLV-I. *Int J Cancer.*, [S.I.], v. 67, n. 1, p. 35-37, Jul. 1996.

TAKATSUKI, K.; UCHIYAMA, T.; SAGAWA, K.; YODOI, J. Adult T cell leukemia in Japan. In: SENO, S.; TAKAKU, F.; IRINO, S. (Eds.). *Topics in Hematology*. Amsterdam: Excerpta Medica, 1977. p. 73-77.

TAKATSUKI, K. Adult T-cell leukemia. *Int Med.*, [S.I.], v. 34, n. 10, p. 947-952, Oct. 1995.

TAKATSUKI, K. Discovery of adult T-cell leukemia. *Retrovirology*, [S.I.], v. 2, p. 16, Mar. 2005.

TAKEOKA, H.; FURUSYO, N.; TOYODA, K.; MURATA, M.; SAGARA, Y.; KASHIWAGI, S.; HAYASHI, J. Antibody to the human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) envelope protein Gp46 in patients co-infected with HCV and HTLV-1. *Am J Trop Hyg.*, [S.I.], v. 77, n. 1, p. 192-196, Jul. 2007.

TAMEGÃO-LOPES, B.P.; REZENDE, P.R.; MARADEI-PEREIRA, L.M.C.; LEMOS, J.A.R. Carga proviral do HTLV-1 e HTLV-2: um método simples através da PCR quantitativa em tempo real. *Rev Soc Bras Med Trop.*, [S.I.], v. 39, n. 6, p. 548-552, Nov-Dez. 2006.

TILLMANN, H.L.; MANNS, M.P. Mode of hepatitis C virus infection, epidemiology, and chronicity rate in the general population and risk groups. *Dig Dis.*, [S.I.], v. 41, n. 12 Suppl, p. 27S-40S, Dec. 1996.

TIMM, J.; ROGGENDORF, M. Sequence diversity of hepatitis C virus: Implications for immune control and therapy. *World J Gastroenterol.*, [S.I.], v. 13, n. 36, p. 4808-4817, Sept. 2007.

TOBLER, L.H.; BUSCH, M.P. History of posttransfusion hepatitis. *Clin Chem.*, [S.I.], v. 43, p. 8 Pt 2, p. 1487-1493, Aug. 1997.

URDEA, M. S.; WUESTEHUBE, L.J.; LAURENSEN, P.M.; WILBER, J.C. Hepatitis C - diagnosis and monitoring. *Clin Chem.*, [S.I.], v. 43, p. 8 Pt 2, p. 1507-1511, Aug. 1997.

VERDONCK, K.; GONZÁLEZ, E.; DOOREN, S.V.; VANDAMME, A.M.; VANHAM, G.; GOTUZZO, E. Human T-lymphotropic virus 1: recent knowledge about an ancient infection. *Lancet Infect Dis.*, [S.I.], v. 7, n. 4, p. 266-281, Apr. 2007.

VRIELINK, H.; REESINK, H.W. HTLV-I/II prevalence in different geographic locations. *Transf Med Rev.*, [S.I.], v. 18, n. 1, p. 46-57, Jan. 2004.

WILEY, T.E.; MCCARTHY, M.; BREIDI, L.; LAYDEN, T.J. Impact of alcohol on the histological and clinical progression of hepatitis C infection. *Hepatology*, [S.l.], v. 28, n. 3, p. 805-809, Sept. 1998.

YOSHIDA, M.; MIYOSHI, I.; HINUMA, Y. Isolation and characterization of retrovirus from cell lines of human adult T-cell leukemia and its implication in the disease. *Proc Natl Acad Sci USA.*, [S.l.], v. 79, n. 6, p. 2031-2035, Mar. 1982.

WHO (World Health Organization). Hepatites C. Disponível em:
<http://www.who.int/vaccine_research/diseases/viral_cancers/en/index2.html>.
Acesso em: jan. 2009.

APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

Título do Estudo - Análise Clínica e Laboratorial da Co-Infecção pelos Vírus da Hepatite C (HCV) e Vírus Linfotrópico de Células T Humanas (HTLV) no Serviço de Hepatologia do Hospital Universitário Gaffree e Guinle (HUGG)

Investigadora - Alessandra Mendonça de Almeida Maciel
Rua Mariz e Barros, 775 – Tijuca – Rio de Janeiro – RJ
Tel: (21) 2264-3235 / (21) 3872-4702

Você está sendo convidado a participar deste estudo porque se enquadra em uma das seguintes situações:

- 1) Alguns exames de sangue que realizou sugeriram infecção ao mesmo tempo (co-infecção) pelos vírus da hepatite C e HTLV.
- 2) Alguns exames de sangue que realizou sugeriram infecção isolada pelo vírus da hepatite C.

Os sintomas e a forma de evolução destas duas doenças separadamente são bem conhecidos, mas existem poucas informações sobre a co-infecção entre elas.

Leia atentamente este termo de consentimento, e se tiver alguma dúvida pergunte ao seu médico ou à sua equipe. Se após total entendimento deste documento você aceitar participar deste estudo, você deverá assiná-lo e datá-lo, e uma cópia lhe será entregue.

Objetivo do Estudo

O objetivo deste estudo é avaliar os sintomas clínicos e exames laboratoriais de pessoas que estão co-infectadas pelo HCV e HTLV, e compará-los aos de pessoas infectadas isoladamente pelo HCV. Desta forma, esperamos contribuir para aumentar os conhecimentos a respeito desta co-infecção.

Procedimentos do Estudo

Serão formados dois grupos de pacientes neste estudo:

Grupo 1 – Pacientes co-infectados pelo HCV e HTLV

Grupo 2 – Pacientes infectados apenas pelo HCV

Após leitura do termo de consentimento, se você concordar em participar deste estudo serão realizados os seguintes procedimentos:

- Assinatura do termo de consentimento por você e pela investigadora ou assistente;
- Aplicação de questionário pela investigadora ou assistente;
- Realização de exame físico básico pela investigadora ou assistente;
- Coleta de sangue no HUGG – Deverá ser coletada por punção de veia uma amostra de sangue com 10ml de sangue, que correspondem a aproximadamente quatro colheres de chá, para realização de exames laboratoriais exclusivamente destinados a este estudo. A partir desta amostra serão realizados testes (exames de sangue) para confirmação de infecção pelo HTLV e exames rotineiros realizados em pessoas portadoras de hepatite.

Métodos Alternativos

O seu acompanhamento no serviço de hepatologia do HUGG será o mesmo caso você participe ou não deste estudo. A coleta de sangue para o estudo coincidirá com a coleta de sangue para exames rotineiros, não estando prevista punção venosa adicional. Na ocorrência de algum eventual problema com o sangue coletado (quantidade insuficiente, hemólise, coagulação, testes com resultado indeterminado, etc...) poderá ser solicitada coleta adicional realizada da mesma forma que a primeira. Estas punções venosas para exames laboratoriais, que são parte de seu tratamento regular, podem resultar em dor no local da punção ou manchas rochas transitórias chamadas equimoses.

Benefícios

Você poderá não se beneficiar diretamente deste estudo. As informações obtidas nele poderão, no futuro, beneficiar outros pacientes, já que maiores conhecimentos serão obtidos a respeito da co-infecção entre o HCV e o HTLV.

Acompanhamento, Assistência e Responsáveis

Durante o estudo, você será atendido no serviço de Hepatologia do HUGG pela Dra. Alessandra Maciel ou seus assistentes. As consultas médicas serão agendadas e realizadas de 2a. a 6a. feira no período da manhã.

Caráter Confidencial dos Registros Médicos

Além da equipe de saúde que cuidará de você, seus registros médicos poderão ser consultados pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HUGG e equipe de pesquisadores envolvidos. Informações de seu registro médico poderão ser utilizadas para propósitos educativos ou de publicação, mas ainda assim seu nome não será revelado.

Tratamento Médico em Caso de Danos

Tratamento e acompanhamento médico de todo e qualquer dano decorrente do desenvolvimento deste estudo ficará a cargo do HUGG, independente de sua permanência neste estudo.

Custos e Ressarcimento

A sua participação neste estudo não lhe custará nada. Você não receberá qualquer forma de compensação monetária ao participar deste estudo.

Participação Voluntária / Desistência do Estudo

Sua participação neste estudo é completamente voluntária. Você pode decidir não participar ou interromper sua participação neste estudo a qualquer momento. Isso não influenciará a disponibilidade ou qualidade dos tratamentos médicos que você esteja recebendo ou que receberá no futuro nesta instituição. Caso decida interromper sua participação no estudo, você deverá comunicar a equipe assistente imediatamente.

O médico assistente, o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) e as autoridades reguladoras podem encerrar o estudo a qualquer momento com ou sem a sua autorização.

Garantia de Esclarecimentos

A qualquer momento você poderá fazer perguntas relacionadas ao estudo. Neste caso, por favor, ligue para Dra. Alessandra Maciel no telefone (21) 2264-3240 ou (21) 3872-4702. O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP/HUGG) também estará disponível através do telefone: (21) 2264-5177.

DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO E ASSINATURA

Li as informações acima e entendi o propósito deste estudo, assim como os benefícios e riscos potenciais da participação no mesmo. Tive a oportunidade de fazer perguntas e todas foram respondidas.

Eu, por intermédio deste documento, dou livremente meu consentimento para participar no estudo Análise Clínica e Laboratorial da Co-Infecção pelos Vírus da Hepatite C (HCV) e Vírus Linfotrópico de Células T Humanas (HTLV) no Serviço de Hepatologia do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (HUGG).

Eu autorizo a utilização de meus registros médicos (prontuário) pelo médico investigador, sua equipe, autoridades reguladoras e pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HUGG.

Entendo que não receberei compensação monetária por minha participação neste estudo.

Eu recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido.

Nome do Paciente – Letra de Forma

Assinatura do Paciente

____/____/____
Data

Assinatura da investigadora ou assistente

____/____/____
Data

APÊNDICE B - Modelo do questionário epidemiológico**IDENTIFICAÇÃO**

Infecção - () HCV () HTLV-1

Registro no HUGG

Nome _____

Abreviatura do Nome _____

Número de inclusão _____

Data de nascimento _____

Idade: _____

Sexo - () M () F

Raça - () Branco () Negro () Oriental

Naturalidade _____

Estado civil - () Casado/Amasiado () Solteiro () Divorciado () Viúvo

Endereço _____

Telefones _____

EPIDEMIOLOGIA

- Ano de diagnóstico / Tempo estimado de doença

1. HCV - _____ / _____

2. HTLV - _____ / _____

- Hemotransfusão

() Não () Sim Ano _____

- Uso de drogas ilícitas injetáveis

() Não () Sim Ano de início _____

- Comportamento sexual

1) Número de parceiros (as) sexuais até o momento:

() Menos de 10 () Mais de 10

2) História de Doença Sexualmente Transmissível (DST) –

() Não () Sim

3) Homossexualismo - () Não () Sim

4) Parceiro (a) infectado (a) pelo HCV - () Não () Sim

5) Parceiro (a) infectado (a) pelo HTLV - () Não () Sim

- História familiar

6) Parente infectado pelo HCV - () Não () Sim: qual – _____

7) Parente infectado pelo HTLV - () Não () Sim: qual – _____

- Tatuagem

() Não () Sim - Ano (s) de aquisição _____

- Acupuntura

() Não () Sim - Período do tratamento _____

- Cirurgia prévia

() Não () Sim Ano _____

APÊNDICE C - Roteiro de exame físico

- Peso _____
- Altura _____
- Índice de massa corporal _____
- Pressão Arterial _____

- História Patológica Progressiva:
 - 1) () Diabetes mellitus
 - 2) () HAS
 - 3) () Dislipidemia
 - 4) () Outros: _____

- Mucosas:
 - 1) () Coradas
 - 2) () Hipocoradas

- Aparelho Cardiovascular:
 - 1) () Normal
 - 2) () Anormal _____

- Aparelho Respiratório:
 - 1) () Normal
 - 2) () Anormal _____

- Exame Neurológico:

1) () Normal

2) () Anormal:

a. () Paresia

b. () Parestesia

c. () Outros _____

- Aparelho Digestório:

1) () Normal

2) () Alterado:

a. () Icterícia

b. () Eritema palmar

c. () Telangiectasias

d. () Ginecomastia

e. () Ascite

f. () Edema de membros inferiores

g. () Hepatomegalia

h. () Esplenomegalia

i. () Circulação colateral abdominal

j. () Encefalopatia

k. () Dor abdominal

l. () Náusea e/ou vômitos

m. () Astenia

n. () Artralgia

o. () Epistaxe / gengivorragia / hematoma

Biópsia Hepática / Data -

	Atividade	Fibrose
Metavir		
Ishak		

Observações -

Endoscopia Digestiva Alta / Data -**USG Abdominal / Data -**

ANEXO A - Carta de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do HUGG

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO GAFFRÉE E GUINLE
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

MEMO CEP/HUGG / N° 034 / 2008

Rio de Janeiro, 21 de fevereiro de 2008

À

Ilm^a Sr^a Alessandra Mendonça de Almeida Maciel

Pesquisadora responsável

Conforme decisão do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, em reunião realizada em 21 de fevereiro de 2008, o projeto "*Análise clínica e laboratorial da co-infecção ente o vírus da Hepatite C (HCV) e o vírus Linfotrópico de células T humanas do Tipo 1 (HTLV-1) no Serviço de Hepatologia do HUGG*", de número 05/2008 - CEP/HUGG, foi analisado e **APROVADO**, de acordo com a Resolução CNS n° 196/96.

Informamos que, de acordo com a Resolução CNS n° 196/96, cabe ao pesquisador apresentar ao CEP/HUGG os **relatórios parciais (semestrais) e final** do projeto aprovado.

Atenciosamente,

Prof. Dr. Pedro Eder Portari Filho
Coordenador do CEP/HUGG

ANEXO B - Carta de Aprovação da Emenda nº 1

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO GAFFRÉE E GUINLE
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

MEMO CEP-HUGG / Nº 002 / 2009

Rio de Janeiro, 15 de janeiro de 2009.

À

Ilma. Dra. Alessandra Mendonça de Almeida Maciel
Pesquisadora Responsável

Conforme decisão do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, em reunião realizada no dia 15 de janeiro de 2009, a **EMENDA Nº 1, de 04 de dezembro de 2008**, referente ao Projeto "Análise clínica e laboratorial da co-infecção ente o vírus da Hepatite C (HCV) e o vírus Linfotrópico de células T humanas do Tipo 1 (HTLV-1) no Serviço de Hepatologia do HUGG" registrado no CEP-HUGG sob o nº 05/2008, foi analisada de acordo com as normas presentes na Resolução CNS nº 196/96, tendo sido considerada APROVADA.

Informamos que, de acordo com a Resolução CNS nº 196/96, cabe ao pesquisador apresentar ao CEP/HUGG os **relatórios parciais (semestrais) e final** do projeto aprovado.

Atenciosamente,

Prof. Dr. Pedro Eder Portari Filho
Coordenador do CEP/HUGG