



**CENTRO
UNIVERSITÁRIO**

Centro Universitário FAG

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE PACIENTES HIV POSITIVOS
COINFECTADOS COM HCV EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA NO SUL DO
BRASIL**

**Cascavel
2018**

ALINE SENGER ROVER

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE PACIENTES HIV POSITIVOS
COINFECTADOS COM HCV EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA NO SUL DO
BRASIL**

Trabalho de conclusão de curso
apresentado ao Centro Universitário da
Fundação Assis Gurgacz, FAG, Curso
de Farmácia.

Prof. Orientador: Claudinei Mesquita
da Silva.

Prof. co-orientador: Leyde Daiane de
Peder

Cascavel

2018

ALINE SENGER ROVER

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE PACIENTES HIV POSITIVOS
COINFECTADOS COM HCV EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA NO SUL DO
BRASIL**

Trabalho apresentado no Curso de Farmácia do Centro Universitário FAG,
como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia, sob a
orientação do Professor Claudinei Mesquita da Silva.

BANCA EXAMINADORA

Claudinei Mesquita da Silva
Doutor em Ciências da Saúde

Leyde Daiane de Peder
Doutora em Biociências e Fisiopatologia

Ana Cláudia Reis
Mestre em Bioenergia

Cascavel, 19 de Novembro de 2018.

DEDICATÓRIA

“Penso noventa e nove vezes e nada descubro; deixo de pensar, mergulho em profundo silêncio – e eis que a verdade se me revela”

- Albert Einstein

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer primeiramente meus pais, por acreditarem em meu sonho e fazerem de tudo para torna-lo possível, sem eles não teria chego até aqui. Também gostaria de deixar meu agradecimento especial ao meu orientados, professor Claudinei, que me auxiliou em todos os meus passos e fez parte de quase toda minha vida acadêmica. Não poderia esquecer dos meus amigos, porque nos momentos de maior estres e desânimo eles estavam ali para me ajudar, muito obrigada Mailor, Indira e Gabriel, da infância para toda a vida. Além deles tem uma pessoa mais que especial, Suélen você me mostrou a luz quando eu estava completamente perdida, sou extremamente grata a você. E por último, mas não menos importante, Felipe, do fundo do meu coração eu só sinto gratidão por você me aturar nas minhas crises de choro e raiva, te amo e tenha certeza que você foi um dos pilares principais para a conclusão deste trabalho.

SUMÁRIO

1. REVISÃO DE LITERATURA	7
1.1 ASPECTOS GERAIS	7
1.1.1 HIV / aids.....	7
1.1.2 Hepatite C	12
1.1.3Coinfecção HIV/HCV	19
2. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	23
3. ARTIGO.....	33
3.1 Resumo	33
3.2Introdução	35
3.3Materiais e Métodos	36
3.4Resultados	38
3.5Discussão	40
3.6Conclusão	42
4. Referencias	444
5. NORMAS DA REVISTA CIENTÍFICA	50

REVISÃO DE LITERATURA

ASPECTOS GERAIS

1. HIV / aids

Segundo o pesquisador Belda Junior (2009), até hoje foram caracterizados dois tipos de retrovírus responsáveis pela AIDS, o HIV-1 e o HIV-2, que apresentam diferenças entre si em sua estrutura, epidemiologia e fisiopatologia, porém no Brasil só se tem relatos e comprovação de infecções por HIV-1.

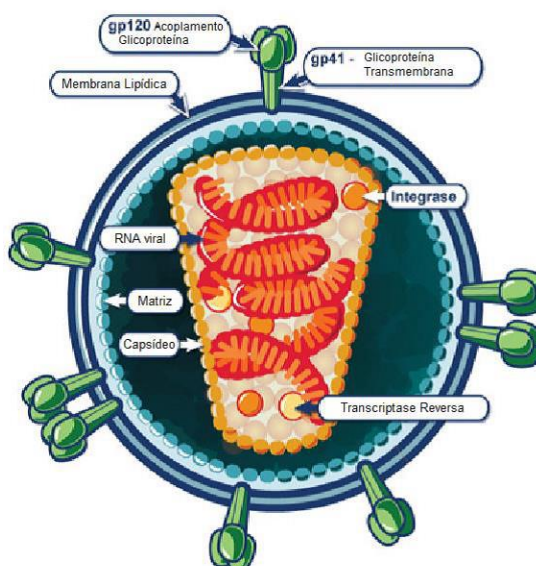
A infecção pelo HIV foi descoberta em meados do século XX teve início, possivelmente, na África Central pela infecção humana pelo Vírus da Imunodeficiência Símia (SIV), provavelmente pela manipulação de carne de chimpanzés (principalmente do macaco verde) contaminados ou por contato com o animal infectado por arranhaduras ou mordidas, no entanto, essas suposições ainda permanecem sem explicação plausível e a origem do HIV-1 ainda não é muito bem estipulada (PINTO et al., 2007).

O HIV-1 foi descoberto em 1983, na França e nos Estados Unidos da América, onde recebeu o nome de LAV que significa Lymphadenopathy Associated Virus ou Vírus Associado à Linfadenopatia na França e HTLV-III (Human T-Lymphotropic Virus ou Vírus T-Linfotrópico Humano tipo III) nos EUA, ele foi responsável pela pandemia (BARRE-SINOUSSE et al., 1983; GALLO et al., 1983). Já o vírus HIV-2 foi identificado em 1986 no oeste da África onde os casos estão concentrados, e descritos esporadicamente em outras regiões, como Índia, Portugal, Coreia e Filipinas, e tinha características similares ao HIV-1 (HU et al., 1996). A estrutura do HIV pode ser observada na Figura 1.

“É um retrovírus que provoca uma redução imunológica crônica e que tem comportamento progressivo, essas características estão relacionadas ao decréscimo nos níveis dos linfócitos CD4, que atuam como mensageiros de ataque para diversos leucócitos a fim de que se inicie o combate imunológico contra o agente agressor, com o ataque aos linfócitos CD4 esta defesa do organismo fica deficitária, o que muitas vezes ocasiona a aids como consequência (CANINI et al., 2004). Possui 100 nm de diâmetro, com estrutura esférica formada por um núcleo proteico contendo duas cópias idênticas de RNA de 9,2 kb, que constituem seu genoma e enzimas virais envolvidas por um envelope lipoprotéico, no qual se inserem as proteínas gp120 e gp 41. Pertence ao grupo dos retrovírus citopáticos e não oncogênicos que necessitam, para multiplicar-se, da enzima denominada transcriptase reversa (TR), responsável pela transcrição do RNA viral para

uma cópia de DNA, que pode então integrar-se ao genoma do hospedeiro” (GROTTO; PARDINI, 2006; PINTO; STRUCHINER, 2006).

Figura 1- Estrutura do HIV



Fonte: Adaptado de: National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Disponível em: <<http://www.niaid.nih.gov/topics/HIVAIDS/Understanding/Biology/Pages/structure.aspx>>. Acesso em 01/03/ 2018.

Sua propagação ocorre através da relação sexual desprotegida, sendo ela heterossexual ou homossexual, pelo contato com sangue de pessoas contaminadas e através da transmissão vertical (LEWI et al., 2004). A difusão do vírus também pode ocorrer em profissionais da área da saúde, através de acidente de trabalho ocasionada por instrumentos perfuro-cortantes infectados com sangue de pacientes contaminados pelo HIV (BRASIL, 2002a). Existem casos de transmissão através da inseminação artificial e transplante de órgãos (LEWI et al., 2004).

Após a penetração do vírus no organismo do hospedeiro, ocorre sua identificação pelo sistema imunológico, que responde produzindo anticorpos, porém as constantes alterações que o vírus sofre dificultam a eficiência da resposta humoral ao decorrer do tempo. As frequentes mudanças alteram a capacidade que o HIV tem de resistir aos antirretrovirais e impossibilita a produção de uma vacina efetiva baseada apenas na produção de anticorpos. A defesa imunológica do portador da infecção fica comprometida quando da destruição dos linfócitos, já que a replicação viral acomete e destrói novos linfócitos (BELDA JUNIOR, 2009). O ciclo replicativo pode ser observado na Figura 2.

O ciclo replicativo do HIV ocorre no interior do linfócito T e é constituído de várias etapas (MELO, BRUNI e FERREIRA, 2006). Primeiramente, ocorre a fusão do envelope viral com a membrana das células-alvo do HIV que expressa marcador de superfície celular CD4, e ocorre a ligação da proteína gp 120 do envelope viral com a molécula de CD4. Após essa interação inicial, a alça V3 (principal região imunodominante do HIV, induzindo a formação de anticorpos neutralizantes e funcionando como alvo da resposta celular citotóxica) da proteína gp120 torna-se exposta e apta à ligação com co-receptores (receptores de citosinas). Depois desta interação, a proteína gp120 se dissocia da proteína gp41 que media o processo de fusão das membranas celular e viral através de um resíduo peptídico N-terminal hidrofóbico rico em glicina (GROTTO e PARDINI, 2006; PEÇANHA, 2002). O nucleocapsídeo viral penetra no citoplasma celular, liberando o RNA do vírus que, pela ação da transcriptase reversa, é convertido em DNA de fita dupla. Uma vez sintetizado, o DNA viral é integrado ao cromossomo celular pela ação de enzimas” (GROTTO e PARDINI, 2006).

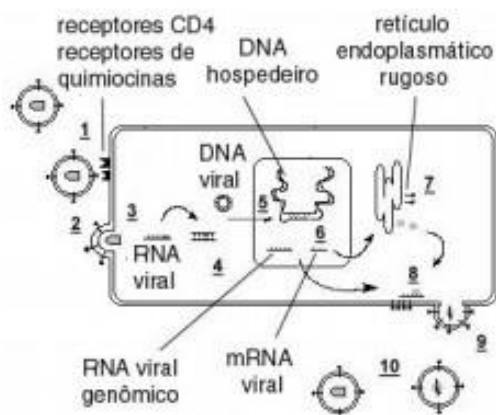


Figura 2. Ciclo de replicação do HIV. 1 adsorção; 2 fusão; 3 desencapamento; 4 transcrição reversa; 5 integração ao genoma do hospedeiro; 6 transcrição em RNA viral genômico e mRNA; 7 tradução em poliproteínas env, gag e gag-pol; 8 montagem; 9 brotamento; 10 maturação

Figura 2- Ciclo Replicativo do HIV. **Fonte:** (PEÇANHA; ANTUNES; TANURI, 2002)

A partir daí o vírus pode permanecer latente e o DNA viral não é transcrito em RNA viral, apenas permanecendo integrado ao DNA celular e replicado pela célula hospedeira (GROTTO e PARDINI, 2006). Quando a célula for ativada, ocorrerá a transcrição do DNA viral e a formação de novos vírus (GROTTO e PARDINI, 2006). O RNA transcrito é levado ao citoplasma onde é traduzido produzindo novas

proteínas, seguido da montagem do vírus próximo à membrana celular na forma de proteínas imaturas que, depois do brotamento das partículas virais, sofrem maturação (clivagem das poliproteínas *gag* e *gag-pol* pela protease viral) tornando os vírions capazes de infectar linfócitos adjacentes (PEÇANHA, 2002).

As principais estratégias de prevenção utilizadas por programas de controle envolvem: a promoção do uso de preservativos, a promoção do uso de agulhas e seringas esterilizadas ou descartáveis, o controle do sangue e derivados, a adoção de cuidados na exposição ocupacional a material biológico e o manejo adequado das outras DST (CARVALHO et al., 2016).

É possível observar que o número de portadores tem crescido significativamente nos últimos anos (SABINO; BARRETO; SANABANI, 2005). Segundo o Programa Conjunto das Nações Unidas Sobre HIV/aids (UNAIDS) no ano de 2016 havia 36,7 milhões de pessoas vivendo com HIV no mundo, sendo que neste mesmo ano aconteceram 1,8 milhões de novas infecções pelo vírus. Informações estatísticas mostram que 35 milhões de pessoas morreram por causas relacionadas a aids desde o início da proliferação do vírus. A perspectiva da OMS para os próximos 20 anos é a de que se as políticas públicas e ações eficazes de controle não forem bem implementadas, 70 milhões de indivíduos estarão contaminados com o vírus (ROCHA, 2003).

A contaminação pelo HIV no Brasil vem sofrendo múltiplas proporções levando a alterações significativas na epidemiologia da doença no país (BRITO; CASTILHO e SZWARCOWALD, 2000). De 2007 até junho de 2017, foram comunicados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) 194.217 casos de infecção pelo HIV no Brasil, sendo 96.439 (49,7%) na região Sudeste, 40.275 (20,7%) na região Sul, 30.297 (15,6%) na região Nordeste, 14.275 (7,4%) na região Norte e 12.931 (6,7%) na região Centro-Oeste. No ano de 2016, foram notificados 37.884 casos de infecção pelo HIV, sendo 3.912 (10,3%) casos na região Norte, 7.693 (20,3%) casos na região Nordeste, 15.759 (41,6%) na região Sudeste, 7.688 (20,3%) na região Sul e 2.832 (7,5%) na região Centro-Oeste.

A evolução da Terapia Antirretroviral Fortemente Ativa (HAART) e as políticas de acesso universal ao tratamento provocaram um impacto na história do HIV (PONTE et al, 2009), no qual inquestionáveis progressos foram conquistados, implementando estratégias para o acompanhamento e o tratamento dos portadores do vírus (LEITE, 2010). O melhor entendimento da patogenia, aliado a adesão do

paciente ao tratamento, promoveu uma importante supressão no processo de replicação viral (VALENTE et al, 2005). Dessa forma, a adoção de combinações terapêuticas contendo diferentes classes de drogas proporcionou uma drástica redução na taxa de mortalidade e um aumento considerável na qualidade de vida das pessoas que vivem com HIV (PONTE et al, 2009; SIGNORINI et al, 2010). A terapia antirretroviral (TARV) baseia-se na combinação de três drogas. Geralmente associam-se dois inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (NRTIs) a um inibidor de transcriptase reversa não-análogo de nucleosídeo (NNRTI) ou a um inibidor de protease (IP) (CAVENAGLI et al, 2012). Como regra, o esquema de primeira escolha adota as drogas Tenofovir (TDF), Lamivudina (3TC) e Efavirenz (EFV). A associação de tenofovir com lamivudina (TDF/3TC) apresenta um padrão de toxicidade melhor quanto a lipoatrofia e também aos hemocomponentes quando comparada ao AZT, e permite que seja tomada em dose única diariamente. No entanto, o tenofovir é um análogo de nucleotídeo (NRTIt) e apresenta como desvantagem a nefrotoxicidade principalmente em diabéticos, hipertensos, negros e idosos, além de estar associado também a diminuição da densidade óssea (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015).

Uma segunda opção de tratamento é empregada em circunstâncias em que o uso do Efavirenz e da Nevirapina seja contraindicado.

Nesta situação devem ser substituídas por um IP, com escolha preferencial pelo Lopinavir com booster de Ritonavir (LPV/r) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014). Na falha virológica, os esquemas com IPs demonstram menor número de mutações de resistência do que os esquemas com NNRTI. Por outro lado, esta combinação apresenta mais frequentemente a ocorrência de eventos gastrointestinais e disfunções do metabolismo dos lipídeos e da glicose, quando comparados a esquemas que envolvem NNRTI (CAVENAGLI et al, 2012).

O diagnóstico precoce também possibilita uma assistência adequada ao portador do vírus, controlando o desenvolvimento da AIDS. A institucionalização dessas ações permite a redução do impacto da epidemia na população, a promoção de saúde e a melhoria da qualidade do serviço prestado nas unidades de saúde. Permite também conhecer e aprofundar o perfil social e epidemiológico da comunidade de abrangência, dimensionar e mapear a população de maior vulnerabilidade e, com isso, reformular estratégias de prevenção e monitoramento. Há populações que são fortemente estigmatizadas e historicamente excluídas dos

serviços, como, por exemplo, travestis, profissionais do sexo masculino e feminino, usuários de drogas, homossexuais, jovens em situação de rua. É importante a promoção e a ampliação do acesso dessas pessoas ao serviço, aos insumos de prevenção, ao diagnóstico com aconselhamento. (BRASIL,2010)

A significativa melhora da sobrevivência de jovens e adultos que vivem com HIV em tratamento com a TARV demonstra a eficácia das medidas terapêuticas exercidas até o momento (BAZIN et al, 2014). A adesão ao tratamento antirretroviral pela população que vivem com HIV/Aids é um fator determinante para um tratamento favorável (ADEJUMO et al, 2015).

A AIDS tem como característica clínica principal, o aparecimento de doenças oportunistas que se não forem tratadas corretamente podem evoluir para a morte (LEWI et al., 2004). O tempo de evolução da doença é diretamente proporcional à quantidade da carga viral presente na corrente sanguínea do paciente acometido pelo vírus (GOTTLIEB et al., 2002). Sendo que esse tempo pode variar de três a dez anos desde o início da infecção pelo HIV e a instalação da aids (ZETOLA; PILCHER, 2007).

2. Hepatite C

Em 1989, através de consecutivos estudos de biologia molecular, Choo e Cols determinaram o genoma do agente viral responsável por 80 a 90% das hepatites pós-transfusionais não-A e não-B16. Tal agente foi chamado de vírus da hepatite C (HCV) e exibe características biológicas particulares que o distinguem dos outros agentes virais hepatotrópicos (CHOO, et al; 1989).

A hepatite C é uma doença infecciosa que traz grandes desafios à ciência. As informações acerca dessa infecção vêm progredindo constantemente desde a descoberta de seu agente etiológico, em 1989 (STRAUSS, 2001). O vírus da Hepatite C (HCV) pertence ao gênero Hepacivirus da família *Flaviviridae*, sendo seu genoma constituído por uma hélice simples de RNA (BRASIL, 2002).

Devido a vários fatores como carência de estudos, frequente falta de precisão dos dados sobre a época da contaminação, curso longo e assintomático da doença, fatores de confusão tanto ambientais como etilismo crônico e coinfeções, ou fatores

do hospedeiro, entre eles os aspectos imunológicos dificultam a determinação da história natural da hepatite C (STRAUSS, 2001; VASCONCELOS et al., 2006).

A grande dificuldade de estudo da hepatite C reside no fato de ser o VHC um patógeno humano, não havendo animal de experimentação ou meios de cultura que se adaptem à pesquisa, exceto o chimpanzé, de custos proibitivos. Nas poucas investigações experimentais recentes, estudos demonstram que chimpanzés se reinfectam com vírus homólogos e heterólogos, mesmo na presença de anticorpos neutralizantes. Ratos transgênicos que conseguem expressar a proteína do core desenvolveram esteatose hepática no início da infecção pelo VHC, evoluindo posteriormente para carcinoma hepatocelular. Já as proteínas E1/E2, nesse mesmo modelo animal, provocaram o desenvolvimento de manifestações extra-hepáticas, em glândulas salivares e lacrimais, semelhantes à síndrome de Sjögren.” (JOO; HABN, 2000).

O HCV é um problema de saúde pública mundial devido sua alta prevalência (estimada em 2%, no Brasil varia entre 0,84% e 3,4%), alto risco de evolução para cirrose, falência hepática e progressão de hepatocarcinoma (ACRAS et al., 2004). A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) estima que 170 milhões de pessoas estejam contaminadas com o vírus HCV. No entanto, informações sugerem uma elevada proporção de pessoas não diagnosticados. Nas Américas esse percentual é estimado em 1,7% com cerca de duas vezes mais homens infectados do que mulheres (WHO, 2007).

Uma das notáveis características do HCV é a habilidade de evadir do sistema imune do hospedeiro infectado. A viremia persiste em 85%-90% dos indivíduos infectados e aproximadamente 80% destes desenvolvem algum grau de lesão hepática crônica e com progressão para cirrose e carcinoma hepatocelular. As diferenças no curso evolutivo da infecção crônica de cada paciente parecem estar relacionadas a fatores virais, do hospedeiro e externo. Estas variáveis permitem evolução clínicas bastante heterogêneas, como formas lentamente progressivas ou até mesmo não evolutivas (LARSON; CARITHERS, 2001).

As doenças hepáticas crônicas com HCV são a sétima causa de redução de anos de vida os homens e a décima segunda entre as mulheres. Além do mais, representam o maior motivo de indicação para transplante hepático e principal causadora de cirrose no mundo, competindo com a hepatite alcoólica como importante causa de doença crônica no fígado (ARAUJO, 2004).

Segundo dados do Boletim Epidemiológico da Hepatites Virais, os casos confirmados de Hepatite C, entre 1999 e 2009, notificados no Sistema de Informações de Agravos de Notificações (Sinan), atingem um total de 60.908. Em relação ao gênero, foram comprovados 37.147 casos de hepatite C no sexo masculino e 23.748 casos no sexo feminino com razão de sexos (M:F) evoluindo de 2,2:1 em 1999 para 1,5:1 em 2009 (BRASIL, 2010).

As mortes por hepatite C são o maior índice entre as hepatites virais. O número de óbitos provocados por essa etiologia vem apresentando um aumento ao longo dos anos em todas as regiões do Brasil. De 2000 a 2015, foram identificados 25.080 óbitos associados à hepatite C; desses, 54,2% tiveram essa infecção como causa básica (BRASIL, 2016).

O Brasil possui elementos importantes que devem ser considerados na avaliação do processo endemo-epidêmico das hepatites virais, tais como a heterogeneidade sócio-econômica, a distribuição irregular dos serviços de saúde, a incorporação desigual de tecnologia avançada para diagnóstico e tratamento de enfermidades, entre outros. A grande importância das hepatites virais não se limita ao enorme número de pessoas infectadas, mas estende-se também às complicações das formas agudas e crônicas (DONALÍSIO, 2002).

A infecção crônica pelo HCV apresenta uma evolução lenta, em anos ou décadas, manifesta um amplo espectro clínico, desde formas assintomáticas com enzimas hepáticas normais até a hepatite crônica ativa, cirrose e hepatocarcinoma. Argumenta-se que fatores relacionados ao vírus, como carga viral e genótipo, poderiam influenciar a evolução da hepatite crônica pelo HCV (SATRAUSS, 2001).

A evolução da lesão hepática, da hepatite crônica para cirrose, pode estar relacionada a fatores do hospedeiro, ou seja, gênero, idade, uso de álcool ou coinfeção com outros vírus. O fator mais significativo do hospedeiro, entretanto, parece ser o seu estado imunológico (STRAUSS, 2001).

Segundo Larson e Carithers (2001) “o período de incubação da infecção do HCV é de 15 a 150 dias e normalmente a infecção aguda não se apresentam icterícia ou outros sintomas, mas podem ocorrer sintomas inespecíficos como de uma gripe leve, anorexia, mal-estar e fadiga”.

Por ser assintomática, é pouco provável que a vigilância para a infecção aguda pela hepatite C possa ser realizada, principalmente por não haver marcador sorológico confiável para esta fase da infecção e por ser difícil diferenciar, do ponto

de vista clínico, infecção aguda de uma exacerbação de infecção crônica. Mas, a confirmação da infecção crônica pode ser investigada e confirmada por meio de exames negativos para o vírus da hepatite A, anti-HBc e teste positivo para anti-HCV. Alguns pacientes podem apresentar anti-HCV negativo no início dos sintomas e somente exames seriados vão evidenciar o diagnóstico” (FERREIRA e SILVEIRA, 2004).

A classificação do HCV em um determinado grupo estabelece um problema desde seu descobrimento, uma vez que o vírus apresenta semelhança, em relação à conformação genética, com os pestivírus e os flavivírus. Análise comparativa entre a sequência do HCV e a sequência de outros vírus mostra pouca correlação, exceto na região 5' final do genoma viral, sendo essa área bem semelhante à dos pestivírus. Contudo, outras peculiaridades do HCV (hidropaticidade do polipeptídeo do HCV) o tornam mais semelhante do grupo dos falavivírus. Desta maneira, o HCV foi conceituado em um gênero específico dentro da família Flaviviridae, sendo considerado extremamente relacionado aos pestivírus e flavivírus. (MORADPOUR; BLUM, 2004 e KURSTAK et al., 1995). A figura 3 ilustra a estrutura do vírus do HCV.

“Com genoma em fita simples de polaridade positiva medindo 9,7 kilobases de comprimento. Na poliproteína, com uma longa fase de leitura aberta (*open reading frame*) distinguem-se as proteínas estruturais: core, E1 e E2 e as não estruturais ou NS (1 a 5), essas últimas responsáveis pela replicação viral. A análise filogenética das sequências genômicas permitiu a caracterização de 6 genótipos (1 a 6) que são subdivididos em grupos a, b, c, etc. Dentro de um mesmo genótipo e subtipo podemos ainda ter variações do VHC, que são denominadas *quasispecies*. Isso é possível devido à replicação imperfeita do vírus, com o surgimento de pequenas e constantes mutações. A maior ou menor diversidade das *quasispecies* parece estar relacionada com a pressão imunológica, já que costuma ser pequena nas fases iniciais da doença, com aminotransferases normais, sendo de alta heterogeneidade nos casos de doença hepática mais avançada e/ou baixa resposta terapêutica” (ROSEN; GRETCH, 1999).

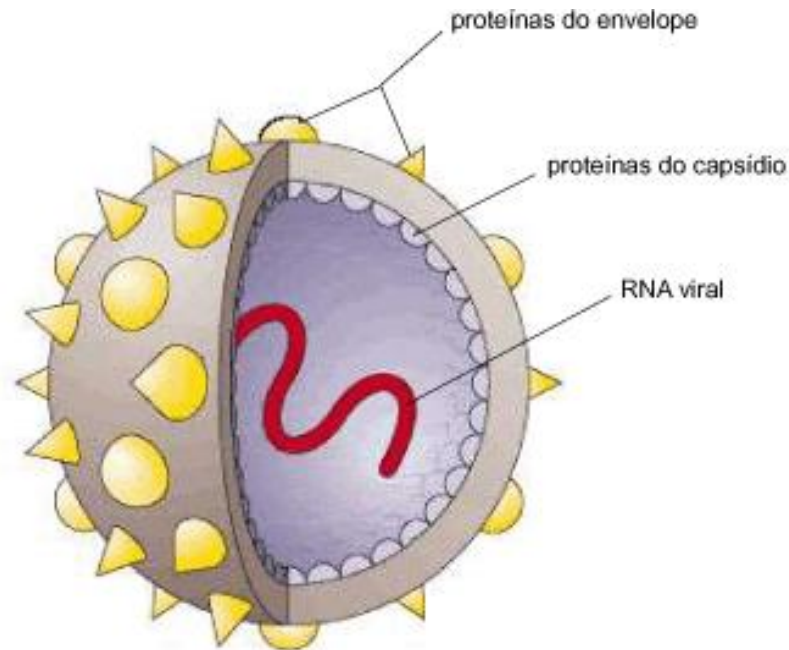


Figura 3- Vírus da hepatite C. **Fonte:** (ROSEN; GRETCH, 1999)

Devido à falta de um modelo eficiente para a compreensão do mecanismo de replicação do HCV é preciso basear-se, principalmente, em analogias sobre a caracterização de proteínas recombinantes do HCV. Utilizando esta informação limitada do ciclo de replicação do HCV é possível resumir o ciclo em 5 fases: 1) penetração na célula hospedeira e liberação do RNA no citoplasma da célula hospedeira; 2) a tradução do RNA de entrada, processamento da poliproteína e formação de um complexo associado com membranas intracelulares; 3) a síntese de um RNA intermediário; 4) a produção de novas moléculas de RNA que por sua vez, pode ser utilizado para a síntese de novas cadeias para a expressão da poliproteína; 5) liberação de vírus a partir das células infectadas (BARTENSCHLAGER e LOHMANN, 2000).

A figura 4 ilustra as fases do ciclo replicativo do HCV.

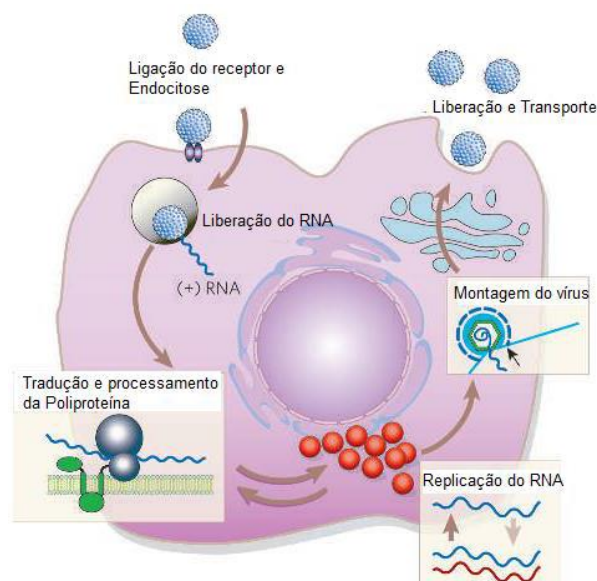


Figura 4- Representação esquemática do ciclo replicativo do vírus da hepatite **CFONTE:** Adaptado de LINDENBACH et al., 2005

O HCV é transmitido por via parenteral, via vertical, e via sexual, sendo esta última o meio mais incomum de transmissão da hepatite C. Desta maneira, pode ocorrer pelo compartilhamento de objetos contaminados como lâminas de barbear e de depilar, escovas de dente, alicates de unha, materiais para colocação de piercing e para a confecção de tatuagens, instrumento para uso de drogas injetáveis (cocaína, anabolizantes e complexos vitamínicos), inaláveis (cocaína), e pipadas (crack), acidentes com exposição a material biológico e procedimentos cirúrgicos, odontológicos e de hemodiálise, em que não se aplicam as normas adequadas de biossegurança (BRASIL, 2009).

O HCV circula no sangue em baixas concentrações (BRANDÃO *et al.*, 2001) e pode ser encontrado, também, na saliva, na urina, no sêmen e secreções vaginais (GABE; LARA, 2008). A detecção de anticorpos contra o antígeno específico do HCV é a maneira mais frequentemente empregada para identificar a infecção. Para este fim, são utilizados testes com alta sensibilidade, testes suplementares e testes com maior especificidade para confirmar a doença (BRANDÃO *et al.*, 2001).

Um exemplo de teste para rastreamento do HCV é o ensaio imunoenzimático (EIE) que tem como alvo antígenos e proteínas recombinantes do HCV, porém, possui menor especificidade em relação aos demais testes. Como teste suplementar, utiliza-se o *immunoblot* recombinante (RIBA), para descartar teste

falso-positivo, que mesmo não sendo considerado um teste confirmatório para HCV possui uma especificidade maior que o EIE, pois identifica anticorpos e antígenos individuais. O padrão ouro para o diagnóstico da infecção ativa do HCV é a determinação do RNA do HCV através da Reação em Cadeia da Polimerase (PCR), onde é possível detectar uma única molécula de RNA (BRANDÃO *et al.*, 2001; GABE; LARA, 2008).

O diagnóstico histológico revela-se importante para a tomada da decisão terapêutica, pois permite avaliar a presença e intensidade da lesão hepática, e também, fornece subsídios quanto à confirmação da etiologia da infecção pelo HCV (STRAUSS, 2001). Embora seja uma infecção progressiva e de curso lento, esta doença pode ser fatal e grave (LOPES *et al.*, 2005). O tratamento requer período de tempo prolongado, tendo como características a baixa erradicação viral associada a pouca segurança terapêutica, o que o inviabiliza para um grande número de portadores, sendo esses acompanhados de forma expectante (ARAÚJO, 2004).

O tratamento da hepatite C objetiva deter a evolução doença hepática pela inibição da replicação viral. A redução da atividade inflamatória costuma impedir a evolução para cirrose e carcinoma hepatocelular, havendo também melhora na qualidade de vida dos pacientes. A precocidade do diagnóstico possibilita tratar pacientes frequentemente assintomáticos, impedindo que quase a metade deles evolua para a fase sintomática da doença hepática, de difícil controle. Contudo, os medicamentos disponíveis até o momento, nos mais diversos esquemas em termo de doses, duração ou associações, conseguem atingir os objetivos propostos em menos da metade dos pacientes tratados (STRAUSS, 2001). Finalmente, o transplante de fígado deve ser considerado em pacientes com cirrose descompensada (LARSON; CARITHERS, 2001).

Segundo o Ministério da Saúde, os medicamentos utilizados no tratamento do HCV são interferon α -2a recombinante, interferon α -2b recombinante, interferon peguilado α -2a, interferon peguilado α -2b e ribavirina. Esses medicamentos são indicados para pacientes que tenham realizado exames nos últimos 24 meses, com biópsia hepática onde tenha sido evidenciada atividade necro-inflamatória de moderada a intensa e/ou presença de fibrose (BRASIL, 2008a). O uso de interferon peguilado α foi o tratamento de escolha aprovado no início de 1990 e apenas 12% dos pacientes tiveram resposta virológica sustentada. Prolongar a duração da terapia para 24 meses aumentou a taxa de resposta virológica sustentada nos

pacientes. A terapia combinada com interferon e ribavirina tem mostrado de forma significativa uma melhora da resposta ao tratamento de pacientes com infecção crônica pelo HCV (LARSON e CARITHERS, 2001).

Mais recentemente, novas alternativas de tratamento com o uso de medicamentos que apresentam ação direta contra o HCV com atividade de inibidores de protease, como o boceprevir e o telaprevir estão sendo utilizados para o tratamento desta infecção com bons resultados. Ambos devem ser utilizados em associação com o interferon peguilhado α e ribavirina, constituindo assim uma terapia tripla. Porém, os primeiros estudos reportam a utilização desses medicamentos para indivíduos monoinfectados pelo HCV, genótipo 1, com fibrose avançada ou cirrose hepática compensada (BRASIL, 2013). O uso desta nova terapia nos coinfectados somente foi liberado em situações específicas, tendo apresentado resultados bastante favoráveis, devendo ser avaliado os riscos e benefícios desta recomendação.

3. Coinfecção HIV/HCV

A infecção pelo HIV e o vírus da hepatite C (HCV) fazem parte dos principais desafios à saúde pública no mundo. Os dois são RNA vírus e compartilhar rotas comuns de transmissão, incluindo parenteral, sexual e vertical. Esta epidemiológica similaridade resulta em alta prevalência de coinfecção HIV / HCV e representa um importante fator de morbidade e mortalidade para os indivíduos afetados (OPERSKALSKI et al, 2011).

Calcula-se que nos Estados Unidos e Europa, cerca de 30% das pessoas com HIV estejam coinfectados com o HCV. Este elevado índice de coinfecção ocorre devido a ambos os vírus apresentam rotas de transmissão semelhantes, principalmente no que se refere à via parenteral (CARVALHO et al., 2009).

No Brasil, as taxas de prevalência da coinfecção HIV/HCV obtidas de amostras provenientes de serviços de saúde, situam-se entre 9,2% e 54,7%, variando conforme distribuição geográfica e fatores de risco para sua aquisição (MENDES-CORRÊA et al., 2010, REICHE et al., 2008; VOGLER et al., 2004). As maiores taxas de prevalência são observadas nos estudos que incluem usuários de

drogas injetáveis em sua amostra, constituindo o fator mais importante para a aquisição do HCV (BRASIL, 2008b).

As doenças do fígado são uma das causas mais frequentes (9%) de hospitalização e morte em pacientes infectados pelo HIV, com coinfecção com o HCV, um importante cofator agravamento do quadro clínico (KI et al, 2013). A prevalência da coinfecção HIV / HCV varia amplamente em diferentes populações, de acordo com os fatores de risco associados, distintas características epidemiológicas e metodológicas diferenças (SORIANO et al, 2013).

A coinfecção HIV/HCV tem se tornado um problema crescente, principalmente após o aumento da sobrevivência dos pacientes infectados pelo HIV. Decorrente dos avanços no tratamento desta infecção, relata-se em todo o mundo que esta varia desde valores muito baixos como 4% (CARVALHO, 2006) até superiores a 50% (CORVINO et al., 2007). Em populações onde há uma alta prevalência de usuários de drogas injetáveis (UDI), este valor pode chegar a 80-90%. Outro problema observado nos pacientes coinfectados é o maior risco de hepatotoxicidade aos medicamentos antirretrovirais indicados para o tratamento do HIV. Além disso, observa-se que pacientes coinfectados tem menores taxas de resposta virológica sustentada, com uma maior prevalência de eventos adversos e interação de drogas (SILVA e BARONE, 2006; AMARAL et al., 2007).

Tal quadro induz a um pior prognóstico de ambas as infecções, dificultando a resposta imunológica do hospedeiro. Neste contexto, a debilitação imunológica causada pelo HIV acaba conduzindo à evolução da infecção pelo HCV e rápido curso natural da infecção, reduzindo de aproximadamente trinta para sete anos o comprometimento hepático com aparecimento de cirrose e hepatocarcinoma, que constituem causa de morte em pacientes infectados com HIV. (CORVINO, et al., 2007).

Isso está relacionada com os maiores valores de HCV- RNA, os quais aumentam progressivamente ao longo do tempo, em comparação com a monoinfecção por HCV. Além disso, a carga viral do HCV é inversamente proporcional à contagem de LT CD4+ (McGOVERN, 2010b). Alguns estudos têm sugerido que a replicação do HCV em células mononucleares do sangue periférico é mais frequente nos indivíduos coinfectados, quando comparados com os monoinfectados. Este mecanismo pode estar relacionado com as taxas mais

frequentes de recaídas com viremia de HCV nos pacientes com HIV após a interrupção do tratamento (BLACKARD *et al.*, 2005; LASKUS, RADKOWSKI e PIASEK, 2000).

A biópsia hepática é o padrão ouro para o estadiamento da doença no fígado, mas sua natureza invasiva, graves complicações, erro de amostragem e heterogeneidade inerente levaram à necessidade de métodos menos invasivos, entre estes o exame de elastografia e biomarcadores sorológicos. A elastografia é usada para avaliar a elasticidade do tecido hepático, podendo avaliar graus de fibrose e cirrose com precisão, além de ser útil em pacientes com valores de transaminases normais. Marcadores sorológicos correlacionados com estágio de fibrose hepática podem ser classificados em três grupos tais como testes de função hepática, avaliação dos marcadores do metabolismo da matriz extracelular e aferição dos índices de combinação de marcadores de ambos os tipos. Outras tecnologias não invasivas promissoras incluem análise de DNA para identificar novos biomarcadores para avaliação da fibrose e a ressonância magnética para identificar a esteatose e prever fatores metabólicos associados a ela (OPERSKALSKI e KOVACS, 2011).

O início precoce da terapia antirretroviral (TARV) nos indivíduos coinfectados HIV/HCV tem sido sugerido pelos comitês de diretrizes de tratamento do HIV, pois esta terapia pode retardar a progressão da hepatite devido à reconstituição imune (McGOVEM, 2010b).

Estudos mostram que o HCV acelera a progressão da doença pelo HIV e pode retardar a reconstituição imunológica dos indivíduos infectados pelo HIV após o uso da (HAART) (SILVA *et al.*, 2006).

A HAART foi indicada para o tratamento e isso possibilitou uma diminuição de 33% da mortalidade a qual tem se mantido estável. Embora a relação entre esses dois fatores ainda não tenha sido extensamente estudada, sabe-se que a adesão à HAART melhora os resultados clínicos, controla o avanço da doença e diminui a taxa de mortalidade, o que, supostamente, deveria resultar em uma melhoria da qualidade de vida dos pacientes. Em contrapartida a esses benefícios, os efeitos colaterais da HAART incluem fadiga, náuseas, vômitos, diarreia e lipodistrofia. Esses sintomas muitas vezes contribuem para a descontinuidade da medicação, que resulta no aumento da carga viral no sangue, diminuição da contagem dos linfócitos T CD4+ (CD4). Isso pode aumentar a resistência do HIV aos medicamentos,

resultando em uma falha no tratamento, infecções oportunistas e desperdício de investimento (GEOCZE et al., 2007).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACRAS, R. N; PEDROSO, M. L; CAUM, L. C; PISANI, J. C. AMARANTE, H. M; CARMES, E. R. **The sustained response rates for chronic hepatitis C patients undergoing therapy with the several interferons and ribavarins supplied by Brazilians Health Ministry is comparable to those reported in the literature.** Arquivo de Gastroenterologia, n. 41, p. 3-9, 2004. .

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

ALTER M.J. **Prevention of spread of hepatitis C.** *Hepatology* 2002; 36(5):S93-S98.

Alter M.J. **Epidemiology of viral hepatitis and HIV co-infection.** *J Hepatol.* 2006;44:S6–9.

AMARAL, I. S. A; ALMEIDA, M. L; ALVES, F. T; MÓIA L. J. M. P; CONDE, S. R. S. **Epidemiology of HIV/HCV co-infected patients attended at Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará.** *Revista Paraense de Medicina*, v. 21, n. 1, p. 15-20, 2007.

ARANZABAL L, CASADO JL, MOYA J, QUEREDA C, DIZ S, MORENO A, et al. **Influence of liver fibrosis on highly active antiretroviral therapy-associated hepatotoxicity in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection.** *Clin Infect Dis.* 2005; 40(4):588-93.

ARAUJO, E.S.A. **Hepatite C.** In: Cimerman S, Cimerman B. *Conduitas em infectologia.* São Paulo (SP): Atheneu; 2004. p. 113-21.

BARRE-SINOUSSE, F. et al. **Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS).** *Science*, v. 220, p. 868–871, 1983.

BARTENSCHLAGER, R; LOHMANN, V; **Replication of hepatitis C virus.** *Journal of General Virology*, v. 81, p. 1631-1648, 2000.

BELDA JUNIOR, Walter; SHIRATSU, Ricardo and PINTO, Valdir. **Approach in sexually transmitted diseases**. An. Bras. Dermatol. [online]. 2009, vol.84, n.2, pp.151-159.

BLACKARD, J. T ; SMEATON, L ; HIASA, Y; HORIIKE, N; ONJI, M; JAMEISON, D. J; RODRIGUEZ, I; MAYER, K.H; CHUNG, R. T. **Detection of hepatitis C virus (HCV) in serum and peripheral-blood mononuclear cells from HCV-monoinfected and HIV/HCV-coinfected persons**. The Journal of Infectious Diseases, v. 65, p. 192-258, 2005.

BRANDÃO, A. B. M, FUCHS, S. C, SILVA M. A. A, EMER, L. F. Diagnóstico da Hepatite C na prática médica: revisão da literatura. **Revista Panamericana de Salud Publica**, v. 9, n. 3, p. 161-168, 2001.

BRASIL Ministério da Saúde. **Guia de Vigilância Epidemiológica**. 7ed. Brasília (DF). 2009

BRASIL, Ministério da Saúde. **Hepatites virais: O Brasil está atento**. Brasília-DF, 2003.

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

BRASIL. Ministério da Saúde. **Aids: etiologia, clínica, diagnóstico e tratamento**. Brasília, 2002a.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Hepatites virais: o Brasil está atento**. Série B, textos básicos do Ministério da saúde. Brasília, 2008a.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Hepatite Viral Crônica C**. Portaria nº 863, de 04 de novembro de 2002.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C e Coinfecções - Manejo do paciente infectado cronicamente pelo genótipo 1 do hcv e fibrose avançada**. Suplemento 1. Brasília, 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST. Aids e hepatites virais. **Boletim epidemiológico: hepatites virais**. Brasília, 2010.

BRASIL. Ministério da saúde. **Aconselhamento em DST/HIV/AIDS para a atenção básica**. Brasília, DF; 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. **Recomendações para terapia anti-retroviral em adultos infectados pelo HIV**. 7.ed. Brasília, 2008b.

BRITO, A. M; CASTILHO, E. A.; SZWARCOWALD, C. L. **AIDS e infecção pelo HIV no Brasil: uma epidemia multifacetada**. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v. 34, n. 2; p. 207-217, 2000.

CANINI, S. R. et al. **Qualidade de vida de indivíduos com HIV/AIDS: uma revisão de literatura**. Rev. Latino-Am Enfermagem. v. 12, n. 6, Nov./dez., 2004.

CARVALHO, F. H. P; COELHO, M. R. C. D; VILELLA, T. A. S; SILVA, J. L. A; MELO, H. R. L. **HIV/HCV coinfection at an university hospital in Recife, Brazil**. Revista de Saúde Pública, v. 43, n. 1, p. 133-139, 2009.

CARVALHO, F. H. P; SILVA, A. N. M. R; MELO, H. R. L; COELHO, M. R. D. **Prevalence anti-HCV among HIV seropositive patients**. Revista Paraense de Medicina, v. 20, n. 3, p. 11-13, 2006.

CARVALHO, T. G. M. L.; KRABBE, E. C. **Ampliando espaços e articulações: o desafio da prevenção as DST, AIDS e hepatites virais no IIEE professor Annes Dias**. CATAVENTOS Revista de Extensão da Universidade de Cruz Alta, v. 7, p. 1-16, 2016.

CAVENAGLI, F. M.; BATAGLION, C. A. N.; PAULA, P. C.; MOTTA, A. C. F.; KOMESU, M. C.; **Protease Inhibitor and Metabolic Alteration. International Journal Morphology. Vol.30.no.2. São Paulo. 2012**

CHOO QL, KUO G, WEINER A, WANG KS, OVERBY L, BRADLEY D, et al. **Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. Science 1989; 244: 359-362.**

CORVINO, S. M.; HENRIQUES, R. M. S.; GROTO, R. M. T.; PARDINI, M. I. M. C. **Co-Infecção HIV/HCV em pacientes de Botucatu e região. Rev. Bras. Epidemiol.,v. 10, n. 4, p. 537-543, 2007.**

DONALÍSIO M.R. **Epidemias e endemias brasileiras perspectivas da investigação científica. Rev Bras Epidemiol 2002; 5(3): 226-8.**

FERREIRA, C, T; SILVEIRA da T. R. **Hepatites virais: aspectos da epidemiologia e da prevenção. Rev. Bras. Epidemiol. V.7, n.4, 2004.**

FOSTER G.R, GOLDIN D.R. **Management of Chronic Viral Hepatitis. 2ª ed. Oxfordshire: Taylor & Francis Group; 2005.**

GABE, C; LARA, A. M. Prevalence of ant_HCV, ant-HIV and co-infection HCV/HIV in a female prison of the State of Rio Grande do Sul. **Revista Brasileira de Análises Clínicas, v. 40, n. 2, p. 87-89, 2008.**

GEOCZE, L.; MUCCI, S.; MARCO, A. M.; MARTINS – NOGUEIRA, A.; CITERO, ALBUQUERQUE, V. **Qualidade de vida e adesão ao tratamento anti – retroviral de pacientes portadores de HIV. Rev. Saúde Pública, v.44, n. 4, 2007.**

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

GOTTLIEB, G. et al. **Equal Plasma Viral Loads Predict a Similar Rate of CD4±T Cell Decline in Human Immunodeficiency Virus (HIV) Type 1-and HIV-2-Infected**

Individuals from Senegal, West Africa. Journal of Infectious Diseases, v. 185, n. 7, p. 905–914, 2002.

GREUB G, LEDERGERBER B, BATTEGAY M, GROB P, PERRIN L, FURRER H, et al. **Clinical progression, survival, and immune recovery during antiretroviral therapy in patients with HIV-1 and hepatitis C virus coinfection: the Swiss HIV Cohort Study.** Lancet. 2000; 356(9244):1800-5.

GROTTO, R. M. T; PARDINI, M. I. M. C. **Molecular Biology of the HIV-1 and genetics of human resistance to AIDS.** Arquivo de Ciências da Saúde, v. 13, n. 3, p 61-64, 2006.

HAGAN H, THIEDE H, WEISS N.S, HOPKINS S.G, DUCHIN J.S, ALEXANDER E.R. **Sharing of drug preparation equipment as a risk factor for hepatitis C.** *Am J Public Health* 2001; 91:42-6.

HU, D. et al. **The emerging genetic diversity of HIV: the importance of global surveillance for diagnostics, research, and prevention.** Jama, p. 210–216, 1996.

JOO M, HABN Y.S. **Animal models for immune defects caused by hepatitis C virus.** Molecular Medicine Today 6:167-177, 2000

KIM A.Y., ONOFREY S, CHURCH D.R. **An epidemiologic update on hepatitis C infection in persons living with or at risk of HIV infection.** J Infect Dis. 2013; 207(Suppl 1):S1-6.

KURSTAK E, KURSTAK C, HOSSAIN A, AL TUWAIJRI A. **Current status of the molecular genetics os hepatites C vírus and its utilization in the diagnosis os infection.** Clin Diag Virol. v.3(1), p.1-15, 1995.

LARSON, A. M; CARITHERS, R. L. **Hepatitis C in clinical practice.** Journal of Internal Medicine, v. 249, p. 111-120, 2001.

LASKUS T, Kibler K V, Chmielewski M, Wilkinson J, Adair D, Horban A, et al. **Effect of hepatitis C infection on HIV-induced apoptosis.** PLoS One. 2013; 8(10):e75921.

LASKUS, T; RADKOWSKI, M; PIASEK, A, et al. **Hepatitis C virus in lymphoid cells of patients coinfectd with human immunodeficiency virus type 1: evidence of active replication in monocytes/macrophages and lymphocytes.** Journal of Infectious Disease, p. 181-442, 2000

LEITE, O. H. M. **Alterações hematológicas associadas a infecção pelo HIV, ainda um problema?** Rev. Bras. Hematol. Hemoter. vol.32 no.1 São Paulo Feb 2010

LEWI, D. et al. Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS). In: MANOLE (Ed.). . **Guia de Medicina Ambulatorial e Hospitalar da UNIFESP/Escola Paulista de Medicina-Infectologia.** São Paulo, 2004. p. 125–34.

LOPES, E; MACHADO, E.R; FERRAZ, M. L. G; HINRICHSSEN, S.L; **Hepatites viral.** In: Hinrichesen SL. DIP-doenças infecciosas e parasitárias. Rio de Janeiro (RJ): Guanabara Koogan; 2005. P34-46.

McGOVERN, B. H. **Epidemiology, natural history, and diagnosis of hepatitis C in the HIV-infected patient.** 2010b.

MELO, E. B; BRUNI, A. T; FERREIRA, M. M. C. **Hiv-Integrase Inhibitors: Potential Pharmacological Approach For Aids Therapy Aids.** Química Nova, v 29, p. 555-562, 2006.

MENDES-CORRÊA M.C.J, BARONE A.A, GUASTINI C. **Hepatitis C vírus seroprevalence and risk factors among patients with HIV infection.** *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2001; 43(1):15-9.

MENDES-CORRÊA, M. C; MARTINS, L. G; TENORA, S; LEITE, O. H; LEITE, A. G; CAVALCANTE, A. J. W; SHIMOSE, M; SILVA, M. H; UIP, D. E. **Barriers to**

treatment of hepatitis C in HIV/HCV coinfectd adults in Brazil. The Brazilian Journal of Infectious Disease, v. 14, n. 3, p. 237-241, 2010

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Boletim Epidemiológico HIV/aids 2017.** Disponível em: < <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2017/boletim-epidemiologico-hivaids-2017>>; acesso 01 mar. 2018.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Boletim Epidemiológico Hepatites Virais 2017.** Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2017/boletim-epidemiologico-de-hepatites-virais-2017>> ; acesso 01 mar. 2018.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos.** Brasília. 2015.

MORADPOUR D, BRASS V, BIECK E, FRIEBE P, GOSERT R, BLUM H.E, BARTENSCHLAGER R, PENIN F, LOHMANN V,. **Membrane association of the RNA- dependente RNA polymerase is essential for hepatitis C vírus RNA REPLICATION.** J Virol. v.78(23), p 13278-84, 2004.

OPERSKALSKI, E. A; KOVACS, A. **HIV/HCV Co-infection: Pathogenesis, Clinical Complications, Treatment, and New Therapeutic Technologies.** Current HIV/AIDS Reports, v. 8, p. 12-22, 2011.

PEÇANHA, E. P; ANTUNES, O. A. C; **Estratégias farmacológicas para a terapia anti-aids.** Química Nova, v. 25, n. 6B, p. 1108-1116, 2002.

PINTO, A. C. S; PINHEIRO, P. N. C; VIEIRA, N. F.C; ALVES, M. D. S. **Understansing the aids pandemia in the last 24 years.** Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis, v 19, n. 1, p. 45-50, 2007.

PINTO, M. E; STRUCHINER C. J. **A diversidade de HIV-1: uma ferramenta para o estudo da pandemia.** Caderno de Saúde Pública, v. 22, n. 3, p. 473-484, 2006.

PONTE, M. M. C.; GURGEL, M. H. C.; MONTENEGRO, R. M. J. **Disfunção do eixo gonadotrófico em homens com infecção pelo HIV/Aids.** Arq Bras Endocrinol Metab. 2009

REICHE, E. M. V; BONAMETTI, A. M; MORIMOTO, H. K; MORIMOTO, A. K; WIECHEMANN, S. L; MATSUO, T; REICHE, F. V; VOGLER, I.H. **Epidemiological, immunological and virological characteristics, and disease progression of HIV-1/HCV-co-infected patients from a southern Brazilian population.** International Journal of Molecular Medicine, v. 21 p. 387-395, 2008.

ROCHA, S. **AIDS: uma questão de desenvolvimento?**.in: AIDS e desenvolvimento: interfaces e políticas públicas. 5. 2003, Rio de Janeiro. Seminário. Rio de Janeiro: ABIA, 2003. 204p

ROSEN HR, GRETCH DR. **Hepatitis C virus: current understanding and prospects for future therapies.** Molecular Medicine Today 5:393-399, 1999

ROSENTHAL C, MENDONÇA J.S. **Hepatites virais e infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV).** Biblioteca de Hepatites Virais. Mallorca: Permanyer Publications; 2000.

SABINO, E.C; BARRETO, C.C; SANABANI, S. **Etiologia e subtipos do HIV. In: VERONES, R.** Tratado de Infectologia. 3. ed. São Paulo: Ateneu, 2005. P. 111-288.

SIGNORINI, DE. J. H. P.; MONTEIRO, M. C. M.; SIGNORINI, D. H.; EYER-SILVA, W. A. **Prevalence and determinant factors to lipid abnormalities among HIV-infected patients: a crosssectional study of 812 patients.** Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabolismo. vol.54 no.6 São Paulo Aug. 2010

SILVA, A. C. M; BARONE, A. A. **Risk factors for HIV infection among patients infected with hepatitis C virus.** Revista de Saúde Pública, v. 40, n. 3, p. 482-488, 2006.

SOBOKA M, TESFAYE M, FEYISSA GT, HANLON C. **Alcohol use disorders and associated factors among people living with HIV who are attending services in south west Ethiopia.** BMC Res Notes. 2014; 7(828)

SORIANO V, MIRÓ J.M, GARCÍA-SAMANIEGO J, TORRE-CISNEROS J, NÚÑEZ M, ROMERO J, et al. **Consensus conference on chronic viral hepatitis and HIV infection: updated spanish recommendations.** *J Viral Hepat* 2004; 11:2-17.

Soriano V, Vispo E, Fernandez-Montero JV, Labarga P, Barreiro P. Update on **HIV/HCV coinfection.** *Curr HIV/AIDS Rep.* 2013; 10(3):226-34.

STRAUSS, E. **Hepatite C.** *Rev.Soc.Bras.Med Trop.* v.34, n.1, p.69-82, 2001.

THORPE L.E, OUELLET L.J, HERSHOW R, BAILEY S.L, WILLIAMS I.T, WILLIAMSON J, et al. **Risk of hepatitis C virus infection among young adult injection drug users who share injection equipment.** *Am J Epidemiol* 2002; 155:645-53.

UNAIDS. Estatísticas. Disponível em: <https://unaids.org.br/wp-content/uploads/2017/12/UNAIDSBR_FactSheet.pdf>; acesso em 01 mar. 2018.

VALENTE, A. M. M.; REIS, A. F.; MACHADO, D. M.; SUCCI, R. C. M.; CHACRA, A. R. **Alterações Metabólicas da Síndrome Lipodistrófica do HIV.** *Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabolismo.* vol.49.no.6. Dez 2005.

VASCONCELOS, R. R; TENGAN, F. M; CAVALHEIRO, N. P; IBRAHIM, K; PEREIRA, H; BARONE, A. A. **Factors associated with sever evaluative forms of chronic infection with hepatitis C virus.** *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 39, n. 5, p. 433-438, 2006.

VOGLER, I.H; NISHIYA, A; MORIMOTO, H. K; REICHE, E. M. V; BORTOLIERO, A. L; MATSUO, T; SABINO, E. C; VAZ, A.J. **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, p. 303-308, 2004.

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

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **The World Health Report 2004 AIDS epidemic update 2004**. Disponível em:
<http://www.unaids.org/wad2004/report_pdf.html> Acessado em 28. Mai. 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO. **Hepatite C**. Disponível em:
<<http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/whocdscsrlyo2003/en/index4.html#endemicity>>. Acesso em: 02.mar. 2018.

ZETOLA, N.; PILCHER, C. **Diagnosis and management of acute HIV infection**. *Infect Dis Clin North Am*, v. 21, n. 1, p. 19–48, 2007.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE PACIENTES HIV POSITIVOS
COINFECTADOS COM VHC EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA NO SUL DO
BRASIL**

**CLINICAL CHARACTERISTICS OF POSITIVE HIV PATIENTS COHNECTED WITH
HCV IN A REFERENCE CENTER IN THE SOUTH OF BRAZIL**

Aline Senger Rover, Leyde Dayane de Peder², Claudinei Mesquita da Silva³

¹Acadêmica do Curso de Farmácia, Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz, Cascavel, Paraná, Brasil. E-mail: aline.sengerrover@gmail.com

²Doutora em Biociências e Fisiopatologia, Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz, Cascavel, Paraná, Brasil. E-mail: leydepeder@yahoo.com.br

³Doutor em Ciências da Saúde, Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz, Cascavel, Paraná, Brasil. E-mail: claudinei@fag.edu.br

Endereço para correspondência:

Avenida das Torres, 500 - Loteamento FAG – Cascavel – Paraná - CEP 85806-095 -
Telefone +55 (45) 3321-3900. **E-mail:** claudinei@fag.edu.br

Resumo

O vírus da imunodeficiência humana (HIV) acelera a evolução clínica da infecção causada pelo vírus da hepatite C (VHC). O estudo objetivou-se em reportar as principais características clínicas em indivíduos HIV-VHC em dois centros de referência no Sul do Brasil. Foram analisados 104 pacientes, dos quais apenas 42 (40,4%) possuíam dados necessários para a inclusão no estudo. Cerca de 30% (9/30) dos pacientes apresentam quadro de cirrose, 50% (15/30) possuíam esteatose hepática e 25% (15/30) fibrose, sendo que 10% (1/10) apresentam quadros de cirrose e fibrose em estágio avançado. Em relação a adesão ao tratamento, 97,6% (41/42) eram aderentes TARV para o HIV. No entanto, apenas 72% (23/32) realizavam tratamento para VHC. Sendo assim, podemos dizer que as características mais observadas nos pacientes foram fibrose e cirrose.

Palavras-chave: Coinfecção, HIV, VHC, Características Clínicas, Fibrose.

Abstract

Human immunodeficiency virus (HIV) accelerates the clinical course of hepatitis C virus (HCV) infection. The study aimed to report the main clinical characteristics in HIV-HCV individuals at two reference centers in southern Brazil. We analyzed 104 patients, of whom only 42 (40.4%) had data necessary for inclusion in the study. Approximately 30% (9/30) of the patients presented cirrhosis, 50% (15/30) had hepatic steatosis and 25% (15/30) fibrosis, and 10% (1/10) had cirrhosis and advanced fibrosis. Regarding adherence to treatment, 97.6% (41/42) adhered to ART for HIV. However, only 72% (23/32) underwent treatment for HCV. Thus, we can say that the most observed characteristics in the patients were fibrosis and cirrhosis.

Key-words: Coinfection, HIV, HCV, Clinical Characteristics, Fibrosis.

Introdução

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), aproximadamente 2,3 milhões de indivíduos, dos 36,7 milhões de infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) apresentam evidência sorológica da infecção por vírus da hepatite C (VHC)¹. O HIV e VHC compartilham as mesmas vias de transmissão, em particular parenteral e vertical², sendo que as maiores prevalências de HIV-VHC são observadas nos estudos que incluem usuários de drogas injetáveis (UDI)³. Dados da OMS, relatam que procedimentos de saúde inseguros e uso de drogas injetáveis foram as principais causas de novas infecções pelo VHC, representando a maioria das 1,75 milhões de novas infecções em 2015¹.

O HIV acelera a evolução clínica da infecção causada pelo VHC, principalmente em pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida (aids)⁴. Pacientes HIV-VHC apresentam complicações clínicas mais graves quando comparados aos pacientes monoinfectados pelo HIV⁵. Além das complicações clínicas, o risco de transmissão vertical aumenta de 6% para 20% em pacientes HIV-VHC⁶.

O VHC dificulta a reconstituição do sistema imune em infectados com HIV que recebem tratamento antirretroviral (TARV), e também aumenta o risco de hepatotoxicidade por esses medicamentos. A hepatotoxicidade ocorre em 6% a 9% dos pacientes coinfectados que recebem TARV e em 9% a 18% daqueles que usam inibidores da protease⁷.

O HIV promove a replicação do VHC e a progressão da doença hepática⁸, resultando em pronunciada morbidade e mortalidade relacionadas ao fígado⁹. Pacientes HIV-VHC também possuem menor depuração e maior carga viral do VHC¹⁰. Adicionalmente, pode retardar a reconstituição do sistema imunológico após

o TARV, aumentando o risco de progressão para aids¹¹. Assim, o presente estudo visou descrever as características clínicas de indivíduos infectados pelo HIV-VHC.

Materiais e Métodos

Local do estudo

Este estudo foi realizado em dois centros de referência para o diagnóstico, tratamento e acompanhamento de pacientes com HIV e hepatites virais: o Centro Especializado de Doenças Infecciosas Parasitárias na cidade de Cascavel e o Serviço Especializado Infecções Sexualmente Transmissíveis na cidade de Maringá, ambas no Estado do Paraná, Sul do Brasil. Esses dois centros atendem 25 e 30 municípios, respectivamente, com uma população total de 1.189.062,13 e fazem parte do Sistema Único de Saúde¹². O tratamento para os indivíduos infectados pelo HIV fornecidos nesses centros de referência é realizado através de visitas de acompanhamento com profissionais da saúde para monitoramento do nível de carga viral do HIV, contagens de células T CD4+ e CD8+, e outros índices laboratoriais, tais como função hepática, renal e lipídeos. Os dados clínicos coletados são salvos em registros médicos.

Tipo de estudo

Foi desenvolvido um estudo transversal observacional e retrospectivo com coleta de dados entre 1 de Janeiro de 2002 e 30 de Junho de 2016 com pacientes coinfectados com HIV-VHC. Informações sociodemográficas e outros possíveis fatores de risco relevantes dos participantes inscritos foram coletados por enfermeiras e médicos treinados, utilizando um questionário estruturado e pré-testado. Foram consideradas as seguintes variáveis: idade, sexo, estado civil, etnia,

nível de escolaridade, preferência sexual (heterossexual ou homossexual/bissexual), e uso de drogas injetáveis. Testes laboratoriais de base (primeiras medições após um teste anti-HIV positivo) incluíram anti-HCV, carga viral de HIV e VHC, também foram incluídos dados da biópsia hepática, tratamento da coinfeção e resposta virológica sustentada. A classificação das biópsias hepáticas seguiu a escala METAVIR¹³.

Medições laboratoriais

O estado de infecção pelo HIV foi baseado em resultados positivos de duas amostras de sangue periférico, realizadas por meio de um Ensaio de Imunoadsorção Enzimática (Abbott Diagnostics, Chicago, EUA) e confirmado por western blotting (Bio-Rad, Marnes La Coquette, França). Anti-HCV foi testado por imunoensaio enzimático comercialmente disponível (Abbott Diagnostics). Os resultados positivos para o anti-VHC foram confirmados por amplificação do RNA do VHC usando Reação em Cadeia da Polimerase por Transcrição Reversa (RT-PCR) por RT-PCR COBAS Ampliprep / Cobas TaqMan48 em tempo real (Roche Diagnostics, Pleasanton, EUA), conforme descrito anteriormente¹⁴.

Análise Estatística

O teste do qui-quadrado de Pearson ou o teste exato de Fisher foram adotados para variáveis categóricas, e o teste de Mann-Whitney foi usado em termos de variáveis quantitativas. O nível de significância foi estabelecido em $p < 0,05$. A análise estatística foi realizada no Stata (versão 12.0). Este estudo foi revisado e aprovado pelo CEDIP e pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Centro Universitário de Assis Gurgacz (Relatório No 1.397.212 de 28/01/2016). A

renúncia do consentimento dos pacientes pelo Comitê de Ética ocorreu porque a pesquisa ocorreu com informações de um banco de dados secundário. Ao mesmo tempo, a equipe de pesquisa não manteve contato com os entrevistados a qualquer momento durante o estudo. As normas de pesquisa ética foram seguidas pelos pesquisadores de acordo com as exigências do Brasil, garantindo total confidencialidade e anonimato dos dados.

Resultados

Foram analisados 104 de pacientes coinfectados com HIV-VHC no período do estudo, para realização da interpretação dos resultados avaliou-se duas populações, os que realizarão o exame de fibrose (40,4%; 42/104) e os que não realizaram o exame (59,6% 62/104), 42 (40.4%) apresentavam os dados de biópsia hepática e quadros clínico em seus laudos tornando-os aptos para análise. Nesta população, houve predomínio do sexo masculino (61,9%; 26/42) com idade mediana 50,4 e intervalo interquartil (IIQ) de 45-52. Já os pacientes do sexo feminino possuíam idade mediana de 52 (IIQ 47-54.5). Em relação ao tratamento para HIV, 97,6% (41/42) relatam ser aderentes ao TARV para o HIV. No entanto, somente 72% (23/32) que realizam o tratamento para VHC. A carga viral plasmática do HIV nos pacientes coinfectados, na escala logarítmica na base 10, apresentou uma mediana de 5,7 (IIQ 4,7-5,7), e a carga viral do VHC uma mediana de 6,2 (5,8-6,3). Com relação aos fatores de riscos para a aquisição de ambos os vírus, 21% (9/42) dos pacientes eram usuários de drogas injetáveis (UDI). As características sócio-demográficas dos pacientes coinfectados estão sumarizados na Tabela 1, sendo que as mesmas não apresentam associação significativa do valor de p ($p > 0,05$).

<<Inserir Tabela 1>>

Um total de 30% (9/30) dos pacientes HIV-VHC apresentaram quadro de cirrose, sendo que um (3,33%) paciente apresentou diagnóstico de hepatocarcinoma. A siderose hepática causada pelo VHC acometeu também 30% (9/29) da população analisada. A esteatose hepática foi verificada em 50% (15/30) dos indivíduos HIV-VHC, sendo que destes, todos apresentavam um quadro de fibrose. Os resultados histopatológicos de acordo com a escala de METAVIR, sumarizados na Tabela 2, apresentam que entre 10 (25%; 10/40) pacientes analisados, 1 (10%) paciente não apresenta agressão ao fígado (F0), porém apresenta um grau leve de inflamação (A1); 3 (30%) apresentam um grau de fibrose leve (F1), entre estes 2 (20%) apresentam uma leve inflamação e (10%) uma atividade moderada de inflamação (A2); 2 (20%) apresentaram grau de fibrose moderado (F2) porém um apresenta atividade inflamatória moderada e o outro atividade inflamatória intensa (A3); outros 3 (30%) mostram uma fibrose avançada (F3), dois quais 2 (20%) possuem uma atividade inflamatória moderada e 1 (10%) apresenta uma intensa atividade inflamatória; apenas 1 (10%) apresenta um grau de fibrose avançado e um quadro de cirrose simultaneamente, além de apresentar uma atividade inflamatória intensa.

<<Inserir Tabela 2>>

Do total de pacientes analisados, 8 (38%; 8/21) apresentavam laudos de exames de imagem, sendo que destes, 4,7% (1/21) apresentam cisto hepático,

nódulo hepático e hepatopatia crônica, não relatando qual alteração foi encontrada no exame. Outros 23% (5/21) possuíam hepatomegalia.

O tratamento para a coinfecção de VHC e HIV apresentou, em sua maioria, a associação de Interferon Peguilhado (IFN-PEG) e Ribavirina, sendo utilizado por 64% (28/42) dos pacientes coinfectados, dos quais 7,14% (3/42) apresentavam quadro anêmico. No entanto, todos estavam fazendo uso da eritropoietina com o objetivo de aumentar ou manter o nível de glóbulos vermelhos. Somente um paciente (2,3%; 1/42) utiliza Interferon convencional (IFN) concomitantemente com a Ribavirina e dois (4,7%; 2/42) utilizam os 3 fármacos (Ribavirina, IFN e IFN-PEG). A resposta virológica sustentada (RVS) foi observada em 54% (12/22) dos pacientes, sendo que os mesmos fazem uso associado de IFN-PEG e Ribavirina, e dentre esses, 9% (2/22) administram também o Interferon convencional.

Discussão

Este estudo investigou as características clínicas de pacientes coinfectados pelos vírus HIV e VHC através da análise dos resultados dos que realizaram o exame de fibrose. O diagnóstico de fibrose é estabelecido pela análise histológica da biópsia do fígado, que também é recomendada para nortear o diagnóstico e determinar o estágio da lesão hepática¹⁵. Além disso, é utilizada para diagnóstico de outras doenças hepáticas concomitantes que influenciam de maneira significativa a evolução dos casos e o manejo dos pacientes¹⁶.

Diferentes pesquisas demonstram uma avaliação sobre a presença de lesão hepática em pacientes coinfectados^{17,18}. Os resultados obtidos revelam que 22,5% (9/40) dos indivíduos apresentam fibrose de leve a avançada (F1; F2; F3; F4), e 25% (10/40) apresentaram atividade inflamatória hepática de leve a intensa (A1; A2; A3).

Essa taxa é ligeiramente inferior aos achados de Fleming (2003), que apresentam um total de 31,8% dos analisados com grau de fibrose leve a avançada¹⁹. A maioria dos estudos mostram que pacientes coinfectados apresentam uma progressão mais rápida de fibrose quando comparados aos pacientes infectados apenas com VHC^{20,21}.

A esteatose hepática estava presente em 50% dos pacientes coinfectados analisados, e entre estes, o quadro de fibrose está presente em todos, mas apenas um foi analisado de acordo com a escala METAVIR, apresentando grau de fibrose moderado e uma atividade inflamatória intensa. De acordo com Pessoa (2006)²⁵, a esteatose é uma das características mais marcantes na coinfecção, pois estão relacionadas a algumas causas principais, tais como, o uso do TARV, possibilidade de presença de síndrome metabólica e hepatotoxicidade. No entanto, McGovern et al (2006)²⁶ associa que a presença de esteatose está diretamente associada a fibrose hepática.

Estudos de Sanches et al (1995)²² e Benhamou et al (2001)²³ apresentaram, respectivamente, estimativas de 25% e 21,8% dos pacientes coinfectados com HIV-VHC desenvolverem quadro de cirrose. Já os resultados encontrados em nosso estudo detectaram a presença de cirrose em 9 (30%) pacientes, entre estes 1 (3,3%) apresentava complicação grave, o hepatocarcinoma. Portanto, os resultados encontrados em nosso estudo são superiores aos achados de Sanches e Benhamou, entretanto nenhum deles relatava o aparecimento de hepatocarcinoma. Já o estudo de Ramirez et al (2014)²⁴ reportou a incidência 2,7% de hepatocarcinoma em pacientes com HIV-VHC. De acordo com o estudo de Tomich e Mendes-Correa (2012)²⁷, 64,4% dos pacientes HIV-VHC possuíam hepatomegalia e 15% apresentavam nódulo hepático, superiores aos encontrados em nosso estudo.

Todos os pacientes coinfectados HIV-VHC são considerados candidatos para terapia anti-VHC. Isso ocorre por apresentarem alto risco de progressão de doenças hepáticas terminais e acentuado risco de toxicidade hepática após TARV²⁸. Os critérios mais recentes para indicação de tratamento são encontrados na Portaria nº34, de 28 de setembro de 2007²⁹, e sugere que pacientes HIV-VHC com qualquer grau de fibrose, devem ser tratados pela associação de INF-PEG e ribavirina. A melhor maneira de avaliar a eficácia do tratamento é pela obtenção da RVS³⁰, portanto 54% dos pacientes que fazem uso concomitante de Ribavirina e IFN-PEG estão apresentando efetividade no tratamento, e, apenas 9% dos que utilizam IFN convencional apresentam RVS. Estes dados apresentam conformidade com os encontrados por Bezerra e Oliveira (2007)³¹. Um efeito colateral frequente entre a associação de Rivabirina e IFN-PEG, dentre outras manifestações, é a anemia hemolítica³², que pode ser observado em 7,14% dos usuários destas medicações.

Nosso estudo tem limitações. Primeiramente, a dificuldade de encontrar artigos semelhantes ao tema. Em segundo lugar, informações foram coletadas a partir de questionários aplicados durante entrevistas individuais, os quais podem não ter sido completados com o mesmo nível de detalhe, gerando potenciais vieses.

Conclusão

Podemos concluir que a coinfecção entre os vírus VHC/HIV causam sérias complicações hepáticas, tais como fibrose e cirrose. Na maioria dos pacientes, pode-se observar um grau leve de fibrose, com uma atividade inflamatória variando de leve a moderada, já os que possuíam cirrose, observou-se o aparecimento de uma complicação mais grave em apenas um paciente, sendo esta complicação o hepatocarcinoma. Outros estudos devem ser realizados para uma melhor análise da

relação do aparecimento de doenças hepáticas em pacientes coinfectados que realizam tratamento para ambas as doenças.

Referências

1. WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO. GLOBAL HEPATITIS REPORT, 2017. Disponível em: < <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255016/9789241565455-eng.pdf;jsessionid=E076026B37DF578AB143FD3A5B318D67?sequence=1>>. Acesso em: 03.out. 2018.
2. AMARAL, I.S.A; ALMEIDA, M.L; ALVES, F.T; MÓIA, L.J.M.P; CONDE, S.R.S.S. Epidemiologia de pacientes coinfectados HIV/HCV atendidos na Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará. Rev Para Med 2007; 21:15-24.
3. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Recomendações para terapia anti-retroviral em adultos infectados pelo HIV. 7.ed. Brasília, 2008b.
4. DI MARTINO, V; RUFAT, P; BOYER, N; RENARD, P; DEGOS, F; MARTINOT-PEIGNOUX, M. et al. The influence of human immunodeficiency virus coinfection on chronic hepatitis C in injection drug users: a long-term retrospective cohort study. Hepatology. 2001;34(6):1193-9.
5. BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo hiv em adultos. Disponível em: < <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2017/boletim-epidemiologico-hivaids-2017>>; acesso 03 out. 2018.
6. RODRIGUES, S.T.C; VAZ, T.Cruz ; BARROS, S.M.O. Transmissão vertical do HIV em população atendida no serviço de referência. Acta paul. enferm. vol.26 no.2 São Paulo 2013.
7. BRASIL. Sociedade Brasileira de Infectologia. Boletim Terapêutico de HIV/Aids, DST e Hepatites Virais Ano 1 número 4 dezembro 2003.
8. LIN, W; WEINBERG, E.M; CHUNG, R.T. Pathogenesis of accelerated fibrosis in HIV/HCV co-infection. J Infect Dis 2013; 207(Suppl. 1): S13–S18.
9. HERNANDEZ, M.D; SHERMAN, K.E. HIV/ hepatitis C coinfection natural history and disease progression. Curr Opin HIV AIDS 2011; 6: 478–482.

10. ARANZABAL, L et al. Study Finds that Severity of Liver Damage May Predict Risk for Hepatotoxicity on HAART : Influence of Liver Fibrosis on HAART--Associated Hepatotoxicity in Patients with HIV and Hepatitis C Virus Coinfection. Disponível em: <http://www.natap.org/2005/HIV/020205_03.htm>. Acesso em: 5 nov. 2018.
11. SORIANO, V. et al. Scaling up epidemics of acute hepatitis C and syphilis in HIV-infected men who have sex with men in Spain. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23730876>>. Acesso em: 5 nov. 2018.
12. SESA, Secretaria da Saúde. Regionais - 10ª RS - Cascavel. 2018. Disponível em: <<http://www.saude.pr.gov.br/modules/conteudo/conteudo.php?conteudo=2762>>. Acesso em: 07 nov. 2018.
13. BEDOSSA, P; POYNARD, T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology*. 1996. doi:10.1002/hep.510240201.
14. GUPTA, E; BAJPAI, M; CHOUDHARY, A. Hepatitis C virus: Screening, diagnosis, and interpretation of laboratory assays. *Asian J Transfus Sci*. 2014;8(1):19.
15. PARISE, E.R; OLIVEIRA, A.C; Programa de educação médica continuada: A Biópsia Hepática – Riscos e Limitações de seu emprego. São Paulo: Atha, 2008. Disponível em: <<http://www.sbhepatologia.org.br/fasciculos/9.pdf>>. Acesso em: 13 nov. 2018.
16. WHO (World Health Organization). Guidelines for the Screening, Care and Treatment of Persons with Hepatitis C Infection. Genebra: WHO, April 2014. Disponível em: <<http://www.who.int/hiv/pub/hepatitis/hepatitis-c-guidelines/en/>>. Acesso em: 13 nov. 2018.
17. PACE, F.H.L; FERREIRA, L.E.V.C; SILVA, A.E.B; FERRAZ, M.L.G. Progressão da fibrose hepática em portadores de coinfecção HIV/vírus da hepatite C com níveis

de aminotransferases normais. Rev. Soc. Bras. Med. Trop. [online]. 2012, vol.45, n.4, pp.444-447.

18. FIERER D.S et al. Liver fibrosis during an outbreak of acute hepatitis C virus infection in HIV-infected men: a prospective cohort study. J Infect Dis 198: 683 – 686, 2008.

19. FLEMING, C.A; CRAVEN, D.E; THORNTON, D; TUMILTY, S; NUNES, D; Clinical Infectious Diseases, Volume 36, Issue 1, 1 January 2003, Pages 97–100.

20. SANCHEZ-QUIJANO A, ANDREU J, GAVILAN F, LUQUE F, ABAD MA, SOTO B, et al. Influence of human immunodeficiency virus type 1 infection on the natural course of chronic parenterally acquired hepatitis C. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1995; 14:949-953.

21. MARTIN-CARBONERO, L; BENHAMOU, Y; PUOTI, M; BERENGUER, J; MALLOLAS, J; QUEREDA, C. et al. Incidence and predictors of severe liver fibrosis in human immunodeficiency virus-infected patients with chronic hepatitis C: a European collaborative study. Clin Infect Dis 2004; 38:128-133.

22. SANCHEZ-QUIJANO, U.M.A; ANDREU, J; GAVILAN F. et al. Influência da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana tipo 1 no curso natural da hepatite C adquirida por via parenteral crônica, Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1995 vol. 14 (pág. 949-53).

23. BENHAMOU, Y; BOCHET, M; DI MARTINO, V. et al. Progressão da fibrose hepática em pacientes co-infectados pelo vírus da imunodeficiência humana e hepatite C. O Grupo Mutivirc, Hepatologia, 1999vol. 30 (pág. 1054-8).

24. RAMÍREZ, M.L; MIRÓ, J.M; QUEREDA, C; JOU, A; VON WICHMANN, M.A; BERENGUER, J.; GONZÁLEZ-GARCÍA, J.J; HERNANDO, A; ORTEGA, E; SANZ, J; ARRIBAS, J.R. Incidence of Hepatocellular Carcinoma in HIV-Infected Patients With Cirrhosis: A Prospective Study. Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes: January 1st, 2014 - Volume 65 - Issue 1 - p 82–86.

25. PESSOA, M; Co-infecção HCV-HIV. Acta Gastroenterol Latinoam: Dezembro de 2006; vol 36:Supl 3.

26. MCGOVERN, B.H; DITELBERG, J.S; TAYLOR, L.E; GANDHI, R.T; CHRISTOPOULOS, K.A; CHAPMAN, S; SCHWARTZAPFEL, B; RINDLER, E; FIORINO, A.M; ZAMAN, M.T; SAX, P.E; GRAEME-COOK, F; HIBBERD, P.L. Hepatic steatosis is associated with fibrosis, nucleoside analogue use, and hepatitis C virus genotype 3 infection in HIV-seropositive patients. Clin Infect Dis 2006; 43:365-372.
27. TOMICH, L.G; MENDES-CORREA, M.C.J. Avaliação da presença de doença hepática em pacientes infectados pelo HIV internados em uma enfermaria de moléstias infecciosas. Análise de uma série de casos. Disponível em: <<http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/premio2012/especializacao/l%C3%adsia%20gomes%20martins%20de%20moura%20tomich.pdf>>. Acesso em: 15 nov. 2018.
28. SORIANO, V; PUOTI, M; SULKOWSKI, M; MAUSS, S; CACOUB, P; CARGNEL, A; DIETERICH, D; HATZAKIS, A; ROCKSTROH, J. Care of patients with hepatitis C and HIV co-infection. AIDS. 2004;18:1-12.
29. BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 34, de 28 de setembro de 2007. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/svs/2007/prt0034_28_09_2007.html>; acesso 15 nov. 2018.
30. VAN DER MEER, A.J; VELDT, B.J, FELD, J.J. et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. JAMA. 2012; 308: 2584-93.
31. BEZERRA, C.A; OLIVEIRA, J.S. Comparação do interferon alfa convencional com o interferon alfa peguilado no tratamento de pacientes com hepatite C crônica. ConScientiae Saúde, São Paulo, v. 6, n. 1, p. 19-28, 2007
32. SCHAEFER, M.; MAUSS, S. Adverse Events and Drug Interactions. In: MAUSS, S.; BERG, T.; ROCKSTROH, J. et al. The 2014 Short Guide to Hepatitis C. Germany: Flying Publisher & Kamps, 2014, p.83- 90.

Tabela 1. Características sócio-demográficas dos pacientes HIV-VHC

Variável	Realizaram Exame de Fibrose n(%)	Não realizaram Exame de Fibrose n (%)	p-value
Sexo			
Masculino	26 (62%)	41 (65%)	0,19
Feminino	16 (38%)	21 (34%)	
Etnia			
Branco	33 (78%)	43 (75%)	0,48
Preto	7 (17%)	14 (24%)	
Pardo	2 (5%)	1 (1%)	
Educação			
≤ 8 anos	27 (64%)	39 (68%)	0,66
> 8 anos	15 (36%)	18 (32%)	
Usuários de drogas injetáveis			
Sim	9 (21%)	14 (23%)	0,89
Não	33 (79%)	48 (77%)	
Centro de Referência			
10ª Regional de Saúde do Paraná	12 (29%)	40 (65%)	<0.001
15ª Regional de Saúde do Paraná	30 (71%)	22 (35%)	
Carga viral do HIV (median; IRQ)	5,73 (4,7 - 6)	5,37 (4,0 – 6,0)	0,95
Carga viral do VHC (log median; IRQ)	6,2 (5,8 – 6,3)	6,2 (5,9 – 6,5)	0,62

n, número de pacientes; HIV, vírus da imunodeficiência humana; VHC, vírus da hepatite C; Teste de Qui-quadrado de Pearson para comparação entre os grupos.

Tabela 2. Alterações histopatológicas segundo classificação METAVIR de pacientes coinfectados por HIV-HCV

Atividade Inflamatória	n (%)	Grau de Fibrose	n (%)
0	-----	0	1 (10%)
1	3 (30%)	1	3 (30%)
2	5 (50%)	2	2 (20%)
3	2 (20%)	3	3 (30%)
NA	_____	4	1 (10%)

A0 ausente; A1 atividade leve; A2 atividade moderada; A3 atividade intensa; NA não se aplica, convencional utilizado: – Dado numérico igual a zero não resultante de arredondamento; n, número de pacientes+. F0 ausente, F1 fibrose portal sem septos, F2 fibrose portal com raros septos, F3 numerosos septos sem cirrose, F4 cirrose; n, número de pacientes.

NORMAS DA REVISTA CIENTÍFICA

A Revista Brasileira de Epidemiologia tem por finalidade publicar Artigos Originais e inéditos (máximo de 21.600 caracteres com espaço), inclusive os de revisão crítica sobre um tema específico, que contribuam para o conhecimento e desenvolvimento da Epidemiologia e ciências afins. Serão aceitas somente Revisões Sistemáticas e Metanálises; não serão aceitas Revisões Integrativas.

Os manuscritos devem ter o máximo de 21.600 caracteres com espaço e 5 ilustrações, compreendendo Introdução, Metodologia, Resultados, Discussão, Conclusão (Folha de rosto, Referências Bibliográficas e Ilustrações não estão incluídas nesta contagem). O arquivo deve apresentar a seguinte ordem: Folha de rosto, Introdução, Metodologia, Resultados, Discussão, Conclusão, Referências Bibliográficas e Ilustrações. O manuscrito deve ser estruturado, apresentando as seções: Folha de rosto, Resumo, Abstract, Introdução, Metodologia, Resultados, Discussão, Conclusão, Referências e Ilustrações. O arquivo final completo (folha de rosto, seções, referências e ilustrações) deve ser submetido somente no formato DOC (Microsoft Word), e as tabelas devem ser enviadas em formato editável (Microsoft Word ou Excel), devendo respeitar a seguinte formatação:

- Margens com configuração “Normal” em todo o texto (superior e inferior = 2,5 cm; esquerda e direita = 3 cm);
- Espaçamento duplo em todo o texto;
- Fonte Times New Roman ou Arial, tamanho 12, em todo o texto;
- Não utilizar quebras de linha;
- Não utilizar hifenizações manuais forçadas.

Folha de Rosto

Os autores devem fornecer os títulos do manuscrito em português e inglês (máximo de 140 caracteres com espaço), título resumido (máximo de 60 caracteres com espaço), dados dos autores*, dados do autor de correspondência (nome completo, endereço e e-mail), agradecimentos, existência ou ausência de conflitos de interesses, financiamento e número de identificação/aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa. Deve ser especificada, também, a colaboração individual de cada autor na elaboração do manuscrito.

*A indexação no SciELO exige a identificação precisa da afiliação dos autores, que é essencial para a obtenção de diferentes indicadores bibliométricos. A identificação da afiliação de cada autor deve restringir-se a nomes de entidades institucionais, Cidade, Estado e País (sem titulações dos autores).

O financiamento deve ser informado obrigatoriamente na Folha de rosto. Caso o estudo não tenha contato com recursos institucionais e/ou privados, os autores devem informar que o estudo não contou com financiamento.

Os Agradecimentos devem ter 460 caracteres com espaço no máximo.

Resumo e Abstract

Os resumos devem ter 1600 caracteres com espaço no máximo, e devem ser apresentados na a forma estruturada, contemplando as seções: Introdução, Metodologia, Resultados, Discussão, Conclusão. As mesmas regras aplicam-se ao *abstract*.

Os autores deverão apresentar no mínimo 3 e no máximo 6 palavras-chave, bem como as respectivas *Keywords*, que considerem como descritores do conteúdo de seus trabalhos, no idioma em que o artigo foi apresentado e em inglês. Esses descritores devem estar padronizados conforme os DeCS (<http://decs.bvs.br/>).

Ilustrações

As tabelas e figuras (gráficos e desenhos) deverão ser inseridas no final do manuscrito, não sendo permitido o envio em páginas separadas. Devem ser suficientemente claras para permitir sua reprodução de forma reduzida, quando necessário. Fornecer títulos em português e inglês, inseridos fora das ilustrações (não é necessário o corpo da tabela e gráficos em inglês). Deve haver quebra de página entre cada uma delas, respeitando o número máximo de 5 páginas dedicadas a Tabelas, Gráficos e Figuras. Apresentá-las após as Referências, no final do manuscrito (em arquivo único).

As ilustrações podem no máximo ter 15 cm de largura e devem ser apresentadas dentro da margem solicitada (configuração nomeada pelo Word como "Normal"). Não serão aceitas ilustrações com recuo fora da margem estabelecida.

Imagens

- Fornecer as fotos em alta resolução;
- Fornecer os gráficos em formato editável (preferencialmente PDF).

Tabelas, Equações, Quadros e Fluxogramas

- Sempre enviar em arquivo editável (Word ou Excel), nunca em imagem;
- Não formatar tabelas usando o TAB; utilizar a ferramenta de tabelas do programa;
- Nas tabelas, separar as colunas em outras células (da nova coluna); não usar espaços para as divisões.

Abreviaturas

Quando citadas pela primeira vez, devem acompanhar o termo por extenso. Não devem ser utilizadas abreviaturas no título e no resumo.

Referências

Devem ser numeradas de consecutiva, de acordo com a primeira menção no texto, utilizando algarismos arábicos. A listagem final deve seguir a ordem numérica do texto, ignorando a ordem alfabética de autores. Não devem ser abreviados títulos de livros, editoras ou outros. Os títulos de periódicos seguirão as abreviaturas do Index Medicus/Medline. Devem constar os nomes dos 6 primeiros autores, seguidos da expressão et al. quando ultrapassarem esse número. Comunicações pessoais, trabalhos inéditos ou em andamento poderão ser citados quando absolutamente necessários, mas não devem ser incluídos na lista de referências, sendo apresentados somente no corpo do texto ou em nota de rodapé. Quando um artigo estiver em vias de publicação, deverá ser indicado: título do periódico, ano e outros dados disponíveis, seguidos da expressão, entre parênteses “no prelo”. As publicações não convencionais, de difícil acesso, podem ser citadas desde que os autores indiquem ao leitor onde localizá-las. A exatidão das referências é de responsabilidade dos autores.

EXEMPLOS DE REFERÊNCIAS

Artigo de periódico

Szklo M. Estrogen replacement therapy and cognitive functioning in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Am J Epidemiol 1996; 144: 1048-57.

Livros e outras monografias

Lilienfeld DE, Stolley PD. Foundations of epidemiology. New York: Oxford University Press; 1994.

Capítulo de livro

Laurenti R. Medida das doenças. In: Forattini OP. Ecologia, epidemiologia e sociedade. São Paulo: Artes Médicas; 1992. p. 369-98.

Tese e Dissertação

Bertolozzi MR. Pacientes com tuberculose pulmonar no Município de Taboão da Serra: perfil e representações sobre a assistência prestada nas unidades básicas de saúde [dissertação de mestrado]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da USP; 1991.

Trabalho de congresso ou similar (publicado)

Mendes Gonçalves RB. Contribuição à discussão sobre as relações entre teoria, objeto e método em epidemiologia. In: Anais do 1º Congresso Brasileiro de Epidemiologia; 1990 set 2-6; Campinas (Br). Rio de Janeiro: ABRASCO; 1990. p. 347-61.

Relatório da OMS

World Health Organization. Expert Committee on Drug Dependence. 29th Report. Geneva; 1995. (WHO - Technical Report Series, 856).

Documentos eletrônicos

Hemodynamics III: the ups and downs of hemodynamics. [computer program]. Version 2.2. Orlando (FL): Computerized Systems; 1993