

ESCOLA SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE  
VITÓRIA – EMESCAM

CARLOS ALEXANDRE VOLPONI LOVATTO  
MARCIO SOARES DE AZEVEDO BRANCO  
ULYSSES CAUS BATISTA

**AVALIAÇÃO DA HISTOLOGIA HEPÁTICA EM PACIENTES COM  
HEPATITE CRÔNICA C: COMPARAÇÃO ENTRE MONO E CO-  
INFECTADOS COM O VÍRUS HIV**

Vitória - ES  
2010

CARLOS ALEXANDRE VOLPONI LOVATTO  
MARCIO SOARES DE AZEVEDO BRANCO  
ULYSSES CAUS BATISTA

**AVALIAÇÃO DA HISTOLOGIA HEPÁTICA EM PACIENTES COM  
HEPATITE CRÔNICA C: COMPARAÇÃO ENTRE MONO E CO-  
INFECTADOS COM O VÍRUS HIV**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado à Escola Superior de  
Ciências da Santa Casa de  
Misericórdia de Vitória – EMESCAM,  
como requisito parcial para obtenção  
do grau de médico.

Orientador: Dra. Luciana Lofêgo  
Gonçalves

Vitória - ES  
2010

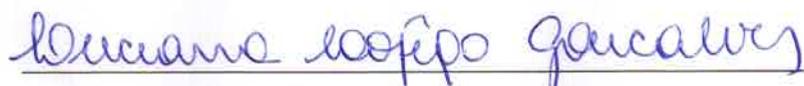
CARLOS ALEXANDRE VOLPONI LOVATTO  
MARCIO SOARES DE AZEVEDO BRANCO  
ULYSSES CAUS BATISTA

**AVALIAÇÃO DA HISTOLOGIA HEPÁTICA EM PACIENTES COM  
HEPATITE CRÔNICA C: COMPARAÇÃO ENTRE MONO E CO-  
INFECTADOS COM O VÍRUS HIV**

Trabalho de conclusão de curso Medicina da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM, como requisito parcial para obtenção do grau de médico.

Aprovado em 05 de Dezembro de 2009.

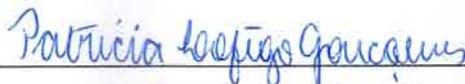
COMISSÃO EXAMINADORA



Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Luciana Lofêgo Gonçalves

Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória - EMESCAM

Orientadora



Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Patrícia Lofêgo Gonçalves

Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória - EMESCAM

---

Prof. Dr. Lauro Ferreira da Silva Pinto Neto

Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória - EMESCAM

São muitos os responsáveis por nossas vitórias,  
mas os que estão por trás dela, nem sempre  
recebem o mérito necessário.

## AGRADECIMENTOS

A Deus, pela luz nos dada para concretizar nossos sonhos, que Ele continue nos acompanhando e dando sabedoria para enfrentar todos os desafios que estão por vir.

Aos nossos pais, pelo apoio, paciência e dedicação, que muitas vezes os fizeram abdicar dos seus próprios sonhos para realizar os nossos.

Aos nossos irmãos, eternos companheiros, fontes de admiração.

Aos nossos avós, por toda inspiração e sabedoria.

Aos mestres, pela orientação e conhecimento transmitidos; em especial à Dr<sup>a</sup>. Luciana Lofêgo Gonçalves, pelo total amparo durante a realização deste trabalho e por ser um exemplo de profissional para nós.

Aos pacientes, que ao longo do curso nos deram lições de vida e se tornaram fundamentais para o nosso aprendizado.

Enfim, a todas as pessoas, mesmo as hoje ausentes ou distantes, que de alguma forma contribuíram nessa jornada.

Nosso sincero muito obrigado.

"O sucesso é ir de fracasso em fracasso sem perder entusiasmo".

Winston Churchill

## RESUMO

**Introdução:** O número de pacientes co-infectados pelos Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) e do Vírus da Hepatite C (HCV) vem aumentando significativamente na população mundial. Uma das principais explicações está no fato de possuírem modo de transmissão semelhante, como parenteral, principalmente. Atualmente sabe-se que a co-infecção HIV-HCV acelera a progressão da fibrose hepática, em comparação aos pacientes mono-infectados, levando assim a um aumento da mortalidade por falência hepática em idades mais precoces. **Objetivo:** Comparar a histologia hepática de pacientes mono-infectados pelo VHC com co-infectados pelo VHC-HIV. **Métodos:** Foram coletados e analisados, de forma transversal e observacional, 105 prontuários, sendo que 91 foram incluídos no estudo. Avaliou-se os aspectos epidemiológicos, forma de apresentação, comorbidades, fatores de risco, e a histologia hepática por meio do sistema METAVIR de classificação. **Resultados:** O sexo predominante foi o masculino (64,83%), a idade média foi 45,85 anos, a raça predominante foi a branca (51,64%) e o genótipo 1 foi o mais prevalente (71,26%). A população estudada se mostrou-se homogênea para o quesito comorbidades prévias ao diagnóstico. As variáveis estudadas que apresentaram relevância estatística ( $p < 0,05$ ) foram promiscuidade sexual, uso de drogas intravenosas, estado civil, sintomas inespecíficos e cirrose clinicamente diagnosticada. O METAVIR não foi estatisticamente capaz de separar os grupos. **Conclusão:** Apesar do sistema de classificação METAVIR não ter tido o poder de separar os grupos, pode-se levantar a hipótese de que a piora da evolução hepática ocorre mais rapidamente nos pacientes co-infectados.

**PALAVRAS-CHAVE:** Vírus da Hepatite C (VHC), avaliação histológica, co-infecção HCV-HIV

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1.....	15
TABELA 2.....	16
TABELA 3.....	16
TABELA 4.....	17
TABELA 5.....	18

## SUMÁRIO

### LISTA DE TABELAS

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	1
1.1. Considerações gerais sobre o vírus da hepatite C.....	1
1.2. Considerações gerais sobre VHC – HIV.....	1
1.3. História natural da infecção pelo VHC.....	2
1.4. Impacto da co-infecção pelo HIV na evolução da fibrose hepática em pacientes infectados pelo VHC.....	4
1.5. Avaliação da histologia hepática.....	5
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	8
2.1. Objetivo principal.....	8
2.2. Objetivos secundários.....	8
<b>3. PACIENTES E MÉTODOS</b> .....	9
3.1. Pacientes.....	9
3.2. Critérios de Inclusão.....	9
3.3. Critérios de Exclusão.....	10
3.4. Aspectos Éticos.....	10
3.5. Obtenção das Informações.....	10
3.6. Definição e Caracterização das Variáveis.....	10
3.6.1. Sexo.....	10
3.6.2. Idade.....	10
3.6.3. Cor.....	11
3.6.4. Consumo de Álcool.....	11

3.6.5. Fatores de Risco para a Aquisição do VHC.....	11
3.6.6. Determinação do RNA VHC Quantitativo.....	12
3.6.7. Genótipo do VHC.....	12
3.6.8. Contagem dos linfócitos T CD4 no sangue.....	12
3.6.9. Viremia do HIV.....	12
3.7. Avaliação Histológica.....	13
3.7.1. Obtenção do Material da Biópsia.....	13
3.7.2. Avaliação da Fibrose.....	13
3.8. Análise Estatística.....	14
<b>4. RESULTADOS.....</b>	<b>15</b>
<b>5. DISCUSSÃO.....</b>	<b>19</b>
<b>6. CONCLUSÕES.....</b>	<b>24</b>
<b>7. REFERÊNCIAS.....</b>	<b>25</b>
<b>8. ANEXOS.....</b>	<b>30</b>

## 1. Introdução

### 1.1 – Considerações gerais sobre o vírus da hepatite C

O vírus da hepatite C (VHC) é um vírus de RNA da família *Flaviviridae* e possui seis diferentes genótipos (1 a 6), com mais de 50 sorotipos, os quais variam geograficamente e, desses, o genótipo 1 é o mais frequente e o de mais difícil tratamento.<sup>1,2</sup>

A infecção aguda apresenta um período de incubação de seis semanas, período em que o vírus replica-se intensamente no fígado, sendo detectado no soro durante as infecções, tanto agudas quanto crônicas.<sup>3</sup> A transmissão ocorre, predominantemente, por via parenteral, em que o uso de drogas injetáveis corresponde a cerca de 60% dos casos, havendo ainda a transmissão por transfusões sanguíneas e hemodiálise. A partir da década de 90, a transmissão por transfusões sanguíneas e hemodiálise vem caindo, devido à realização de testes de triagem para o VHC.<sup>3</sup>

Outras formas de transmissão constituem o uso de cocaína intranasal, *piercing* e transmissão vertical. Há relatos sobre a transmissão sexual da doença, porém, com frequência menor que 1% ao ano em casais monogâmicos, que mantêm relações sexuais frequentes durante todo o ano.<sup>4</sup> Vale ressaltar, no entanto, que a promiscuidade sexual é um fator de risco para a doença e deve ser sempre questionado.<sup>1</sup>

Embora não se conheça, com precisão, a prevalência do VHC no mundo, há estudos em diversos países que sugerem que, em média, ela esteja em torno de 3% da população.<sup>5</sup> Já no Brasil, dados sugerem que esse valor se aproxime de 2,6%.<sup>6</sup> Todavia, segundo Ferreira<sup>7</sup>, a prevalência da doença está em torno de 1 a 2% da população brasileira. A alta prevalência da hepatite C em nosso país e no mundo decorre do alto número de usuários de drogas injetáveis e, também, do pouco conhecimento a respeito do vírus até o início da década de 90, fato que explica a alta incidência em hemofílicos e em transfundidos, principalmente até essa data.<sup>8,9,10</sup>

A hepatite C aguda é usualmente assintomática, passando despercebida na imensa maioria dos casos, com risco de cronificação de 80 a 90%. A cirrose ocorre em 20% desses em 20 anos.<sup>1</sup>

## **1.2 – Considerações gerais sobre VHC - HIV**

O HIV, vírus da família *Retroviridae*, é constituído por um genoma de RNA e é responsável pela síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA), a qual, em 2007, apresentou uma prevalência de 33 milhões de pessoas. No Brasil, desde a identificação de SIDA, em 1980, até 2007, o Ministério da Saúde (MS) estima que haja cerca de 600 mil pessoas contaminadas.<sup>11</sup>

Devido ao fato de o VHC e o HIV possuírem a mesma forma de transmissão, apesar de a via sexual ser rara no VHC (<1% do acumulado ao ano), a co-infecção está se tornando cada vez mais comum<sup>4</sup>, o que é preocupante, pois a velocidade de progressão para fibrose é maior nos co-infectados. Estudiosos estimam que cerca de 0,25% a 0,34% da população brasileira está infectada pelo HIV.<sup>12,13</sup>

Estima-se que nos EUA a prevalência de co-infectados seja 33% da população com HIV. Já em algumas áreas da Europa Meridional, tal prevalência chega a 66% desse grupo.<sup>14</sup> Essa variação também se extrapola para o Brasil, pois se tratando de um país continental, há grandes diferenças regionais, por exemplo em São Paulo onde a prevalência de co-infectados foi de 17,7% e em Santa Catarina onde a prevalência, segundo Castro<sup>15</sup>, gira em torno de 88,8%, ambos no ano de 2006.

## **1.3 – História natural da infecção pelo VHC**

A infecção aguda pelo VHC cursa, na maioria das vezes, de maneira assintomática e cerca de 70 a 80% dos casos apresentam evolução para forma crônica, sem a eliminação viral.<sup>3,15</sup> Desses, cerca de 25% progredirão para

cirrose em um período de 25 a 30 anos. Após instalada a cirrose, o risco de desenvolver carcinoma hepatocelular é da ordem de 1 a 2% por ano.<sup>16</sup>

Os pacientes portadores de hepatite crônica por VHC são, em sua maioria, oligossintomáticos, apresentando sintomas vagos e inespecíficos, como fadiga, fraqueza, náuseas e mal-estar. Com a progressão da doença, os sinais que surgem se relacionam com os sinais da própria cirrose.<sup>3</sup>

A lesão hepática ocorre por múltiplos mecanismos, envolvendo tanto fatores ligados ao vírus, como fatores ligados ao próprio hospedeiro. A lesão inicia-se com inflamação nos tratos periportais mediada, principalmente, por linfócitos e macrófagos e, associado a isso, ocorre uma necrose hepatocelular. Ainda nessa fase, são comuns achados histológicos de agregados linfóides, danos aos ductos biliares e esteatose macrovesicular. Essas alterações constituem o período inflamatório assintomático da doença, a qual leva a deposição de tecido fibroso, que é a principal característica do dano hepático irreversível. A persistência do quadro inflamação/fibrose evolui para dentro dos lóbulos através da veia central com formação de septos, caracterizando a fibrose em ponte. A perda continuada de hepatócitos e a progressão da fibrose resultam em cirrose hepática, com padrão caracterizado por nódulos grandes de tamanho irregular e traves fibrosas.<sup>11</sup>

Essas alterações, promovidas pelo VHC, ainda não estão totalmente compreendidas, porém um importante fator são as células estreladas hepáticas (CEH), também conhecidas como células de Ito, ou células armazenadoras de vitamina A, que parecem apresentar função primordial na patogênese da fibrose.<sup>15</sup>

Em condições patológicas, como nas hepatites virais, ocorre a ativação das CEH, por citocinas induzidas pelo processo inflamatório, e posterior transformação fenotípica em células semelhantes a miofibroblastos (miofibroblasto-like). Tais células apresentam aumento da expressão de  $\alpha$ -actina de músculo liso ( $\alpha$ -SMA), perdem seus retinóides, proliferam-se rapidamente e passam a ter capacidade de contração e de produzir

substâncias como colágeno, principalmente o tipo I e IV, proteoglicanas e glicoproteínas adesivas.<sup>15,16</sup> Ocorre ainda, um aumento da contratilidade das CEH, durante sua ativação, o que acarreta um menor fluxo de sangue portal, com conseqüente constrição dos sinusóides. Em modelos experimentais há, inicialmente, uma proliferação das CEH, onde posteriormente se desenvolverão os septos fibróticos.<sup>15</sup>

A ação inicial na ativação da CEH é feita pelas células de Kupffer, através de citocinas e outros mediadores, como o fator transformador do crescimento  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) e os intermediários de produtos reativos de oxigênio. Outras células também envolvidas no processo são as plaquetas, por meio do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), do TGF- $\beta$  e do fator de crescimento epidérmico (EGF); além de neutrófilos e linfócitos.<sup>16</sup>

Sabe-se que o vírus não é diretamente citotóxico, pelo menos nos níveis de replicação encontrados durante as hepatites aguda e crônica. No entanto, a histologia da lesão hepática sugere que respostas imunológicas podem ser os principais efetores da lesão, principalmente respostas de linfócitos T citotóxicos aos antígenos virais expressos nas membranas dos hepatócitos.<sup>3</sup>

Outros mecanismos ainda necessitam ser mais profundamente estudados para total compreensão da fibrose hepática, como a falha de degradação da matriz extracelular produzida pelos miofibroblastos.<sup>15</sup>

#### **1.4. Impacto da co-infecção pelo HIV na evolução da fibrose hepática em pacientes infectados pelo VHC**

Existem vários fatores de risco associados à progressão mais rápida para fibrose em pacientes co-infectados. O mais importante deles parece ser o ligado ao estado imunológico do hospedeiro, haja vista que a imunossupressão, devido a drogas imunossupressoras e ao vírus da imunodeficiência humana (HIV), acelera a progressão da fibrose hepática. Os outros fatores são sexo masculino, consumo de álcool acima de 50g por dia,

idade acima de vinte anos no momento da exposição ao vírus, elevado índice de massa corporal (IMC) e sobrecarga de ferro.<sup>9,15</sup>

Em pacientes co-infectados, a progressão da fibrose hepática é mais rápida, principalmente em pacientes com linfócitos T CD4<sup>+</sup> < 500, situação muito freqüente na co-infecção VHC/HIV.<sup>7</sup> Vários estudos<sup>8,14,15,17,18</sup> demonstraram que em pacientes co-infectados a progressão da fibrose realmente é acelerada e a imunossupressão se mostrou uma possível explicação para tal fenômeno, uma vez que a gravidade da fibrose apresenta uma relação inversa com a contagem de linfócitos T CD4<sup>+</sup>, o que promove um aumento da carga viral do VHC.<sup>10</sup>

Em um estudo multicêntrico, feito por Soto et al.<sup>19</sup>, comparando pacientes mono-infectados pelo VHC com co-infectados VHC/HIV, verificou-se que os achados histológicos foram semelhantes, entretanto, houve uma diminuição de tempo médio para surgimento da cirrose no grupo dos co-infectados VHC/HIV. Nos primeiros 10 anos, 14,9% dos co-infectados desenvolveram cirrose, contra 2,6% do grupo dos mono-infectados ( $p < 0,01$ ).

Duas hipóteses são postuladas para explicar a relação entre depleção de linfócitos T CD4<sup>+</sup> e aumento da velocidade de progressão da fibrose hepática. A primeira relaciona a contagem de linfócitos T CD4<sup>+</sup> < 500 células/mm<sup>3</sup> com o aumento da carga viral de VHC, podendo acelerar a fibrose. Já a segunda hipótese, refere que a queda do linfócito T CD4<sup>+</sup> levaria a uma alteração do padrão de citocinas intra-hepáticas, o que seria responsável por uma ativação de células T específica anti-VHC, em pacientes HIV positivos. Experimentalmente, a alteração dessas citocinas levaria a uma resposta predominante Th2, mecanismo este que ativaria células estreladas hepáticas, deposição de colágeno e, por fim, cirrose.<sup>8</sup>

Em pacientes co-infectados pelo VHC/HIV o carcinoma hepatocelular tem sido descrito em pacientes mais jovens e com período de infecção mais curto, quando comparados àqueles sem co-infecção.<sup>15</sup>

## 1.5 – Avaliação da histologia hepática

A hepatite crônica C é caracterizada pela presença de anticorpos específicos anti-VHC. A positividade do RNA do VHC indica replicação viral ativa e a determinação qualitativa do RNA do VHC é suficiente para estabelecer diagnóstico da infecção. No entanto, a determinação quantitativa (carga viral) é importante para o acompanhamento terapêutico. Já a biópsia hepática mostra-se fundamental, na maior parte dos casos, para definir a necessidade de tratamento antiviral.<sup>1,3</sup>

A biópsia hepática é o método padrão-ouro para a avaliação da atividade inflamatória e da fibrose hepática em pacientes com hepatite crônica C. A lógica de tal afirmação se baseia no fato de a biópsia ser o método que possibilita a visualização microscópica direta das alterações no parênquima hepático permitindo identificar de forma exata as mudanças no tecido desse órgão.<sup>21</sup> Assim, de acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para hepatite viral C do Ministério da Saúde<sup>22</sup>, todo paciente deve ter uma biópsia, de no máximo 24 meses, para ser incluído nos critérios de tratamento. Então, fica claro que o planejamento do tratamento deve ser baseado na biópsia hepática e, por isso, é imprescindível sua realização na conduta do paciente portador de hepatite crônica C.<sup>21</sup>

Todavia, a biópsia é contra-indicada caso o paciente demonstre hiperbilirrubinemia ou tempo de atividade de protrombina (TAP) prolongado ou, ainda, se houverem manifestações clínicas claras de cirrose (estigmas periféricos de cirrose), pois nesse caso, já é sabido que há grau quatro de fibrose hepática, segundo o METAVIR.<sup>21,23</sup>

É importante lembrar, entretanto, que o procedimento é passível de riscos, como hipotensão por resposta vasovagal, perfuração de alças intestinais, hemorragia intraperitoneal, peritonite biliar e até óbito, apesar de ser um evento incomum<sup>16</sup>. De acordo com Couto<sup>16</sup>, as taxas de mortalidade variam de 0,01 a 0,12% da biópsias. Ainda que essas intercorrências sejam raras, indica-se a realização da biópsia sempre em ambiente hospitalar.<sup>23</sup>

Outros fatores limitantes da biópsia são os erros de amostragem e a variação inter e intra-observador, sendo, dessa maneira, fundamental que seja avaliada a qualidade do material a ser examinado, desejando-se obter um fragmento com, pelo menos, 1,5 cm de parênquima e com 6 ou mais espaços porta.<sup>23</sup>

O estadiamento da hepatite crônica C e a indicação de tratamento antiviral são baseados na análise histológica do tecido hepático, assim, métodos de classificação foram formulados para que as condutas pudessem ser normatizadas. Seguindo essa linha, os meios de classificação de fibrose hepática mais utilizados atualmente são os de Ishak e cols, 1995, *hepatic activity index* (HAI), Scheuer, Batts–Ludwig, Gayotto e cols, 2000, ainda não validada internacionalmente, e o METAVIR.<sup>24, 25, 26, 27</sup>

No Brasil, o sistema adotado pela Sociedade Brasileira de Hepatologia é a classificação de Gayotto, no entanto o sistema METAVIR de classificação possui a vantagem de ser relativamente simples e de permitir uma normatização da conduta, isto é, diferentes patologistas analisando a mesma peça darão, sem dificuldades, o mesmo diagnóstico. Assim, daremos maior ênfase e utilizaremos esse método de classificação em nosso trabalho.<sup>23,25, 26, 27</sup>

O sistema METAVIR é dividido em duas categorias de avaliação. A primeira delas avalia a atividade necro-inflamatória e a segunda, a fibrose existente na biópsia.<sup>25, 26, 27, 28</sup> Para se instituir o tratamento na infecção pelo VHC, avalia-se o grau de atividade necro-inflamatória (A) e o grau de fibrose (F) visto na biópsia, devendo aquele ser maior ou igual a A2; e esse, maior ou igual a F2.<sup>22</sup> (Anexo 1)

A atividade necro-inflamatória é avaliada relacionando-se o grau de necrose peri-portal e o grau de necrose perilobular, sendo as duas categorias divididas em necrose ausente, mínima, moderada e acentuada. De acordo com o

resultado de cada item, gradua-se a atividade necro-inflamatória em A0, A1, A2, A3.<sup>28</sup>

Já graduação da fibrose é feita em cinco categorias. A primeira categoria corresponde à ausência de fibrose portal e periportal (F0); a segunda, corresponde a fibrose portal e periportal sem septos (F1); a terceira, a fibrose portal e periportal com raros septos (F2); a quarta, a fibrose portal e periportal com numerosos septos (F3); e a quinta categoria refere-se a cirrose propriamente dita (F4).<sup>28</sup>

## **2 – Objetivos**

### **2.1 – Objetivo principal**

- O presente estudo propõe-se a investigar os achados da histologia hepática em pacientes co-infectados pelo VHC/HIV e em pacientes mono-infectados pelo VHC comparando os dois grupos em relação à intensidade da fibrose hepática.

### **2.2 – Objetivos secundários**

- Avaliar o comportamento de risco associado à aquisição da hepatite C no grupo de mono-infectados pelo VHC e de e co-infectados pelo VHC/HIV.
- Avaliar o genótipo do vírus da hepatite C na população de mono e co-infectados com o HIV.
- Avaliar a carga viral do VHC em pacientes mono-infectados pelo VHC e co-infectados com o VHC/HIV.

### **3 – Pacientes e Métodos**

#### **3.1 - Pacientes**

Trata-se de um estudo do tipo transversal em que foram analisados 105 pacientes infectados pelo VHC acompanhados no Ambulatório de Hepatites Virais da Santa Casa de Misericórdia de Vitória e em consultórios particulares dessa cidade. O estudo foi realizado no período de março de 2007 a novembro de 2009 e no anexo dois está apresentada a autorização do responsável pelo arquivo da Santa Casa de Misericórdia de Vitória. Foram incluídos no trabalho dois grupos de pacientes: mono-infectados pelo VHC (73 pacientes) e co-infectados pelo VHC/HIV (18 pacientes) e no anexo 3 está apresentada a ficha com os dados a serem coletados a partir da revisão dos prontuários.

Os 14 pacientes restantes foram excluídos devido aos seguintes motivos:

- Dois pacientes não possuíam biópsia. Um é hemofílico e no outro prontuário não havia explicação sobre o motivo.
- Seis pacientes não possuíam o genótipo do vírus C.
- Quatro pacientes não possuíam o PCR do vírus C
- Dois pacientes não possuíam os dados modo de apresentação, comorbidades pré-existentes e fatores de risco associados.

#### **3.2 – Critérios de Inclusão**

Os critérios de inclusão foram:

- 1- Diagnóstico de hepatite crônica C, confirmado pela presença de anti-VHC positivo e RNA do VHC positivo por técnica de biologia molecular;
- 2- Realização de biópsia hepática percutânea, com agulha de tru-cut ou Menghini, cuja amostra seja de tamanho igual ou superior a 1,5 cm e que apresente pelo menos 6 espaços porta;

- 3- Os pacientes incluídos no grupo de co-infectados devem apresentar, além dos critérios anteriores, anti-HIV positivo, carga viral do HIV e contagem de linfócitos CD4.

### **3.3 – Critérios de Exclusão**

Os critérios de exclusão foram:

- 1- Biópsia hepática de tamanho insuficiente;
- 2- Ausência de genotipagem do VHC;
- 3- Dados incompletos no prontuário.

### **3.4 – Aspectos Éticos**

O presente trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da EMESCAM (processo nº 141/2008) em 27/10/2008. O presente documento encontra-se no anexo 4.

### **3.5 – Obtenção das Informações**

As informações sobre cada paciente foram obtidas por meio da análise de prontuários e os dados foram anotados segundo ficha previamente estabelecida (Anexo 3).

### **3.6 – Definição e Caracterização das Variáveis**

#### **3.6.1 – Sexo**

- Masculino
- Feminino

#### **3.6.2 – Idade**

Coletada como variável contínua, tomando como base a idade na época em que se deu o diagnóstico. Além disso, segundo Jordan et al, 2006, a idade pode ser considerada como fator de risco quando acima de 50 anos. Dessa maneira, também analisamos agrupando os pacientes em maiores de 50 anos e menores de 50 anos.

### **3.6.3 – Cor**

Foi definida como cor branca, parda e negra.

### **3.6.4 – Consumo de Álcool**

Essa variável foi definida qualitativamente como ingestão ou não de bebida alcoólica superior a 20g/dia por um período superior a cinco anos, anteriores ao diagnóstico de hepatite C.

### **3.6.5 – Fatores de Risco para a Aquisição do VHC**

- Transfusão de sangue ou hemoderivados: recebimento de sangue ou hemoderivados antes de 1992.
- Drogas Injetáveis: usuários de drogas injetáveis em algum momento da vida anterior ao diagnóstico.
- Sexual: promiscuidade sexual homo ou heterossexual, caracterizada por ter mais de três parceiros em seis meses ou ter relações sexuais com profissionais do sexo.
- *Piercing* e/ou Tatuagem: portadores de *piercing* e/ou tatuagem realizados antes do diagnóstico da doença.

- Hemodiálise: pacientes submetidos a tratamento hemodialítico anterior ao diagnóstico.
- Profissionais de Saúde: profissionais que trabalharam na área da saúde ou estavam trabalhando no momento do diagnóstico.
- Cirurgia: procedimentos cirúrgicos realizados no período anterior ao diagnóstico e anterior a 1992.

### **3.6.6 – Determinação do RNA VHC Quantitativo**

No decorrer do acompanhamento dos pacientes o RNA VHC quantitativo foi solicitado de todos os pacientes.

### **3.6.7 – Genótipo do VHC**

O genótipo do VHC foi identificado do decorrer do acompanhamento desses pacientes e foi definido em:

Genótipo 1

Genótipo 2

Genótipo 3

### **3.6.8 – Contagem dos linfócitos T CD4 no sangue**

Essa variável foi quantificada segundo os valores dos linfócitos T CD4, expressos como células por milímetro cúbico ( $\text{cel}/\text{mm}^3$ ) coletadas anteriormente ao tratamento antiretroviral.

### **3.6.9 – Viremia do HIV**

Essa variável foi quantificada a partir da viremia do HIV anterior ao tratamento antiretroviral.

O método utilizado para quantificar a viremia do HIV foi o ELISA, cujo limite de detecção é de 50 cópias/mL.

### **3.7 – Avaliação Histológica**

#### **3.7.1 – Obtenção do Material da Biópsia**

Os pacientes foram submetidos à biópsia hepática através de punção percutânea com agulha do tipo Trucut ou Menghini. A avaliação histológica foi realizada por dois centros especializados em análises histopatológicas, a saber, Centro de Análises Histopatológicas da SCMV e Laboratório de Análises Patológicas de Vitória – PAT.

#### **3.7.2 – Avaliação da Fibrose**

Foi empregado o método de classificação METAVIR, que possui a vantagem de permitir a análise por diferentes patologistas. O método é classificado em duas categorias, ou seja, permite a avaliação da atividade necroinflamatória e da fibrose hepática.

A atividade necroinflamatória é dividida em quatro categorias:

- A0 – Ausente
- A1 – Mínima
- A2 – Moderada
- A3 – Acentuada

Já a atividade fibrótica é dividida em cinco categorias:

- F0 – Ausência de fibrose portal e periportal.
- F1 – Fibrose portal e periportal sem septos.
- F2 – Fibrose portal e periportal com raros septos.
- F3 – Fibrose portal e periportal com numerosos septos.
- F4 – Cirrose propriamente dita.

### **3.8 – Análise Estatística**

A análise estatística do presente estudo foi realizada por meio do programa SPSS versão 17.0.2 e a principal ferramenta foi o Teste Qui-quadrado. Apenas quando comparamos as médias das idades que nós utilizamos o Teste t de student.

#### 4 – Resultados

**Tabela 1 - ANÁLISE DEMOGRÁFICA ENTRE OS GRUPOS MONO-INFECTADOS E CO-INFECTADOS**

PARÂMETRO	Total de Pacientes N (%)	MONO-INFECTADOS		CO-INFECTADOS		Teste Qui-Quadrado
		N	%	N	%	
<b>Idade</b>						
20 - 29 anos	3 (3,29)	3	100,0	0	0	
30 - 39 anos	17 (18,68)	11	64,7	6	35,3	
40 - 49 anos	35 (38,46)	30	85,7	5	14,3	0,48
50 - 59 anos	29 (31,18)	23	79,3	6	20,7	
60 - 69 anos	5 (5,49)	4	80,0	1	20,0	
70 - 79 anos	2 (2,19)	2	100,0	0	0	
Média	45,85	46,7	-	45	-	-
<b>Sexo</b>						
Masculino	59 (64,83)	46	78,0	13	22,0	0,464
Feminino	32 (35,16)	27	84,4	5	15,6	
<b>Raça</b>						
Branca	47 (51,64)	41	87,2	6	12,8	
Parda	24 (26,37)	17	70,8	7	29,2	0,209
Negra	20 (21,97)	15	75,0	5	25	
<b>Estado Civil</b>						
Solteiro	38 (41,75)	25	65,8	13	34,2	
Casado	38 (41,75)	33	86,8	5	13,2	0,008
Outros	15 (16,48)	15	100,0	0	0,0	

Dos 105 prontuários analisados, 14 pacientes foram excluídos do estudo, pois não preenchiam critérios de inclusão ou apresentavam algum critério de exclusão.

A tabela 1 faz uma análise demográfica da população estudada e mostra que não havia diferença estatística entre os grupos, exceto pela condição estado civil, que foi capaz de separar os grupos com um nível de significância estatística de 0,008, indicando uma maior prevalência de solteiros no grupo co-infectado.

**Tabela 2 – ANÁLISE DAS COMORBIDADES APRESENTADAS PELOS GRUPOS MONO-INFECTADOS E CO-INFECTADOS**

PARÂMETRO	CONDIÇÃO				Teste Qui-Quadrado
	MONO-INFECTADO		CO-INFECTADO		
	N	%	N	%	
<b>Alcoolismo</b>					
< 50 g/ dia	32	82,1	7	17,9	0,637
> 50 g/ dia	39	78,0	11	22,0	
<b>Esteatose</b>					
SIM	52	81,3	12	18,8	0,579
NÃO	19	76,0	6	24,0	

Foram reunidas na tabela 2 comorbidades muito prevalentes em nosso meio e bastante relacionadas à evolução da arquitetura hepática para fibrose. Observamos que 54,9% dos pacientes mono-infectados faziam uso de bebida alcoólica e 61,1% dos co-infectados tinham esse hábito. Já em relação à esteatose hepática, 73,23% do mono-infectados e 66,66% dos co-infectados apresentavam essa alteração. No entanto, essa variáveis não tiveram o poder de separar os grupos, mostrando a homogeneidade dos grupos nesse quesito.

**Tabela 3 – ANÁLISE DA FORMA DE APRESENTAÇÃO DOS GRUPOS MONO-INFECTADOS E CO-INFECTADOS**

PARÂMETRO	Total de Pacientes N (%)	MONO-INFECTADO		CO-INFECTADO		Teste Qui-Quadrado
		N	%	N	%	
<b>Assintomáticos</b>						
SIM	68 (76,40)	56	82,4	12	17,6	0,276
NÃO	21 (23,60)	15	71,4	6	28,6	
<b>Sintomas Inespecíficos</b>						
SIM	21 (23,59)	13	61,9	8	38,1	0,02
NÃO	68 (67,41)	58	85,3	10	14,7	
<b>Cirrose</b>						
SIM	5 (5,61)	2	40,0	3	60,0	0,023
NÃO	84 (94,39)	69	82,1	15	17,9	

A tabela acima analisa o modo de apresentação dos pacientes ao Ambulatório Hepatites Virais da SCMV. Notou-se que a presença de sintomas inespecíficos, caracterizados por náuseas, hiporexia e astenia e a presença de cirrose foram ferramentas importantes para diferenciar os grupos estudados. Pacientes

assintomáticos, ou seja, encaminhados a esse serviço para acompanhamento médico não apresentaram poder para diferenciar os pacientes.

**Tabela 4 – ANÁLISE DOS FATORES DE RISCO ASSOCIADOS AOS GRUPOS MONO-INFECTADOS E CO-INFECTADOS**

PARÂMETRO	Total de Pacientes	MONO-INFECTADO		CO-INFECTADO		Teste Qui-Quadrado
		N	%	N	%	
<b>Hemotransusão</b>						
SIM	34 (38,20)	30	88,2	4	11,8	0,118
NÃO	55 (61,80)	41	74,5	14	25,5	
<b>Usuários de Drogas IV</b>						
SIM	27 (30,0)	18	66,7	9	33,3	0,038
NÃO	63 (70,0)	54	85,7	9	14,3	
<b>Promiscuidade Sexual</b>						
SIM	18 (20,0)	8	44,4	10	55,6	0,00
NÃO	72 (80,0)	64	88,9	8	11,1	
<b>Cirurgias Prévias</b>						
SIM	42 (46,66)	37	88,1	5	11,9	0,073
NÃO	48 (53,33)	35	72,9	13	27,1	
<b>Idade</b>						
< 50	52 (57,14)	43	82,7	9	17,3	0,494
> 50	39 (42,86)	30	76,9	9	23,1	

Das variáveis analisadas acima, o uso de drogas intravenosas e a promiscuidade sexual foram variáveis capazes de diferenciar os pacientes. Hemotransusão e cirurgias prévias ao diagnósticos não foram significantes para os objetivos do presente estudo. Tentou-se estipular um ponto de corte para avaliar se a idade poderia ser um fator de risco para a evolução da fibrose hepática. Entretanto, o teste qui-quadrado não confirmou essa hipótese.

**Tabela 5 – ANÁLISE DA HISTOLOGIA HEPÁTICA, GENÓTIPO VIRAL E PCR/HCV ENTRE OS GRUPOS MONO-INFECTADOS E CO-INFECTADOS**

PARÂMETRO	Total de Pacientes	MONO-INFECTADO		CO-INFECTADO		Teste Qui-Quadrado
	N(%)	N	%	N	%	
<b>Metavir</b>						
F0 - F1	48 (52,75)	36	75,0	12	25,0	0,187
F2 - F3 - F4	43 (47,25)	37	86,0	6	14,0	
<b>Genótipo</b>						
1	62 (71,26)	48	77,4	14	22,6	0,736
2	3 (3,37)	3	100,0	0	0,0	
3	22 (24,71)	18	81,8	4	18,2	
<b>PCR</b>						
< 50	13 (14,28)	10	76,9	3	23,1	0,747
> 50	78 (85,72)	63	80,8	15	19,2	

A arquitetura hepática analisada pela classificação METAVIR não apresentou relevância estatística para prever a situação virológica dos pacientes. Da mesma forma, o genótipo viral e o PCR do VHC também se mostraram incapazes de separar os grupos estudados.

## 5 – Discussão

O nosso estudo se propôs a analisar as variáveis existentes entre os grupos de pacientes infectados pelo VHC e pacientes co-infectados pelos VHC e HIV. Dessa maneira, a taxa de co-infecção entre os pacientes portadores de VHC, em nosso trabalho, foi de 24,6%, prevalência essa que variou muito na literatura, por exemplo, nos EUA onde a prevalência média de co-infecção foi de 30%, chegando até 69% na Espanha. Essa variação pode ser explicada pela quantidade de usuários de drogas, principalmente drogas intra-venosas (DIV), que constituem risco para aquisição de ambas as infecções. Entre coortes específicas, as taxas de co-infecção foram de 91% para usuários de DIV, 71% em receptores de derivados de sangue e somente 7,3% nos que apresentaram a via sexual como único fator de risco.<sup>29</sup>

Além disso, o interesse pelo estudo de pacientes co-infectados pode ser justificado, também, pelo fato de o HIV piorar o curso de pacientes mono-infectados, porém, a partir do desenvolvimento da highly active antiretroviral therapy (HAART), a sobrevida de pacientes co-infectados aumentou e, conseqüentemente, as complicações hepáticas também, tornando-se uma das principais, se não a maior, causa de mortalidade em pacientes co-infectados.<sup>30</sup>

Na análise demográfica de nosso estudo, as variáveis analisadas foram idade, sexo e estado civil. Em relação à idade, a média encontrada em nosso trabalho foi 45,85, não mudando significativamente entre os grupos – 46,7 para mono-infectados e 45 para co-infectados. Essa média tem sido uma constante nos estudos sobre prevalência de co-infecção, Carrasco<sup>29</sup> obteve média de 42,9 anos, Mendes-Correa<sup>31</sup> de 39,7 anos. Já sobre o sexo, o gênero masculino apresentou uma prevalência de 59 pacientes (64,83%), o que também foi visto por Carrasco<sup>29</sup>, em seu estudo em 2008, que apresentou uma prevalência de 83,3% de sexo masculino no total de pacientes; e por Mendes-Correa<sup>31</sup>, que obteve a prevalência de 74,3%. O maior número de homens na amostra pode ser explicado pela maior prevalência de uso de drogas ilícitas e pelo hábito de compartilhar canudos (artefato inalatório) e seringas pelos pacientes do sexo masculino.

O estado civil predominante em nossa amostra foram o solteiro e o casado, com 41% cada. Em seu trabalho, Carrasco <sup>29</sup> achou prevalência de 50% de pacientes que se declaravam solteiros. A maior prevalência de pacientes com relacionamentos instáveis pode explicar a possível correlação entre os infectados e o comportamento sexual, pelo maior número de parceiros e, assim, tornando esses indivíduos mais susceptíveis à infecção. <sup>32</sup>

Seguindo a análise demográfica, pôde-se confirmar por meio do teste qui-quadrado que os grupos eram homogêneos, não interferindo, assim, na evolução histopatológica entre os grupos. Exceção se faz para o estado civil, que foi capaz de separar os grupos.

Da mesma forma, buscamos analisar se a presença de co-morbidades prévias ao diagnóstico do VHC e ou HIV poderiam se relacionar à piora histológica. As co-morbidades analisadas foram à presença de alcoolismo e de esteatose hepática, pois não restam dúvidas que o alcoolismo é um importante problema na saúde pública em todo o mundo, especialmente nos países ocidentais e industrializados, causando grande impacto social e elevados custos financeiros. Além disso, em nosso meio o alcoolismo é um dos grandes fatores etiológicos para hepatopatia crônica e, conseqüentemente, piora da histologia hepática. Assim como o etilismo, o sedentarismo e a obesidade estão entre os mais importantes fatores para esteatose hepática, manifestação que hoje se mostra como a terceira causa mundial de cirrose hepática. <sup>1, 3</sup>

A partir desses dados e sabendo que tais co-morbidades poderiam influenciar negativamente na evolução da histologia hepática, analisamos os grupos para essas variáveis e observamos que os grupos se mostraram homogêneos para esses parâmetros, significando que a presença de alcoolismo e esteatose hepática pré-existentes ao diagnóstico não interferiram na velocidade para fibrose hepática entre os grupos <sup>33, 34</sup>

A importância dos dados acima analisados está no fato de que poderiam funcionar como fatores de confundimento para a piora histológica dos

pacientes. A partir de então, buscou-se avaliar se os grupos diferiam em relação ao modo de apresentação e pôde-se observar que os pacientes co-infectados se apresentavam, na maioria das vezes, com sintomas inespecíficos e cirrose, clinicamente diagnosticada. Isso poderia ser justificado devido à evolução para fibrose hepática nesses pacientes ser mais rápida. Segundo Carrasco <sup>29</sup> e Castro <sup>15</sup>, a velocidade da piora na histologia hepática dos pacientes co-infectados pode ser duas vezes mais rápida do que em pacientes mono-infectados, o que justifica o início precoce da sintomatologia nesses pacientes. É claro que em alguns pacientes do grupo co-infecção poderiam estar apresentando sintomas inespecíficos devido à simples presença do HIV. Entretanto, além de a infecção crônica pelo vírus, na maioria das vezes, não apresentar essa sintomatologia, essa ressalva não fez parte de nossos objetivos<sup>35</sup>.

Estudou-se, também, os principais fatores de risco relacionados à aquisição dos vírus e, em nosso estudo, identificamos a promiscuidade sexual ( $P < 0,001$ ) e uso de DIV ( $P < 0,038$ ) como os principais fatores de risco associados a presença de co-infecção VHC-HIV.

Em estudo feito em Santos, para avaliar a prevalência de co-infecção em um grupo de HIV, foi encontrada taxa de 36,2%, porém quando se avaliou separadamente os usuários de DIV e os não-usuários, a prevalência foi de 84,8% e 20,9%, respectivamente. <sup>20</sup>

Segundo Silva, tanto o uso de DIV, quanto o uso de drogas inaláveis foram fatores de risco significativos para co-infecção, pois além de propiciar contato com sangue contaminado através do compartilhamento de seringas e canudos, a prática poderia se relacionar com comportamento sexual de risco. <sup>32,36</sup>

Em estudo na Inglaterra, feito por Danta<sup>36</sup>, a transmissão por uso de drogas via parenteral não conseguiu explicar a maioria das transmissões do VHC. Entretanto, o estudo identificou a transmissão permucosa, através da destruição da integridade dessa barreira, que poderia propiciar o contato com

fluidos corpóreos contaminados. Tal explicação valeria também para transmissão sexual.<sup>36</sup>

A promiscuidade sexual também é considerada um importante fator de risco, apesar da baixa taxa de transmissibilidade do VHC por essa via. Filippine<sup>37</sup>, em seu trabalho, mostrou uma maior prevalência de infecção pelo VHC no grupo de infectados pelo HIV do que nos não-infectados em uma amostra em que o único fator de risco era o sexual.<sup>37</sup> A maior carga viral do VHC nos co-infectados em decorrência da imunodepressão, possibilitaria a presença de vírus no sêmen, propiciando, assim, a infecção.<sup>37</sup>

Atualmente, é sabido que a biópsia é o melhor método de avaliação da histologia hepática, principalmente quando a classificação utilizada é a de METAVIR, pois essa tem alta reprodutibilidade. Trata-se do método padrão-ouro para documentação da cirrose - quando não clinicamente, laboratorialmente e radiologicamente diagnosticada - além disso, todos os pacientes co-infectados deveriam ser biopsiados, pois pacientes portadores do HIV estão mais suscetíveis à lesão hepática, principalmente, toxicidade mitocondrial relacionada ao uso de análogos nucleosídeos (didanosina e estavudina) e esse tipo de lesão hepática pode ser evidenciada na histologia pela presença de esteatose microvesicular.<sup>38</sup>

A avaliação da histologia hepática pela classificação METAVIR, em nosso trabalho, encontrou a maioria (52,75%) dos pacientes com fibrose leve (F0-F1). Fato concordante com Carrasco<sup>29</sup>, que encontrou fibrose de grau leve em 55,9% das biopsias. Contudo, em nosso trabalho, a variável grau de fibrose não mostrou significância estatística entre os grupos, fato esse que discorda da maioria dos trabalhos da literatura,<sup>8, 14, 15, 17, 18</sup> o que pode ser explicado pelo pequeno número de prontuários avaliados.

As demais variáveis, como genótipo e PCR-HCV, não apresentaram influência significativa na evolução da morfologia hepática, devido ao pequeno número da amostra, porém a associação com fibrose hepática não pode ser

definitivamente excluída. Vale ressaltar que diversos estudos já publicados não conseguiram alcançar relevância estatística em relação a tais variáveis.<sup>8,39</sup>

O genótipo predominante em nossa amostra foi o tipo 1, o qual é semelhante ao sorotipo predominante na população brasileira e ao encontrado em diferentes estudos.<sup>29, 20, 31, 40</sup> Apesar disso, vale ressaltar que a prevalência na literatura não é completamente homogênea, haja vista que algumas referências, como o trabalho feito por *Di Martino*<sup>41</sup>, que encontrou que 42% dos pacientes co-infectados e 53% dos mono-infectados eram portadores do genótipo 3. Na região sul do Brasil, em levantamento feito pelo projeto VigiVirus, o genótipo 3 foi o mais prevalente, quando comparado com as outras regiões.<sup>7, 41</sup>

## 6 – Conclusões

Devido ao aumento na incidência de pacientes co-infectados pelo HIV –HCV objetivou-se avaliar o impacto do HIV na histologia hepática de pacientes mono-infectados, haja vista a presença de evidências que mostram aumento da mortalidade por disfunção hepática precoce em pacientes co-infectados.

Dessa maneira observamos que, em nosso estudo, o sistema de classificação METAVIR não foi capaz de separar os grupos com significância estatística. Além disso, o genótipo dos pacientes e a carga viral também não foram capazes, talvez pelo tamanho da amostra.

No entanto, percebemos que o estado civil, a presença de sintomas inespecíficos e/ou cirrose como forma de apresentação e os fatores de risco promiscuidade sexual e uso de drogas intravenosas foram variáveis de relevância para separar os grupos. Tais resultados nos mostraram que o grupo de co-infectados são, na maioria das vezes, pacientes solteiros, que em algum momento da vida fizeram uso de drogas intravenosas e/ou foram promíscuos sexualmente e que apresentam sintomas de insuficiência hepática mais rapidamente que os pacientes mono-infectados, mesmo ainda não apresentando fibrose hepática.

Assim, o presente estudo levanta a hipótese de que a presença de co-infecção VHC-HIV aceleraria a evolução para fibrose hepática e, dessa forma, há a necessidade de mais estudos, dessa vez, longitudinais, com um n maior para que não fiquemos apenas na hipótese e sim consigamos mostrar, de fato, a piora da histologia hepática nesses pacientes, contribuindo, assim, para o tratamento precoce desses indivíduos.

## 7 – Referências

1. CAVALCANTI, E.F.A.; MARTINS, H.S. **Clínica Médica dos Sinais e Sintomas ao Diagnóstico e Tratamento**. 1ª ed, HC-FMUSP. São Paulo: Ed. Manole, 2007.
2. KOZIEL, M.J.; PETERS, M.G. **Viral Hepatitis in HIV Infection**. N Engl J Med 356;14. April. 2007.
3. HOOFNAGLE, J.H.; LINDSAY, K.L. Hepatite Viral Aguda. In: GOODMAN, L.; AUSIELLO, D. **Cecil: Tratado de Medicina Interna**. 22ª ed. Rio Janeiro: Elsevier/Saunders, 2005. v 1, p. 1055
4. BARREIRO, P.; MARTÍN-CARONERO, L.; NUNES, M.; et al. Predictors of Liver fibrosis in HIV-Infected Patients with Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection: Assessment Using Transient Elastometry and the Role of HCV Genotype 3. **Clinical Infected Disease**, Madri, v. 42, n. 7, p. 1032-1039, 2006.
5. WORLD HEATH ORGANIZATION. **Weekly Epidemiological Record Releve Epidemiologique Hebdomadaire**. n 49, Geneva: December 1999.
6. WORLD HEATH ORGANIZATION.. **Weekly Epidemiological Record Releve Epidemiologique Hebdomadaire**. n 46, Geneva: November 1997.
7. FERREIRA, C.T.; SILVEIRA, T.R. Hepatites Virais: aspectos da epidemiologia e da prevenção. **Rev. Bras. Epidemiol**. v. 7, n. 4, p. 473-487. São Paulo: dec. 2004.
8. PUOTI, M.; BONACINI, M.; SPINETTI, A.; et al. Liver Fibrosis Progression is Related to CD4 Cell Depletion in Patients Coinfected with Hepatitis C Virus and Human Immunodeficiency Virus. **The Journal of Infectious Diseases**. v. 183, n. 1 134- 137: jan. 2001.
9. NELSON, K.E.; THOMAS, D.L. Reciprocal Interaction of Human Immunodeficiency Virus and Hepatitis C Virus Infections. **Clinical and Diagnostics Laboratory Immunology**. v. 8, n. 5, p. 867-870: set 2001.
10. MARTÍN-CARBONERO, L.; BENHAMOU, Y.; BERENQUER, J.; et al. Incidence and Predictors of Severe Liver Fibrosis in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients with Chronic Hepatitis C: a European Collaborative Study. **Clinical Infected Disease**. v. 38, n. 12, p.128-133: jun, 2004.

11. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. **Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents: Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents.** p. 1-139: nov, 2008.
12. DATASUS. **Casos de Aids Identificados no Brasil: Frequência por Raça Segundo Faixa Etária.** SINAN. per 1980, 1982-2006: jun, 2006.
13. DOURADO, I.; VERAS, M.A.S.M., BARREIRA, D.; et al. Tendências da Epidemia de Aids no Brasil após a Terapia Anti-retroviral. **Rev Saúde Pública.** v. 40, supl. 9-17: 2006.
14. PINEDA, J.A.; MACÍAS, J. Progression of Liver Fibrosis in Patients Coinfected With Hepatitis C Virus and Human Immunodeficiency Virus Undergoing Antiretroviral Therapy. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy.** v. 55, p. 417-419: 2005.
15. CASTRO, G. **Análise histológica comparativa de biópsia hepática de paciente com hepatite C crônica, co-infectados pelo HIV-1, realizadas antes e após o tratamento da Hepatite C.** 2006. 147 f. Tese (Doutorado em Clínica Médica) – Faculdade de Medicina de Riberão Preto, Universidade de São Paulo, 2006
16. COUTO, O.F.M. **Validação e comparação de teses laboratoriais simples como preditores de fibrose hepática em portadores de Hepatite C crônica** 2007. 94 f. Dissertação (Mestrado em Medicina) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais. 2007.
17. BENHAMOU, Y.; BOCHET, M.; Di MARTINO, V.; et al. Liver Fibrosis Progression in Human Immunodeficiency Virus and Hepatitis C Virus Coinfected Patients. The Multivirc Group. **Hepatology,** v. 30, n. 4, p. 1054-1058: out, 1999.
18. MARTINEZ-SIERRA, C.; ARIZCORRETA, A.; DIAZ, F.; et. al. Progression of Chronic Hepatitis C to Liver Fibrosis and Cirrhosis in Patients Coinfected with Hepatitis C Virus and Human Immunodeficiency Virus. **Clinical Infected Disease.** v. 36, n. 4, p. 491-498: 2003.
19. SOTO, B.; SANCHEZ-QUIJANO, A.; RODRIGO, L.; et al. Human Immunodeficiency Virus infection modifies the natural history of chronic parenterally – acquired hepatitis C with an unusually rapid progression to cirrhosis. **J. Hepatology.** v. 26, n. 1, p. 1-5: nov, 1997.

20. SEGURADO, A.C.; BRAGA, P.; ETZEL, A.; et al. Hepatitis C virus co-infection in a cohort of HIV-infected individuals from Santos, Brazil: seroprevalence and associated factors. **AIDS Patient Care STDS**. v. 18, p.135-143: 2004.
21. SALEH, A.S.; ABU-RASHED, A.H. Liver Biopsy the Gold Standard for Evaluation of Chronic Hepatitis and Fibrosis. **J Gastrointestin Liver Dis**. v. 16, n. 4, p. 425-426: dec, 2007.
22. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para hepatite viral C**. Portaria nº 34, de 28 de Setembro de 2007. Diário Oficial da União.
23. SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOLOGIA **Consenso Sobre Condutas nas Hepatites Virais B e C**, São Paulo: ago, 2005.
24. THEISE, N.D. Liver biopsy assessment in chronic viral hepatitis: a personal, practical approach. **Modern Pathology**. v. 20, p 3-14: 2007.
25. ISHAK, K.; BAPTISTA, A.; BIANCHI, L.; CALLEA, F.; et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. **J Hepatol**. v. 22, n. 6, p. 696-699: jun, 1995.
26. BEDOSA, P.; POYNARD, T. The Metavir cooperative study group. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. **Hepatology**, vol. 24, p. 289-293: 1996
27. GAYOTTO L.C.C.: COMITE SBP/SBH. Visão histórica e consenso nacional sobre a classificação das hepatites crônicas: Projeto do Clube de Patologia Hepática da Sociedade Brasileira de Patologia aprovado pela Sociedade Brasileira de Hepatologia. **GED - Gastroenterol Endosc Dig**. v. 19, p. 137-140: 2000.
28. BOLETIM DO SERVIÇO DE HEPATOLOGIA DA SANTA CASA DO RIO DE JANEIRO E DO GRUPO DE FÍGADO DO RIO DE JANEIRO. **Patologia Hepática**. – ANO 31 – Rio de Janeiro: julho/dezembro 2005.
29. CARRASCO, R.M.N. **Avaliação da progressão da fibrose hepática de pacientes co-infectados pelo HIV/HCV em serviço de atendimento de pacientes com HIV/AIDS**. 2008. 160 f. Tese (Doutorado em Ciências) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2008.

30. VALLET-PICHARD, S.P. Natural history and predictors of severity of chronic hepatitis C virus (HCV) and human immunodeficiency virus (HIV) co-infection. **Journal of Hepatology**. v. 44, p. 28-34: 2006.
31. MENDES-CORREA, M.C.; WIDMAN, A.; BRUSSI, M.L.P.; et al. Clinical and Histological characteristics of HIV and Hepatitis C virus co-infected patients in Brazil: a case series study. **Rev. Inst. Med. Trop.** v. 50, n. 4, p. 213-217, São Paulo: jul, 2008.
32. 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**. v. 40, n. 3, p. 482-488, São Paulo: 2006.
33. Gonçalves, C.S.; Gome, M.P.Z.; Golçalves, P.L.; Gonçalves, L.L.; Pereira, F.E.L. Hepatite Alcoolica. **J. Bras. Gastroenterol.** v. 6, n. 2, p. 59-68, Rio de Janeiro: out./dez. 2006.
34. ARQUIVO BRASILEIRO DE CARDIOLOGIA. **I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento de Síndrome Metabólica**. v. 84, supl 1: abril, 2005.
35. MARQUES, A.R.; MANSUR, H. AIDS – História natural da infecção pelo HIV. In: FOCACCIA, R. **Veronesi: Tratado de infectologia**. 3. ed. São Paulo: Atheneu, 2005. v. 1, p. 143-146.
36. DANTA, M.; BROWN, D.; BHAGANI, P.; et al. Recent Epidemic of Acute Hepatitis C Virus in HIV-positive men who have sex with men linked to High-Risk Sexual Behaviours. **AIDS**. v. 21, n. 8, p. 983-999: maio, 2007.
37. FILIPPINE, P.; COPPOLA, N.; Di MARTINO, F.; et al. Virological and Clinical aspects of HBV-HCV co-infection in HIV positive patients. **Journal of Medical Virology**. v. 79, n. 1, p. 1679-1685: set, 2007.
38. BARBARA, H.M. Epidemiology, natural history, and diagnosis of hepatitis C in the HIV-infected patient. **UpToDate - Last literature review version 17.3**: set, 2009. Last updated: Out 15, 2009.
39. Valle Tovo, C.; MATTOS, A.A.; SOUZA, A.R.; et al. Impact of human immunodeficiency virus infection in patients infected with the hepatitis C virus. **Liver Int.** v. 27, n. 1, p. 40-46: feb, 2007.

40. PERONE, C.; CASTILHO, D.M.; PEREIRA, G.L.; et al. Alta prevalência do genótipo 1 em portadores de hepatite C crônica em Belo Horizonte, MG. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. v. 41, n. 3, p. 238-242: mai-jun, 2008.
  
41. Di MARTINO, V.; RUFAT, P.; BOYER, N.; et al. The Influence of Human Immunodeficiency Virus Coinfection on Chronic Hepatitis C in Injection Drug Users: A Long-Term Retrospective Cohort Study. **Hepatology**. v. 34, n. 6, p. 1193-1199: dec, 2001.

## 8 – Anexos

## ANEXO 1- Tabela do METAVIR

Tabela 1			
Classificação das Hepatites Crônicas - METAVIR (Bedossa e cols, 1996)			
Atividade: A			
Necrose Periportal*	Necrose Lobular**		
	Ausente ou mínima	Moderada	Acentuada
Ausente	A0	A1	A2
Mínima	A1	A1	A2
Moderada	A2	A2	A3
Acentuada	A3	A3	A3

\* A necrose periportal corresponde à hepatite de interface. Mínima: focal, ao redor de alguns espaços porta; moderada: difusa ao redor de alguns espaços porta ou focal ao redor de todos os espaços porta; acentuada: difusa ao redor de todos os espaços porta.

\*\* A necrose lobular corresponde a focos de necrose e/ou células inflamatórias intralobulares. Ausente ou mínima: menos de um foco por lóbulo; moderada: pelo menos um foco por lóbulo; acentuada: vários focos por lóbulo.

Fibrose: F	
Ausência de fibrose portal e periportal	F0
Fibrose portal e periportal sem septos	F1
Fibrose portal e periportal com raros septos	F2
Fibrose portal e periportal com numerosos septos	F3
Cirrose	F4

**ANEXO 2 – Autorização para utilização do arquivo****ESCOLA SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA  
DE VITÓRIA – EMESCAM**

Vitória, 16 de setembro de 2008

Ao responsável pelo arquivo de prontuários da Santa Casa de Misericórdia de Vitória.

Peço seu consentimento para consultar prontuários no setor de arquivo da Santa Casa de Misericórdia de Vitória com o objetivo de realizar o trabalho “avaliação retrospectiva da histologia hepática em pacientes mono infectados pelo VHC e co infectados com HIV e VHC”. Ressalto que os pesquisadores se responsabilizarão pela utilização dos dados obtidos a partir dos prontuários se comprometendo a utilizá-los apenas na pesquisa proposta. Será resguardado o sigilo em relação à identificação e aos dados pessoais dos pacientes envolvidos.

Atenciosamente,

Luciana Lofêgo Gonçalves  
Pesquisadora Responsável

**ANEXO 3 Ficha com dados coletados dos prontuários****AVALIAÇÃO DA HISTOLOGIA HEPÁTICA EM PACIENTES COM HEPATITE CRÔNICA C: COMPARAÇÃO ENTRE MONO E CO-INFECTADOS COM HIV**

- HEPATITE CRÔNICA C – MONOINFECTADO  
 HEPATITE CRÔNICA C CO-INFECTADO PELO HIV

**IDENTIFICAÇÃO:**

Iniciais do paciente:

Número do prontuário:

Sexo:

Raça:

Data nascimento:

Idade:

Naturalidade:

Estado civil:

Grau de instrução:

Endereço:

Telefone:

**CO-MORBIDADES:**

- Uso de Álcool (mais de 40 gramas/dia)  
 Co-infecção com HIV  
 Co-infecção com VHB  
 Esteatose:  ao USG  à Biopsia hepática

**MODO DE APRESENTAÇÃO DA HEPATITE C:**

- Hepatite aguda  
 Sintomas inespecíficos  
 Assintomático / exame rotina ou investigação familiar  
 Cirrose hepática:  plaquetopenia  esplenomegalia  varizes esôfago  
 Cirrose hepática descompensada:  Ascite  HDA  icterícia

BIOLOGIA MOLECULAR:

Genótipo:

PCR inicial (data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_) \_\_\_\_\_ UI/ml \_\_\_\_\_ log/ml

CARACTERISTICAS DA INFECÇÃO PELO HIV:

CD 4: \_\_\_\_\_

Carga Viral: \_\_\_\_\_

HAART: \_\_\_\_\_

COMPORTAMENTO DE RISCO / MODO DE TRANSMISSÃO:

- ( ) Transfusão de sangue ou hemoderivados (data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_)
- ( ) Drogas injetáveis                      ( ) Piercing/ tatuagem
- ( ) Droga Inaladas
- ( ) Promiscuidade sexual                ( ) Hemodiálise
- ( ) Transmissão vertical                ( ) Profissional de saúde
- ( ) Cirurgia prévia, se sim anotar data: \_\_\_\_\_

BIOPSIA HEPÁTICA:

Data da biópsia:

Patologista/ Laboratório:

Número de espaços porta:

Alteração estrutural / Fibrose:

Atividade Portal / Septal:

Atividade Peri-portal / Peri-septal:

Atividade Lobular:

Classificação de Metavir:

Classificação SBP/SBH: