DAVID BRANDALISE NETO
MARCOS UCHÔA REZENDE SANTANA

ESTUDO PRELIMINAR DA PREVALÊNCIA DAS MANIFESTAÇÕES REUMATOLÓGICAS NA INFECÇÃO PELO VHC EM DOADORES DE SANGUE

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado para obtenção do grau em Medicina pela Universidade Federal do Pará.
Orientador: Prof. Dr. José Ângelo Barletta Crescente

BELÉM – PA
2006

DAVID BRANDALISE NETO
MARCOS UCHÔA REZENDE SANTANA

ESTUDO PRELIMINAR DA PREVALÊNCIA DAS MANIFESTAÇÕES REUMATOLÓGICAS NA INFECÇÃO PELO VHC EM DOADORES DE SANGUE

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado para obtenção do grau em Medicina pela Universidade Federal do Pará.
Orientador: Prof. Dr. José Ângelo Barletta Crescente

BANCA EXAMINADORA:

1. _____
   Prof. Dr(a).

2. _____
   Prof.. Dr(a).

3. _____
   Prof.. Dr(a).

Julgado em: _____/_____/_____

Conceito: _____

Dedico este trabalho a minha família, reconhecimento pelas palavras de inspiração e encorajamento que sempre fizeram parte de meu caminho; especialmente ao meu pai, a minha mãe e irmão; aos mestres educadores, pelo prestígio, estímulo e paciência dados a mim; e aos meus verdadeiros amigos, que fazem com que cada dia difícil seja superado por dois de alegria.

David Brandalise Neto

Agradeço a Deus por toda firmeza concedida para transpor os inúmeros obstáculos, sempre encorajado por minha família, em especial meus pais e irmãos, que acreditaram na vitória demonstrando seu amor nos momentos mais difíceis; meu motivo de inspiração na busca por conhecimento. Agradeço aos meus amigos por compartilharem comigo cada minuto dessa história, aos que vivi em sociedade em prol da alegria. Agradeço aos professores pela dedicação com a qual transmitiram o valor do saber, da responsabilidade e da ética.

Marcos Uchôa Rezende Santana

AGRADECIMENTOS

A Deus, por sua paz e perseverança, iluminando os caminhos escuros e tortuosos de nossas vidas.

Ao Prof. Dr. José Angelo Barletta Crescente por sua orientação imprescindível na realização deste Trabalho de Conclusão de Curso, compartilhando de sua sabedoria e experiência, nos transmitindo calma e segurança através de sua serenidade. Mais do que isso, o reconforto de uma sólida amizade.

Aos funcionários no NMT-UFPA por nos ajudar na organização das consultas e avaliações clínicas dos pacientes em estudo.

Aos nossos colegas de classe por dividirmos juntos as dificuldades e desafios, comemorando a cada vitória.

A todos que, de forma direta ou indireta, colaboraram para a realização deste trabalho.

“A maior glória não é ficar de pé, mas
levantar-se cada vez que se cai.”
Confúcio

RESUMO

A Hepatite C é uma doença infecciosa com sintomatologia discreta e grande disposição a cronicidade, causada pelo VHC, vírus de RNA que possui tropismo primário pelos hepatócitos e células mononucleares sanguíneas, e propõe-se que, juntamente com a capacidade do vírus C de mutar rapidamente e sua perseverança prolongada no hospedeiro, expliquem a freqüência e a importância dos acometimentos extra-hepáticos da Hepatite C crônica. Em meio a um número variado de manifestações extra-hepáticas, temos as reumatológicas como as mais expressivas. O principal objetivo deste estudo foi de fornecer um melhor conhecimento das manifestações reumatológicas na infecção pelo VHC e definir a prevalência destas em portadores do VHC doadores de sangue, triados pela Fundação HEMOPA e em acompanhamento no ambulatório do Núcleo de Medicina Tropical da UFPA. Foram avaliados 34 pacientes portadores do VHC através de protocolo de pesquisa, sendo que os que apresentavam queixas ou manifestações reumatológicas seriam atendidos por reumatologista, com realização de novo exame físico e laboratorial nos casos onde fosse necessário. A presença de pelo menos uma manifestação extra-hepática foi observada em 27 pacientes (79,41%), sendo as principais: Artralgia (67,64%), Crepitação (47,05%), Mialgia (44,11%). Como nosso trabalho limitou-se à análise de um grupo relativamente pequeno (n = 34), devido ao número reduzido de pacientes que se encaixavam nos critérios de inclusão, não foi encontrado nenhum individuo que preenchesse os critérios de classificação do Colégio Americano de Reumatologia (ACR- 1987) para as principais patologias reumatológicas associadas à Hepatite C crônica descritas na literatura; faz-se necessário ampliar a população de estudo a fim de se determinar a prevalência das manifestações reumatológicas entre os portadores do VHC em nosso meio.

Palavras-chave: Hepatite C, manifestações extra-hepáticas, manifestações reumatológicas.

ABSTRACT

Hepatitis C is an infection caused by a virus that has primary tropism for liver and mononuclear blood cells. It's believed that this tropism, allied with the extended permanence of the C virus in the host, explains the importance and frequency of the extra-hepatic involvements of the Chronic Hepatitis by this virus. Among the extra-hepatic manifestations, the rheumatologic can be mentioned as the most frequent ones. Intending to contribute for a better comprehension of the rheumatological manifestations in the infection for VHC, the main objective of this study was to establish their prevalence in carriers of the VHC blood donors, selected by the HEMOPA Foundation and in accompaniment at the clinic of the Nucleus of Tropical Medicine of the UFPA. 34 carrying VHC patients were evaluated through the research protocol; the ones who presented complaint or reumatológicas manifest had been taken care of by rheumatologist, with execution of physical investigation and laboratorial on the cases in which theses procedures where was considered essential. Since our work was restricted to the analysis of a small number of individuals (n = 34), it becomes necessary to extend the study population in order to confirm the prevalence of the reumatological manifestations among the carriers of the VHC.

Key-words: Hepatitis C, extra-hepatic manifestations, reumatological manifestations.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO 12
2. REVISÃO DA LITERATURA 17
2.1 Crioglobulinemia Mista 22
2.2 Artrite Reumatóide 23
2.3 Lúpus Eritmatoso Sistêmico 26
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS 28
3.1 Tipos de estudo 28
3.2 Local de pesquisa 28
3.3 População de referência e de estudo 28
3.4 Tamanho amostral 28
3.5 Período da pesquisa 28
3.6 Critérios de inclusão 29
3.7 Critérios de exclusão 29
3.8 Variáveis estudadas 29
3.9 Procedimentos 29
3.9.1 Obtenção das informações 29
3.9.2 Convite para participação do estudo e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido 30
3.9.3 Análise dos dados 30
3.10 Aspectos éticos 30
4 RESULTADOS 31
5 DISCUSSÃO 38
6 CONCLUSÃO 42
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 43
BIBLIOGRAFIA CONSULTADA 49
APÊNDICES 50
ANEXO 53

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Vírus da Hepatite C..... 13
Figura 2 - Prevalência da Hepatite C no mundo.... 14
Figura 3 - Crioglobulinemia Mista.....23
Figura 4 - Artrite Reumatóide.....25
Figura 5 – Fotossensibilidade em face 27
Figura 6 - Procedência dos portadores do VHC, Belém-Pa,
entre janeiro e julho de 2005.....31
Figura 7 - Número de parceiros nos últimos 6 meses referidos pelos
portadores do VHC, Belém-Pa, entre janeiro e julho de 2005.....33
Figura 8 - Sinais e sintomas nos portadores do VHC, Belém-Pa,
entre janeiro e julho de 2005 37

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1 - Informações gerais acerca dos portadores do VHC, Belém-Pa, entre janeiro e julho de 2005..... 32
Tabela 1 - Exposição percutânea entre os portadores do VHC, Belém-Pa, entre janeiro e julho de 2005..... 34
Tabela 2 - Uso de seringa de vidro reutilizável entre os portadores do VHC, Belém-Pa, entre janeiro e julho de 2005 34
Tabela 3 - Uso de drogas endovenosas pelos portadores do VHC, Belém-Pa, entre janeiro e julho de 2005 35
Tabela 4 - Realização de intervenção cirúrgica entre os portadores do VHC, Belém-Pa, entre janeiro e julho de 2005 35
Tabela 5 - Realização de transfusão sangüínea pelos portadores do VHC, Belém-Pa, entre janeiro e julho de 2005 35

LISTA DE ABREVIATURAS

ALT - Alanina Aminotransferase
AR - Artrite Reumatóide
AST - Aspartato Aminotransferase
CDC - Center for Disease Control
CHC - Carcinoma Hepatocelular
CME- Crioglobulinemia Mista Essencial
EIA - Testes Imunoenzimáticos
ELISA - *Enzime Linked Immunosorbent Assay*
HBV - Vírus da Hepatite B
VHC - Vírus da Hepatite C
HEMOPA - Hemocentro Estadual do Pará
HD - Hipocôndrio direito
HIV - Vírus da Imunodeficiência Humana
IFN - Interferon
LES - Lúpus Eritematoso Sistêmico
LIA - *Line Immuno Assay*
NMT - Núcleo de Medicina Tropical
OMS - Organização Mundial de Saúde
PCR - Reação em Cadeia da Polimerase
PEG - Peguilado
RIBA - *Recombinant Immunoblot Assay*
RNA - Ácido ribonucléico
RT-PCR - Retrotranscrição do genoma seguido de reação em cadeia de polimerase
UFPA - Universidade Federal do Pará

1. INTRODUÇÃO

A hepatite C é uma doença infecciosa causada pelo vírus da hepatite C (VHC) que possui tropismo primário para o fígado. Comumente assintomática, apresenta uma elevada taxa de cronicidade e pode evoluir para cirrose e carcinoma hepatocelular. O ser humano é o único hospedeiro naturalmente infectado pelo VHC. (BENSABATH et al., 1997, p. 313-343)

Cerca de 10 % das pessoas infectadas são curadas na fase aguda e 90 % não elimina o vírus antes de seis meses, desenvolvendo hepatite crônica com viremia persistente. A persistência viral parece ser resultado da capacidade do VHC de mutar rapidamente, principalmente quando está sob pressão do sistema imunológico, dando origem a variantes relacionadas, porém genética e imunologicamente distintas. (ALTER, 1995, p. 1681-1695)

Segundo a Organização Mundial de Saúde cerca de 3% da população mundial (170 milhões) estão infectados pelo VHC. Estima-se que 1,5 % da população brasileira esteja infectada pelo VHC. (BRASIL, 2003) Dados estatísticos mais recentes implicam o VHC em 20% dos casos de hepatite aguda, 70% dos casos de hepatite crônica, 40% dos casos de cirrose hepática, 60% dos casos de carcinoma hepatocelular e 30% dos transplantes hepáticos realizados em países desenvolvidos. (EASL, 1999, p.61-956)

O genoma do VHC é constituído de uma molécula de RNA de fita simples. A análise da seqüência nucleotídica desse vírus revelou homologia entre dois membros da família *Flaviviridae*: Flavivírus (vírus da febre amarela e dengue) e Pestivírus. O VHC pertence ao gênero Hepacivirus. O VHC é uma partícula esférica de 30-60 nm de diâmetro constituída por um envólucro no interior do qual está o genoma viral. O seu genoma, formado por uma cadeia simples de RNA de polaridade positiva, contém cerca de 9.000 nucleótidos que codificam um grande polipeptídeo percussor com cerca de 3.000 aminoácidos que, pela ação das proteases virais e celulares é clivado em proteínas estruturais (core, envelope 1 e envelope 2) e proteínas não estruturais (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A e NS5B). Os genes estruturais estão situados na extremidade 5' e codificam as proteínas que integram a partícula vírica. O gene C codifica a proteína da cápside. Entre as regiões estrutural e não estrutural existe uma região hipervariável E1, E2/NS1 que codifica as proteínas do envólucro, zona particularmente importante em mutações. (HOOFNAGLE; LINDSAY, 2001, p. 876-883)

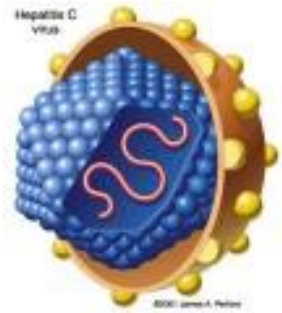


FIGURA 1: VÍRUS DA HEPATITE C
Fonte: www.rit.edu/~japfaa/ infectious.html

Embora não existam um sistema de classificação padrão, muitos pesquisadores concordam que existem pelo menos seis genótipos principais circulantes designados de 1 a 6, subtipados como 1a/1b, 2a/2b, 3a, 4, 5, 6, de acordo com a classificação proposta por Simmonds e colaboradores (SIMMONDS *et al.,* 1998). No Brasil, os genótipos 1, 2 e 3 são os mais freqüentemente encontrados, com predominância do genótipo 1 na maioria dos Estados. (KRUG *et al.*, 1996, p. 1629-1632)

Os parâmetros epidemiológicos (idade, fatores de risco e duração da infecção) podem estar associados com os genótipos do VHC, sendo os tipos 1a e 3a mais freqüentes nos usuários de drogas endovenosas e o 1b nas Hepatites Pós-Transfusionais. (CONTE, 2000, p. 187-194)

A transmissão do VHC ocorre por transfusão de sangue e hemoderivados, utilização de agulhas e seringas contaminadas e transplante de órgãos e tecidos. A transmissão por outros fluidos biológicos como saliva, lágrima, urina, sêmen e secreção vaginal pode ocorrer, porém os riscos são baixos. O VHC também pode ser transmitido da mãe para o filho, mas a prevalência de transmissão nesse caso é menor que 5 %. Os riscos de transmissão parecem ser maiores em mulheres com altos níveis de viremia ou coinfectadas com o HIV. Não foi encontrada associação entre o aleitamento materno e a transmissão do VHC. (BRASIL, 2003, p. 1-20; ALTER, 1997, p. 62-65; PAIXÃO, 2001, p. 1-11)

Recentemente, com o advento de testes sorológicos mais sensíveis, por biologia molecular, o risco de se infectar com VHC por transfusões de sangue e seus hemoderivados é

quase nulo, mas podendo ocorrer risco de infecção se a doação sanguínea acontecer no intervalo entre a aquisição da infecção e o aparecimento de anticorpos detectáveis. (CHOO et al.,1989, p. 359-362; BRASIL, 2003, p. 1-20)

FIGURA 2: DISTRIBUIÇÃO GEOGRAFICA DOS GENOTIPOS DO VHC
Fonte: www.aidsportugal.com/hepatites

A hepatite C raramente é diagnosticada na fase aguda, isto porque a grande maioria das infecções agudas são assintomáticas (60-70%) ou acompanham-se de sintomas leves (10 a 20%), muitas vezes, inespecíficos (astenia, anorexia, mau estar ou dor abdominal) podendo confundir-se com uma síndrome gripal. Em 20 a 30% dos casos pode haver icterícia, mal estar e náusea. O curso clínico da hepatite aguda C pode ser separado em quatro períodos: período de incubação; fase pré-ictérica; fase ictérica e convalescença.O período de incubação dura em média sete semanas. Um dos principais sintomas da hepatite C crônica é o aparecimento de uma progressiva fibrose hepática que pode resultar em cirrose e carcinoma hepatocelular. (ALVES, 2000, p. 93-96)

O diagnóstico laboratorial do VHC pode ser realizado através de análises sorológicas e através de técnicas de Biologia Molecular. O diagnóstico da hepatite C inicia com a detecção de anticorpos anti-VHC através do teste imunoenzimático ELISA, entretanto, esse não é capaz de confirmar uma infecção ativa do VHC. As análises moleculares incluem a análise qualitativa por meio da detecção de RNA do VHC, análise quantitativa por medida da carga viral e genotipagem. A presença do RNA do VHC é considerada a forma mais confiável e direta de detecção da replicação e infecciosidade viral. Testes moleculares que quantificam os

níveis de RNA viral no soro de pacientes infectados são utilizados na avaliação da progressão da infecção. Os níveis de RNA no soro (carga viral) podem estar correlacionados com o estágio da doença e também com a resposta ao tratamento. A genotipagem tem-se mostrado clinicamente importante no manejo dos pacientes com VHC. A distinção das variantes genômicas do vírus fornece informações importantes sobre o desenvolvimento da doença e a resposta do paciente à terapia antiviral. (HODINKA, 1999, p. 206-212)

Uma variedade de manifestações extra-hepáticas pode estar presente durante a evolução da hepatite C embora os vírus das hepatites comprometam primariamente o fígado. O diagnóstico da Hepatite C pode não ser feito inicialmente, pois estas manifestações podem comprometer diferentes sistemas orgânicos, sem nenhum sintoma atribuível ao fígado. Estas alterações foram descritas em pacientes com Hepatite Viral Aguda ou Crônica. As manifestações extra-hepáticas associadas à Hepatite Viral Aguda são em geral autolimitadas, ao contrário das manifestações da Hepatite Viral Crônica que podem contribuir significativamente para morbidade e a mortalidade da infecção viral persistente. (PINTO, 2001, p. 275-296; PEARLMAN, 2004, p. 364-369)

Cacoub et al. (1999) realizaram estudos prospectivos em 1614 pacientes, observando que 74% apresentaram pelo menos uma manifestação extra-hepática na seguinte ordem decrescente: artralgias, parestesias, mialgias, prurido e síndrome seca. Quanto às anomalias biológicas extra-hepática, 53% deles apresentaram ao menos uma, na seguinte ordem decrescente: crioglobulinas, anticorpos anti-nucleares, tiroxinemia baixa, anticorpos anti-músculo liso. (CACOUB et al, 1999, p. 2204-2212; CONTE, 2000, p. 187-194)

A disponibilidade de testes diagnósticos data de 1989, quando foi decodificado o genoma do VHC por Choo et al. Com a confirmação da transmissão sangüínea deste vírus, os hemocentros foram obrigados a realizarem testes de triagem do Anti-VHC entre pré-doadores de sangue. Pacientes com teste positivo para Anti-VHC são descartados do plantel de doadores e informados sobre a possibilidade de serem portadores de Hepatite C, havendo necessidade de confirmação da infecção ativa pela reação em cadeia da polimerase (PCR) e estadiamento, visto que a grande maioria das infecções agudas são assintomáticas ou cursam com sintomas ligeiros, muitas vezes, inespecíficos podendo progredir para formas graves. Além disso, tentar detectar as manifestações extra-hepáticas desta infecção através de

propedêutica especializada, já que muitas vezes são tratadas de maneira inespecífica aumentando a morbidade da doença. (CHOO et al.,1989, p. 359-362; BRASIL, 2003, p.1-20)

Em vista do conhecimento das manifestações extra-hepáticas da Hepatite C e de sua contribuição no aumento da morbidade da doença, percebe-se a necessidade de estudos mais amplos sobre a prevalência das manifestações reumatológicas em indivíduos portadores do VHC.

O objetivo geral deste trabalho é descrever as manifestações reumatológicas associadas à infecção pelo vírus da Hepatite C em doadores de sangue, e tem como objetivos específicos: analisar os aspectos clínico-epidemiológicos do grupo em estudo e verificar a prevalência das manifestações reumatológicas em portadores do VHC doadores de sangue.

2. REVISÃO DE LITERATURA

O vírus da hepatite C foi identificado e isolado por CHOO et al. em 1989 como o principal agente causal das hepatites não-A não-B, seguido pelo reconhecimento da alta prevalência da infecção por VHC após transfusões de sangue ou de seus produtos de origem contaminados. Com o advento de testes sorológicos, comercialmente disponíveis a partir de 1992, o risco de se infectar com VHC por transfusões de sangue ou seus hemoderivados tornou-se quase nulo. (CONTE, 2000, p. 187-194; CHOO et al.,1989, p. 359-362)

A hepatite viral por vírus C é um problema grave de saúde pública, sendo sua prevalência mundial estimada em 3%, havendo no mundo todo cerca de 170 milhões de portadores crônicos do VHC, segundo dados da Organização Mundial da Saúde. (CDC, 1991)

Segundo KARMOCHKINE et al. 60% a 80% dos pacientes portadores do VHC na França, contraem o vírus por meio da toxicomania intravenosa ou transfusões de sangue ou de derivados. Os demais meios de transmissão e de contágio são a hemodiálise, os transplantes de órgãos, picadas acidentais profissionais e transmissão vertical (inferior a 5%, sem influência do tipo de parto). Entre 20% a 40% dos casos não se consegue determinar o modo de contaminação. A transmissão sexual é raramente observada; fazem exceção às pessoas com relações sexuais com múltiplos parceiros, sendo indicado neste caso o uso de preservativos. O aleitamento materno não está associado à transmissão mãe-criança do VHC. (KARMOCHKINE et al., 1998, p. 871-876)

Portanto, as pessoas que devem ser testadas para o vírus C da hepatite são todos aqueles que receberam produtos de origem sangüínea, antes do advento do ELISA 2 (1992), os hemofílicos, os hemodialisados, as crianças de mães portadoras de hepatite C, os toxicômanos intravenosos atuais ou passados (mesmo de curta duração), os doadores de tecidos ou órgãos, pessoas com tatuagem, *piercing* ou que apresentem outras formas de exposição percutânea e profissionais da saúde. (CONTE, 2000, p. 187-194)

Existe cura espontânea, após surto agudo da doença, em apenas 10% dos pacientes portadores de VHC. Cerca de 60% dos pacientes, após surto agudo da doença, desenvolvem hepatite crônica, dentre estes 25% são assintomáticos, assim permanecendo por vários anos, até a sua detecção mediante pesquisa diagnóstica laboratorial apropriada. Dos pacientes

portadores de hepatite crônica por VHC, 20% desenvolvem cirrose hepática 10 a 20 anos depois, passíveis de transplante hepático, não afetando a duração média da vida na maioria desses pacientes. A incidência de carcinoma hepatocelular nos pacientes cirróticos é de 1% a 4%, já nos não cirróticos, portadores de hepatite crônica, o CHC é raro. (CONTE, 2000, p. 187-194)

A organização genômica do VHC era similar à dos vírus pertencentes à família *Flaviviridae*. O genoma do VHC é constituído de uma molécula de RNA de fita simples de polaridade positiva, com alta taxa de mutação espontânea, com aproximadamente 9.500 nucleotídeos, que codifica uma poliproteína com cerca de 3.000 aminoácidos. (CHOO et al.,1989, p. 359-362; SIMMONDS et al., 1998). Como resultado da alta taxa de mutação, a seqüência de nucleotídeos do VHC é altamente heterogênea. De acordo com a classificação proposta por Simmonds et al. (1998) existem pelo menos seis genótipos, subtipados como 1a/1b, 2a/2b, 3a, 4, 5 e 6 que variam quanto a distribuição geográfica. (SIMMONDS et al., 1998, p. 191-195).

Diversos fatores podem influenciar na evolução da infecção pelo vírus C, dentre eles estão os fatores virais, fatores externos e os relacionados ao hospedeiro. Dentre os virais estão a carga viral, o genótipo e a multiplicidade de quasispécies. Quanto aos hospedeiros, é importante observar a idade em que contraiu a infecção, sexo, duração da infecção, suscetibilidade genética e deficiência imune. O alcoolismo crônico destaca-se entre os fatores externos seguidos por co-infecção a outras viroses (sobretudo o HIV e o HBV), tabagismo, dieta, hepatotoxinas, medicamentos, além de contaminantes ambientais não bem definidos. (PITTELLA; SOUZA; NAZAR, 2001, p. 7-19)

De um modo geral, a maioria dos pacientes portadores de hapatite C não têm consciência que abrigam esta doença ou são assintomáticos, ou têm sintomas leves e inespecíficos, como principal exemplo a fadiga, além de anorexia, náuseas, dor ou desconforto no quadrante superior direito do abdome, astenia e perda de peso. (PINTO, 2001, p. 275-296)

Dentre as manifestações extra-hepáticas manifestadas pelos pacientes temos especialmente a fadiga, em cerca de dois terços deles, artralgias ou mialgias (em cerca de 30%) e, numa minoria (10%), ansiedade e depressão. Estudos internacionais relacionam a

ansiedade e depressão como conseqüência do trauma emocional provocado pela falta de informação e evolução prolongada da moléstia. (CONTE, 2000, p. 187-194)

O diagnóstico da hepatite C pode ser feito na seqüência de manifestações clínicas, no decurso da investigação de alterações das transaminases ou de um programa de rastreio. O diagnóstico da hepatite C assenta na identificação do vírus ou dos seus anticorpos. No diagnóstico e seguimento clínico dos doentes com infecção C utilizam-se dois tipos de testes virológicos: testes sorológicos e testes de biologia molecular. Os anticorpos são revelados por vários métodos, o mais utilizado é a reação imunoenzimática (ELISA). Os testes falsamente negativos, apesar de raros, são mais comuns em doentes severamente imunossuprimidos (transplantados ou co-infectados pelo HIV em fase adiantada da doença), em hemodialisados, em doentes com criglobulinemia mista associada à infecção C ou em indivíduos que estejam no período de janela imunológica. A confirmação do diagnóstico de hepatite C faz-se pela demonstração do ARN do vírus no plasma do doente infectado. A pesquisa do ARN viral faz-se através de vários métodos laboratoriais, qualitativos e quantitativos (carga viral). (HOUGHTON, 1996, p. 1035-1052; COELHO; SOARES; CHINDANO, 2000, p. 487-500; SILVA, 2001, p. 19-122)

Os métodos qualitativos que existem são: RT-PCR (Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction), TMA (Transcription Mediated Amplification), NASBA (Nucleic Acid Sequence - Based Amplification) e outros. Os testes quantitativos têm a vantagem de confirmarem a presença de ARN do VHC e ao mesmo tempo determinarem a quantidade de vírus em circulação. Dado que os testes qualitativos são os testes mais sensíveis e mais baratos para a detecção do vírus, tornaram-se os testes "gold standart" para diagnóstico e avaliação da resposta à terapêutica. (HOUGHTON, 1996, p. 1035-1052; COELHO; SOARES; CHINDANO, 2000, p. 487-500; SILVA, 2001, p. 19-122). Para o estadiamento correto da Hepatite Crônica C e seleção de pacientes para tratamento, a biópsia hepática é fundamental. (COELHO; SOARES; CHINDANO, 2000, p. 487-500)

São objetivos do tratamento e erradicação do vírus: nível indetectável de VHC-RNA, normalização das amino-transferases no sangue e melhora histológica. O tratamento da fase crônica da Hepatite C consiste na abstinência do álcool; mudança de hábitos; acompanhamento com psicólogo, se necessário; e tratamento farmacológico. (ALVES, 2000, p. 93-96; FOCACCIA; SOUZA, 1996, p. 314-381).

O tratamento farmacológico iniciou com o uso de IFN que é uma proteína obtida por técnicas de recombinação genética, análoga à existente no corpo humano, e que surge em reação a infecções virais. Durante os anos 80, o IFN foi utilizado em monoterapia como terapêutica de eleição na hepatite crônica. No entanto, com este esquema, apenas 10% a 15% dos doentes apresentavam uma resposta virológica sustentada (ARN-VHC negativo 6 meses após terminar o tratamento). Em 1998 foram publicados os primeiros resultados que mostravam uma melhoria significativa da taxa de resposta sustentada quando se associava ao IFN um análogo nucleosídico com grande ação antiviral, a ribavirina. Mais recentemente, as formas standard (std) de IFN foram substituídas pelos interferon peguilados (IFNPEG). (ALVES, 2000, p. 93-96; FOCACCIA; SOUZA, 1996, p. 314-381)

O PEG interferon é um alfa interferon, quimicamente modificado pela adição de uma grande molécula de polietilenoglicol, o que permitiu ultrapassar uma limitação do IFN std, que é a sua semivida de apenas 8 horas. O PEG interferon pode ser administrado apenas 1 vez por semana. A associação dos interferons peguilados à ribavirina foi outro grande avanço terapêutico que permitiu aumentar a taxa de resposta viral sustentada. Esta associação é considerada, atualmente, a terapêutica de eleição para os doentes com hepatite. A resposta à terapêutica com IFN PEG e ribavirina não é uniforme, existindo características do doente e do vírus que condicionam a eficácia do tratamento. Foram identificados como fatores preditivos de boa resposta, o fato de se tratar de doentes do sexo feminino, não obesos, jovens, com alterações de gravidade leve a moderada na biopsia hepática. Uma carga viral baixa e a existência de infecção pelos genótipos 2 ou 3 são outros fatores preditivos de boa resposta. Este conhecimento levou a que se procurasse otimizar a terapêutica de forma a obter-se a melhor resposta possível com o mínimo de efeitos secundários. (ALVES, 2000, p. 93-96; FOCACCIA; SOUZA, 1996, p. 314-381).

De todos os fatores avaliados, o genótipo foi o único que surgiu como condicionante da duração do tratamento e da dose de ribavirina a administrar. Não é necessário ajustar a dose de IFN PEG ao genótipo viral. (ALVES, 2000, p. 93-96; FOCACCIA; SOUZA, 1996, p. 314-381). No protocolo de tratamento do Programa Nacional de Hepatites, o interferon peguilado está sendo utilizado em associação com a ribavirina nos portadores dos genótipos 1a/1b em 48 semanas. (BRASIL, 2002)

A longo prazo o prognóstico da doença é mal conhecido, porém, como consenso geral, admite-se, que a grande maioria dos pacientes morre devido ao desenvolvimento de cirrose hepática, das suas complicações e do carcinoma hepatocelular. Cerca de 20% dos pacientes de Hepatite Crônica por vírus C desenvolvem cirrose hepática 10 a 20 anos depois, sendo passíveis de transplante hepático, não afetando a duração média da vida da maioria desses pacientes. (CONTE, 2000, p. 187-194,).

Acredita-se que a ativação da autólise em células de órgãos alvo através de alterações mitocôndriais, persistência extremamente prolongada do vírus da Hepatite C no hospedeiro, e seu particular tropismo pelos hepatócitos e células mononucleares sangüíneas expliquem a importância e a freqüência dos comprometimentos extra-hepáticos da Hepatite Crônica por vírus C. (COELHO; SOARES; CHINDANO, 2000, p. 487-500; CONTE, 2000, p. 187-194) Os fatores de risco para manifestações extra-hepáticas da infecção crônica pelo vírus da Hepatite C incluem idade avançada, sexo feminino e fibrose hepática. (BIRNKRANT; SCHWARTZ, 2004, p.70-85)

A única associação observada entre as manifestações extra-hepáticas, clínicas e biológicas foi nos pacientes com Crioglobulinas Mistas II e III. Dentre as manifestações extra-hepáticas, podem ser citadas como reumatológicas: Artrite Reumatóide e Lúpus Eritematoso. (PINTO, 2001, p. 275-296; CACOUB et al., 2000, p. 47-56; CONTE, 2000, p. 187-194; DAOUD et al., 1996, p. 219-223)

Em estudo recente, 321 pacientes com infecção crônica pelo VHC foram avaliados prospectivamente para determinação da prevalência de manifestações extra-hepáticas associadas ao VHC. Cerca de 38% dos pacientes tiveram pelo menos uma manifestação extra-hepática, incluindo artralgia (19%), manifestações cutâneas (17%), artrite reumatóide (2%) e mialgia (8%). As principais anormalidades biológicas foram: Crioglobulinemias Mistas (56%), Trombocitopenia (17%) e presença dos seguintes auto-anticorpos: Antinuclear (41%), Fator Reumatóide (38%), Anticardiolipina (27%), Antitireoglobulina (13%) e Antimúsculo Liso (9%). Pelo menos um auto-anticorpo esteve presente em 70% dos soros. (CACOUB et al., 2000, p. 47-56)

2.1 Crioglobulinemia Mista

A Síndrome de Crioglobulinemia Mista Essencial foi descrita primeiramente em 1966, a crioglobulinemia mista essencial é chamada assim quando se detectam crioglobulinas e manifestação de sintomas sem o diagnóstico concomitante de uma doença do tecido conjuntivo, neoplásica ou de um processo infeccioso. É caracterizada clinicamente através de vasculite sistêmica com manifestações diferentes, variando da tríade clássica de Artralgia, púrpura palpável e fraqueza, para formas graves envolvendo órgãos vitais como o rim, cérebro, e outras partes do sistema nervoso. (COHEN, 2000, p. 209-214; BONKOVSKY; MEHTA, 2001, p. 143-152)

As crioglobulinas tipo I consistem em imunoglobulinas monoclonais e são observadas em doenças linfoproliferativas, como mieloma múltiplo e a síndrome de Waldenström. Crioglobulinas tipo II e tipo III são imunoglobulinas policlonais com um componente monoclonal (tipo II) ou não (tipo III). O tipo II consiste em IgG policlonal e IgM monoclonal com atividade de fator reumatóide. O tipo III consiste em fator reumatóide IgM e IgG policlonal. Os tipos II e III são chamadas crioglobulinas mistas e são observadas em doenças imunolinfoproliferativas, inflamação crônica, doenças autoimunes, doenças infecciosas crônicas e agudas. Quando não é identificada doença subjacente, é denominada crioglobulinemia mista essencial. As crioglobulinas associadas ao VHC são do tipo II e III. (McGRAW et al., 1999, p. 69-72)

Crioglobulinas do tipo II consistem em dois tipos de componentes de imunoglobulinas, sendo um deles monoclonal. A composição mais comum é de um fator reumatóide IgM monoclonal formando um complexo com uma IgG policlonal. Os fatores reumatóides monoclonais do tipo IgG são identificados em 10% dos casos de crioglobulinemia do tipo II, e os fatores reumatóides do tipo IgA são raros. O tipo mais comum (cerca de 50%) das crioglobulinas identificadas é o III. (McGRAW et al., 1999, p. 69-72)

A associação entre crioglobulinemia mista e VHC foi descrita pela primeira vez em 1990, por Pascual et al. O VHC é um vírus linfotrópico, e a persistente estimulação do

sistema imune parece ser responsável pela presença de crioglobulinemia em pacientes infectados. (LUNEL; MUSSET, 1998, p.848-855)

Foi descrito que 50 a 80% dos pacientes com CME são infectados pelo VHC, e que as crioglobulinas podem ser encontradas em mais de 50% dos pacientes com infecção pelo VHC (LUNEL; MUSSET, 1998, p.848-855). A alta prevalência de CME entre pacientes com infecção pelo VHC tem sido confirmada por vários estudos. As variações de prevalência são parcialmente explicadas pela falta de padronização dos métodos de detecção e caracterização das crioglobulinas (LUNEL; MUSSET, 1998, p.848-855). Em estudo recente realizado no Brasil, a prevalência de crioglobulinemia em pacientes com hepatite C foi de 34,4%. (PARISE; OLIVEIRA; LEITE; FERRAZ; PEREIRA, 2002)

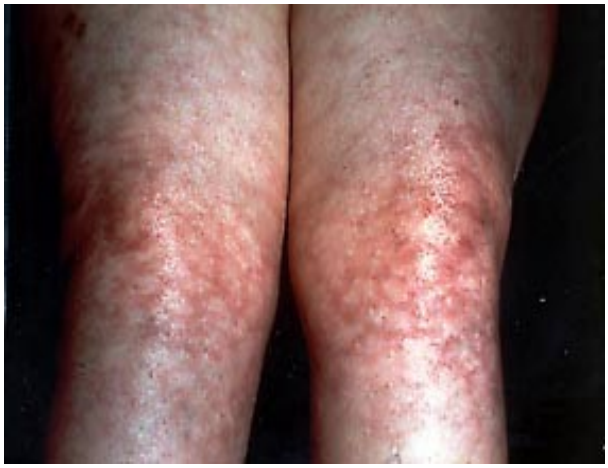


FIGURA 3: CRIOGLOBULINEMIA MISTA
Fonte: www.dermis.multimedica.de/ bilder/CD44

2.2 Artrite Reumatóide

A artrite reumatóide é uma doença auto-imune de etiologia desconhecida, caracterizada por poliartrite periférica, simétrica, que leva à deformidade e à destruição das articulações em virtude da erosão óssea e da cartilagem. (MACGREGOR; SILMAN, 1998, p. 1-6)

Esta doença afeta mulheres duas vezes mais que homens e sua incidência aumenta com a idade. Em geral a artrite reumatóide acomete grandes e pequenas articulações em associação com manifestações sistêmicas como: rigidez matinal, fadiga e perda de peso. (MACGREGOR; SILMAN, 1998, p. 1-6)

Quando envolve outros órgãos, a morbidade e a gravidade da doença são maiores, podendo diminuir a expectativa de vida em 5 a 10 anos. Com a progressão da doença, os pacientes com artrite reumatóide desenvolvem incapacidade para realização de suas atividades tanto diárias como profissionais, com impacto econômico significativo para o paciente e para a sociedade. (MATTESOON; COHEN; CONN, 1998, p. 1-8)

O diagnóstico depende da associação de uma série de sintomas e sinais clínicos, achados laboratoriais e radiográficos. A orientação para o diagnóstico é baseada nos critérios de classificação do Colégio Americano de Reumatologia (ACR- 1987): rigidez matinal (rigidez articular durando pelo menos 1 hora); artrite de três ou mais áreas (pelo menos três áreas articulares com edema de partes moles ou derrame articular observado pelo médico); artrite de articulações das mãos (punho, interfalangeanas proximais e metacarpofalangeanas); artrite simétrica; nódulos reumatóides; fator reumatóide sérico; alterações radiográficas (erosões ou descalcificações localizadas em radiografias de mãos e punhos). A rigidez matinal, artrite de três ou mais áreas, artrite de articulações das mãos e artrite simétrica devem estar presentes por pelo menos 6 semanas. (PINCUS; CALLAHAN, 2000, p 21-1385)

Quatro dos sete critérios são necessários para classificar um paciente como portador de artrite reumatóide. Pacientes com dois ou três critérios não são excluídos de serem portadores de AR. Contudo, não são considerados para inclusão neste protocolo. (PINCUS; CALLAHAN, 2000, p 21-1385)

Vários mecanismos patogênicos podem estar envolvidos: a artrite pelo VHC pode fazer parte do contexto clínico da crioglobulinemia mista, ou pode ser mediada direta ou indiretamente pelo VHC. Alguns destes mecanismos já foram descritos e necessitam maior confirmação: invasão direta das células sinoviais pelo vírus levando a uma resposta inflamatória local, doença induzida por citocinas ou imunocomplexos, particularmente em pacientes predispostos geneticamente. (ZUCKERMAN; YESHURUN; ROSNER, 2001, p. 573-584)

O diagnóstico diferencial entre artrite associada ao VHC com fator reumatóide positivo e "artrite reumatóide clássica" é difícil. Algumas manifestações clínicas e parâmetros laboratoriais podem auxiliar nesta distinção. A presença de erosões ósseas e nódulos subcutâneos, bem como a determinação de anticorpos antiqueratina, são características da

AR, não sendo encontrados na artrite pelo VHC. (ZUCKERMAN; YESHURUN; ROSNER, 2001, p. 573-584)

A artralgia está presente em torno de 50% dos pacientes com hepatite C crônica e crioglobulinemia, uma prevalência similar àquela encontrada em pacientes com CME e sorologia ignorada com relação ao VHC. Possui caráter, geralmente, intermitente. Artralgia e altos títulos de fator reumatóide são comuns em pacientes com hepatite C crônica e CME. O envolvimento das articulações é freqüentemente não-migratório e simétrico. As áreas de acometimento mais comum são os tornozelos, pulsos, cotovelos e pododáctilos. Ocasionalmente, pacientes são tratados para artrite reumatóide antes do diagnóstico de hepatite C. Não há evidência de sinovite ou deposição de complexos imunes nas articulações. Assim, a causa dos sintomas articulares permanece obscura. (LUNEL; MUSSET, 1998, p.848-855)

O diagnóstico diferencial entre artrite associada ao VHC com fator reumatóide positivo e "artrite reumatóide clássica" é difícil. Algumas manifestações clínicas e parâmetros laboratoriais podem auxiliar nesta distinção. A presença de erosões ósseas e nódulos subcutâneos, bem como a determinação de anticorpos antiqueratina, são características da AR, não sendo encontrados na artrite pelo VHC. (LUNEL; MUSSET, 1998, p.848-855)

FIGURA 4: ARTRITE REUMATÓIDE EM ARTICULAÇÃO DAS MÃOS
Fonte: web.unife.it/sezione/ reum/images

2.3 Lúpus Eritmatoso Sistêmico

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença inflamatória crônica, multissistêmica, de causa desconhecida e de natureza auto-imune, caracterizada pela presença de diversos auto-anticorpos. Evolui com manifestações clínicas polimórficas, com períodos de exacerbações e remissões. De etiologia não esclarecida, o desenvolvimento da doença está ligado à predisposição genética e aos fatores ambientais, como luz ultravioleta e alguns medicamentos. (MILLS, 1999, p.330-1871)

LES é uma doença rara, incidindo mais freqüentemente em mulheres jovens, ou seja, na fase reprodutiva, numa proporção de nove a dez mulheres para um homem, e com prevalência variando de 14 a 50/100.000 habitantes, em estudos norte-americanos. A doença pode ocorrer em todas as raças e em todas as partes do mundo. (FESSLER; BOUMPAS, 1998, p.21-81)

Na prática, costuma-se estabelecer o diagnóstico de LES utilizando os critérios de classificação propostos pelo *American College of Rheumatology* (ACR), que se baseia na presença de pelo menos quatro critérios dos onze citados a seguir: eritema malar (lesão eritematosa fixa em região malar), plana ou em relevo; lesão discóide (lesão eritematosa, infiltrada, com escamas queratóticas aderidas e tampões foliculares), que evolui com cicatriz atrófica e discromia; fotossensibilidade (exantema cutâneo); úlceras orais e nasais; artrite não erosiva envolvendo duas ou mais articulações periféricas; serosite pleuris (dor pleurítica, atrito pleural ou derrame pleural) ou pericardite (documentado por eletrocardiograma, atrito ou evidência de derrame pericárdico); comprometimento renal (proteinúria persistente, maior que 0,5 grama por dia ou cilindrúria anormal); alterações neurológicas (convulsão ou psicose); alterações hematológicas (anemia hemolítica ou leucopenia menor que 4.000 leucócitos/ml em duas ou mais ocasiões, linfopenia menor que 1.500 linfócitos/ml em duas ou mais ocasiões ou plaquetopenia menor que 100.000 plaquetas/ml na ausência de outra causa); alterações imunológicas (anticorpo anti-DNA nativo ou anti-Sm, ou presença de anticorpo antifosfolípide baseado em níveis anormais de IgG ou IgM anticardiolipina, teste positivo para anticoagulante lúpico ou teste falso positivo e para sífilis, por no mínimo seis meses); anticorpos antinucleares (título anormal de anticorpo antinuclear por imunofluorescência indireta ou método equivalente, em qualquer época, e na ausência de drogas conhecidas) ressalvando o uso prévio de medicamentos. (FESSLER; BOUMPAS, 1998, p.21-81)

FIGURA 5: FOTOSSENSIBILIDADE EM FACE NO LES
Fonte: www.medstudents.com.br/ image/reumat

O tratamento medicamentoso deve ser individualizado para cada paciente e dependerá dos órgãos ou sistemas acometidos e da gravidade desses acometimentos. Em pacientes com comprometimento de múltiplos sistemas, o tratamento deverá ser orientado para o mais grave. Quando houver manifestação que não responda a uma droga, pode ser necessário fazer uso concomitante de diversos medicamentos. (BOUMPAS; AUSTIN; FESSLER et al., 2000, p. 122-940)

À semelhança com os pacientes com LES, pacientes com hepatite C crônica apresentam freqüentes queixas musculoesqueléticas. O quadro clínico, relatado por vários autores, descreve os pacientes com RNA-VHC circulante com artralgias e poliartrite cumulativa e não-erosiva, alguns inclusive respondem a baixas doses de corticóide, como no LES. Trombocitopenia, um dos critérios diagnósticos maiores do LES, foi também observada nos pacientes com VHC. (LUNEL; MUSSET, 1998, p.848-855)

Diversos fatores genéticos, ambientais, hormonais, têm sido implicados para justificar o polimorfismo de apresentação clínica e evolução do LES. Evidências clínicas e laboratoriais sugerem que infecções virais persistentes poderiam levar a uma ativação policlonal sustentada das células B nos indivíduos com predisposição genética para tal. Desta maneira, o próprio HCV poderia facilitar o surgimento ou modificar a história natural do LES. (ZUCKERMAN; YESHURUN; ROSNER, 2001, p. 573-584)

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 Tipo de estudo:

Nesta pesquisa utilizou-se o modelo de estudo individual, observacional, clínico-epidemiológico do tipo transversal, prioritariamente descritivo.

3.2 Local da pesquisa:

O projeto desenvolveu-se no Ambulatório de Infectologia do Núcleo de Medicina Tropical (NMT) da Universidade Federal do Pará, em Belém - Pará.

3.3 População de referência e de estudo:

A população de estudo foi constituída por 34 pessoas, de ambos os sexos, encaminhados pelo Hemocentro Estadual (HEMOPA) com teste de triagem para seleção de doadores positivo para o vírus C (Anti-VHC ELISA reagente) e confirmado com pesquisas do RNA VHC por técnica de Reação em Cadeia de Polimerase (PCR) qualitativo.

3.4 Tamanho amostral:

Considerando que esta pesquisa foi realizada em um período de tempo pré-determinado (janeiro a julho de 2005), o tamanho amostral foi constituído de todos os indivíduos que apresentaram manifestações extra-hepáticas e consentiram sua participação no referido período.

3.5 Período da pesquisa:

A coleta dos dados necessários à realização deste estudo, realizou-se no período de janeiro a julho de 2005.

3.6 Critérios de inclusão:

Todos os pacientes, de ambos os sexos e todas as idades, selecionados para doadores de sangue seguindo as normas preconizadas para todo o Brasil pelo Ministério da Saúde e descartado do chamado plantel de doadores pelo achado laboratorial, e com teste de triagem para seleção de doadores positivo para o vírus C (Anti-VHC ELISA reagente) e confirmado com pesquisas do RNA VHC por técnica de PCR qualitativo; que não estejam em tratamento para o VHC.

3.7 Critérios de exclusão:

Todos os pacientes em tratamento para Hepatite Crônica pelo vírus C no período da observação. E também os que apresentaram outras infecções concomitantes pelos testes sorológicos de triagem do HEMOPA, como por exemplo, HIV e HBV.

3.8 Variáveis estudadas:

Foram estudadas variáveis referentes à idade, sexo, grau de instrução, ocupação, estado civil, naturalidade, procedência, injeções com seringa de vidro reutilizável, exposições percutâneas, práticas sexuais, número de parceiros sexuais, realização de procedimentos cirúrgicos, uso de drogas injetáveis, transfusão de sangue e derivados, manifestações clínicas, manifestações reumatológicas apresentadas pela população acima referida (APÊNDICE A).

3.9 Procedimentos:

3.9.1 Obtenção das informações:

A coleta de dados foi realizada de acordo com um protocolo elaborado, em que os pacientes foram submetidos à anamnese e exame físico, tendo sido os dados registrados na ficha individual de investigação (APÊNDICE A).

Os pacientes encaminhados submeteram-se à consulta médica com infectologista; os que apresentavam queixas ou lesões sugestíveis de afecções reumatológicas (artrite reumatóide, lúpus eritematoso sistêmico) de acordo com a orientação para diagnóstico

baseada nos critérios de classificação do Colégio Americano de Reumatologia (ACR-1987) foram atendidos por reumatologista.

Realizaram-se exames laboratoriais e radiológicos nos casos em que se julgou necessário. O diagnóstico depende da associação de uma série de sintomas e sinais clínicos, achados laboratoriais e radiográficos.

3.9.2 Convite para participação do estudo e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido:

Prestados os devidos esclarecimentos, os pacientes que concordaram em participar do estudo conheceram os dados contidos no termo de consentimento pós-informação e foram instruídos para preencher o mesmo e dar sua autorização por escrito no documento (APÊNDICE B).

3.9.3 Análise dos dados:

As informações coletadas foram inseridas no programa EPI-INFO, versão 6.04 para análise estatística dos mesmos. As tabelas e gráficos, construídos no Microsoft EXCEL 2000.

3.10 Aspectos éticos:

O trabalho foi apreciado pelo Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos do NMT-UFPA, tendo sido sua realização aprovada (ANEXO A).

4. RESULTADOS

O grupo de estudo corresponde a 34 pacientes portadores do vírus da Hepatite C, dividido por sexo em: 21 (61,8%) pacientes do sexo masculino e 13 (38,2%) pacientes do sexo feminino (Quadro 1).

A média de idade dos pacientes portadores do VHC estudados foi 40 anos, variando de 20 a 62 anos, dentre os quais o estudo revelou 18 indivíduos (52,9%) acima de 40 anos e 16 indivíduos (47,1%) com idade inferior ou igual a 40 anos (Quadro 1).

Analisando o estado civil, 11 indivíduos (32,4%) declararam-se solteiros, 17 (50,0%) eram oficialmente casados, cinco indivíduos (14,7%) viviam em concubinato, apenas um indivíduo (2,9%) disse ser divorciado e nenhum (0%) dos entrevistados se declarou viúvo (Quadro 1).

O grau de instrução do grupo estudado limitou-se a um (2,9%) indivíduo com curso superior, sendo os demais (97,1%) agrupados em diversas categorias de ocupações tais como demonstra o quadro a seguir (Quadro 1).

Todos os pacientes (100%) eram procedentes de zona urbana, sendo 94,1% procedentes da região metropolitana de Belém (Figura 6).

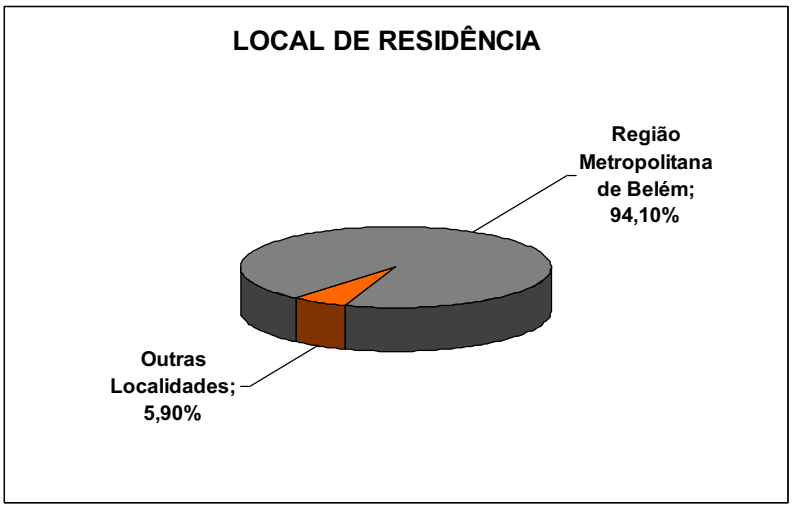


FIGURA 6 - Procedência dos portadores do VHC, Belém-Pa, entre janeiro e julho de 2005
Fonte: Protocolo de pesquisa
p* = 0.0008* (Qui-Quadrado)

Quadro 1 – Dados demográficos acerca dos portadores do VHC, Belém-Pa, entre janeiro e julho de 2005

INFORMAÇÕES GERAIS*	Número de Indivíduos	Freqüência (%)
SEXO		
Masculino	21	61,8
Feminino	13	38,2
FAIXA ETÁRIA (em anos)		
≤ 18	0	0
19 a 30	7	20,6
31 a 45	15	44,1
≥ 46	12	35,3
ESTADO CIVIL		
Casado	17	50,0
Solteiro	11	32,4
Concubinato	5	14,7
Divorciado	1	2,9
OCUPAÇÃO		
Autônomo	9	26,5
Do Lar	4	11,7
Estudante	2	5,9
Doméstica	2	5,9
Eletricista	2	5,9
Policial	2	5,9
Curso Superior	1	2,9
Outros	13	38,2

FONTE: Protocolo de pesquisa
$p > 0.05$ (Qui-Quadrado)

* p válido para todas as variáveis em separado.

Quanto aos fatores de risco para transmissão do vírus da Hepatite C pesquisados entre os portadores, merecem destaque a prática sexual, o número de parceiros sexuais nos últimos 6 meses, uso de drogas endovenosas, e o tópico "punção digital" no qual agrupamos as adequada como: tatuagem, procedimentos médico-odontológicos, manicure/pedicure, acupuntura, body piercing, contato social ou familiar com material de uso pessoal (barbeadores, escovas dentais, etc.), barbeiros e cabeleireiros, transfusão sangüínea e de derivados e ainda quanto ao uso de seringas de vidro reutilizáveis.

Em relação ao número de parceiros sexuais nos últimos 6 meses, 19 (55,88%) tiveram somente um parceiro sexual, nove pessoas (26,47%) de 2 até 5 parceiros e, finalmente, acima de 5 parceiros contabilizamos 6 pacientes (17,64%) (Figura 7). Quanto à opção sexual, todos os indivíduos envolvidos na pesquisa (100%) se declararam heterossexuais.

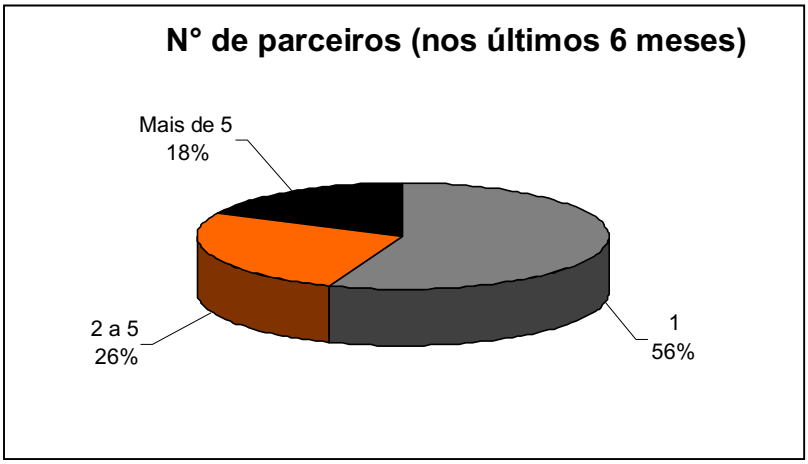


Figura 7 - Número de parceiros nos últimos 6 meses referidos pelos portadores do VHC, Belém-Pa, entre janeiro e julho de 2005
FONTE: Protocolo de pesquisa
P = 0.0008* (Qui-Quadrado)/ referente de 2 a 5 parceiros (26%)

Ao analisarmos a "punção digital", outro fator de risco para a aquisição da doença, 23 portadores (67,64%) estavam expostos a tais riscos, enquanto que 11 portadores (32,36%) não apresentavam história que evidenciasse risco de transmissão por via percutânea. (Tabela 1).

Tabela 1 - Exposição percutânea entre os portadores do VHC, Belém-Pa, entre janeiro e julho de 2005

EXPOSIÇÃO PERCUTÂNEA*	Número de indivíduos (n = 34)	Freqüência (%)
Presente*	28	82,4
Ausente	6	17,6
Total	34	100

FONTE: Protocolo de pesquisa
p* = 0.0003* (Qui-Quadrado)

Fizeram uso de seringa de vidro reutilizável 19 pacientes (55,9%) número expressivo devido ser uma prática comum em décadas anteriores. (Tabela 2).

Tabela 2 - Uso de seringa de vidro reutilizável entre os portadores do VHC, Belém-Pa, entre janeiro e julho de 2005

SERINGA DE VIDRO REUTILIZÁVEL	Número de indivíduos (n = 34)	Freqüência (%)
USO		
SIM	19	55,9
NÃO	15	44,1

FONTE: Protocolo de pesquisa
p > 0.05 (Qui-Quadrado)

Relacionado como fator de risco para a infecção pelo VHC o uso de drogas injetáveis, tal uso foi registrado em apenas quatro pacientes (11,8%) (Tabela 3).

* Alguns pacientes se expuseram a mais de uma variável em "EXPOSIÇÃO PERCUTÂNEA"

Tabela 3 - Uso de drogas endovenosas pelos portadores do HCV, Belém-Pa, entre janeiro e julho de 2005

DROGAS ENDOVENOSAS	Número de indivíduos (n = 34)	Freqüência (%)
USO		
SIM	4	11,8
NÃO*	30	88,2

FONTE: Protocolo de pesquisa
p* < 0.00001* (Qui-Quadrado)

Em relação às cirurgias realizadas, 25 (73,5%) portadores do VHC tinham se submetido a algum procedimento cirúrgico (Tabela 4).

Tabela 4 - Realização de intervenção cirúrgica entre os portadores do VHC, Belém-Pa, entre janeiro e julho de 2005

INTERVENÇÃO CIRÚRGICA	Número de indivíduos (n = 34)	Freqüência (%)
REALIZOU CIRURGIA		
SIM*	25	73,5
NÃO	9	26,5

FONTE: Protocolo de pesquisa
p* = 0.0101* (Qui-Quadrado)

Quanto a outro fator de risco relacionado com a transmissão do VHC, a transfusão de sangue ou derivados, cinco indivíduos (14,7%) relataram tal procedimento (Tabela 5).

Tabela 5 - Realização de transfusão sangüínea ou de hemoderivados pelos portadores do VHC, Belém-Pa, entre janeiro e julho de 2005

TRANSFUSÃO SANGÜÍNEA OU HEMODERIVADOS	Número de indivíduos (n = 34)	Freqüência (%)
REALIZOU		
SIM	5	14,7
NÃO*	29	85,3

FONTE: Protocolo de pesquisa
p* = 0.0001* (Qui-Quadrado)

Apresentaram alguma sintomatologia 27 (79,42%) dos 34 pacientes estudados, sendo sete (20,58%) portadores assintomáticos do VHC. As manifestações clínicas de maior expressão foram: mialgia (44,11%), artralgia (35,29%) e crepitação (26,47%) (Figura 8).

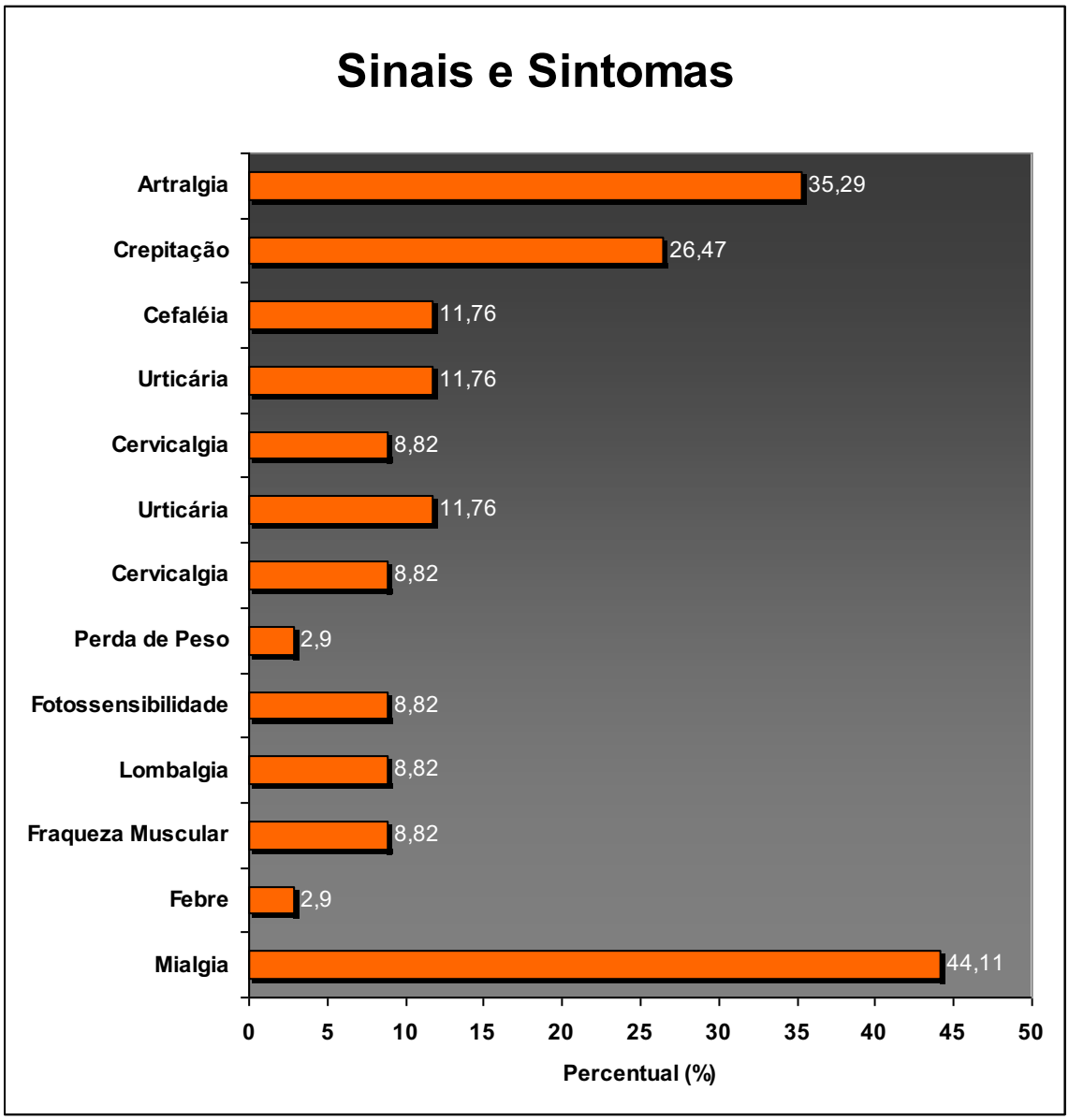


Figura 8 – Sinais e sintomas nos portadores do VHC, Belém-Pa, entre janeiro e julho de 2005.
FONTE: Protocolo de pesquisa
$p > 0.05$ (Qui-Quadrado)

Nenhum individuo apresentou associação entre sintomas ou sinais clínicos que preencha os critérios de classificação do Colégio Americano de Reumatologia (ACR- 1987) para as principais patologias reumatológicas associadas à Hepatite C crônica descritas na literatura.

5. DISCUSSÃO

Neste estudo, apresentamos o perfil clínico-epidemiológico e a freqüência das manifestações reumatológicas na infecção pelo VHC, em um grupo de 34 pacientes que foram triados pela Fundação HEMOPA e acompanhados pelo Ambulatório de Infectologia do Núcleo de Medicina Tropical da UFPA, através da inclusão de pacientes anti-VHC reagentes e PCR positivos com posterior avaliação por médicos, inicialmente pelo infectologista e, se houvesse necessidade, por reumatologista, para detecção de possíveis manifestações reumatológicas.

Sob os aspectos epidemiológicos, foram estudadas variáveis como: sexo, faixa etária, grau de instrução, estado civil, ocupação e outras relacionadas com os fatores de risco implicados na transmissão do VHC.

Do grupo estudado, 21 pacientes eram do sexo masculino (61,8%) predominando sobre o sexo feminino (13 pacientes, 38,2%) numa razão de 1,6: 1, essa proporção é justificada segundo TENGAN et al. (2001) pela maior exposição do sexo masculino aos fatores de risco implicados na infecção viral, tais como consumo de drogas endovenosas e múltiplos parceiros sexuais. Estes resultados são similares com os estudos de Cacoub et al. (2000) que demonstra proporção masculino/feminino de aproximadamente 1,08: 1.

Quanto à idade, os pacientes encaminhados pelo Hemocentro Estadual (HEMOPA) com teste de triagem para seleção de doadores positivo para o vírus C, apresentaram uma média de idade de 40,03 anos, com extremos entre 20 e 62 anos. De um modo geral, os pacientes não têm consciência que abrigam esta doença ou são assintomáticos, ou tem sintomas leves e inespecíficos, podendo a Hepatite C ocorrer em todas as idades. De acordo com estudo de Cacoub et al. (2000), os portadores do VHC compreendiam-se entre os 30 e 62 anos, principalmente.

Neste estudo, a pesquisa de fatores de risco como a prática sexual, o número de parceiros sexuais nos últimos seis meses, presença de história pessoal ou familiar de Hepatite, consumo de drogas endovenosas, exposição percutânea a objetos cortantes potencialmente contaminados, transfusão sangüínea ou de derivados, uso de seringas de vidro reutilizáveis,

cirurgias realizadas, dentre outros, tiveram grande valor na demonstração da relação com a transmissão da doença, visto que, no geral, foi alta a prevalência desses fatores na população estudada.

Quanto as práticas sexuais e o número de parceiros nos últimos seis meses, verificamos que todos os pacientes se declararam heterossexuais, 19 pacientes (55,88%) declararam relação sexual com um parceiro nos últimos seis meses e 6 pacientes (17,64%) declararam relação com mais de cinco parceiros. Estes fatos corroboram com o trabalho de Vogler et al. (2004), pois 20% dos pacientes estudados tinham relatos de múltiplos parceiros sexuais. Concordando com os últimos dados, Conry-Cantinela et al. (1996), identificaram uma maior propensão à infecção na vigência de mais de cinco parceiros sexuais no último ano. Entretanto, em parceiros fixos de pessoas contaminadas, a prevalência de infecção é de apenas 0,4% a 3%, sendo que nesses muitas vezes encontramos outros fatores de risco que podem ser a causa da infecção. Atualmente, não há dados que indiquem a necessidade de uso de preservativo em parceiros estáveis pela hepatite C.

Após 1993, com o surgimento de exames para detecção da hepatite C, a incidência anual da doença vem caindo. Isso é mais significativo em receptores de transfusões, pois essa era a principal via de transmissão. Atualmente, o maior risco é dos usuários de drogas e estima-se que após 6 a 12 meses de uso de drogas endovenosas, 80% dos indivíduos estão infectados.

Em nosso estudo, somente cinco pacientes (14,7%) foram submetidos à transfusão sangüínea ou de derivados, dos quais apenas dois pacientes a realizaram antes de 1993. Este dado é semelhante ao encontrado por Cacoub et al. (2000), os quais mostraram que, dos 321 pacientes de seu estudo, 82 (26%) haviam se submetido a transfusões sangüíneas ou de hemoderivados.

No que concerne o uso de drogas endovenosas, apenas 11,8% dos pacientes relataram essa prática, havendo significância estatística ($p = 0,00001$) para os 30 pacientes (88,2%) que não fizeram uso dos entorpecentes, mostrando que este fator não é relevante para a transmissão do VHC no grupo de estudo em questão (doadores de sangue). Estes números são semelhantes aos de Vogler et al. (2004), que demonstraram uma taxa de 6,7% em seu grupo

de estudo como consumidores de drogas EV. No entanto, aqueles dados são diferentes do trabalho de Cacoub et al. (2000), que mostraram um percentual de 39% de usuários de entorpecentes EV; contrários ainda ao estudo de Flamm (2003), no qual 65% dos pacientes tinham história de uso de drogas EV.

Dentre as variáveis pesquisadas, agrupamos ao tópico "punção digital" as exposição a sangue por material cortante ou perfurante de uso coletivo sem esterilização adequada como: procedimentos médico-odontológicos, tatuagem, acupuntura, manicure/pedicure, *body piercing*, contato social ou familiar com material de uso pessoal (barbeadores, escovas dentais, etc),barbeiros e cabeleireiros. Havendo significância estatística com relação a esta variável, estando presente portanto em 67,64% dos pacientes.

Com relação ao estudo das manifestações clínicas, verificamos 79,42% dos pacientes eram portadores sintomáticos do VHC, destacando-se mialgia (44,11%), artralgia (35,29%), crepitações (26.47%), cefaléia (11.76) e fraqueza muscular (8,82%). Esses dados são concordantes com estudos prospectivos recentes de Cacoub et al. (1999), entre 1614 pacientes, dos quais, 74% apresentaram pelo menos uma manifestação extra-hepática, em ordem decrescente: artralgias, parestesias, mialgias, prurido e síndrome seca. Em outro estudo com 321 pacientes, CONTE et al. (2000) afirma que a sintomatologia clínica apresentada pelos pacientes infectados no mundo todo é muito variável, preferencialmente fadiga, em cerca de dois terços deles, artralgias ou mialgias, em cerca de 30% e, numa minoria (10%), ansiedade e depressão. Estas duas últimas provavelmente devidas ao trauma emocional provocado pela desconhecida potencialidade nóxia da doença que albergam. Apesar da artralgia e mialgia serem freqüentes os critérios para artrite reumatóide não foram preenchidos em nenhum caso.

De acordo com estudo de Cacoub et al. (1999) sintomas reumáticos são freqüentes: artralgia (23%) e mialgia (15%). Artrite foi raramente encontrada, sendo esta atribuída as formas não erosivas e não reumatóide. Numa análise multifatorial de três riscos associados com manifestações extra-hepáticas estão: idade avançada, sexo feminino e extensa fibrose do fígado. Não foram encontradas outras afecções auto-imunes do tecido conectivo do tipo Lúpus Eritematoso Sistêmico, Artrite Reumatóide, Síndrome de Sjögren e Dermatomiosite.

Evidências recentes demonstram que existe uma associação expressiva entre crioglobulinemia e infecção pelo vírus da hepatite C. (LORENZO et al., 1995, p. 65-69; COHEN, 2000, p. 209-214; BIRNKRANT; SCHWARTZ, 2004, p. 70-85) Segundo McGRAW-HILL et al. (1999), manifestações articulares nas crioglobulinemias dos tipos II e III raramente se apresentam como artrite franca, as artralgias são mais comuns, fato este que fortalece o achado de artralgia em 35,29% da população em estudo e a ausência de pacientes portadores de artrite franca. Além disso, é importante ressaltar que não conhecemos do tempo de evolução da hepatite C na população em estudo e que não podemos prever se algumas dessas manifestações clínicas ainda virão a se manifestar em novos pacientes, o que alteraria os dados estatísticos.

Este trabalho mostra que a prevalência das manifestações reumatológicas na infecção pelo VHC é relevante. Traçamos ainda o perfil clínico-epidemiológico dos portadores do VHC em nosso grupo de estudo, fator ímpar, uma vez que exaltamos a importância dos fatores de risco e população mais acometida pela patologia. Vale ressaltar a importância de estendermos o estudo não só a um número maior de indivíduos do grupo de doadores de sangue, pesquisando o tempo de evolução da hepatite C na população em estudo, mas também a outros grupos de portadores do VHC, tais como usuários de drogas injetáveis e co-infectados HBV/VHC e HIV/VHC.

O período de estudo foi pequeno, valeria a pena acompanhamento rigoroso e prolongado para verificar o desenvolvimento de doenças reumáticas nos indivíduos portadores de HCV, pois, não é conhecido o tempo de evolução da doença nos pacientes em estudo, podendo ainda vir a se manifestarem as lesões reumatológicas.

Faz-se necessário um aprofundamento no estudo da prevalência das manifestações reumatológicas na infecção pelo VHC, uma vez que a discordância entre os diversos autores e a falta de um protocolo de pesquisa uniforme, dificulta as associações entre VHC e afecções reumatológicas.

6. CONCLUSÃO

No grupo estudado temos predomínio do sexo masculino em relação ao sexo feminino com uma relação de 1,6: 1, respectivamente; pequena maioria de indivíduos, não relacionando o sexo da amostra, com faixa etária acima dos 40 anos numa relação de 1,25 : 1; grande maioria procedentes da região metropolitana de Belém; e pertencentes a grupos sociais menos favorecidos.

Como fatores de risco da transmissão do VHC, destacam-se: punção digital, práticas sexuais com vários parceiros nos últimos seis meses; realização de transfusão sangüínea ou de derivados; uso de drogas endovenosas e realização de cirurgias prévias.

As principais manifestações reumatológicas extra-hepática encontradas foram: Mialgia, Artralgia e Crepitação. Neste estudo, não se verificou a presença de manifestações reumatológicas que preencham os protocolos de diagnóstico para artrite reumatóide e lúpus eritematoso.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALTER, H.J. C or not to C: these are the questions. **Blood**, v. 85, p. 1681-1695, 1995.

ALTER, M.J. Epidemiology of Hepatitis C. **Hepatology.** v. 26, n. 3, supl. 1, p. 62-65, 1997.

ALTER, M.J. et al. Importance of heterosexual activity in the transmission of Hepatitis B and non-A, non-B hepatitis. **Journal of the American Medical Association**, v. 262, p. 1201-1205, 1989.

ALVES, J.G. Hepatite crônica por vírus C. **Jornal Brasileiro de Medicina.** v. 79, n. 3, p. 93-96, set. 2000.

ARTRITE Reumatóide. Disponível em:
< web.unife.it/sezione/ reum/images/livedo.jpg >. Acesso em 16 dezembro de 2005

BENSABATH, G. et al. Hepatites por vírus. In LEÃO, R.N.Q. **Doenças Infecciosas e Parasitárias: Enfoque Amazônico**. Ed. CEJUP, Belém, p. 313-343, 1997.

BIRNKRANT, A.P.; SCHWARTZ, R.A. Cutaneous Manifestations of Hepatitis C. **Dermatology,** v. 42, n. 1, p. 70-85, ago. 2004.

BONKOVSKY, H.L.; MEHTA, S. Hepatitis C: A Review and update. **Journal of the American Academy of Dermatology.** v. 44, n. 2, p. 143-152, fev. 2001.

BOUMPAS, D.T.; AUSTIN, H.A.; FESSLER, B.J. et al. Systemic lupus erythematosus: Emerging concepts. Part1: Renal, cardiovascular, pulmonary and hematologic disease. **Annals of Internal Medicine.** p. 122-940, 2000.

BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – **Hepatite Viral Crônica C**. Brasília: MS, portaria nº 863, 4 nov., 2002.

BRASIL. Ministério da Saúde. Programa Nacional de Hepatites virais. **Hepatites virais- O Brasil está atento.** Brasília: MS, p. 1-20, 2003.

CACOUB, P. et al. Extrahepatic manifestations of chronic Hepatitis C. **MULTIVIRC Group. Multidepartment Virus C. Arthritis Rheumatology** v. 42, p. 2204-2212, 1999.

CACOUB, P. et al. Extrahepatic manifestations associated with Hepatitis C virus infection (a prospective multicenter study of 321 patients). **Medicine.** v. 79, n. 1, p. 47-56, 2000.

CDC - CENTER FOR DISEASE CONTROL. **Recomendations for prevention and control of Hepatitis C virus (VHC) infection and VHC chronic disease.** Atlanta. 1991. Disponível em: < http://www.medscape.com/govmt/CDC/MMWR/1998/10.98/mmwr4719.VHC >. Acesso em 17 de maio de 2005.

CHOO, Q. L. et al. Isolation of a CDNA clone derived from a blood born non-A, non-B Viral Hepatitis genome. **Science.** v. 244, p. 359-362, 1989.

COELHO, H.S.M., SOARES, J.A.S., CHINDANO, M.C. Hepatite pelo vírus C. In: DANTAS, W., DIAS, A. **Compêndio de Hepatologia.**, p. 487-500, Idem. 2000.

COHEN, P. Les manifestations extra-hépatiques du virus de l'Hépatite C. **Presse Medicale.** v. 29, n. 4, p. 209-214, fev. 2000.

CONRY-CANTINELA, C. et al. Routes of infection, viremia and liver disease in blood donors found to have Hepatitis C virus infection. **The New England Journal of Medicine.** 334: 1691-1699. 1996.

CONTE, V.P. Hepatite crônica por vírus C**. Arquivos de Gastroenterologia**., v. 37, n. 3, p. 187-194, jul./set. 2000.

CRIOGLOBULINEMIA Mista. Disponível em:
< dermis.multimedica.de/ bilder/CD44/img0044.jpg >. Acesso em 17 dezembro de 2005

DISTRIBUIÇÃO geográfica dos genótipos do VHC. Disponível em:
<www.aidsportugal.com/hepatites/92_123.html>. Acesso em 18 dezembro de 2005

EASL International Consensus Conference on Hepatitis C. **Consensus Statement**. J Hepatol; v. 30, p. 61-956, 1999.

FERRAZ, M.L.G.; OLIVEIRA, P.M. **Biblioteca de Hepatites Virais. Métodos diagnósticos na Hepatite C Crônica**. Barcelona-Espanha: Permanyer publications, p. 7-31, 2000.

FESSLER, B.J.; BOUMPAS, D.T.; Severe organ involvement in SLE. Diagnosis and management. **Rheumatic Disease Clinics of North America.** p. 21-81, 1998.

FLAMM, S.L. Chronic Hepatitis C Virus Infection. **JAMA.** v. 289, n. 18, p. 2413-2417, 2003.

FOCACCIA, R., SOUZA, F.V. Hepatite C. In: VERONESI, R., FOCACCIA, R. **Tratado de Infectologia**. Ed. Atheneu, São Paulo, v. 1, p. 314-381, 1999.

FUNASA. **Hepatites Virais**. p. 1-6, 2000. Disponível em: http://www.funasa.gov.br. Acesso em 18 de maio de 2005.

GAYOTTO, L.C.C. ALVES, V.A. Patologias das Hepatites Crônicas Virais. In: GAYOTTO, L.C.C. ALVES, V.A. **Doenças do fígado e vias biliares.** 1ª ed. São Paulo: Atheneu, p. 554-564, 2001.

HOOFNAGLE, J.H.; LINDSAY, K.L.; Hepatite Crônica. In: GOLDMAN, L.; BENNETT, J. C. **Cecil: Tratado de Medicina Interna.** 21. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, v. 1, p. 876-883, 2001.

HOUGHTON, M. Hepatitis C viruses. In: FIELDS, D.M.; KNIPE, P.M.; HOWLEY, et al. **Fields Virology.** 3 ed. Filadélfia:Lippincott-Raven Publishers, p. 1035-1052, 1996.

KARMOCHKINE, M. et al. Modes de transmission du virus de l'Hepatite C. **Presse Medicale.** v. 27, p. 871-876, 1998.

KRUG, L.P.; LUNGE, V.R.; IKUTA, N.; FONSECA, A.S.; CHEINQUER, H.; OZAKI, L.S.; BARROS, S.G. Hepatitis C virus genotypes in Southern Brazil. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 29, n.12, p.1629-1632, 1996.

LUNEL F, MUSSET L. Hepatitis C virus infection and cryoglobulinemia. **J Hepatol**. v.29, p.848-855, 1988.

LÚPUS Eritematoso Sistêmico. Disponível em:
< www.medstudents.com.br/ image/reumat/artreu3.jpg >. Acesso em 17 dezembro de 2005.

MACGREGOR, A.J.; SILMAN, A.J. Rheumatoid Arthritis: Classification and epidemiology, in **Rheumatology**. 2.ed. Mosby. JH Klippel, PA Dieppe, sec 5, p. 21-26, 1998.

MATTESOON, E.L.; COHEN, M.D.; CONN, D.L. Rheumatoid Arthritis: Clinical features and systemic involvement, **in Rheumatology**. 2.ed. Mosby. JH Klippel, PA Dieppe, sec 5, p. 41-48, 1998.

MCGRAW, H. et al. Cryoglobulinemia and Cryofibrinogenemia. In**: Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine**. v. 5, p. 69-72, 1999.

MILLS, J.A. Systemic lupus erythematosus. **The New England Journal of Medicine.** p.330-1871, 1999.

PAIXÃO, J.B.A. Aspectos epidemiológicos das Hepatites Virais. In: ALVES, J. G. **Hepatites.** Rio de Janeiro: Rubio, p. 1-11, 2001.

PARISE E.R., OLIVEIRA A.C., LEITE K., FERRAZ M.L., PEREIRA A.. Prevalência de crioglobulinemia mista na hepatite crônica pelo vírus C e correlação com características clínicas e epidemiológicas. **Congresso Brasileiro de Gastroenterologia**. Rio de Janeiro – RJ, 2002.

PEARLMAN, B.L. Hepatitis C Infection: A Clinical Review. **Southern Medical Journal.** v. 97, n. 4, p. 364-369, abr. 2004.

PESSIONE, F. et al. Effect of alcohol consumptions on serum Hepatitis C virus RNA and histological lesions in chronic Hepatitis C. **Hepatology.** v. 27, n. 6, 1998.

PINCUS, T.; CALLAHAN, L.F. How many types of patients meet classification criteria for rheumatoid arthritis?. **Journal of Rheumatology**, p. 21-1385, 2000.

PINTO, P.T.A.; Manifestações sistêmicas das Hepatites A, B e C. In: ALVES, J.G. **Hepatites.** Rio de janeiro: Rubio, p. 275-296, 2001.

PITTELLA, A.M., SOUZA, A.L.S., NAZAR, A. **Biblioteca de Hepatites Virais. História natural da Hepatite C**. Barcelona-Espanha: Permanyer publications, p. 7-19, 2001.

SILVA, A.O. **Hepatite Viral C.** São Paulo: Pizarro Farmacêutica, p. 19-112, 2001.

SIMMONDS, P. et al. Detection of a novel DNA vírus (TTV) in blood donors and blood products. **Lancet**. v. 352, p. 191-195, 1998.

STRAUSS, E. Hepatite C. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 34(1), p. 69-82, 2001.

TENGAN, F. M. et al Sexual transmision of Hepatitis C virus. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**. v. 43, n. 3, p. 133-137, mai./jun. 2001.

VIRUS da Hepatite C. Disponível em:
<www.rit.edu/~japfaa/ infectious.html>. Acesso em 16 dezembro de 2005.

VOGLER, I.H. et al. Serological, epidemiological and molecular aspects of Hepatitis C virus infection in a population from Londrina, PR, Brazil, 2001-2002. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**. v. 46, n. 6, nov./dez. 2004.

WYLD, R.; ROBERTSON, J.R. Absence of Hepatitis C virus transmission but frequent transmission of HIV-1 from sexual contact with doubly-infected individuals. **Journal of Infectology**, cap. 35, p. 163-166, 1997.

ZUCKERMAN E, YESHURUN D, ROSNER I. Management of hepatitis C virus– related arthritis. **Biodrugs**. v.15, p. 573-584, 2001.

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **Informação e documentação** - Apresentação de citações em documentos. NBR 10520. Rio de Janeiro, 2001.

_____. **Informação e documentação.** Trabalhos acadêmicos - apresentação. NBR 14724. Rio de Janeiro, 2001.

_____. **Informação e documentação.** Referências - Elaboração. NBR 6023. Rio de Janeiro, 2000.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ. Centro de Ciências da Saúde - Biblioteca Setorial. Divisão de Documentação e Informações Científicas. **Orientações para apresentação de TCC.** Belém, 2004.

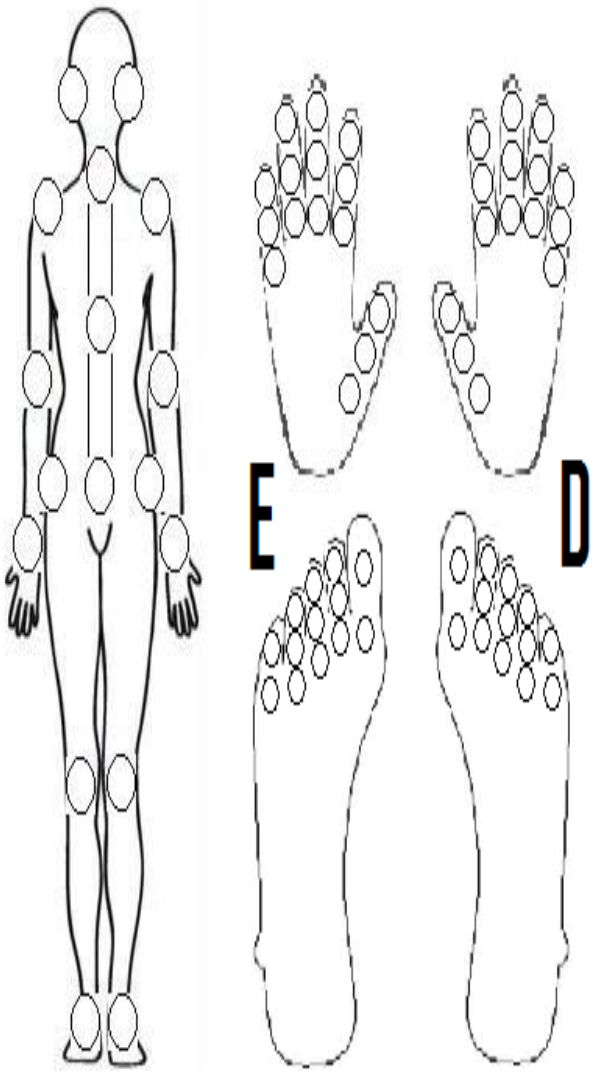
Apêndice A
Ficha individual de investigação

Matrícula:_____
Data da 1ª observação:___/___/_____
Data de retorno:___/___/_____

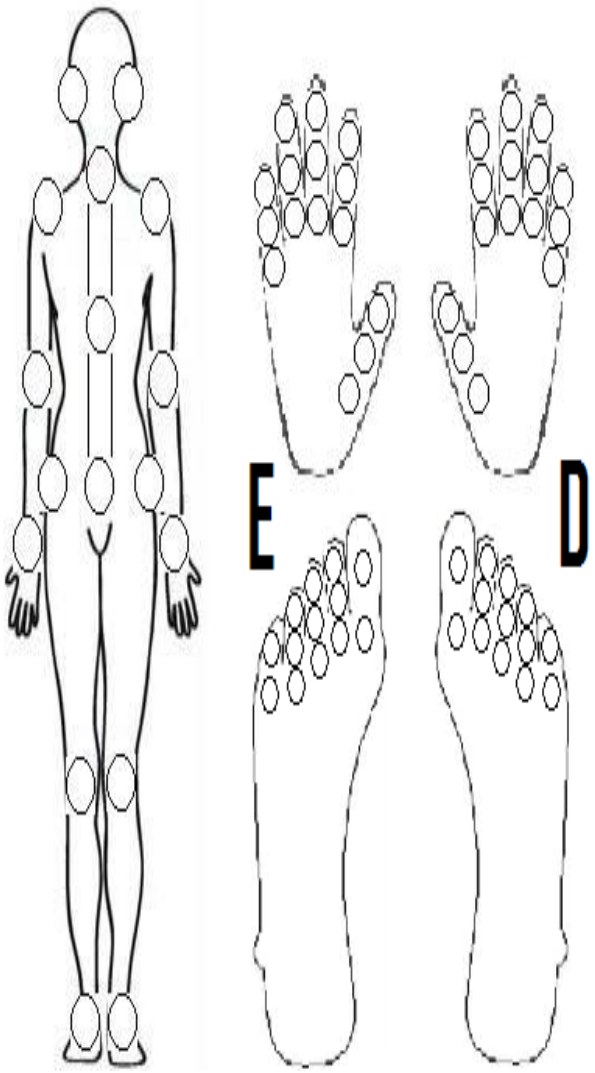
Identificação
Nome:_____
Sexo: F ( ) M ( ) Profissão:_____ Naturalidade: _____
Idade:_____ anos E.Civil:_____ Procedência:_____
Residência:_____
_____ Fone:_____

Manifestações Reumatológicas

Artralgias: marque com um **X**
Artrite: preencha todo o círculo



Crepitação: marque com um **X**



Rigidez Matinal < 1h ( ) > 1h ( ) Mialgia MMSS ( ) MMII ( ) ( ) Generalizada

Rash malar ( ) ou Cutâneo ( ) ( ) Esclerodermia ( ) Febre

( ) Xerostomia ( ) Cervicalgia

( ) Fraqueza muscular ( ) Dorsalgia ( ) Lombalgia

( ) Xeroftalmia ( ) Urticária

( ) F. de Raynaud ( ) Sint. de Fibromialgia ( ) Cefaléia

( ) Fotossensibilidade ( ) Perda de peso

OBS:_____

EXAMES COMPLEMENTARES

Hemograma - hemácias _____/ mm³ - leucócitos _____/ mm³

- hemoglobina _____/ mm³ - linfócitos _____/ mm³

- hematócrito _____ - plaquetas _____/ mm³

VHS _____ mm/ h CPK Título: _____ Urina rotina _____

PCR + ( ) - ( ) DHL Título: _____ Proteinograma _____

FR Título: _____ AST Título: _____ Creatinina _____

FAN Título: _____ Padrão:_____ ALT Título: _____

ELISA Anti-HCV - Neg ( ) Posit ( ) Título: _____

ELISA HBsAg - Neg ( ) Posit ( ) Título: _____

Anti- HBc (Igm) - Neg ( ) Posit ( ) Título: _____

Crioglobulina: _____

-- **Impressão Diagnóstica Reumatológica**_____

DADOS EPIDEMIOLÓGICOS

Antecedente Vacinal do paciente ( ) 1- Vacinado; 2- Não Vacinado; 3- Ignorado

Submeteu-se à:

( ) Hemotranfusão ( ) Acumputura ( ) Tatuagem ( ) Cirurgia ( ) Drogas injetáveis

( ) Tratamento Dentário ( ) Punção Digital ( ) Injeções com material descartável

- Práticas Sexuais ( ) 1 - Heteroxesual; 2 - Homosexual; 3 - Bissexual; 4 - Não se aplica

- Número de parceiros nos últimos 6 meses ( ) 1 – 01; 2 – 02 a 05; 3 – mais de 05

- Portador de DST ( ) 1 – Sim; 2 – Não; 3 – Ignorado; Qual?_____

OBS:_____

APÊNDICE B

Governo do Estado do Pará

Secretaria de Saúde Pública

Fundação Hemopa

Termo de Consentimento Livre e Esclarecimento

Projeto: "ESTUDO PRELIMINAR DA PREVALÊNCIA DAS MANIFESTAÇÕES REUMATOLÓGICAS NA INFECÇÃO PELO HCV EM DOADORES DE SANGUE". A Fundação HEMOPA em parceria com a Universidade Federal do Pará está desenvolvendo um projeto de pesquisa que visa estudar a hepatite C. O presente estudo tem como objetivo principal conhecer melhor a freqüência de manifestações extra-hepáticas do HCV. Assim estamos realizando entrevista e anamnese, voltados a reumatologia, em paciente doadores de sangue, já diagnosticados com HCV e ainda sem tratamento. A entrevista e avaliação física servirá para pesquisa e os resultados dessa avaliação serão fornecidos ao doador ou paciente que poderá ter utilidade imediata para esclarecimento de eventual impasse clínico.Esclarecemos que não existe risco para, visto que se trata apenas de entrevistas e exames físicos. Caso concorde, convidamos V.s.a a participar desse estudo autorizando o uso da coleta de seus dados para referida pesquisa. Esclareço também que o atendimento do doador ou paciente não será prejudicado em caso de não concordância de participação. Em caso de dúvida o doador ou paciente pode entrar em contato com o responsável pelo estudo.

Aceito os termos acima.

_____ Data:_____

Doador de Sangue ou Paciente

_____

Prof. Dr. José Angelo Barletta Crescente