

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
FACULDADE DE MEDICINA**

**ÉRICA FURTADO AZEVEDO
GISELE DE SIQUEIRA ROSA**

**CO-INFECÇÃO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA E VÍRUS DA
HEPATITE C (HIV/HCV): avaliação da carga viral do vírus da hepatite C**

**Belém
2009**

**ÉRICA FURTADO AZEVEDO
GISELE DE SIQUEIRA ROSA**

**CO-INFECÇÃO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA E VÍRUS DA
HEPATITE C (HIV/HCV): avaliação da carga viral do vírus da hepatite C**

**Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado para obtenção do
grau em Medicina pela
Universidade Federal do Pará.**

Orientador: Prof. Ivanete do Socorro Abraçado Amaral

**Belém
2009**

**ÉRICA FURTADO AZEVEDO
GISELE DE SIQUEIRA ROSA**

**CO-INFECÇÃO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA E VÍRUS DA
HEPATITE C (HIV/HCV): avaliação da carga viral do vírus da hepatite C**

**Trabalho de Conclusão de Curso apresentado para obtenção do
grau em Medicina pela Universidade Federal do Pará.**

Banca examinadora:

Orientador

Nome / Instituição

Nome / Instituição

Aprovado em: ___ / ___ / ___

Conceito: _____

RESUMO

Estima-se que existam no mundo mais de 170 milhões de pessoas infectadas pelo vírus da hepatite C, 40 milhões pelo HIV e cerca de 10 milhões de indivíduos co-infectados, sendo que as taxas de prevalência de infecção pelo HCV são maiores na população HIV positivo. Aproximadamente 30% dos pacientes HIV positivos são também HCV positivos. A co-infecção HIV/HCV é marcada pelo impacto do HIV no curso natural da infecção pelo HCV e vice-versa. O HIV determina uma progressão mais rápida da doença hepática em indivíduos infectados pelo HCV, aumentando o risco de cirrose, assim como também a maiores taxas de viremia pelo HCV. O HCV tem importante papel no manejo das drogas usadas no tratamento da infecção pelo HIV, aumentando o risco de toxicidade hepática causada por essas drogas. Este trabalho tem como objetivo avaliar a carga viral do vírus da hepatite C em uma população de pacientes co-infectados pelo HCV e HIV, possibilitando avaliação prognóstica de resposta terapêutica da hepatite C. Fizeram parte deste estudo 45 pacientes portadores da co-infecção HIV-1/HCV e 100 pacientes mono-infectados com HCV, atendidos no programa de hepatopatias do ambulatório do Fígado do hospital da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará (FSCMPA), no período de abril de 2007 a abril de 2008. Os níveis encontrados da carga viral do HCV-RNA no grupo de co-infectados foram de $6,03 \log_{10}$ UI/mL (ep=0,10), sendo estes valores maiores do que nos mono-infectados $5,69 \log_{10}$ UI/MI (ep=0,05). Não foi encontrada correlação entre o estágio de fibrose e a carga viral do HCV em ambos os grupos.

Palavras-chave: coinfeção, HIV, hepatite C, carga viral.

ABSTRACT

It is estimated that worldwide there are over 170 million people infected by hepatitis C virus, 40 million HIV and about 10 million people co-infected where the prevalence of HCV infection are greater in population HIV infected. Approximately 30% of HIV positive patients are also HCV positive. Co-infection HIV/HCV is characterized by the impact of HIV on the natural course of HCV infection and vice versa. HIV causes a more rapid progression of liver disease in individuals infected with HCV, increasing the risk of cirrhosis, as well as the higher rates of viremia by HCV. The HCV has an important role in the management of HIV infection, increasing the risk of liver toxicity caused by antiretroviral drugs. The object of this study is evaluating the viral load of hepatitis C virus (HCV-RNA) in a population of co-infected with HCV and HIV giving the opportunity for early diagnosis, allowing appropriate therapy for hepatitis C in time, thus, preventing progression to liver disease and hepatocellular carcinoma at terminal stage. The patients in this study were 45 co-infected HIV-1/HCV and 100 patients with hepatitis C attended at the program of liver disease of the HFSCMPA, from April 2007 to April 2008. The levels of viral load found HCV-RNA in co-infected group was 6.03 log₁₀ IU / mL (ep = 0.10), which are higher values than in monoinfected 5.69 log₁₀ IU / mL (ep=0,05). No correlation was found between the stage of fibrosis and HCV viral load in both groups.

Key-words: co-infection, HIV, hepatitis C, viral load.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	10
1.1 OBJETIVOS.....	11
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	13
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	35
3.1 TIPO DE ESTUDO.....	35
3.2 AMOSTRA.....	35
3.3 COLETA DE DADOS.....	39
3.4 ANÁLISE DOS DADOS	39
4. RESULTADOS.....	40
5. DISCUSSÃO.....	47
6. CONCLUSÃO.....	50
REFERÊNCIAS	51
APÊNDICES.....	63
ANEXOS.....	67

1. INTRODUÇÃO

Com a introdução da terapia antirretroviral altamente potente (HAART-*highly active antiretroviral therapy*), em 1996, ocorreram alterações importantes na história natural da infecção pelo *Vírus da imunodeficiência humana-1* (HIV-1), levando a redução da mortalidade e da incidência de infecções oportunistas e prolongando assim o tempo de vida dos portadores do vírus, como também possibilitando a visibilidade de co-infecções com o *Vírus da hepatite C*, configurando-se como um dos mais importantes problemas de saúde pública mundial (GONZALES, TALAL, 2003).

Segundo POLES e DIETERICH, metade de todos os pacientes infectados pelo HIV são co-infectados com o HBV ou com o HCV, gerando impacto na qualidade de vida, na sobrevivência e nos custos com tais pacientes (TOVO *et al*, 2006).

Há semelhanças entre os dois vírus, quanto a virologia, o HIV é um *lentivirus* da família dos retrovírus, e o HCV é um *flavivirus* hepatotrópico, ambos são vírus de RNA. A maioria de suas infecções progride para cronicidade subclínica, caracterizada por períodos longos de latência assintomática (GONZALES, TALAL, 2003).

Na infecção pelo HIV durante o período de replicação viral, ocorre declínio do número de linfócitos T CD4⁺, tornando o organismo suscetível a doenças oportunistas.

A infecção pelo HCV é aproximadamente 10 vezes mais infectante que o HIV, provocando persistente replicação viral, levando a inflamação e fibrose hepática com suas repercussões clínicas (GONZALES, TALAL, 2003).

Estudos evidenciam que a progressão da doença hepática causada pelo HCV é mais severa e evolui mais rapidamente na população co-infectada HIV/HCV se, comparada a infecção isolada do HCV. Isto se explica devido à elevada viremia e citotoxicidade do HCV, resultando em processo de fibrose acelerado, riscos maiores de cirrose, aumento de morbidade e mortalidade provocada por doença hepática terminal, desenvolvimento de carcinoma hepatocelular mais precoce e incidência aumentada da toxicidade hepática relacionada ao uso de antirretrovirais (VALLET- PICHARD, A., 2006).

Em pacientes com hepatite C crônica os níveis do HCV RNA permanecem estáveis por muito tempo, no entanto há poucas informações, e algumas são contraditórias, sobre o comportamento e estabilização dos níveis da carga viral do HCV em pacientes co-infectados com HIV (THOMAS D, 2001).

Portanto, nosso estudo objetiva avaliar a carga viral do vírus da hepatite C (HCV-RNA) em uma população de pacientes co-infectados pelo HCV e HIV, possibilitando avaliação prognóstica de resposta terapêutica da hepatite C.

1.1. OBJETIVO GERAL

Avaliar a carga viral do vírus da Hepatite C (HCV-RNA) em pacientes co-infectados pelo vírus HCV e HIV atendidos no ambulatório do Grupo do Fígado do hospital da FSCMPA e comparar esse achado com a carga viral de pacientes mono-infectados com o HCV.

1.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Descrever os aspectos demográficos dos grupos em estudo;
2. Avaliar a associação entre carga viral do HCV e grau de fibrose hepática (F) de acordo com a classificação METAVIR, nos pacientes submetidos à biópsia hepática nos grupos estudados

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. HIV

2.1.1. ASPECTOS VIROLÓGICOS DO HIV

O *Vírus da imunodeficiência humana* (HIV) é um retrovírus pertencente à família *Lentiviridae* que apresenta como característica um genoma de RNA contido dentro de um capsídeo e um envelope lipídico, o qual necessita para multiplicar-se de uma enzima denominada transcriptase reversa, responsável pela transcrição do RNA viral para uma cópia DNA, permitindo assim a integração ao genoma do hospedeiro (CHINEM, SHEARER, 2002).

O *Vírus da imunodeficiência humana* (HIV) apresenta um formato esférico de 10^{-4} milímetros de diâmetro e é composto por dois envelopes principais de glicoproteínas derivados de um precursor comum (gp160). O menor (gp41) está inserido na membrana celular e o maior (gp120), é extracelular. Dois nucleocapsídeos, capas protéicas internas que apresentam, em sua maior porção, as proteínas P24 e P18, protegem duas fitas idênticas de RNA e três enzimas fundamentais: transcriptase reversa, integrase e protease. Cada fita contém uma cópia dos nove genes do vírus (JANEWAY & TRAVERS, 1996).

A interação do gp120 com o marcador CD4 promove a ligação do HIV com o co-receptor. Esse evento ativa gp41 que intervém na fusão do envelope viral com a membrana celular (SHERMAN, GREENE, 2002). A atuação do vírus no hospedeiro leva à deterioração gradual das funções do sistema imune, nitidamente sobre os linfócitos T auxiliares cuja membrana externa apresenta a proteína CD4, que é o maior receptor para o HIV-1 e HIV-2. A ativação de uma célula T auxiliar infectada com o vírus HIV interfere no processo de defesa imunológica no

sentido de que estas células deixam de executar o papel de ativação das células T CD8+ e das células B. Além disso, o processo de expansão clonal acaba por promover a morte da célula e a reprodução do vírus (SIERRA et al, 2005).

As proteínas CCR5 e CXCR4 (quimiocinas) são os principais co-receptores do HIV-1. Os vírus que utilizam o CCR5 (vírus R5) são geralmente isolados na fase assintomática da doença, infectam preferencialmente macrófagos, não formam sincícios e têm uma taxa de replicação lenta. Enquanto que, os vírus que usam o co-receptor CXCR4 (vírus X4) são isolados numa fase mais avançada da doença, infectam preferencialmente linfócitos, formam sincícios e têm uma taxa de replicação rápida. (NADLER, MONTERO, 2007).

O HIV, para que ocorra sua internalização nas células utiliza como receptor a molécula CD4 que está presente na superfície de linfócitos T auxiliares, macrófagos, células de Langerhans e em células dendríticas. Após a entrada e a fusão com as células-alvo, viabilizadas pela glicoproteína gp41, os vírus migram em 2 dias através de canalículos linfáticos para os linfonodos regionais, a replicação viral tem início e os vírus são liberados na corrente sanguínea entre 1 a 2 semanas depois da exposição, determinando a fase primária de infecção (GONZALES, TALAL, 2003).

A infecção primária ou aguda caracteriza-se por manifestações clínicas relacionadas a replicação viral ou a ativação do sistema imune frente a internalização do HIV no organismo, ocorrendo 2 a 4 semanas após a infecção expressando sintomas inespecíficos como: febre, linfadenopatia, cefaléia, mialgia, artralgia, anorexia, náusea, vômito, diarreia e exantema maculopapular eritematoso. O curso é autolimitante e rápido, durando em média 30 dias. Os exames laboratoriais demonstram uma diminuição na contagem de linfócitos T CD4+, que geralmente é transitória, e alto nível de viremia do HIV (BARTLETT, 2002).

A soroconversão do paciente só ocorre cerca de 3 meses após a infecção, antes desse período os testes sorológicos para a detecção de anticorpos anti-HIV não conseguem detectar o paciente infectado pelo vírus em decorrência da pequena quantidade de anticorpos produzida. Este período de "janela imunológica", geralmente não dura mais do que 6 meses, apesar de alguns relatos de casos de soroconversão ocorrendo após 3 anos da infecção inicial (MONTERO, 2007).

Após a resolução da infecção primária e a soroconversão o paciente entra na fase assintomática, a qual pode durar de vários meses a alguns anos. Esta fase apresenta alta replicação viral com destruição diária de 10^9 linfócitos T CD4+. Transcorrido o primeiro ano, a taxa de linfócitos T CD4+ decai em média de 30 a 90 céls/mm³ por ano (GONZALES, TALAL, 2003).

À medida que a infecção progride podem ocorrer sintomas constitucionais como febre baixa, sudorese noturna, fadiga, diarreia crônica e infecções bacterianas. Com a contagem absoluta de linfócitos T CD4+ em uma faixa de 200 céls/mm³ surgem algumas doenças oportunistas, como a candidíase oral, a qual é considerada marcador clínico precoce de imunodepressão (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2007).

Quando o paciente apresenta contagem de linfócitos T CD4+ abaixo de 200 céls/mm³, ou doenças oportunistas listadas na categoria C do sistema de classificação da infecção pelo HIV do Centers for Disease Control & Prevention (CDC) de 1992, o paciente desenvolve definitivamente a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida, sendo que são decorridos em média 10 anos desde a infecção até essa fase (OLIVEIRA, 2002).

EPIDEMIOLOGIA:

Em uma escala global, no ano de 2007, estima-se que há cerca de 33 milhões de pessoas infectadas com o *Vírus da imunodeficiência humana* (HIV), sendo que o número anual de novas infecções sofreu um declínio de 3 milhões para 2,7 milhões. A porcentagem de mulheres infectadas com o HIV permanece estável (50%) há vários anos enquanto que, jovens de 15 a 24 anos representam 45% dos novos casos de infecção pelo HIV no mundo todo. O número de pessoas menores de 15 anos infectadas com o HIV aumentou de 1,6 milhões em 2001 para 2 milhões em 2007. No Brasil estima-se que cerca de 600 mil pessoas, entre 15 e 49 anos de idade, são infectadas com o HIV (UNAIDS, 2008).

A principal forma de transmissão do HIV no mundo todo é a sexual, sendo que a transmissão heterossexual por meio de relações sem o uso de preservativo é considerada, pela OMS, como a mais freqüente do ponto de vista global. Como fatores que aumentam o risco de transmissão do HIV numa relação heterossexual consideram-se a alta viremia, a imunodeficiência avançada, relação anal receptiva, relação sexual durante a menstruação e presença de outras doenças sexualmente transmissíveis (DST), principalmente as ulcerativas (ADIMORA et al, 1994).

A porcentagem de homens que fazem sexo com homens (HSH) no mundo todo consiste em aproximadamente 5 a 10%, sendo estes não pertencentes a uma classe uniforme ou a uma isolada minoria e sim a todas as classes sociais. Na América Latina representam 50 a 90 % de todos os casos de infecção pelo HIV (UNAIDS, 2008).

A transmissão através de transfusão de sangue e derivados tem decrescido nos países industrializados e naqueles que adotaram medidas de controle da qualidade do sangue utilizado, como é o caso do Brasil. E a transmissão sanguínea associada ao uso de drogas injetáveis, onde

ocorre o compartilhamento de agulhas e seringas, revela-se um meio muito eficaz e crescente de transmissão do HIV (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2007).

Segundo estudos, a taxa de transmissão vertical (TV) do HIV, sem qualquer intervenção de profilaxia, situa-se em torno de 25,5% das gestações de mulheres soropositivas. Cerca de 35% da transmissão vertical ocorre durante a gestação, 65% acontece no peri-parto e há um risco acrescido de transmissão por meio da amamentação entre 7% e 22% por exposição (INFECTOLOGIA HOJE, 2006).

Outra forma de transmissão é a ocupacional, que acomete profissionais da área da saúde quando estes sofrem ferimentos com instrumentos perfuro-cortantes contaminados com sangue de pacientes portadores do HIV. O risco médio de contrair o HIV após esse tipo de exposição é estimado em aproximadamente 0,3%. Formas alternativas de transmissão têm sido estudadas como picadas de insetos, fômites, aerossóis, porém os dados encontrados não oferecem suporte à possibilidade de infecção por HIV (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002).

2.2. HEPATITE C

2.2.1. ASPECTOS VIROLÓGICOS DO HCV:

O Vírus da Hepatite C (HCV) é membro da família *Flaviviridae*, apresenta um envoltório lipídico (envelope), um centro (core) no qual localiza-se o genoma RNA de cadeia simples, com aproximadamente 9600 nucleotídeos, cujas características o colocam tanto no gênero *Flavivirus* como no *Pestivirus* (SIMMONDS, 1999). Há autores que sugerem classificá-lo num gênero separado o *Hepacivirus* (SCHULZE, 2003), este vírus tem 55-65 nm de diâmetro e seu genoma

possui as extremidades 5' e 3', que são regiões altamente conservadas e não codificadoras (5'URT e 3' URT) (Z.T.Qi et al., 2003).

No genoma há uma seqüência chamada de única fase de leitura aberta (ORF), tradutora de uma poliproteína com 3100 aminoácidos e entre a qual está a extremidade 5'URT e a 3'URT (FRANCESCO, 1999).

A extremidade 5'URT possui 340 bases longas, tem uma região estrutural de entrada no sítio interno do ribossomo (IRES), que codifica poliproteínas das áreas estruturais e não estruturais e a 3'URT, apesar de ser uma região não codificadora, apresenta elementos genéticos necessários para a replicação viral (WIESCH, 2003).

O genoma do HCV sofre tradução gerando a poliproteína precursora, a qual sofre co-tradução e pós-tradução na célula infectada, originando pelo menos 10 proteínas (Fig. 1) como as estruturais: core (C) componente do nucleocapsídeo, 2 proteínas do envelope (E1 e E2) e a peptídeo hidrofóbica (p7). E as proteínas não estruturais NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A e NS5B, responsáveis pelo ciclo biológico do vírus (WIESCH, PAWLOTSK, 2004).

A proteína C é uma proteína básica que tem a função de unir o RNA e polimerizar (FRANCESCO, 1999), pode especificamente inibir a apoptose e interagir com receptor da linfotóxina β , Fator de Necrose Tumoral (TNF), fato que supõe uma função moduladora. Além de possuir potencial oncogênico sozinho ou em associação com H-ras ou c-myc na cultura celular e em modelos animais (SCHULZE, 2003).

As glicoproteínas E1 e E2 são os principais elementos antigênicos superficiais do HCV, principalmente E2, cujas regiões hipervariáveis (HVR1 e HVR2) podem sofrer mutações no

curso da infecção e provocar indução de anticorpos neutralizantes, através de um ou mais epítomos que se ligam a proteína CD81, expressa na superfície de linfócitos e hepatócitos permitindo a seleção e o escape do vírus a imunidade (FRANCESCO,1999).

Estudos mostram que a proteína não-estrutural NS3 livre ou ligada ao NS4A desenvolvem a inibição específica e a NS5A tem capacidade de inibir a ação antiviral do IFN (PAWLOTSKY, 2004).

Segundo análise filogenética, foram identificados em várias regiões do mundo 6 genótipos do HCV e mais de 50 subtipos, devidos a heterogeneidade genética resultante da mutabilidade das regiões NS2, E1 e em maior destaque E2, por suas regiões hipervariáveis (SIMMONDS, 1999).

A classificação dos genótipos por Simmond é a mais utilizada, nela os tipos são numerados de 1 a 6 e os subtipos identificados por letras, de acordo com a ordem de descoberta do genótipo (1a, 1b, 2a, 2b, 3, 4, 5, 6) (SIMMONDS, 1999).

Os genótipos estão distribuídos pelo mundo todo e o genótipo 1 é o mais prevalente no mundo inteiro (Mc Omish et al, 1994). No Brasil o genótipo 1 é o predominante (72%), seguido de 3 (25,3%), 2 (2%) e o 4 (0,7%) (OLIVEIRA, et al, 1999).

2.2.2. RESPOSTA IMUNE DO HCV:

RESPOSTA IMUNE INATA:

A defesa inicial contra agentes virais é realizada através da imunidade inata, com liberação do Interferon (IFN) tipo I e das células Natural Killer (NK) pela ativação celular. As células infectadas reconhecem o genoma viral do HCV e respondem com secreção de IFN-I α e β (ABBAS, 2006).

Diversas enzimas com atividades antivirais são produzidas pelo IFN, a PKR (Proteína Kinase), a 2',5'-oligoadenilato sintetase (2-5OAS) e a proteína Mx. Além de promover ativação de macrófagos e células NK para destruir e inibir a replicação viral nas células infectadas, e a expressão de proteínas do Complexo Maior de Histocompatibilidade (MHC) que facilitam o reconhecimento de antígenos pelo sistema imune (SCHULZET, 2003).

Pesquisas demonstraram que o HCV para entrar na célula-alvo une a glicoproteína E2 de seu envelope com a molécula de superfície CD81, presente nos hepatócitos e linfócitos (FERRARI et al, 1999). Esta união pode inibir as funções das células NK como a produção de IFN- γ (PAWLOTSKY, 2004).

Ao se ligar ao receptor de INF (IFNR), presente na superfície da célula parasitada, o IFN ativa a Janus kinase (JAK), induzindo a fosforilação das proteínas do citoplasma chamadas Sinal Transdutor de Ativação da Transcrição 1 e 2 (STATs). Que se dirigem ao núcleo da célula formando o fator de estimulação de genes 3 (IRF-3), o qual se liga ao promotor de RNA (ISRE) levando a produção de RNAm e de genes responsáveis pela produção de proteínas de resposta antiviral e do Complexo Maior de Histocompatibilidade (ALCAMI, KOSZINOWSKI, 2000).

Estudos sugerem que alguns indivíduos têm alterações genéticas nas STATs e/ou na JAK, impedindo a formação das proteínas antivirais. A variabilidade das proteínas virais do HCV têm inibido os efeitos antivirais do IFN- α *in vitro*, através da neutralização de efetores como o IRF-3, e a PKR, facilitando a progressão para cronicidade da infecção (PAWLOTSKY, 2004).

Autores referem que a apresentação de antígenos pelo Complexo Maior de Histocompatibilidade tipo II de células infectadas pelo VHC possa estar defeituosa, provocado por proteínas virais que inibem a apresentação do antígeno através da imunorregulação negativa induzida pelo INF (ALCAMI, KOSZINOWSKI, 2000).

Estudos realizados em biópsias hepáticas de chimpanzés infectados experimentalmente mostraram que o IFN- α induzido durante a fase aguda da infecção não inibe eficientemente a replicação viral do HCV (PAWLOTSKY, 2004). Células dendríticas obtidas de pacientes com hepatite C crônica evidenciaram um prejuízo na capacidade de ativar as células NK em resposta ao estímulo do IFN- α , fato que pode afetar a resposta deste IFN na fase aguda da infecção (SCHULZET, PAWLOTSKY, 2004).

RESPOSTA IMUNE HUMORAL:

Geralmente entre 7 a 31 semanas após a infecção pelo HCV, elevados títulos de anticorpos anti-HCV contra os variados epítomos virais são detectados, porém com ação insuficiente. A neutralização dos anticorpos está relacionada ao HVR1, região com 27 aminoácidos e localizado na porção N-terminal da glicoproteína E2 do envelope, presente na superfície do vírus. A produção de anticorpos pelo LB estimula as mutações das proteínas do envelope, resultando no escape aos anticorpos neutralizantes e, facilitando a cronicidade da doença (Z.T.Qi et al., 2003).

RESPOSTA CELULAR:

Dentre os mecanismos de lesão hepática, a imunidade celular mediada por linfócitos T (LT) é o principal deles. Segundo teorias em estudo, as células NK, LT e mononucleares

infiltram o parênquima hepático causando destruição dos hepatócitos por apoptose levando a necrose e uma reação imunomediada que estimula a síntese de colágeno pelos fibroblastos e formação de fibrose na hepatite crônica ativa (ALCAMI, KOSZINOWSKI, 2000).

A resposta mediada pelos LT no sangue periférico difere da ocorrida no fígado. A análise de folículos linfóides de pacientes com hepatite C crônica apresenta LB ativados, células dendríticas (APCs), LT CD4+ e LTCD8+ ativados (FERRARI et al, 1999).

As células dendríticas têm várias funções como apresentação de antígeno e produção de citocinas que ativam os LT. Pesquisas evidenciam que epítomos do HCV alteram a função de apresentação do antígeno aos LTCD4+. Estes ativados são essenciais para uma resposta imune duradoura e liberam citocinas que contribuem para o dano tecidual hepático (PAWLOTSKY, 2004).

A resposta celular mediada pelos LTCD8+, restrita ao MHC tipo I, tem como alvo eliminar a infecção viral, no entanto, a deficiência em sua ação leva a cronificação da doença (ALCAMI, KOSZINOWSKI, 2000).

Alguns estudos mostram que a ação no tecido hepático das células Th1 estão potencializadas na infecção crônica pelo HCV enquanto que as Th2 estão inibidas pelo aumento do IFN- γ , IL2 e diminuição de IL10 (GRANT, BARRET, 2002).

2.2.3. MECANISMO DE FIBROSE HEPÁTICA

Fibrose é a deposição de componentes da matriz extracelular no parênquima hepático, devido ao mecanismo de fibrogênese e síntese de componentes da matriz extracelular. O que caracteriza a fibrogênese é o aumento de colágeno, fibronectina, laminina, e proteoglicanos nas estruturas mesenquimais e fibras septais (GRANT, BARRET, 2002).

Os corpos apoptóticos resultantes da apoptose de hepatócitos são fagocitados por células estreladas que estimulam a expressão de TGF e colágeno, levando a fibrose hepática . Pesquisas sugerem que a severidade da lesão está relacionada com a expressão local de citocinas Th1 (PAWLOTSKY, 2004).

As lesões hepáticas são provocadas por resposta imune local, amplificadas pelo acúmulo específico de células T.O infiltrado inflamatório é composto, em sua maioria de células TCD4+ no espaço periportal, células TCD8+ nas regiões periportal e lobular (FERRARI et al, 1999).

A progressão da fibrose está relacionada diretamente com a inflamação crônica hepática, associada a destruição crônica dos hepatócitos e produção local de citocinas, que está representado principalmente pela infiltração linfocítica portal (característica de hepatite crônica), focal, necrose e lesão degenerativa lobular, com evolução para cirrose quando há formação de nódulos fibróticos (PAWLOTSKY, 2004).

2.3. CARGA VIRAL DO HCV

A mensuração dos níveis de RNA do vírus da hepatite C (HCV-RNA) tornou-se parte fundamental e de grande importância no manejo de pacientes com infecção crônica pelo HCV, uma vez que a presença do HCV-RNA no soro ou plasma é importante para provar infecção ativa pelo HCV; o seu isolamento para definição do genótipo se faz necessário para escolha e

prognóstico do tratamento e a medida da carga viral é utilizada para avaliação virológica dos pacientes que irão receber tratamento com antiretrovirais (DESOMBERE, 2005). Recomenda-se sua detecção em pacientes anti-HCV negativos infectados pelo HIV, com testes de função hepática anormais ou com suspeita clínica de doença do fígado (THIO CL, 2000).

Pode-se utilizar dois tipos de testes virológicos para diagnóstico e seguimento clínico (pré-tratamento) dos doentes infectados pelo HCV: os testes sorológicos e de biologia molecular. Os testes sorológicos ELISA III (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay III) baseiam-se na detecção de anticorpos dirigidos contra antígenos virais, estruturais e não-estruturais, presentes no plasma do indivíduo infectado e os de biologia molecular (HCV RNA), que fazem pesquisa do RNA viral no plasma por meio de métodos laboratoriais qualitativos e quantitativos (FORNS, 2006).

Através de testes sorológicos ou de seqüência genômica, pode-se determinar o genótipo do HCV, cuja importância recai na sua influência sobre a terapêutica e resposta ao tratamento. Pacientes genótipo 1 apresentam nível de carga viral baixo ($< 800,000$ IU/ml), tendo elevada probabilidade de resposta sorológica sustentada se comparado aos pacientes com carga viral elevada ($> 800,000$ UI /ml) (FRIED, 2002). Sabe-se que os genótipos 1 e 4 tem pior prognóstico, devido maior resistência, com tratamento por 48 semanas e os genótipos 2 e 3 com melhor prognóstico, por 24 semanas (SIGMON, 2001).

Os métodos qualitativos são o RT-PCR (Reverse Transcriptas Polymerase Chain Reaction), TMA (Transcription Mediated Amplification) e outros, utilizados como “padrão ouro” para confirmação da infecção pelo HCV. Eles informam a presença ou não do RNA viral e têm grande sensibilidade para detecção dos mesmos, 50 UI/ml (pelo Cobas Amplicor HCV v 2.0, Roche) e 5-10 UI/ml (Versant HCV-RNA Qualitative Assay, Bayer) Em geral a avaliação qualitativa para detectar o HCV-RNA são mais sensíveis do que a avaliação quantitativa (FORNS, 2006).

Em contrapartida, o método quantitativo (ou carga viral) determina o volume de vírus específicos presentes no organismo, num determinado volume de sangue (normalmente 1 mililitro = 1 centímetro cúbico). Isso significa que o volume de material genético de hepatite C encontrado no sangue, corresponde à quantidade de vírus da Hepatite C fornecido através de números, ou seja, a quantidade de genomas virais, com sensibilidade para 50 a 100 cópias/mL (AUGUSTO e LOBATO, 2003).

Há poucas situações em que a detecção qualitativa do HCV-RNA é mandatória, são elas monitorização da atividade da hepatite C aguda, onde o clareamento do vírus ocorre em 20-40% dos indivíduos (HOOFNAGLE, 2002), que pode estar indetectável durante a fase aguda da infecção. Em casos de anti-HCV positivo onde há suspeita de mais de uma causa de doença no fígado, sendo útil para confirmar replicação viral ativa e para monitorar resposta ao tratamento antiviral, pois sua negatização é indicativa de resposta virológica sustentada (FORNS, 2006).

Estudos mostram que em pessoas co-infectadas com HIV e HCV, há elevação dos níveis de HCV RNA (carga viral) comparado ao dos mono-infectados, o que sugere maior replicação viral, maior carga viral e dano hepatocelular (GONZALEZ, TALAL, 2003). Tal fato pode associar-se à diminuição dos linfócitos T CD4+ e aumento da carga viral do HIV (FISHBEIN, 2006). Apesar de vários mecanismos contribuírem para elevação da carga viral do HCV no sangue, a maioria dos estudos epidemiológicos sugere que, a progressão acelerada doença hepática é provocada pela redução dos linfócitos CD4+.

Dieterich (1999) constatou que a infecção pelo HIV parece elevar a virulência do HCV, acelerando a sua progressão para cirrose em indivíduos co-infectados. Entretanto, Sterling *et al* (2003) não encontraram diferenças significativas quanto aos aspectos clínicos, laboratoriais (ALT/AST) e histopatológicos entre pacientes co-infectados por HIV/HCV e mono-infectados pelo HCV.

Estudos evidenciam que a progressão da doença hepática causada pelo HCV é mais severa e evolui mais rapidamente na população co-infectada HIV/HCV se, comparada a infecção isolada do HCV. Isto se explica devido à elevada carga viral e citotoxicidade do HCV, resultando em processo de fibrose acelerado, riscos maiores de cirrose, aumento de morbidade e mortalidade provocada por doença hepática terminal, desenvolvimento de carcinoma hepatocelular mais precoce e incidência aumentada da toxicidade hepática relacionada ao uso de antirretrovirais (VALLET- PICHARD, 2006).

Segundo Heller e Seeff (2005) pode existir uma forte associação entre o nível da carga viral do HCV e a falência do fígado ao observar que abaixando a carga viral do HCV parece diminuir o avanço do dano ao fígado na população em estudo, mesmo nos casos em que o vírus não é totalmente eliminado.

Entretanto Varaldo (2006) acredita ser desnecessária a realização de testes de carga viral em pacientes com hepatite C que não se encontram em tratamento, sendo um fator muito importante na hepatite B ou no HIV, onde nestas doenças a carga viral mostra a gravidade da doença, mas não se pode utilizar o mesmo critério em relação à hepatite C. Para ele não é a carga viral e sim o sistema imune do organismo o responsável por induzir, ou não, a progressão da doença.

Fishbein (2006) em seu estudo observou uma associação entre os níveis elevados de HCV RNA e genótipo 1 do HCV, ocorrendo o mesmo na co-infecção com o HIV 1.

2.4. CO-INFECÇÃO

Estudos mostram que apesar da transformação provocada pelo uso da TARV no curso da progressão da doença pelo HIV, a doença no fígado provocada pelo HCV é ainda uma significativa causa de morbimortalidade neste grupo (GREUB, et al, 2000).

Estima-se que existam no mundo mais de 170 milhões de pessoas infectadas pelo vírus da hepatite C, 40 milhões pelo HIV e cerca de 10 milhões de indivíduos co-infectados, sendo que as taxas de prevalência de infecção pelo HCV são maiores na população HIV positivo. Aproximadamente 30% dos pacientes HIV positivos são também HCV positivos (ROCKSTROH, 2006). No Ocidente este número é mais preocupante, a cada quatro portadores do HIV, um está co-infectado com o HCV e em grupos de risco específico como usuários de drogas injetáveis este risco eleva-se em 50% à 90% (KLENERMAN, KIM, 2007).

O HCV é mais difícil de ser transmitido por contato sexual, mesmo estando presente em secreções genitais e sêmen, já que não existem evidências que sustentem a hipótese de uma elevada transmissão de HCV entre indivíduos com infecção pelo HIV (KLENERMAN, KIM, 2007). No entanto tem relativa facilidade de ser transmitido por infecção percutânea, como evidencia o estudo realizado por Monteiro et al (2004), demonstrando que dos 16% de pacientes co-infectados 83% deles eram usuários de drogas injetáveis.

Os fatores estudados que contribuem para acelerar a progressão da doença no fígado em portadores de hepatite C incluem co-infecção com HIV (EYSTER, 1994; MARTINEZ-SIERRA, 2003), idade, uso de álcool (POYNARD, 2003) e sexo masculino (POYNARD; FRIEMAN, 2003). É importante ressaltar que os pacientes co-infectados têm características inerentes como: estado imune deficiente, elevação da carga viral do HCV, distribuição particular dos genótipos, baixa resposta a terapia antiviral (FORNS, 2006).

Ambos os vírus são transmitidos verticalmente, de mãe para filho ou por exposição ao sangue contaminado, entretanto o vírus da hepatite C é 10 vezes mais infeccioso, com maior risco de transmissão em acidente de punção do que o HIV, esta transmissão ocorre de 15 a 30 casos de HCV em cada 1000 acidentados, comparado com 3 para cada 1000 de HIV (antes do uso da TARV), logo é mais facilmente adquirido por usuários de drogas (THOMAS D, 1998; TOVO, 2006).

O HCV tem maior capacidade de sobrevivência que o HIV no meio-ambiente, tornando-se assim mais fácil e rápida a aquisição do HCV por via parenteral. Em contrapartida, o HIV tem na via sexual o principal meio de transmissão. A aquisição sexual deste vírus está associada, negativamente, à co-infecção com o HCV (ROSENTHAL, 2000).

O tempo de infecção pelo HCV para atingir o estágio de cirrose está estimado em 6.9 anos em pacientes co-infectados HIV/HCV, e em mono-infectados pelo HCV é de 23.2 anos. Assim como o tempo de diagnóstico até evolução para carcinoma hepatocelular é estimado em 17.8 anos em indivíduos co-infectados e 28.1 anos em pacientes HCV isolados (VALLET-PICHARD, 2006; GREUB, 2000).

2.4.1 HISTÓRIA NATURAL E PROGRESSÃO DA CO-INFECÇÃO

O HIV e o HCV apresentam algumas similaridades, a de pertencerem a família dos retrovírus, são vírus de RNA que apresentam um capsídeo e um envoltório lipídico e com produção elevada de níveis de replicação viral (GONZALES, TALAL, 2003). E manifestam importante diferença quanto ao tipo de células afetadas, o HCV pode replicar em monócitos e linfócitos (SHERLOK, 1998), contudo seu maior sítio de infecção são os hepatócitos e o HIV infecta os linfócitos T CD4+ (BARRET, GRANT, 2002).

A co-infecção HIV/HCV é marcada pelo impacto do HIV no curso natural da infecção pelo VHC e vice-versa. O HIV determina uma progressão mais rápida da doença hepática em indivíduos infectados pelo VHC, aumentando o risco de cirrose, assim como também a maiores taxas de viremia pelo VHC. O VHC tem importante papel no manejo da infecção pelo HIV, aumentando o risco de toxicidade hepática causada pelas drogas antirretrovirais (SILVA, BARONE, 2006).

A infecção pelo HCV é controlada pelos linfócitos citotóxicos (CTL), os quais eliminam os hepatócitos infectados, e pelas citocinas produzidas pelas células T, inibindo diretamente a replicação viral. Como a resposta imune contra a infecção viral ocorre através das células CD4-T helper tipo 1(Th1) produzindo citocinas que ativam a resposta dos CTL, e as CD4-T helper tipo 2 (Th2) induzindo a produção de anticorpos contra o HCV (ABBAS, 2006). Estudos sugerem que devido as células CD4, em pacientes co-infectados com HIV, estarem com função e número diminuídos, a pobre resposta das células CD4-Th1 pode relacionar-se à cronicidade e a progressão da doença hepática pelo HCV (PRICE, et al, 2001).

A resposta defeituosa das células CD4- Th1 pode alterar a indução das CLT dificultando a eliminação do HCV, explicando o elevado HCV-RNA em co-infectados pelo HIV (BERGER, et al, 2001). No entanto, a resposta imune celular envolvida na progressão da doença hepática na infecção crônica pelo HVC não tem papel bem conhecido (GASTROENTROLOGY, 2007).

Embora a entrada viral tenha diferentes trilhas, ambos os vírus podem ser alvos da mesma via obrigatória de células, por compartilhar a superfície de moléculas como DC-SIGN e DC-SIGN-R, e o envelope protéico de qualquer um dos dois vírus cooperativamente induzem apoptose dos hepatócitos (MUNSHIN, 2003). Além disso, a infecção pelo HIV facilita a infecção de células extra-hepáticas (LASKUS, 2004).

IMPACTO DO HCV SOBRE O HIV

Os efeitos da infecção do HCV na história natural da doença pelo HIV ainda são controversos. A maioria dos estudos não evidencia alterações significativas e demonstram que a progressão da imunossupressão é idêntica em pacientes co-infectados ou não (GREUB, 2000; NOVILLO, 2005). Outros observaram que a presença ou ausência do HCV em pacientes com HIV não influenciou a progressão clínica e imunológica da doença ou a sobrevida, como também a resposta aos antirretrovirais.

Soriano e cols.(2001) demonstraram, em um estudo de coorte com mais de 4000 pacientes HIV positivo, que a infecção pelo HCV está associada a um risco de óbito 50% maior depois de dois anos e meio, visto que o HCV acelera a progressão da doença pelo HIV e pode retardar a reconstituição imunológica dos indivíduos infectados pelo HIV após o uso da HAART. Portanto, de acordo com o *United States Public Health Service* (USPHS) e a *Infectious Diseases Society of America* (IDSA), a hepatite C é considerada uma doença oportunista nas pessoas infectadas pelo HIV. Isso devido à sua incidência aumentada nessa população de pacientes e também pelo seu curso natural acelerado na co-infecção.

O HCV tem importante papel no manejo da infecção pelo HIV, aumentando o risco de toxicidade hepática causada pelas drogas antirretrovirais (SILVA, BARONE, 2006).

Estudos sobre a progressão da infecção pelo HIV em pacientes com HCV têm apresentado resultados contraditórios, como o de coorte suíço que demonstrou a aceleração da progressão da doença pelo HIV em pacientes co-infectados com HCV. Este estudo prospectivo demonstrou que o HCV pode prejudicar a reconstituição imune dos pacientes após a TARV, pois portadores do HCV obtiveram menor aumento na contagem de células CD4 após um ano do início da Terapia antiretroviral (GREUB, 2001).

Através de um coorte longitudinal, foi demonstrado que a presença da infecção pelo HCV acelerou a progressão imunológica e clínica em estágios precoces da infecção pelo HIV em usuários de drogas injetáveis e homens que fazem sexo com homens (PIRHOT, 2000).

O HCV pode ser considerado como um potencial causador de redução na proliferação de linfócitos CD4 nos pacientes co-infectados, uma vez que infecta várias populações celulares como as células CD34 da medula óssea, monócitos e macrófagos, células CD4 e CD8 e linfócitos B (NOVILLO, 2005).

2.4.2 IMPACTO DO HIV NO HCV

A presença do HIV parece acelerar a história natural da infecção pelo HCV em termos de progressão para cirrose hepática, carcinoma hepatocelular e falência do fígado (GREUB, 2000). Segundo um estudo de coorte em um grupo de pacientes co-infectados evidenciou-se elevação da progressão da fibrose no fígado, bem como sua evolução para cirrose quando comparado com um grupo de monoinfectados pelo HCV (SHERMAN, 2003).

Em estudo recente foi observado nos indivíduos co-infectados HIV/HCV que, os níveis de necroinflamação do HIV-RNA e a idade de aquisição da infecção pelo HCV foram independentemente correlacionados com a progressão da fibrose, fato que não ocorreu com o uso de álcool ou contagem de células CD4+ (ROCKSTROH, 2006).

A co-infecção com HIV tem efeito significativo sobre cada estágio de progressão da doença pelo HCV. O declínio na imunidade celular aliada à progressão da infecção pelo HIV pode provocar aumento na persistência viral do HCV (THOMAS et al, 2005). Aumento na replicação do HCV, com elevação dos títulos da carga viral cerca de 0,5 a 1 log em média, do que

em indivíduos monoinfectados (CRIBIER; 1995, KLENERMAN, KIM, 2007), e conseqüentemente, a lesão aos hepatócitos mesmo existindo pouca correlação entre a HCV-RNA e grau de lesão hepática (FISHBEIN, et al, 2006).

O HIV provoca alteração na resposta imune provocando redução das células T específicas para o HCV, levando a um aumento da sua carga viral. Esta elevação pode ser responsável pela progressão da doença induzindo inflamação e fibrose (PETROVIC, KLENNERMAN, KIM, 2007). No entanto, estudos mostram que a carga viral não tem influência na patologia da doença em monoinfectados pelo HCV (BERGER, 2001).

Pesquisadores levantam a hipótese de que a extrema elevação da carga viral do HCV em co-infectados por longos períodos pode ter efeito direto no fígado, ou indireto em combinação com outros mecanismos ainda em estudo (HISADA, 2005).

A redução na contagem de linfócitos T CD4⁺ ou linfocitopenia têm elevado o risco de insuficiência hepática em co-infectados. Este resultado sugere que o HIV ou por estar associado com a imunodeficiência pode acelerar a evolução para falência hepática, ou talvez por provocar aumento na replicação do HCV (EYSTER, 1994).

O HIV pode ter efeito citopático direto sobre os hepatócitos, em contraste com o dano no fígado provocado pelo HCV, o qual é considerado primariamente um processo pela imunidade imediata (ROCKSTROH, 2006).

O HIV acelera a progressão histológica da infecção pelo HCV, levando a cirrose e insuficiência hepática em um curto período de tempo em alguns pacientes (ROCKSTROH, 2006; GREUB, 2000). Estudos demonstraram que a evolução para fibrose hepática é mais rápida em indivíduos portadores do HIV que apresentam imunodeficiência avançada com contagem de

linfócitos CD4+ menores que 200/mm³ (SALMON D, 2005; GONZALEZ, TALAL, 2003). Indivíduos co-infectados que evoluem para cirrose podem desenvolver câncer de fígado em menor tempo do que os monoinfectados pelo HCV (GARCIA, SAMANIEGO, 2001).

2.4.3. IMPACTO DO HIV SOBRE OS NÍVEIS DO HCV-RNA

Estudos sugerem que a replicação viral do HCV é aumentada pela infecção com HIV, devido a imunossupressão induzida pelo HIV ou pela interação entre os dois vírus (THOMAS, 1996; EYSTER, 1994).

Em alguns estudos foi observado efeito da infecção pelo HIV sobre os níveis do HCV-RNA, independente da contagem de células CD4+ (EYSTER, 1994; CRIBIER, 1996). Ocorrendo significativo aumento nos níveis do HCV-RNA em grupos com contagem intermediária (500-900 cel/ μ l) e alto (900-1300 cel/ μ l) de linfócitos CD4+, sugerindo que a infecção pelo HIV atinge diretamente a replicação do HCV (BELD, 1998).

Beld (1998) em seu estudo observou-se que a infecção pelo HIV por si, eleva os níveis de replicação do HCV em indivíduos imunocompetentes e não o tempo de duração da infecção pelo HCV (FISHBEIN, 2006). Acredita-se que isto ocorra pelo HIV ou suas proteínas elevarem a replicação do HCV quando a carga viral do HIV atinge certo limiar.

Houve estudos cujos resultados mostraram que se a carga viral do HIV for indetectável ou controlado é prognóstico para baixo nível de HCV RNA (FISHBEIN, 2006), no entanto o aumento na replicação do HIV não leva ao aumento na replicação do HCV, sugerindo que quando um limiar é atingido, a replicação do HCV independe da replicação do HIV (BELD, 1998).

Acredita-se que o HIV pode influenciar a replicação do HCV de duas maneiras: por ação direta do HIV na replicação do HCV (BELD, 1998); ou pelo mesmo provocar redução na imunidade específica do HCV por deterioração de forma geral na resposta imune (FORNS, 2006).

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1. CASUÍSTICA:

3.1.1. TIPO DE ESTUDO:

Estudo tipo caso controle de pacientes atendidos pelo Grupo do Fígado do hospital da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará, no período de abril de 2007 a abril 2008.

3.1.2. TIPO DE AMOSTRA:

Pacientes HIV e anti-HCV positivos, encaminhados de serviços de referência para HIV (Grupo de Co-infectados) e de pacientes atendidos pelo Grupo do Fígado do hospital da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará com anti-HCV positivo e HIV negativo (Grupo Controle).

3.1.3. POPULAÇÃO DE ESTUDO

Fizeram parte deste estudo todos os pacientes portadores da co-infecção HIV-1/HCV (Grupo de Co-infectados) atendidos no Grupo do Fígado do ambulatório do HFSCMPA, entre abril de 2007 a abril de 2008. Estes procederam de unidades de referência para HIV-1 (Casa Dia e URE-DIPE), encaminhados para o grupo do fígado do HFSCMPA de forma espontânea. O Grupo Controle foi constituído por pacientes com diagnóstico de hepatite C, atendidos no ambulatório do hospital da FSCMPA neste mesmo período.

3.1.4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO:

3.1.4.1 - CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Grupo controle- Pacientes com idade maior ou igual a 15 anos, de ambos os sexos, portadores do HIV, confirmado sorologicamente (ELISA + Imunofluorescência indireta ou Western Blot), com anti-HCV positivo pelo teste ELISA e confirmado pelo RT-PCR.

Grupo de co-infectados- Pacientes com idade maior ou igual a 15 anos, de ambos os sexos, com sorologia negativa para o HIV e com anti-HCV positivo pelo teste ELISA e confirmado pelo RT-PCR.

3.1.4.2 - CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Pacientes menores de 15 anos, positivos para o HBsAg e não concordância em participar da pesquisa ou em assinar o termo de consentimento livre e esclarecido, evasão ou impossibilidade no seguimento.

3.2. MÉTODOS

3.2.1. PROCEDIMENTOS LABORATORIAIS

Foram realizados exames hematológicos, testes bioquímicos de função hepática, exames de biologia molecular e exame histopatológico (biópsia hepática quando indicada).

3.2.2.1. EXAMES HEMATOLÓGICOS E TESTES BIOQUÍMICOS HEPÁTICOS

Foram realizados os seguintes exames: dosagem sérica de aminotransferases, todos realizados no laboratório do HFSCMPA por auto-analisador.

3.2.2.2. EXAMES PARA O HIV: DETERMINAÇÃO DA CARGA VIRAL E NÍVEL DE LINFÓCITOS TCD4+

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

A determinação de carga viral plasmática do HIV seguiu a metodologia padrão da Rede Nacional de Carga Viral do Ministério da Saúde, que obedece a tecnologia de amplificação termoestável do RNA viral (Nuclisens/Nasba, Organon Teknica, Holanda), sendo considerado limite mínimo de detecção 50 cópias /ml.

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

3.2.2.3. BIÓPSIA HEPÁTICA

O procedimento de biópsia hepática foi realizado no HFSCMPA por profissionais do programa de hepatopatias crônicas deste hospital. O exame foi realizado nos pacientes que

assinaram o termo de consentimento aceitando tal procedimento e que apresentavam níveis de plaquetas acima de $100.000/\text{mm}^3$, atividade de protrombina (AP) acima de 60% e sem sinais clínicos de descompensação hepática. A biópsia hepática foi realizada utilizando agulha de *Trucut*, dirigida com o auxílio de ultra-sonografia. O material colhido foi fixado em formol a 10%, não tamponado e encaminhado ao Serviço de Anatomia Patológica da UFPA, seguindo a rotina daquele Serviço para tecido hepático. Os espécimes foram incluídos em blocos de parafina, em cortes histológicos de $5\text{m}\mu$ de espessura e submetidos às colorações de Hematoxilina-Eosina (HE), Cromotrope Azul de Anilina (CAB), Reticulina de Gomori, Orceína de Shikata e Perls. Os pacientes que no momento da avaliação já tinham exame histopatológico, tiveram os espécimes reavaliados pelo mesmo profissional do Serviço de Patologia. A avaliação histopatológica para o diagnóstico das hepatites crônicas com avaliação da atividade necro-inflamatória e estadiamento de fibrose foi feito segundo a classificação METAVIR. A classificação METAVIR avalia a atividade periportal e parenquimatosa e o estadiamento de fibrose, com graduação padronizada (Quadro1). Para este estudo o estadiamento de fibrose hepática, foi estratificado por categoria, sendo leve ou ausente quando apresentavam F0 ou F1, fibrose moderada para F2 e fibrose severa para F3 e F4 (MARTIN-CARBONERO *et al*, 2004).

3.2.2.4. EXAMES SOROLÓGICOS E MOLECULARES PARA O DIAGNÓSTICO DO HCV.

Marcadores sorológicos para hepatites virais (HBsAg, anti-HCV), exames de biologia molecular (genotipagem do HCV e carga viral do HCV) foram realizados no laboratório de Sorologia e Biologia Molecular da Seção de Hepatologia do Instituto Evandro Chagas.

3.2.3. ASPECTOS ÉTICOS

O presente trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) do hospital da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará no dia 29 de março de 2007 seguindo as normas do Conselho Nacional de Saúde que trata de pesquisa envolvendo seres humanos (Anexo).

3.2.4. TERMO DE CONSENTIMENTO

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

3.3. COLETA DE DADOS

Foram utilizadas fichas clínico-laboratoriais para coleta de informações contendo as seguintes variáveis: sexo, idade, procedência, exames laboratoriais (Apêndice B).

3.4. ANÁLISE DOS DADOS

A análise, organização e tabulação dos dados da pesquisa foram feitos com auxílio do programa EPI INFO (versão 6.2), programa BioEstat 5.0 e o programa Excel 2007. Para avaliação da correlação entre carga viral e grau de fibrose foi usado o teste exato de Fisher quando apropriado e foi realizado o Teste de Mann Whitney para avaliação da comparação da carga viral. O nível de significância utilizado foi de $p < 0.05$. Valores de p inferiores a estes foram considerados significantes.

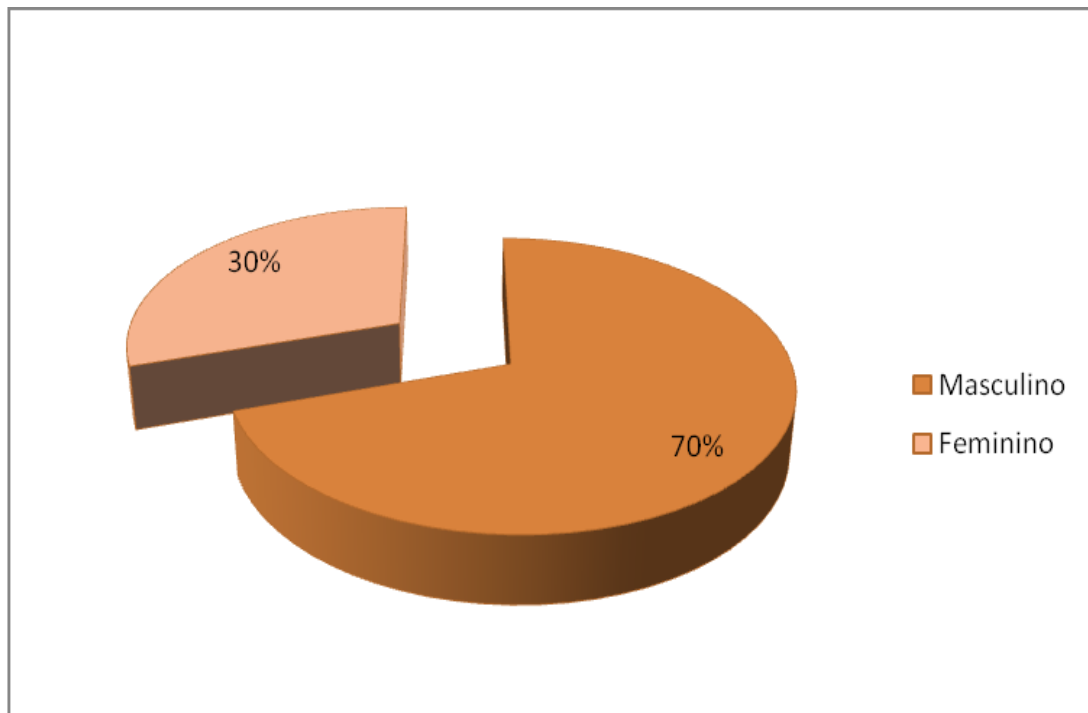
4. RESULTADOS

No período de abril de 2007 a abril de 2008 foram atendidos no programa de hepatopatias do hospital da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará (FSCMPA), 100 pacientes mono infectados com HCV e 45 pacientes co-infectados com HIV e HCV.

4.1. DADOS EPIDEMIOLÓGICOS

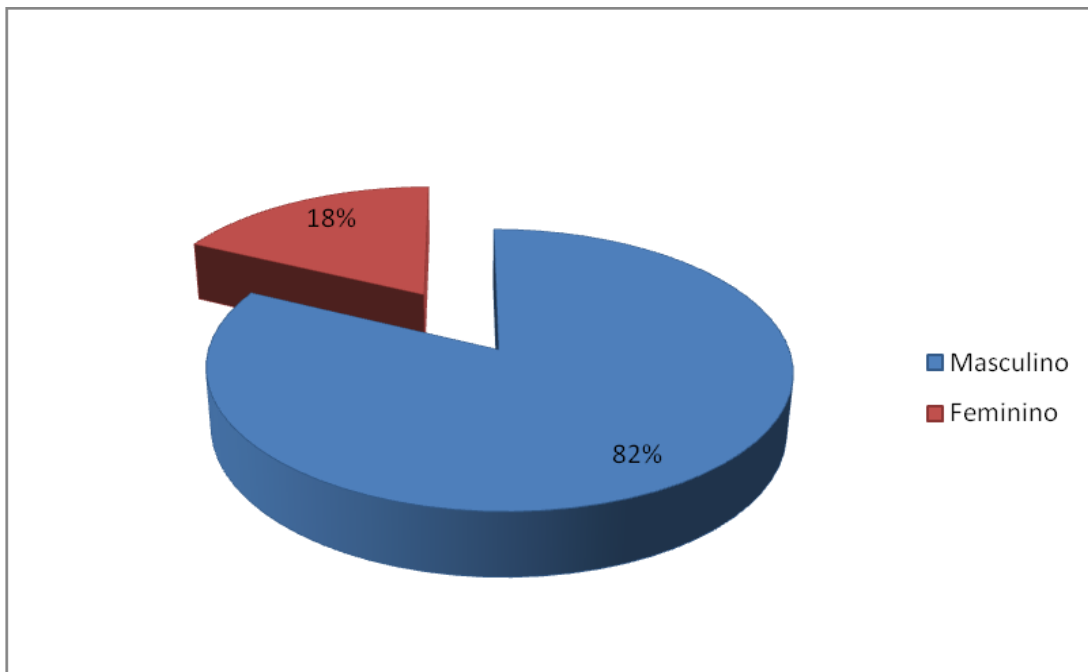
Em relação à idade, a média encontrada dos co-infectados foi de 37,5 anos com desvio de padrão de $\pm 9,9$. No grupo dos mono infectados a média foi de 49,6 anos com desvio de padrão de $\pm 10,1$ (Tabela 1).

No grupo controle os pacientes do sexo masculino foram a maioria com 70% (n=70) dos casos (Figura 1). Nos co-infectados os indivíduos do sexo masculino também foram a maioria com 82,2% (n=37) dos estudados (Figuras 2).



Fonte: Protocolo de pesquisa

Figura 1 – Prevalência do sexo no grupo controle.

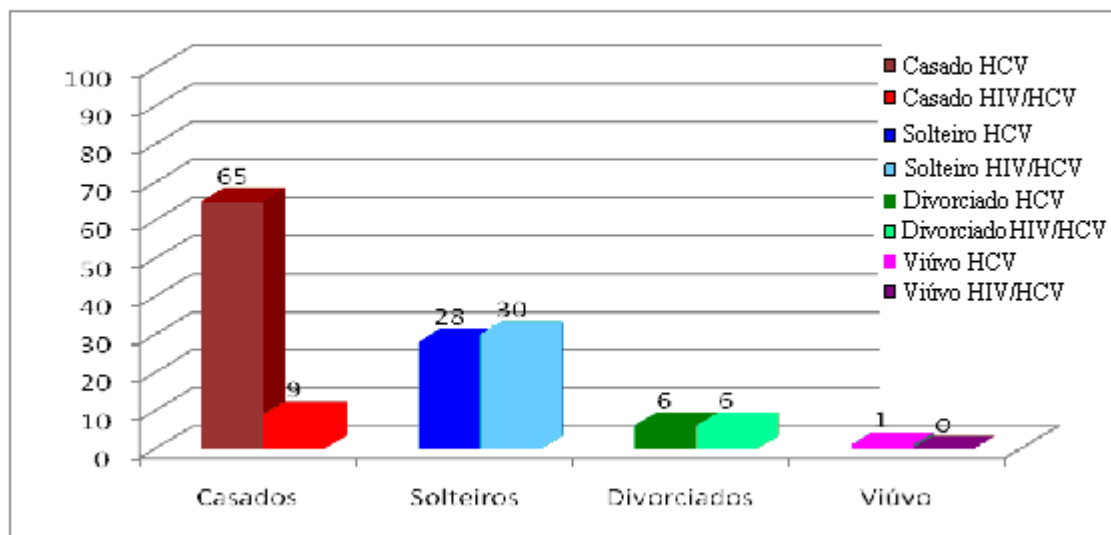


Fonte: Protocolo de pesquisa

Figura 2 - Prevalência do sexo em co-infectados

Em relação à procedência, oitenta e dois (82 %) dos pacientes do grupo controle eram procedentes de Belém. No grupo dos co-infectados procederam de Belém 40 (88,8%) dos pacientes.

Quanto ao estado civil, 65% (n=65) dos pacientes do grupo dos monoinfectados eram casados, 28% (n=28) eram solteiros, 6% eram divorciados e 1% viúvos. Enquanto que 66,7% (n=30) dos pacientes do grupo de co-infectados eram solteiros, 20% (n=09) eram casados e 13,3% (n=06) eram divorciados (Figura 3).



Fonte: Protocolo de pesquisa.

Figura 3– Estado civil no grupo controle e grupo de co-infectados.

4.2. DADOS LABORATORIAIS

4.2.1. GRUPO CONTROLE:

Em relação à carga viral (tabela 1), a mediana encontrada foi de 5.69 \log_{10} UI/mL ($ep=0.05$), com valor mínimo de 3.37 \log_{10} UI/mL e máximo de 7.15 \log_{10} UI/mL, com percentual de 63% (63/100) acima de 5,49 \log_{10} UI/mL.

Todos os 100 pacientes do grupo controle realizaram genotipagem, ou seja, 100%, sendo que, genótipos iguais a 1 totalizaram 78 (78%) e genótipos diferentes de 1, cerca de 22 (22%) indivíduos (Tabela 1).

Dentre os testes bioquímicos hepáticos, estes pacientes apresentaram níveis médios de ALT igual a 121.490 UI/L, e para AST igual a 89.480 UI/L (Tabela 1).

4.2.1.1. GRUPO DE CO-INFECTADOS:

A mediana da carga viral em \log_{10} HCV-RNA UI/mL foi de 6,03 com $ep=0,10$, apresentou valores mínimo de 3,23 e máximo de 6,98. Um percentual de 75% (33/45) apresentou HCV-RNA acima de 6,03 \log_{10} UI/mL.

Foi possível a realização de genotipagem do HCV em todos os pacientes co-infectados (45/100%). Em 62,2% (28/45) dos pacientes observou-se genótipo igual a 1 e 37,8% (17/45) apresentaram genótipo diferente de 1(Tabela 1).

Quanto aos testes bioquímicos hepáticos, a média de ALT encontrada foi de 94.60 UI/L e a média de AST foi de 82.65 UI/L (Tabela 1).

4.2.1.2. Dosagem sérica de linfócitos T CD4+ e carga viral do HIV

Em relação aos resultados diretamente relacionados à infecção pelo HIV, foi encontrado nestes pacientes, média de contagem sérica dos linfócitos T CD4+ de 407,9 células/mm³ (Tabela1).

Com relação a carga viral para o HIV, dos 40 pacientes 27 (67,5 %) apresentaram HIV-RNA indetectável (abaixo de 50) pelo método utilizado no teste e dos 45 pacientes 93,3% (42/45) estão em uso de TARV(Tabela 1).

4.3. CORRELAÇÕES

4.3.1. Correlação entre grau de fibrose hepática e níveis do HCV-RNA em pacientes monoinfectados

Não foi encontrado correlação entre o grau de fibrose e os níveis de HCV-RNA $\geq 6 \log_{10}$ UI/ml ($p=0.8$) pelo Teste exato de Fisher.

4.3.2. Correlação entre grau de fibrose hepática e níveis do HCV-RNA em pacientes co-infectados

Não foi encontrado correlação entre o grau de fibrose e os níveis de HCV-RNA $\geq 6 \log_{10}$ UI/ml ($p=0.54$) pelo Teste exato de Fisher.

Tabela 1. Dados epidemiológicos e laboratoriais dos pacientes co-infectados HIV/HCV e monoinfectados atendidos no programa de hepatopatias da FSCMPA, no período de abril de 2007 a abril de 2008.

Variáveis	HIV/HCV (n=45)	HCV+ (n = 100)	P
Idade (anos) (n=)			
Média	37,5	49,6	0.6
DP	±9,9	±10,1	
Genótipo (n)			
1	28 (62,2%)	78 (78%)	0.1
≠ 1	17 (37,8%)	22 (22%)	<0,0001
(Média)			
ALT (UI/L)	94,60 UI/L	121.490 UI/L	0.07
AST (UI/L)	82,65 UI/L	89,480 UI/L	0.9
CD4+ células/mm³ (Média)	407,9	-	
Uso de ARV	42/45 (93,3%)	-	
HIV-RNA indetectavel (%)	27/40 (67,5)	-	
RNA HCV log₁₀ UI/mL (ep=)	6,03 (ep=0,10)	5,62 (ep= 0,07)	<0.0001

Fonte: Protocolo de pesquisa

4.4. RNA-HCV

Para a avaliação dos níveis de HCV-RNA do grupo de pacientes co-infectados comparados com o grupo controle (monoinfectados), foi utilizado o teste de Mann-Whitney. Encontrada mediana de 6,01 \log_{10} UI/mL para o grupo de co-infectados e mediana de 5,69 \log_{10} UI/mL para o grupo controle, ($p < 0,0001$). (Figura 4).

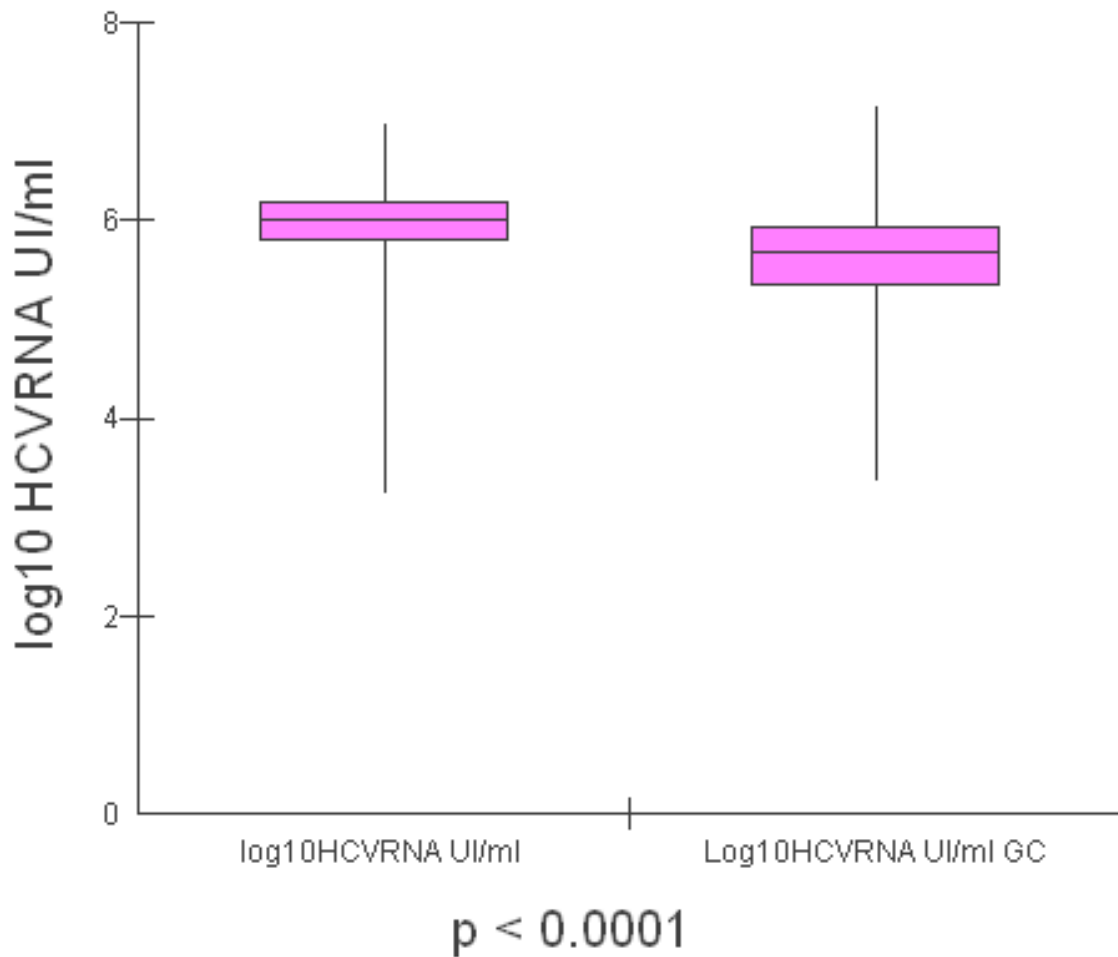


Figura 4- Comparação entre os níveis de carga viral do HCV

GC: Grupo Controle

5. DISCUSSÃO

Desde a introdução da HAART houve aumento da sobrevivência dos pacientes infectado pelo HIV e a emergência da hepatite C como doença oportunista, assumindo importante causa de morbidade e mortalidade nestes indivíduos. Como a hepatite C crônica é caracterizada por persistência da viremia, o diagnóstico, monitorização da carga viral do HCV para avaliação do tratamento destes pacientes vem adquirindo grande importância (ROFFMANN, 2007), visto que a co-infecção com HIV pode elevar seus níveis, modificando a história natural do HCV e evolução, em menor tempo, para cirrose e suas complicações (DIETERICH, 1999).

Neste trabalho foram descritas características demográficas e laboratoriais de 45 pacientes do grupo de co-infectados HIV/HCV e 100 pacientes do grupo controle (monoinfectados), atendidos no ambulatório do Grupo do Fígado do hospital da FSCMPA.

O estudo apresentou em ambos os grupos co-infectados e controle, predominância do sexo masculino (82,2% e 70%, respectivamente) sem significância estatística.

Em relação à idade não houve diferença com significância estatística nos dois grupos estudados. Segundo Coelho et al (2000) há um risco de maior cronicidade e um curso mais agressivo da doença se a infecção pelo HCV for adquirida em idade mais avançada, especialmente após os 65 anos.

Neste estudo com relação ao estado civil houve significativa diferença entre os grupos. Foi mais prevalente: casados com 65% (n=65) nos pacientes do grupo dos monoinfectados do que nos co-infectados 28% (n=14) com $p < 0,0003$. E entre os solteiros foi encontrado maior prevalência nos co-infectados 30 (66,7%) do que nos monoinfectados 28 (28%) apresentando

$p < 0,02$. Como para tal resultado observado não foram encontrados na literatura textos que pudessem justificá-lo, supõe-se que a maior prevalência de casados em mono infectados pode estar relacionado ao compartilhamento de material pessoal (barbeador, alicate de unha, escova de dente); e com relação aos solteiros em co infectados podem estar associados ao fato de se exporem mais a fatores de risco como, sexo inseguro com múltiplos parceiros.

Entre os dois grupos não houve diferença quanto à predominância do genótipo do tipo 1, predominante em ambos os grupos (62,2% dos co-infectados e 78% dos mono infectados). Isso reflete a maior prevalência do genótipo 1 na Região Norte (IEC, 2001). Entretanto, em relação aos genótipos diferentes de 1, houve significativa diferença, pois foi observado em 17 (37,8%) dos co-infectados e 22 (22%) dos mono infectados ($p < 0,0001$). Segundo Mondelli e Silini (1999) os genótipos 1, 2 e 3 são os mais largamente distribuídos pelo mundo, sendo que os genótipos 3 e 4 são os mais prevalentes em co-infectados HIV/HCV se comparados aos mono infectados (FORNS, COSTA, 2006).

Nunez (2002), em seu estudo demonstra que pacientes co-infectados com níveis de transaminases elevadas estavam associados com os infectados pelo genótipo 3. Neste estudo os pacientes co-infectados apresentaram média de ALT de 94.60 UI/L e de AST foi de 82.65 UI/L.

A elevação de aminotransferases em pacientes co-infectados HIV/HCV pode estar relacionado com vários fatores como: uso de HAART, consumo de álcool, uso de cocaína, síndrome metabólica e reconstrução imune (VALLET-PICHARD, POL, 2006; BRAITSTEIN, 2004).

Neste trabalho foram encontrados níveis médios de ALT igual a 121.490 UI/L, e de AST igual a 89.480 UI/L no grupo de mono infectados, semelhante à maioria dos estudos em que se

encontra elevação de aminotransferases, principalmente às custas de ALT (FURIONE, 2004; BLACKARD, 2008).

No presente trabalho observou-se que os níveis de ALT encontrados no monoinfetado foi maior que no co-infetado, apesar deste estar em uso de ARV. No entanto, o esperado seria a elevação do ALT nos co-infetados devido à hepatotoxicidade das drogas utilizadas.

Com relação à fibrose hepática e a carga viral do HCV nos pacientes co-infetados HIV/HCV, não foi encontrada correlação entre estas variáveis. Estes achados foram também encontrados nos estudos de Yeo (2001) e Rullier (2004). Segundo Martinez-Sierra e Sterling (2003) há correlação entre o grau de fibrose hepática e carga viral do HCV nos pacientes co-infetados. Portanto, parece não haver consenso quanto a essa observação.

No presente estudo a carga viral do HIV (HIV-RNA) foi indetectável em 67,5% (27/40) dos pacientes.

Segundo Beld (1998) os níveis da carga viral do HCV em pacientes co-infetados, tendem ser mais elevado. Neste estudo cerca de 67,5% dos pacientes apresentavam HIV-RNA indetectáveis, com média na contagem de linfócitos T CD4+ de 407,9 células/mm³, refletindo boas condições imunológicas, entretanto neste grupo foi observado média de HCV-RNA mais elevada. Chung et al (2002) reporta que em seu estudo observou elevação sustentada dos níveis de HCV-RNA nos pacientes co-infetados, mesmo apresentando supressão do HIV-RNA (HIV-RNA indetectável) e elevação na contagem de linfócitos T CD4+. Ainda não foram encontradas respostas para tal ocorrência, seriam necessários mais estudos com casuísticas melhores.

6. CONCLUSÕES

- Foram encontradas características demográficas semelhantes em ambos os grupos de monoinfectados e co-infectados.
- Os níveis mais elevados de carga viral do HCV-RNA foram encontrados no grupo de co-infectados.
- Não foi encontrada correlação entre o grau de fibrose e a carga viral do HCV em ambos os grupos.

REFERÊNCIAS

ABBAS, A.K & ANDREW H. **Imunologia Celular e molecular**. 5.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005.

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

ADIMORA, A. et al. **Sexually Transmitted Diseases**. 2.ed. MC Graw Hill, 1994.

ALTER, M.J. Epidemiology of viral hepatitis and HIV co-infection. **Journal of Hepatology**. v. 44, supl. 6-9, 2006.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **Referências bibliográficas**. NBR-6023. Rio de Janeiro, 2006.

AUGUSTO, F. ; LOBATO, C. **Hepatítes Víricas: Hepatite C**. p. 99-123, 2003.

BARRET L. B, GRANT M. M. **Brothers in harm: immunological and clinical implications of coinfection with hepatitis C vírus and human immunodeficiency vírus**. Applied Immuno. Rev. 2, p. 93-114, 2002.

BARTLETT, J. G. **The Johns Hopkins Hospital 2002 Guide to Medical Care of patients with HIV infection.** Lippincott William and Wilkis. Philadelphia, 2002.

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

BELD M., et al. **Evidence that both HIV-Induced Immunodeficiency Enhance HCV Replication among HCV Seroconverters.** Virology. v 244, p 504-512, 1998.

BERGER A, et al. **The role of viral load determination for the management of human immunodeficiency, hepatitis B virus and hepatitis C virus infection.** Journal of Clinical Virology. v. 20, p 23-30, 2001.

BISCEGLIE, A.M. **Coinfection with HIV and Hepatitis C or Hepatitis B.** EUA,2004. Disponível em:< <http://www.medscape.com>> Acesso em: 05 fevereiro 2007.

BLACKARD J.T., et al. **Acute Hepatitis C Virus Infection: A Chronic Problem.** Hepatology. v 47, n 1, p 321–331, 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Hepatites Virais: o Brasil está atento.** Brasília: MS, 2008.p. 30.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Coordenação Nacional de DST e Aids. **Vigilância do HIV no Brasil, Novas Diretrizes.** Brasília: MS; 2002.

BRAITSTEIN P., DIETERICH D, et al. **Special considerations in the initiation and management of antiretroviral therapy in individuals coinfecting with HIV and hepatitis C.** *v18, n 17, p. 2221- 2234 ,2004.*

BRUNO, R. et al. **HCV chronic Hepatitis in Patients with HIV: Clinical Management Issues.***v.97, supl. 1-11, 2002.*

CAUDAI C., et al. **Longitudinal study in HIV/HCV-coinfecting HAART-naive patients and role of HCV genotype.** *Journal of Clinical Virology. v 32, p 151–155, 2005.*

CHINEN, J.; SHEARER, W.T. **Molecular virology and immunology of HIV infection.** *Journal of Allergy and Clinical Immunology 2002; 110:189 –198.*

CHUNG, R.T. et al. **HIV/Hepatitis B and C co-infection: pathogenesis interactions natural history and therapy,** Boston, USA, 2002.

COELHO, H. S. M., SOARES, J. A. S., CHINDAMO, M. C., **Hepatite pelo vírus C,** In: *Compêndio de Hepatologia.* DANTAS, W., DIAS, A. 2000, p. 478-499.

CRIBIER B., et al. **Quantification of hepatitis C virus RNA in peripheral blood mononuclear cells: a comparison between patients chronically infected by HCV and patients coinfecting by HIV.** Elsevier. *v147, p 325-332, 1996.*

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

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

EYSTER M, et al. **Increasing Hepatitis C Virus RNA Levels in Hemophiliacs: Relationship to human Immunodeficiency Virus Infection and Liver Disease.** The American Society of Hematology. v. 84, p 1020-1023,1994

FISHBEIN D.A, et al. **Predictors of Hepatitis C Virus RNA Levels in a Prospective Cohort Study of Drug Users.** J Acquir Immune Defic Syndr. v. 41, p 471-476, 2006.

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

FORNS X, COSTA J. **HCV virological assessment.** Journal of Hepatology. v 44, p S35-S39, 2006.

FOSTER, G.R.; GOLDIN, R.D. **Management of Chronic Viral Hepatitis.** 2.ed., 2005.

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

FURIONE M , et al. **Dissociation of Serum and Liver Hepatitis C Virus RNA Levels in Patients Coinfected with Human Immunodeficiency Virus and Treated with Antiretroviral Drugs.** *Journal of Clinical Microbiology.* v. 42, n 7, p 3012-3016, 2004.

GASTROENTEROLOGY. **American Gastroenterological Association Technical Review on the Management of Hepatitis C.** v 130, p 226-231, 2006.

GONÇALES JR, F.L. **A co-infecção vírus da hepatite C e vírus da imunodeficiência adquirida no AASLD.** San Francisco, 2005.

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

GONZALES, S.A.; TALAL, A.H. **Hepatitis C Virus in Human Immunodeficiency Virus-infected Individuals: An Emerging Comorbidity with Significant Implications.** *Seminars in liver disease.*v.23, 2003.

GREUB G, et al. **Clinical progression, survival, and immune recovery during antiretroviral therapy in patients whit HIV-1 and hepatitis C virus coinfection: the Swiss HIV Cohort Study.** *The Lancet.* v. 356, p1800-1805, 2000

HELLER, T.; SEEFF, L. B. **Viral load as a predictor of progression of chronic hepatitis C?** *Hepatology* (42): 1261-3, 2005.

HEPATOLOGY. **Hepatitis C virus load and survival among injection drug users in the United States.** vol 42, p. 1261-1263, 2005.

HOOFNAGLE, J.H. **The Course and Outcome of Hepatitis C.** In: National Institute of Health Consensus Development Conference Statement – Management of Hepatitis C, 2002.

INSTITUTO EVANDRO CHAGAS. Seção de Hepatologia. **Sorologia e biologia molecular no diagnóstico das hepatites; informações elementares.** Belém, 2001.

INFECTOLOGIA HOJE. **Hepatites virais têm papel de destaque entre agravos dos pacientes HIV positivo,** Brasil, 2006. Disponível em:< <http://www.infectologia.org.br>> Acesso em: 24 fevereiro 2007.

JANEWAY Jr, CA & TRAVERS, P. **The Figures Database from Immunobiology: The Immune System in Health and Disease,** 1996.

J. GONZALES-GARCIA. et ali. **Co-infeccion by HIV and hepatitis A, B and C vírus in adult patients.** supl.157-197,2002.

JAN-CHRISTIAN,W; ROCKSTROH, J.**HIV and HBV/HCV Coinfections.HIV Medicine.** supl. 487-507,2005.

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

KIM, A. Y.; CHUNG, R.T. **Human Immunodeficiency Virus and Hepatitis B and C Coinfection: Pathogenic Interactions, Natural History, and Therapy.** suppl. 265-286, 2001.

KLENERMAN P; KIM A. HCV-HIV. **Coinfection: Simple Messages from a Complex Disease.** Plos Med. v 4, p 1608-1611.2007.

KOZIEL, M. J.; PETERS, M.G. **Viral Hepatitis in HIV Infection.** The New England Journal of Medicine, 356:1445-54, 2007.

LASKUS T, et al. **Human immunodeficiency virus facilitates infection replication of hepatitis C virus in native human macrophages.** Blood, 2004.

LOPEZ, M.E.N. et al. **Infección por el virus de hepatitis C: seroprevalencia en pacientes infectados por el virus de inmunodeficiencia humana.** Med Interna (Caracas) 2005;21(4):201-214

MARCELLIN, P. EASL. **International Consensus Conference on Hepatitis C.** Journal of Hepatology. v.31, suppl. 1-2, 1999.

MARTIN-CARBONERO L, et al. **Incidence and predictors of severe liver fibrosis in HIV-coinfected patients with chronic hepatitis C.** Am J gastroenterol. v 96, p 178-190, 2001.

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

MONDELLI, M.U., SILINI, E. Clinical significance of hepatitis C virus genotypes. **Journal of Hepatology.** v.31, n.1, p. 65-70, 1999.

MUNSHIN A, et al. **Hepatitis C and human immunodeficiency virus envelope proteins cooperatively induce hepatocytic apoptosis via an innocent bystander mechanism.** J infect, 2003.

NADLER, J. P.; MONTERO, J. **Pathophysiology of HIV Infection.** HIV/AIDS Primary Care Guide. Florida, 2007.

NOVILLO M. E., et al. **Infecção por el virus de hepatitis C: seroprevalencia em pacientes infectados por el virus de inmunodeficiencia humana.** Med Interna. v 21, n 4, p 201-214, 2005.

NÚÑEZ M., et al. **Role of hepatitis C virus genotype in the development of severe transaminase elevation after the introduction of antiretroviral therapy.** JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes. Vol. 30, nº1, pp. 65-68, 2002.

OLIVEIRA, J.; MELIÇO-SILVESTRE, A. **História natural da infecção pelo HIV.** Coimbra, 2002. Disponível em:< [http:// www.aidscongress.net](http://www.aidscongress.net)>Acesso em: 12 fevereiro 2007.

PAVAN, Maria Helena. et al. **Viral Hepatitis in Patients infected with Human Immunodeficiency Virus**, Brazil, 2003.

PAWLOTSKY J. M., et al. **Pathophysiology of hepatitis C virus infection and related liver disease**. Elsevier. v 12, n 2, 2004.

PETROVIC L.M. **HIV/HCV co-infection: histopathologic findings, natural history, fibrosis, and impact of antiretroviral treatment: a review article**. Liver International. p 598-606, 2007.

POLES, M.; DIETERICH, D. **Hepatitis C/HIV Co-infection: Clinical management issues**. Clin Infect Dis v 31, p 154–161, 2000.

PRICE P., et al. **Immune dysfunction and immune restoration disease in HIV patients given highly active antiretroviral therapy**. Journal of Clinical Virology. v 22, p 279–287, 2001.

ROCKSTROH, J. K. **Influence of viral hepatitis on HIV infection**. Journal of Hepatology. v.44, supl. 25-27, 2006.

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

RULLIER A, et al. **Fibrosis is Worse in HIV-HCV Patients with Low-Level Immunodepression Referred for HCV Treatment than in HCV-Matched.** Elsevier. v. 35, n 9, 2004.

SHERMAN K.E. **Implications of Peginterferon Use in Special Populations Infected with HCV.** Seminar in liver disease. v 23, supl 1, p 47-51, 2003.

SHERMAN, M. P.; GREENE, W. C. **Slipping through the door: HIV entry into the nucleus.** Microbes and Infection, Volume 4, Issue 1, January 2002, Pages 67-73.

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

SILVA, A. C. M.; BARONE, A, A. **Fatores de risco para infecção pelo HIV em pacientes com o vírus da hepatite C.** Rev. Saúde Pública 2006; 40(3): 482-8.

SILVA G., et al. **Grading and staging of chronic hepatitis c and its relation to genotypes and epidemiological factors in brazilian blood donors.** 2006.

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

SORIANO, V.; SAMANIEGO, J.G. **Management of HIV/VHC co-infection *in*: Therapy in Hepatology.** Espanha: Ars Medica, 2002a. p 285-288.

SORIANO V, MARTÍN JC, GONZÁLEZ-LAHOZ J. **HIV-1 progression in hepatitis C-infected drug users.** Lancet 357(9265):1361-2, 2001.

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

STERLING, R K, SULKOWSKI M.S. **Hepatitis C Virus in the Setting of HIV or Hepatitis B Virus Coinfection.** Seminars in liver disease. v 24, supl 61-68, 2004.

THIO, C. L. Chronic hepatitis B or C in HIV infected persons: pathogenesis and management. **Journal of Gastroenterology and Hepatology.** v.19, supl. 138-144, 2004

TOVO, C.V. et al. **Prevalência ambulatorial em um hospital geral de marcadores para hepatites B e C em pacientes com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana.** Arquivo de Gastroenterologia. v. 43, 2006.

UNAIDS-WHO. **Status of the global HIV epidemic. Report on the global Aids Epidemic.** 2008. Disponível em: http://www.unaids.org/en/KnowledgeCentre/HIVData/GlobalReport/2008/2008_Global_report.asp> Acesso em: 10 fevereiro de 2009.

UNAIDS-WHO. **AIDS epidemic update.** 2008. Disponível em: http://www.unaids.org/en/HIV_data/epi2006/default.asp> Acesso em: 26 janeiro 2009.

VALLET-PICHARD, A.; POL, S. Natural history and predictors of severity of chronic Hepatitis C virus (HCV) and Human Immunodeficiency Virus (HIV) co-infection. **Journal of Hepatology**. v.44, supl. 28-34, 2006.

VARALDO, C. **A Carga Viral indica a progressão do dano hepático na hepatite C?** Disponível em: < http://www.hepato.com/p_carga_viral/carga_viral_20061023.html> Acesso em: 20 janeiro 2008.

VERUCCHI G, et al. **Human Immunodeficiency Virus and Hepatitis C Virus Co-infection: Epidemiology, Natural History, Therapeutic Options and Clinical Management**. *Infection*. v 32, n 1, 2004.

Z. T. QI, G. KALKERI, et al. **Stem-loop structures II–IV of the 5' untranslated sequences are required for the expression of the full-length hepatitis C virus genome**. *Arch Virol*. v 148, p 449–467, 2003.

APÊNDICES

APÊNDICE A

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Baseado na Resolução Nº 196 de 10/10/1996 do Conselho Nacional de Saúde)

PROJETO:CO-INFECÇÃO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA ADQUIRIDA E VÍRUS DA HEPATITE C : aspectos clínicos e laboratoriais de pacientes atendidos no serviço de hepatopatias da Fundação Santa Casa de Misericórdia de Belém do Pará no período de 2007 a 2008.

Esta pesquisa está sendo realizada por docente e discentes do curso de medicina da Universidade Federal do Pará, e tem como descrever os aspectos epidemiológicos, clínicos e laboratoriais de pacientes co-infectados pelo vírus HCV e HIV.

Com esse estudo, se buscará descrever os achados clínicos e laboratoriais da infecção em pacientes co-infectados pelos dois vírus e achados clínicos e laboratoriais da infecção pelo vírus da hepatite C isolada e depois comparar os dois grupos de pacientes. **O sigilo das informações pessoais serão obedecidos e o estudo não exporá em risco a vida do paciente.**

Após a conclusão da coleta de dados, os mesmos serão analisados e será elaborado um trabalho pelos autores da pesquisa, ao qual será feita a divulgação para meio acadêmico e científico.

Ivanete do Socorro Abraçado Amaral

CRM: 3704

Fone:

CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO:

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

Belém, ____ / ____ / ____.

Assinatura do entrevistado

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

REGISTRO.....DATA INVESTG

IDENTIFICAÇÃO

Nome

DN / / idade..... profissão.....naturalidade.....Cidade de

nascimento.....Estado(nasc).....procedência.....Endereço.....

tel.....

sexo : masc fem Estado civil : casado solteiro concubinato divorciado.Escolaridade : sem instrução Fundamental(1º) Ensino médio(2º) Superior(3º) I. DHC II HCV III. HIV/HCVEtilismo ml/etanol puro/dia Tempoanos Tipo de bebida.....

Transfusao_(1-Sim/2-Nao/3-Não sabe) Ano Transusão__

Acupuntura_(1- Sim; 2 – Não;3-Nao Sabe) Tatuagem__ (1-Sim; 2-Nao)

Piercing..... Drogas__ (Usuario Passado Ou Recente)

Udev__(Passado Ou Recernte) Cocaína Intranasal__

Frequencia Com Que Usa As Drogas__(1-Diaria;2-Semanal;3-Mensal;4-Eventual;5-Nao Se

Aplica)

Contato Sexual Com Usuário De Droga_(1-Sim/2-Nao/3-Nao Sabe/4-Nao Se Aplica)

Exposição Ocupacional_ Trab. sangue_(1-Sim; 2-Nao)

Compartilha Material Pessoal__(Escovas,Barbeadores, Alicates, Etc)

Usa Ou Usou Seringa De Vidro__ Compartilha Seringa__

Hemodiálise__ Há Quanto Tempo__ (Meses)

Parceiro Sexual Infectado Com Hepatite C__ (1- Sim; 2-Não Sabe)

Parceiro Sexual Infectado Com HIV__ (1- Sim; 2-Não Sabe)

Parceiro Sexual Infectado Com HBV__ (1- Sim; 2-Não Sabe)

Parceiro Sexual Infectado Com HIV/HCV__(1- Sim; 2-Não Sabe)

Hepatite_(1-Sim; 2- Não; 3- Não Sabe)

Preferência sexual__(1-Heterossexual; 2-Homossexual;3-Bissexual)

Nº De Parceiros Sexuais/ Ano__(1-Ate 5; 2-6 A 10; 3 – Acima De 10)

Contato Sexual Com Profissional Do Sexo__(1-Freqüentes; 2-Raros/3-Nunca)

Uso De Preservativo__(1-Usa Sempre; 2-Usa As Vezes; 3- Nunca Usa)

DST (1-Sim; 2- Não; 3- Nao Sabe)

AVALIAÇÃO CLÍNICA**(PARA HIV)**

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

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

data/...../.....

(PARA HCV) Tempo de doença :anos; meses (data/...../.....)assintomático, Sintomático , Início dos sintomas ou da doença :meses anos

data/...../.....

HIV-HCV

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

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

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

Ascite , leve , moderada , tensa , rebelde ao tratamento

Manifestações extra hepáticas

Vasculite Artrite Mononeurite Polineurite mielite Acne Anemia hemolítica Crioglobulinemia Tireoidite miocardite manifestação dermatológica glomerulonefrite alteração visual (ceratoconjuntivite seca - uveíte - glaucoma - outras) outras.....

Ultra-sonografia abdominal normal

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

Endoscopia digestiva alta

normal

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

Tomografia normal

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

LABORATÓRIO

Hem.....HB.....HTC.....VCM...HCV.....Plaq.....RDW.....Leuc.....

Seg.....ALT.....AST.....FA.....GGT.....BT.....BD.....BI.....TAP...

INR.....AFP.....Ureia.....Creatinina.....PT.....Alb.....Glob.....

G6PD.....Glicemia.....TSH.....T4.....Colesterol.....LDL.....HDL

Triglic.....CD4..... CVHIV..... RNA HCV.....RNA HCV

quantit.....Genótipo HCV.....HBsAG

HISTOPATOLÓGICO DATA :

1.SBH

Alteração estrutural 0 , 1 , 2 , 3 , 4

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

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

Atividade parenquimatosa 0 , 1 , 2 , 3 , 4

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

2.METAVIRM F , A

DIAG HISTOPATOLÓGICO

ANEXO