



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**  
**FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA**  
**Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde**



## **Tese de doutorado**

**Influência da infecção pelo vírus HTLV-1 (Human T Lymphotropic vírus type 1) na evolução da doença pelo vírus C da hepatite em pacientes coinfectados pelo VHC com o vírus HTLV-1**

**Marcelo Costa Silva**

**Orientação: Prof. Dr. Raimundo Paraná Ferreira Filho**  
**Co-orientador: Profa. Dra. Maria Isabel Shinoni**

**Salvador**  
**2015**

**Marcelo Costa Silva**

**Influência da infecção pelo vírus HTLV-1 (Human T Lymphotropic vírus type 1) na evolução da doença pelo vírus C da hepatite em pacientes coinfectados pelo VHC com o vírus HTLV-1**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, da Faculdade de Medicina da Bahia, da Universidade Federal da Bahia, como requisito obrigatório para obtenção do título de Doutor em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Raimundo Paraná Ferreira Filho  
Co-orientador: Profa. Dra. Maria Isabel Shinoni

Salvador  
2015

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Universitária de Saúde,  
SIBI - UFBA.

S586 Silva, Marcelo Costa

Influência da infecção pelo vírus HTLV-1 (Human T Lymphotropic vírus type 1) na evolução da doença pelo vírus da hepatite em pacientes coinfetados pelo VHC com o vírus HTLV-1 / Marcelo Costa Silva. – Salvador, 2015.

98 f.

Orientador: Prof. Dr. Raimundo Paraná Pereira Filho.

Co-orientador: Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Maria Isabel Shinoni

Tese (Doutorado) – Universidade Federal da Bahia.  
Faculdade de Medicina, 2015.

1. Hepatite. 2. Vírus. 3. HTLV-1. I. Pereira Filho, Raimundo Paraná. II. Shinoni, Maria Isabel. III. Universidade Federal da Bahia. IV. Título.

CDU 616.36-002

**Marcelo Costa Silva**

**INFLUÊNCIA DA INFECÇÃO PELO VÍRUS HTLV-1 (HUMAN T LYMPHOTROPIC VÍRUS TYPE 1) NA EVOLUÇÃO DA DOENÇA PELO VÍRUS C DA HEPATITE EM PACIENTES COINFECTADOS PELO VHC COM O VÍRUS HTLV-1**

Tese apresentada como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor em Ciências da Saúde, pela Faculdade de Medicina da Bahia, da Universidade Federal da Bahia.

Aprovada em 23 de fevereiro de 2015.

**Edgar Marcelino de Carvalho Filho** .....  
Doutor em Medicina e Saúde, pela Universidade Federal da Bahia  
Universidade Federal da Bahia

**Mario Guimarães Pessoa** .....  
Doutor em Medicina, pela Universidade Federal de São Paulo  
Universidade Federal da Bahia

**Delvone Freire Gil Almeida** .....  
Doutora em Medicina e Saúde, pela Universidade Federal da Bahia  
Universidade Federal da Bahia

**Lucas Pedreira de Carvalho** .....  
Doutor em Patologia Humana, pela Universidade Federal da Bahia  
Universidade Federal da Bahia

**Ana Thereza Britto Gomes** .....  
Doutora em Medicina e Saúde, pela Universidade Federal da Bahia  
Universidade Federal da Bahia

## AGRADECIMENTOS

Às minhas filhas Carolina, Camila e Catarina, pelo apoio e companheirismo.

À minha família: meus pais (Ademário e Gesilda), meus irmãos (João, Socorro, Ruy (*in memoriam*), Ademário, Dida e Marcos), sobrinhos e cunhados, pelo apoio dispensado.

Ao Programa de Pós-graduação em Ciência da Saúde, da Universidade Federal da Bahia, pela oportunidade de aprendizado.

Ao Professor Dr. Raimundo Paraná Ferreira Filho, meu orientador, sua simplicidade e democratização do saber foram fundamentais na realização desta tese. Seu exemplo como mestre estará sempre norteando minha vida profissional.

A Professora Dra. Maria Isabel Schinoni, pela atenção constante e pelo carinho de sua amizade.

Ao Prof. Dr. Edgar Marcelino, pela ajuda incondicional e orientação constante. Sua atitude, como mestre, ficará sempre marcada na minha vida profissional.

Aos estudantes de iniciação científica: Carolina Alves Costa Silva, Gustavo Uzêda Machado, Luma Pestana, Tami Oliveira, pela ajuda na coleta e elaboração do banco de dados.

Aos colegas do ambulatório de Hepatologia de Universidade Federal da Bahia: Dr. Antônio Ricardo, Dra. Viviane Melo, Dr. Marcelo Portugal, Dra. Simone Cunha, Dra. Ana Cristina, Dra. Delvone Almeida, Dra. Ana Tereza Gomes, Dra. Helma Cotrim, pela ajuda na triagem dos pacientes, pela amizade e companheirismo.

Aos funcionários do Núcleo de Hepatologia da Universidade Federal da Bahia, pela ajuda na elaboração do projeto deste estudo.

Aos colegas da Pós-graduação em Ciências da Saúde pela oportunidade do convívio acadêmico e pela amizade.

Aos professores, coordenadores e funcionários do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, pela atenção e pela oportunidade de aprendizado.

Ao Programa de Hepatites Virais do município de Ipiaú, Bahia, especialmente à enfermeira Joana Angélica Mesquita Martins de Oliveira, pela ajuda na seleção dos pacientes e na elaboração deste projeto.

Aos colegas, funcionários e equipe de enfermagem do Hospital e Clínica São Roque, Ipiaú, Bahia, especialmente ao Dr. Roberto Vieira, pelo apoio e carinho sempre a mim dispensados.

A todos os colegas (médicos e enfermeiros) do município de Ipiaú, Bahia, pelo apoio e carinho recebido.

Aos pacientes avaliados neste estudo, pela disponibilidade em participar deste estudo, contribuindo para o avanço da ciência.

A Iumara Cavalcante, pelo companheirismo e ajuda na elaboração desta tese.

SILVA, Marcelo Costa. *Influência da infecção pelo vírus HTLV-1 (Human T Lymphotropic vírus type 1) na evolução da doença pelo vírus C da hepatite em pacientes coinfectados pelo VHC com o vírus HTLV-1*. 71 f. 2015. Tese – (Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde) – Universidade Federal da Bahia, Salvador.

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** A literatura é pobre quanto ao tema da coinfeção pelo vírus C da hepatite com o vírus linfotrópico de células T do tipo 1 (HTLV-1). Os poucos estudos encontrados não esclarecem os mecanismos que envolvem essa coinfeção e os efeitos da infecção pelo vírus HTLV-1 em pacientes com infecção crônica pelo vírus C da hepatite não é conhecido. A doença pelo vírus C da hepatite é dependente de uma série de fatores que podem determinar sua evolução mais grave. A infecção pelo HTLV-1 determina uma resposta imunológica exacerbada no organismo infectado pela ativação da resposta do tipo 1 (Th1), interferindo na evolução de algumas doenças infecciosas. O ambiente de estudo é propício por ser o Estado da Bahia (Brasil) considerada área de alta prevalência para as duas infecções. **OBJETIVO:** Avaliar clinicamente o efeito da infecção pelo HTLV-1 em pacientes portadores de infecção crônica pelo vírus C da hepatite. **MÉTODOS:** Selecionaram-se 31 pacientes coinfectados com o vírus HTLV-1 e pelo vírus C da hepatite; foram avaliados do ponto de vista clínico, epidemiológico, bioquímico e histológico, e comparados com um grupo de 64 pacientes com infecção única pelo vírus C da hepatite (hepatite C crônica), que constituiu o grupo controle. **RESULTADOS:** O grupo foi semelhante do ponto de vista demográfico. O grupo mono infectado pelo VHC apresentou mais sinais clínicos de doença crônica de fígado e mais fibrose no tecido hepático. A avaliação bioquímica mostrou paciente em mono infecção com transaminases em níveis mais elevados. A resposta ao tratamento antiviral para o vírus C da hepatite, com interferon peguilado associado à ribavirina, foi semelhante nos dois grupos avaliados. **CONCLUSÃO:** O estudo mostra que os pacientes portadores da infecção única pelo vírus C da hepatite, apresentam doença hepática mais avançada, com mais sinais de doença avançada do fígado e mais fibrose no tecido hepático. A infecção pelo vírus HTLV-1 em pacientes com infecção pelo vírus C da hepatite está relacionada com desenvolvimento de doenças mais leves em coinfectados. o que poderia ser explicado pela resposta TH1 determinada pelo vírus HTLV-1.

**Palavras-chave:** VHC. HTLV-1. Hepatite crônica pelo vírus C. Epidemiologia do VHC. Histopatologia do VHC.

SILVA, Marcelo Costa. *Influence of HTLV-1 virus (Human T Lymphotropic virus type 1) on evolution of hepatitis C virus (HCV) in patients coinfecting with HCV and HTLV-1*. 71 s. 2015. Thesis (Pos-Graduate in Health Sciences Program) – Federal University of Bahia, Salvador.

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Literature studies on coinfection by the hepatitis C virus and Human T Lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) are scarce. The few published studies do not clarify the mechanisms involving this coinfection and the effects of HTLV-1 infection on patients with chronic hepatitis C remain unknown. Hepatitis C infection depends on a series of factors that can determine more severe evolution of the disease. HTLV-1 infection causes an exacerbated immunological response in the infected organism by activation of type 1 response (Th1), interfering in the evolution of several infectious diseases. The study environment (Bahia State, Brazil) is favorable because of the high prevalence of both infections. **OBJECTIVE:** Clinically assess the effect of HTLV-1 on patients with chronic hepatitis C. **METHODS:** Thirty-one patients coinfecting with HTLV-1 and hepatitis C were assessed clinically, epidemiologically, biochemically and histologically, and compared with a group of 64 patients (controls) infected only with the hepatitis C virus (Chronic hepatitis C).. **RESULTS:** The coinfecting group was demographically similar, and the monoinfected group (HCV) exhibited more clinical signs of chronic liver disease and increased fibrosis. Biochemical assessment showed that monoinfected patients had higher transaminase levels. Response to antiviral treatment of the hepatitis C virus with pegylated interferon associated with ribavirin was similar in the two groups. **CONCLUSION:** The study shows that patients infected solely with the hepatitis C virus exhibit more advanced liver disease and increased fibrosis. HTLV-1 infection in patients with hepatitis C is related to the development of less serious diseases in coinfecting individuals, which may be explained by the TH1 response determined by the HTLV-1 virus.

**Keywords:** HCV. HTLV-1. Chronic hepatitis. HCV epidemiology. HCV histopathology.



## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b>	Características demográficas de paciente mono infectados pelo VHC e co infectado pelo VHC/HTLV-1	34
<b>Tabela 2</b>	Eventos relacionados com transmissão da infecção pelo vírus C e pelo vírus HTLV-1	35
<b>Tabela 3</b>	Comorbidades e hábitos de consumo relacionados com a evolução mais grave da doença pelo vírus C da hepatite	36
<b>Tabela 4</b>	Sinais clínicos associados à doença crônica pelo vírus C em pacientes mono infectados pelo VHC e em pacientes co infectados pelo VHC com o vírus HTLV-1	37
<b>Tabela 5</b>	Sintomas clínicos em pacientes mono infectados pelo VHC e em pacientes co infectados pelo VHC com o vírus HTLV-1	38
<b>Tabela 6</b>	Avaliação do genótipo do vírus C nos pacientes mono infectados pelo VHC e em pacientes co infectados pelo VHC com o vírus HTLV-1	39
<b>Tabela 7</b>	Avaliação da carga viral do vírus C nos pacientes mono infectados pelo VHC e em pacientes co infectados pelo VHC e HTLV-1	39
<b>Tabela 8</b>	Características bioquímicas dos pacientes mono infectados pelo VHC e pacientes co infectados pelo VHC e HTLV-1	40
<b>Tabela 9</b>	Características dos marcadores de alto imunidade nos pacientes mono infectados pelo VHC e co infectados pelo VHC/HTLV-1	41
<b>Tabela 10</b>	Avaliação da fibrose e da atividade inflamatória no tecido hepático em biópsia hepática de pacientes mono infectados pelo VHC e de pacientes co infectados pelo VHC e HTLV-1	42
<b>Tabela 11</b>	Resposta ao tratamento antiviral para o vírus C da hepatite em pacientes mono infectados pelo VHC e em pacientes co infectados pelo VHC e HTLV-1	43

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CD4+	Contagem de linfócitos CD4
CD8+	Contagem de linfócitos CD8
CHC	Carcinoma Hepatocelular
DNA	Àcido desoxirribonucléico
HCV	Vírus da hepatite C
HIV	Vírus da imunodeficiência adquirida
HTLV-1	Vírus linfotrófico de células T do tipo 1
HTLV-II	Vírus linfotrófico de células T do tipo 2
RNA	Àcido ribonucléico
RVS	Resposta virológica sustentada
VHC	Vírus da hepatite C

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>11</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA</b>	<b>13</b>
<b>3</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS</b>	<b>27</b>
<b>4</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>33</b>
<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO</b>	<b>44</b>
<b>6</b>	<b>CONCLUSÃO</b>	<b>52</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>54</b>
	<b>APÊNDICE A – Questionário</b>	<b>58</b>
	<b>ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética</b>	<b>69</b>

## **1 INTRODUÇÃO**

O presente estudo trata da coinfeção pelo HTLV-1 com o vírus C da hepatite. A infecção pelo HTLV-1 apresenta alta prevalência em algumas áreas geográficas no mundo. O sul do Japão, a África, o Caribe e a América do Sul são consideradas áreas de alta prevalência. A América do Sul, o Estado da Bahia, Brasil, é considerada área de alta prevalência dessa infecção. Apresenta mecanismos de transmissão semelhante ao do vírus C da hepatite, portanto, nessas regiões a coinfeção é esperada. A coinfeção HCV/HTLV-1 tem sido muito pouco avaliada pela comunidade científica mundial. Os poucos estudos publicados na literatura surgiram a partir de uma coorte de pacientes com infecção pelo vírus HTLV-1 no Japão e sugerem que a infecção pelo HTLV-1 poderia contribuir com uma evolução mais grave em pacientes infectados pelo vírus C da hepatite, numa associação positiva com o desenvolvimento do hepatocarcinoma (CHC).

Os mecanismos imunológicos envolvidos na infecção pelo HTLV-1, devido à resposta exacerbada do tipo 1 (Th1), foi relacionada, em alguns estudos, como um fator de interferência na evolução de algumas doenças infecciosas. Formas graves e disseminadas de estrogiloidíase foram descritas em alguns estudos, bem como associação com a tuberculose pulmonar. Os mecanismos imunológicos envolvidos na coinfeção HCV/HTLV-1 não são conhecidas.

Poucos estudos brasileiros abordaram essa associação e os resultados encontrados trazem resultados discordantes dos estudos japoneses, com pacientes coinfectados pelo HCV/HTLV-1, com doença mais leve que os monoinfectados pelo VHC. O Estado da Bahia (Brasil), por ser considerada área de alta prevalência das duas infecções, é um ambiente propício para avaliar essa associação.

## **2 REVISÃO DE LITERATURA**

A infecção pelo vírus C da hepatite tem sido amplamente estudada e novos conceitos acerca da doença têm sido publicados nas últimas décadas. Estudos indicam que 180 milhões de pessoas estejam infectadas pelo vírus C da hepatite em todo mundo. O mecanismo de contaminação é bem conhecido, sendo a via parenteral a forma mais importante e relevante de transmissão. Oitenta e cinco por cento dos pacientes com hepatite aguda pelo vírus C evoluem para doença crônica, sendo que a fibrose hepática e, conseqüentemente, a cirrose, representam a principal complicação dessa infecção; e 20% dos pacientes cirróticos evoluirão para o câncer de fígado. A doença é silenciosa, sendo que a grande maioria dos infectados pelo vírus C da hepatite é assintomática. O diagnóstico precoce é o desafio, evitando, portanto, evolução para cirrose e suas complicações (SEEFF, 1997).

A história natural da hepatite pelo vírus C tem demonstrado que diferentes formas de evolução da doença se mostram relacionadas a diversos fatores. O genótipo 1 e a carga viral elevada não se relacionam com gravidade da fibrose. A carga viral elevada, no entanto, somente influencia na evolução da fibrose em pacientes imunodeprimidos. Fatores ambientais, relacionado a sexo e raça do portador da infecção, presença de esteatose e estato-hepatite, estados de imunossupressão, sobrecarga de ferro, são fatores também relacionados à progressão rápida da fibrose. Também a presença das coinfeções representa importante fator complicador para a evolução da doença. (AMARAPURKAR, 2000).

A coinfeção com o vírus B da hepatite tem se mostrado, em diversos trabalhos, como um fator agravante para a doença, com evolução mais grave da fibrose e maior evolução para o hepatocarcinoma. Devido às semelhantes rotas de transmissão das duas infecções, essa coinfeção é uma causa comum de doença

crônica de fígado em todo mundo e principalmente em áreas endêmicas para o vírus B da hepatite (PALLAS et al, 1999).

Pacientes em coinfeção com o vírus C da hepatite com o vírus HIV evoluem para doença grave, com rápida evolução para fibrose e pior resposta ao tratamento antiviral. Essa coinfeção também tem sido muito avaliada pela comunidade científica. (ROCKSTROH; SPENGLER, 2004).

Em algumas áreas geográficas, observa-se elevada prevalência da infecção pelo vírus linfotrópico de células T humanas do tipo 1 (HTLV-1). Essas áreas também se mostram como sendo regiões de alta prevalência para o vírus C da hepatite. Devido a mecanismos semelhantes de transmissão, como hemotransfusão e uso de drogas intravenosas, a coinfeção entre estes dois vírus é esperado. Porém, o que mostra a literatura é que essa coinfeção é pouco estudada pela comunidade científica. O mecanismo de interação entre esses dois vírus é desconhecido. A infecção isolada pelo HTLV-1, no entanto, tem sido estudada nas últimas décadas, por conta da importância clínica dessa infecção. A coinfeção pelo VHC e pelo HTLV-1 ainda necessita de esclarecimentos pela comunidade científica mundial.

O vírus HTLV-1 se constitui de partículas esféricas de aproximadamente 100 nanômetros de diâmetro, compostas de um *core* central eletrodense que contém duas cópias de ácidos ribonucleicos (RNA) de fita única, com 8,8 e 9 quilobase de tamanho, a enzima transcriptase reversa, as proteínas da matriz viral e o capsídeo proteico, além de um envelope externo composto de glicoproteínas. A glicoproteína viral externa (gp46) projeta-se da superfície viral, sob a forma de 72 espículas que se ancoram nas demais estruturas virais por meio da glicoproteína transmembrana (gp21). Ao contrário do HIV, não se detectam partículas virais livres no sangue ou



em outros fluidos biológicos de indivíduos infectados. Acredita-se que as partículas virais do HTLV sejam exclusivamente associadas aos linfócitos infectados.

A infecção pelo HTLV-1 inicia-se quando partículas virais invadem novas células-alvo, os linfócitos CD4+. Geralmente isto se dá por transmissão viral célula a célula, a partir de outras células já infectadas, uma vez que na retrovirose habitualmente não se encontram partículas virais livres em fluidos biológicos de portadores da infecção. A molécula de CD4+ não é o receptor responsável pela invasão celular na infecção pelo HTLV-1. Após a interiorização da partícula viral, verifica-se a liberação do seu material genético no citoplasma do linfócito infectado, onde, pela ação da enzima transcriptase reversa viral, o genoma viral (RNA) codifica uma molécula de DNA a ele complementar. Após migrar para o núcleo, incorpora-se ao genoma da célula do hospedeiro, denominado DNA pró-viral, possível de replicação e propiciando a formação de novas partículas virais: estas emergem da superfície celular pelo fenômeno de brotamento (PROIETTI et al., 2002).

O HTLV-1 apresenta uma distribuição mundial. A prevalência varia de forma significativa com a região geográfica, com o grupo étnico e com a subpopulação de risco (BLATTNER, 1990). Os grupamentos geográficos do HTLV-1 foram primeiramente documentados no sul do Japão (Kyushu, Shikoku e nas ilhas da cadeia de Ryushu, inclusive Okinawa). O Caribe é uma grande região endêmica, onde se observa taxa de positividade na Jamaica, Trinidad Tobago, Antilhas Francesas, Barbados, Santa Lúcia, Haiti e República Dominicana (BARTHOLOMEW et al., 1985; MURPHY et al., 1991). Focos endêmicos foram encontrados na América do Sul e Central, com distribuição bastante variada: Brasil, Peru e Chile, com áreas endêmicas. Nos Estados Unidos, a epidemiologia do HTLV-1 é caracterizada pela ocorrência paralela à infecção por HTLV-1 e HTLV-II (VERONESI et al., 1995;

GOTUZZO et al., 1994). Vários países de África (Costa do Marfim, Gana, Nigéria, Quênia e Tanzânia) têm taxas elevadas de soropositividade para o HTLV-1. Na Europa, a maior parte dos soropositivos ocorre entre migrantes de áreas endêmicas (BLATTNER, 1990).

Quanto à presença na América do Sul, duas hipóteses principais foram formuladas: a primeira é a de que o vírus teria sido trazido pelos imigrantes asiáticos, via América do Norte há cerca de 10 mil anos; a segunda é a de que tenha vindo com os negros africanos durante o período de tráfico de escravos, no século XVI. Essas duas rotas se baseiam em estudos filogenéticos realizados em populações étnicas da América do Sul. A imigração japonesa no início do século XX também parece ter contribuído para a entrada desse vírus, especialmente no Brasil. Essa hipótese foi reforçada por estudo multicêntrico realizado nesses dois países, o qual evidenciou uma baixa variabilidade genômicas entre os vírus encontrados (YANAGIHARA, 1994).

No Brasil, foi inicialmente descrito em uma comunidade japonesa em Campo Grande (MS), com soroprevalência de 13% em indivíduos oriundos de Okinawa, sul do Japão (KITAGAWA et al., 1986). Foram observadas taxas de 1% entre prostitutas da zona rural e em 13% entre hemofílicos, nos Estados de Minas Gerais, São Paulo e Rio de Janeiro, fato que demonstra a variabilidade da infecção em grupos populacionais distintos (CORTES et al., 1989).

A transmissão materno-infantil representa até 15% de todas as infecções. O HTLV-1 tem sido detectado no leite materno, tendo assim o aleitamento sido demonstrado como responsável pela maioria das transmissões perinatais (HINO et al., 1985). Crianças amamentadas artificialmente apresentam uma taxa de soro conversão de 1 a 2%, enquanto que as amamentadas com leite materno apresentam 20%.

Aproximadamente 2% a 5% das infecções por HTLV-1 de longa duração, ou seja, por toda vida, estão associadas à transmissão materno-infantil; esta infecção precoce durante a vida do indivíduo pode contribuir para o risco subsequente de leucemia de células T do adulto (ANDO et al., 1987; HINO et al., 1985).

A investigação laboratorial do HTLV-I/II se baseia na resposta imunológica (produção de anticorpos) e pode ser iniciada por meio da aplicação de métodos como a enzimaímunoensaio (ELISA) ou aglutinação de partículas. Esses testes apresentam alta sensibilidade e baixa especificidade, além da existência de reações cruzadas entre o HTLV-I e HTLV-II e também para outros retrovírus. Outros métodos mais específicos, como o Western Blot (WB) ou a radioimunoprecipitação (RIPA), servem para a confirmação de anticorpos anti HTLV I/II. A identificação do antígeno viral é avaliada por técnica de biologia molecular da reação em cadeia da polimerase (PCR), metodologia baseada na amplificação de ácidos nucleicos.

Várias são as formas clínicas associadas ao HTLV-I e todas relacionadas a uma resposta imunológica exagerada de células T, caracterizada por intensa proliferação linfocitária, assim como níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias. A leucemia e o linfoma de linfócitos T do adulto são uma neoplasia de linfócitos T maduros, associada à infecção pelo HTLV-1. Após o período de infecção pelo HTLV-1, a subpopulação acometida desenvolve ATL, após um longo período de tempo. Fatores genéticos, fatores relacionados ao próprio vírus, em adição com a resposta imune, estão implicados no desenvolvimento da doença, porém, o exato mecanismo implicado não está bem esclarecido. O HTLV-1 infecta vários tipos de células, incluindo linfócitos T e B (MANEL, 2003).

A infecção ocorre predominantemente na idade adulta (entre 20 e 80 anos), com idade média de 58 anos, sendo mais frequente no homem numa razão de 1,4: 1 e se

caracteriza pelo achado de adenomegalia, em 60% dos casos; hepatomegalia, em 26%; esplenomegalia, em 22%; e lesões cutâneas, em 39%. Apresenta também como característica importante a hipercalcemia em 32%. São comuns as queixas de dor abdominal, diarreia, derrame pleural, ascite, tosse, expectoração, podendo ter achados na radiografia de tórax. A avaliação laboratorial mostra aumento de leucócitos, podendo estar dentro da normalidade. As células leucêmicas se assemelham às células de Sèzary, apresentando núcleos denteados ou lobulados. Produção de citocinas pelas células ATL estão implicadas na modificação das características patológicas dos pacientes com a doença (VERONESI, 1995). A sobrevida da forma aguda e da linfomatosa varia de duas semanas a mais de um ano. As principais causas de morte estão associadas à pneumonia por pneumocystis carinii, hipercalcemia, meningite criptocócica, herpes zooster disseminada e coagulação vascular disseminada (VERONESI, 1995).

Têm sido descritas quatro formas clínicas da doença: a leucêmica, a linfomatosa, a crônica e a *smoldering*. As duas primeiras são as formas agudas e geralmente são muito agressivas e letais, com uma média de sobrevida de 6 a 10 meses. A forma clínica aguda leucêmica caracteriza-se por apresentar linfocitose atípica e hipercalcemia, ao passo que a linfomatosa é praticamente semelhante a outros linfomas não-Hodgkin, exceto por apresentar hipercalcemia e lesões de pele. A forma crônica apresenta uma sobrevida média de 24 meses e a *smoldering*, de 42 meses. A forma *smoldering* é um estágio entre o portador assintomático e aquele que apresenta a monoclonalidade e demora de 10 a 15 anos para evoluir para as formas aguda ou crônica (PROIETTI et al., 2002).

A mielopatia crônica/paraparesia espástica tropical (MAH/PET) aparece em menos de 2% dos indivíduos infectados pelo HTLV-1. É uma mielopatia com característica

de progressão e cronicidade, apresentando-se como paraparesia espástica de predomínio crural, usualmente de início insidioso e associada a um grau variável de disfunções esfinterianas e sensitivas. Não está claro o motivo pelo qual apenas uma pequena parcela dos pacientes desenvolve o quadro neurológico, sendo mais frequente no sexo feminino (ZANINOVIC, 2004).

Entre as mielopatias de origem indeterminada, a doença responde por 40% a 60% dos casos. Com predominância em zonas tropicais, deve ser cogitado o seu diagnóstico em todo paciente apresentando distúrbio progressivo de marcha, independente de etnia, faixa etária, situação socioeconômica, sexo e diagnóstico previamente formulado. Acomete indivíduos com faixa etária entre 30 a 50 anos, sendo infrequente antes dos 20 ou após os 70 anos, com discreto predomínio entre as mulheres. O desenvolvimento da doença está diretamente ligado a todas as formas de contágio após um período de latência variável. O período de incubação entre a infecção e o início da mielopatia é significativamente mais curto em pacientes infectados por via transfusional, em comparação com a transmissão sexual ou vertical (WANG et al., 1994).

A associação entre o HTLV-1 e outras infecções vem sendo demonstrada em alguns estudos. A associação com a estrogiloidíase foi estudada por Carvalho e colaboradores (2002), com a observação de quadros graves da doença em pacientes infectados pelo HTLV-1. Pacientes infectados pelo HTLV-1 desenvolvem formas graves de estrogiloidíase, induzido por mecanismos imunológicos e de imunomodulação. Em regiões onde estes dois agentes são endêmicos, a coinfeção pode resultar no desenvolvimento de formas disseminadas da estrogiloidíase, assim como em estrogiloidíase recorrente.

A literatura mundial é muito pobre quando o tema é a coinfeção HCV/HTLV-1. Os poucos estudos encontrados, realizados principalmente no Japão em cooperação com outras universidades, surgiram a partir de uma coorte de pacientes com HTLV-1 acompanhada na região de Miyazak, no sul do Japão, e dessa coorte várias observações vêm sendo realizadas acerca da coinfeção HCV/HTLV-1 (STUVER et al., 1996).

Yasuhiro e colaboradores (2001) conduziram estudo em uma ilha no sul do Japão, onde foi avaliada a resposta ao tratamento com interferon em um grupo de pacientes coinfectados pelo VHC e HTLV-1 e cujos resultados confirmaram que a infecção pelo HTLV-1 inibe o clareamento da infecção pelo VHC. Nele, os pacientes foram tratados com interferon convencional em monoterapia, o que não é aceitável como terapêutica nos dias atuais. Em levantamento de fontes bibliográficas não foram encontrados outros estudos onde grupos de coinfectados foram avaliados em relação à resposta ao tratamento. O estudo sugere que, devido aos mecanismos imunológicos induzidos pela infecção pelo HTLV1, pacientes coinfectados pelos vírus HCV e HTLV-1 possam apresentar pior resposta ao tratamento antiviral, dependente da resposta imunológica do hospedeiro, e, com isto, os não respondedores apresentarem uma maior evolução para o desenvolvimento do CHC (YASUHIRO et al., 2001).

Outros estudos também foram desenvolvidos na América do Sul, principalmente no Brasil, onde merecem destaque dois trabalhos realizados na Universidade de São Paulo: Cardoso e colaboradores (2009) avaliaram aspectos clínicos e epidemiológicos da infecção pelo vírus HTLV-1 e pelo vírus C da hepatite, encontrando diferenças epidemiológicas relacionadas ao maior consumo de drogas entre pacientes coinfectados HCV/HTLV-1; também foi avaliado o *status* imunológico

dos pacientes pela contagem de linfócitos CD4+ e CD8+. Além de avaliar a influência do HTLV-1 nos pacientes com infecção crônica pelo HCV, em parâmetros laboratoriais, ficou demonstrado maior número de linfócitos T CD8+ entre pacientes coinfectedados, embora dentro dos parâmetros de normalidade, a despeito da redução na resposta imune funcional entre portadores de HTLV. O estudo observou também menor grau de lesão hepática entre indivíduos coinfectedados, corroborado pelo perfil laboratorial e menor número de indivíduos cirróticos.

Milagres e colaboradores (2009) também em outro trabalho semelhante, no qual avaliaram grupos de pacientes coinfectedados com HTLV-1/VHC e HTLV-II/VHC, demonstraram correlação importante na rota de transmissão da doença pelo uso de drogas. Diferença, do ponto de vista laboratorial, com significância estatística, foi encontrada na avaliação das plaquetas com níveis mais elevados entre coinfectedados.

Stuver e colaboradores publicaram em 1996 um estudo para avaliar a associação entre morte por hepatocarcinoma (CHC) e coinfecção pelo VHC e HTLV-1. Foram avaliados 10 casos de morte ocorridos por CHC, entre novembro de 1984 e dezembro de 1993, em duas aldeias situadas ao sul do Japão. Oito pacientes eram do sexo masculino e 2 do sexo feminino; anti-HTLV-1 foram positivos em 5 dos 10 casos avaliados, onde o anti-HCV foi fortemente associado à mortalidade por câncer de fígado; isso mostrou que 8 entre 9 casos avaliados (89%), enquanto somente 9 casos entre 50 controles (18%), tinham anti-HCV detectável. A prevalência da infecção pelo HTLV-1 foi maior nos indivíduos com sorologia positiva para o vírus C, embora tal achado não seja estatisticamente significativo. Coinfecção com HTLV-1 não pareceu ter nenhum impacto mensurável no maior risco de desenvolvimento de CHC associado ao VHC.

Outros estudos foram também conduzidos, no intuito de tentar relacionar a infecção pelo HTLV-1 e o desenvolvimento de hepatocarcinoma em indivíduos infectados pelo vírus C da hepatite. Em 1995, Okayama e colaboradores publicaram um artigo observacional, onde o objetivo era analisar o efeito da coinfeção HTLV-1 na oncogênese do CHC. Pesquisou-se o perfil sorológico para o HTLV-1 em pacientes com hepatite C crônica e em pacientes com CHC que apresentavam positividade para o VHC. A prevalência do HTLV-1 foi significativamente maior nos indivíduos portadores do CHC em relação àqueles com hepatite crônica. Foram obtidas amostras de soro de 127 pacientes anti-HCV positivos com hepatite crônica e de 43 pacientes anti-HCV positivos com CHC, admitidos no hospital entre 1982 e 1994. As taxas de positividade para o HTLV-1 entre pacientes portadores da hepatite C crônica e HCC foram de 6/82 (7,3%) e 13/41 (31,7%), respectivamente, sendo estatisticamente significativa.

Um trabalho desenvolvido na Prefeitura de Miyazaki, localizada no sudeste do Japão, onde ambos os vírus são endêmicos (NAKASHIMA et al., 1995), avaliou o impacto da coinfeção HCV/HTLV-1 em grande número de casos. Nenhum dos indivíduos apresentava história de alcoolismo, abuso de drogas ou homossexualidade, mas alguns relataram passado de hemotransusão, sugerindo que pode ser uma rota comum de transmissão (COHEN et al., 1989; LARSON; TASWELL, 1988). Observou-se maior prevalência do anti-HCV entre os indivíduos anti-HTLV-1 positivos. Achado consistente com os demais estudos, a detecção do VHC-RNA foi significativamente maior entre os indivíduos com sorologias positivas para o VHC e HTLV-1. Avaliou-se resposta ao tratamento, onde a sorologia negativa para o HTLV-1 foi considerada preditora de resposta virológica sustentada, independente do genótipo e da carga viral (HAYASHI, 1993). No estudo citado, a



carga viral baixa foi preditora de sucesso ao tratamento e mesmo neste grupo de indivíduos, aqueles com sorologia negativa para o HTLV-1 apresentaram maior taxa de RVS. Contudo, não se demonstrou diferença na carga viral entre os grupos.

Em 2000, Boschi-Pinto e colaboradores realizaram estudo em área endêmica do Japão, para avaliar a morbidade e a mortalidade em pacientes coinfetados pelos vírus C da hepatite e pelo vírus HTLV-1. Foram avaliados pacientes que vêm sendo acompanhados no estudo de coorte (em Miyazaki), através de questionário epidemiológico e de hábitos de vida, onde foi encontrada associação positiva para desenvolvimento de diabetes e doenças cardiovasculares, porém, sem significância estatística. Avaliando a mortalidade desse grupo, observou-se que 38% faleciam de doenças malignas. Doenças respiratórias e cardiovasculares também representaram importante causa de mortalidade. Observou-se também a positiva associação entre a infecção pelo HCV e o desenvolvimento de diabetes.

A infecção pelo vírus C representa aproximadamente 20% dos casos de hepatite aguda, 70% das hepatites crônicas e 30% das cirroses nos Estados Unidos. Com um período de incubação de 7 semanas (entre 4 a 20 semanas), a forma assintomática da doença é a sua apresentação mais comum (HOOFNAGLE, 1997). Oitenta e cinco por cento dos pacientes com hepatite aguda pelo vírus C se tornam portadores crônicos da doença, o que significa que permanecerão virêmicos, podendo ou não ter aumento associado de enzimas hepáticas (SEEF, 1997).

Aproximadamente há 20 anos, Houghton (2009) isolou o vírus da hepatite C, relacionado à hepatite não-A e não-B. Essa descoberta teve grande importância devido ao entendimento do curso natural da doença, que apresenta evolução longa, com desenvolvimento de cirrose e hepatocarcinoma após um período assintomático de 25 a 30 anos. Tem como característica importante a capacidade de persistir

cronicamente, o que acontece com 80% dos pacientes que apresentam a infecção aguda. São conhecidos também importantes fatores de risco para a progressão mais grave de doença e para fibrose mais avançada associada ao vírus C: a infecção pelo HIV, pelo vírus B da hepatite e pelo vírus Delta.

Relatos da doença de transmissão parenteral têm sido descritas desde 1975, mas somente em 1989 o genoma do vírus foi clonado e sequenciado, sendo isolado o antígeno viral, cuja importância reside no diagnóstico da doença (PURCELL, 1997).

O HCV é membro da família *flaviviridae*, compreendendo três gêneros: os pestivírus, que afetam animais; os flavivírus, que incluem os vírus da febre amarela e da dengue; e os hepacivírus, cujo único representante é o vírus C da hepatite (CHOO et al., 1989).

Por apresentar mecanismo de transmissão predominantemente parenteral, os grupos que apresentam maior prevalência da infecção são os que estiveram expostos a transfusões de sangue e/ou derivados, ou ainda a transplante de órgãos ou tecidos antes de 1992/1993, ocasião em que o teste para pesquisa do anti-HCV passou a ser rotina nos bancos de sangue.

Também apresentam maior risco usuários de drogas injetáveis, indivíduos com vida sexual promíscua, pacientes hemodialisados e os expostos a outras fontes potenciais de contaminação parenteral, como tatuagens, acupuntura ou *piercing*. Uso de drogas intravenosas e inaladas tem sido reportado com importante rota de transmissão do VHC na América Latina, Estados Unidos e Europa. Estudos têm demonstrado que 65% dos indivíduos infectados pelos VHC com uso de drogas adquiriram a infecção ao longo do primeiro ano de uso. Entre trabalhadores de área de saúde, a transmissão por acidentes com material perfurocortante apresenta um risco de contaminação em torno de 1.8%. Importante forma de transmissão está

relacionada ao uso de lâminas de barbear e material cortante contaminado, como tesouras, alicates e materiais de manicure. A incidência de soroconversão após este tipo de contaminação está estimada em torno de 2% (ALTER, 2002).

O RNA do vírus C somente é encontrado no soro dos infectados, a partir da primeira ou segunda semana de infecção, e a soroconversão do anti-HCV ocorre após 6 a 8 semanas, sendo retardada em pacientes com coinfeção pelo HIV, renal-crônicos e imunodeprimidos (THOMAS; SEEF, 2005).

Por ter evolução habitualmente assintomática, a suspeita da doença pelo vírus C se dá pela avaliação laboratorial (AST, ALT, plaquetas) que nem sempre apresenta taxas alteradas. Associando-se a história clínica e os dados epidemiológicos, pode-se confirmar a possibilidade de uma infecção com a pesquisa do anticorpo para o vírus C (anti- HCV).

O vírus da hepatite C (VHC) é um importante fator de risco para carcinoma hepatocelular (CHC), com estimativas de risco relativo 12 vezes maior que em outras infecções.

## **3 MATERIAS E MÉTODOS**

Trata-se de estudo transversal, onde dois grupos de pacientes foram avaliados. O grupo 1 foi constituído por 31 pacientes coinfectados pelo vírus C da hepatite e pelo vírus linfotrópico de células T humanas do tipo 1 (HTLV-1); e o grupo 2, por 64 pacientes mono infectado pelo vírus C da hepatite (VHC), perfazendo um total de 95 pacientes, avaliados do ponto de vista epidemiológico, clínico, laboratorial e histológico. O período de abrangência do estudo está compreendido entre janeiro de 2009 e julho de 2014.

### **Objetivo**

Principal: avaliar o impacto da infecção pelo vírus linfotrópico de células T humanas tipo 1 (HTLV-1), na evolução da infecção pelo vírus C da hepatite (VHC) em pacientes coinfectados pelo VHC com o vírus HTLV-1.

Secundário: Avaliar genotipagem, carga viral e grau de fibrose no tecido hepático de pacientes coinfectados pelo VHC/HTLV-1 comparativamente com mono infectados pelo VHC.

### **População de estudo**

Pacientes portadores de hepatite crônica pelo vírus C (VHC) e pacientes coinfectados pelo vírus C da hepatite e pelo vírus linfotrópico de células T humanas do tipo 1 (HTLV-1), maiores de 18 anos, selecionados no Ambulatório de Hepatologia Magalhães Neto, da Universidade Federal da Bahia, centro de referência no Estado da Bahia para tratamento das hepatites virais, localizado na cidade de Salvador, Estado da Bahia (Brasil), e do ambulatório de hepatites virais do município de Ipiaú, no Estado da Bahia (Brasil), também centro de referência no tratamento das hepatites para essa unidade federada.

Foram incluídos os pacientes que aceitaram participar do estudo, após leitura e assinatura de termo de consentimento livre e esclarecido e explicação feita pelo pesquisador do estudo e por estudantes de graduação, bolsistas participantes do estudo, que também aplicaram o questionário clínico e epidemiológico.

**Critérios para inclusão:**

1. Idade superior a 18 anos;
2. Pacientes com infecção pelo vírus da hepatite C, coinfectados com o vírus HTLV-1;
3. Pacientes monoinfectados pelo vírus C da hepatite;
4. Aceitação de participar do estudo, após leitura do termo de consentimento livre e esclarecido;

**Critérios de exclusão:**

1. Sorologia positiva para o vírus HIV (vírus da imunodeficiência humana);
2. Sorologia positiva para o vírus B da hepatite (VHB);
3. Recusa em participar do estudo.

**Variáveis do estudo:**

1. Variáveis sociodemográficas: sexo (masculino ou feminino), idade, índice de massa corpórea.
2. Variáveis clínicas e variáveis relacionadas a hábitos de vida: doenças associadas (diabetes, hipertensão arterial), etilismo (foram consideradas o uso, frequência, tempo e quantidade de consumo de bebidas alcoólicas), uso de chás, sintomas

clínicos associados, sinais de doença crônica do fígado, alteração histológica na biopsia hepática (fibrose e atividade inflamatória).

3. Variáveis relacionadas aos fatores de risco: tatuagens, *piercing*, hemotransfusões, uso de seringas de vidro, uso de drogas injetáveis lícitas e ilícitas ou cocaína inalada, compartilhamento de escova dental, material de manicure/pedicuro ou lâmina de barbear.

**Avaliação epidemiológica** - foi realizada mediante aplicação de questionário clínico epidemiológico na primeira entrevista, no momento da inclusão no estudo.

**Avaliação clínica** - aconteceu no momento da primeira entrevista, quando os pacientes foram submetidos a exame físico completo e avaliação de dados antropométricos. Os critérios clínicos de doença hepática avançada foram classificados em compensados e descompensados, pelos critérios de Child-Turcotte, modificado por Pugh.

**Avaliação histológica e da fibrose** - pela biopsia hepática nos pacientes incluídos no estudo, os quais apresentavam critérios clínicos para realização de biópsia hepática. Todas as biópsias foram realizadas por agulha (percutânea) e avaliadas pelo Serviço de Histopatologia da FIOCRUZ (Fundação Osvaldo Cruz-Bahia). A fibrose e a atividade inflamatória se deram pela classificação de Metavir. O sistema de escore Metavir estabelece a graduação da atividade necroinflamatória de 0 a 3 e o estadiamento da fibrose de 0 a 4, sendo este último estágio de cirrose hepática (POYNARD; BEDOSSA; OPOLON, 1997).

**Avaliação laboratorial** - foi considerado caso de hepatite C o indivíduo com teste anti-HCV (ELISA II ou III) reagente, confirmado pelo teste de reação em cadeia de polimerase do RNA do vírus da hepatite (HCV RT – PCR quantitativo em real time).

Avaliação de genotipagem também foi realizada nos dois grupos (amplificação RT-PCR- LIPA), consistindo em uma técnica de hibridização genótipo específica que estuda a região 5' UTR (Taqman 2 –Roche).

A positividade para o vírus HTLV foi considerada em pacientes com positividade para o anticorpo anti-HTLV I/II pelo método EIE. Para inclusão no estudo foi necessária a realização do Western Blot para confirmação pela infecção pelo HTLV-1.

A avaliação bioquímica foi realizada na primeira avaliação. Foi feita coleta de sangue por profissional técnico em laboratório, na Faculdade de Farmácia de Universidade Federal da Bahia. Constituiu-se da avaliação de transaminases (alanina aminotransferase - ALT e aspartato aminotransferase – AST), gamaglutamil transferase (GGT), bilirrubinas totais e frações, proteínas totais e frações, globulina, fosfatase alcalina, hemograma, plaquetas; avaliação do perfil tireoidiano (T3, T4 Livre, TSH), ferritina e saturação de transferrina. Os níveis de ALT e AST foram determinados através de automação em analisador bioquímico, enquanto os níveis de ferritina foram determinados por imunonefelometria (Image, Beckman-Coulter, USA) e imunoensaio quimioluminescente (Access 2, Beckman-Coulter, USA), respectivamente.

Foi realizado também perfil de autoimunidade com dosagens de fator antinuclear (FAN), anticorpo antimúsculo liso, anticorpo antimitocôndrio, fator reumatoide.

A reação de imunofluorescência indireta com células HEp-2 foi usada na pesquisa de anticorpos antinucleares, enquanto a presença de anticorpos antimúsculo liso e antimitocôndria foi pesquisada através da mesma reação com cortes de rim, fígado e estômago de rato.



### **Análise estatística**

As variáveis estudadas foram codificadas e armazenadas em um banco de dados. Após o lançamento desses dados, foi feita a revisão de todo o banco, no intuito de avaliar a consistência da informação armazenada. Os dados foram processados e analisados utilizando-se a versão 16 do programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA, Release 16.0, 2008). Na análise descritiva, as várias categorias são apresentadas através de frequências absolutas e relativas, enquanto as variáveis contínuas são através de medidas de tendência central e dispersão (média  $\pm$  desvio padrão). O teste do Qui quadrado foi utilizado para comparar duas variáveis qualitativas, sendo o tamanho amostral fixo. O teste exato de Fischer foi utilizado na análise das variáveis independentes.

O presente estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa CEP/CMO/UFBA, Maternidade Climério de Oliveira, pelo Parecer/Resolução 056/2009 (Anexo A).

## **4 RESULTADOS**

Entre março de 2009 a maio de 2014, foram incluídos no estudo 31 pacientes coinfectados pelo vírus C da hepatite e pelo vírus HTLV-1 e 64 pacientes monoinfectados pelo vírus C da hepatite, que preenchem os critérios de inclusão neste estudo, formando uma amostra total de 95 pacientes. A frequência dos gêneros na amostra estudada, assim como a cor da pele e o IMC estão registrados na Tabela 1. A média de idade no grupo coinfectado (HCV/HTLV-1) foi de 51,6 anos e no grupo monoinfectado pelo VHC foi de idade de 56,6 anos. Não houve diferença entre os grupos com relação ao gênero, cor de pele e IMC.

**Tabela 1** - Características demográficas de pacientes monoinfectados pelo VHC e coinfectado pelo VHC/HTLV-1

	<b>Monoinfectado VHC (n=64)</b>	<b>Coinfectado VHC/HTLV-1 (n=31)</b>	<b>p-valor</b>
<b>SEXO:</b>			
<b>Feminino</b>	31 (48,4%)	15 (48,4%)	0,99 <sup>1</sup>
<b>Masculino</b>	33 (51,6%)	16 (51,6%)	
<b>COR DA PELE:</b>			0,10 <sup>1</sup>
<b>Branco</b>	29 (45,3%)	08 (25,8%)	
<b>Mulato</b>	27 (42,2%)	15 (48,4%)	
<b>Negro</b>	08 (12,5%)	08 (25,8%)	
<b>IMC</b>	21,14 (4,67)	21,57 (4,52)	0,67 <sub>3</sub>

**Fonte:** Dados coletados pelo autor.

Obs.: Diferença nos subtotais se deve a dados perdidos.

Legenda: n = número de observações na amostra; p = frequência relativa (%).

<sup>1</sup> P-valor do teste Qui-quadrado de Pearson;

<sup>3</sup> P-valor do teste *t* para amostras independentes (foram estimadas a média e o desvio-padrão)

Os fatores de risco relacionados à transmissão da infecção pelo vírus C da hepatite e do vírus HTLV-1 são mostrados na Tabela 2. Uso de drogas ilícitas inaladas e tatuagem foram encontrados com maior frequência no grupo coinfectado (VHC/HTLV-1), quando comparado com monoinfectado (VHC). O uso de seringa de vidro constituiu uma prática importante encontrada entre os participantes dos grupos estudados. Outras formas de transmissão das duas doenças, como prática sexual

de risco, preservativos nas relações sexuais, relato de doença sexualmente transmissível, procedimentos cirúrgicos e dentários, foram similares nos dois grupos. Todavia a frequência de pacientes usuários de drogas foi três vezes maior no grupo dos coinfectados do que no grupo mono infectado; história de tatuagem e de uso de drogas inaladas foram também maiores no grupo dos pacientes coinfectados pelo VHC/HTLV-1.

**Tabela 2** - Eventos relacionados com transmissão da infecção pelo vírus C e pelo vírus HTLV-1

	<b>Mono infectado VHC n=64</b>	<b>Coinfectado VHC/HTLV-1 n=31</b>	<b>p-valor</b>
<b>Hemotransusão</b>	23 (35,9%)	12 (38,7%)	0,79 <sup>1</sup>
<b>Tatuagem</b>	06 (9,4%)	13 (41,9%)	0,001 <sup>1</sup>
<b>Drogas inaladas</b>	08 (12,5%)	08 (25,8%)	0,002 <sup>1</sup>
<b>Drogas injetáveis</b>	15 (23,4%)	13 (41,9%)	0,06 <sup>1</sup>
<b>Vitaminas injetáveis</b>	38 (59,4%)	13 (41,9%)	0,11 <sup>1</sup>
<b>Seringa de vidro</b>	48 (76,2%)	24 (80,0%)	0,68 <sup>1</sup>
<b>DST</b>	23 (35,9%)	16 (51,6%)	0,14 <sup>2</sup>
<b>Parceiros usuário de drogas</b>	05 (08,3%)	07 (24,1%)	0,05 <sup>2</sup>

**Fonte:** Dados coletados pelo autor.

Obs.: Diferença nos subtotais se deve a dados perdidos.

Legenda = número de observações na amostra; p = frequência relativa (%).

<sup>1</sup> P-valor do teste Qui-quadrado de Pearson;

<sup>2</sup> P-valor do teste Exato de Fisher.

Vários fatores estão relacionados com maior progressão da fibrose na doença causada pelo vírus C da hepatite. Neste estudo, foi avaliada a presença de doenças como diabetes *mellitus* e hipertensão arterial, assim como alguns hábitos como ingestão de álcool e de chás caseiros (Tabela 3). O consumo de álcool foi um hábito

frequente e semelhante entre os grupos. Diabetes *melittus* e hipertensão arterial foram mais frequentes entre os monoinfectados pelo VHC. O uso de chás é um hábito frequente na região onde foi realizado o estudo e foi semelhante nos grupos.

**Tabela 3** - Comorbidades e hábitos de consumo relacionados com a evolução mais grave da doença pelo vírus C da hepatite.

	<b>Monoinfectado VHC n=64</b>	<b>Coinfectado VHC/HTLV-1 n=31</b>	<b>p-valor</b>
<b>Uso de álcool</b>	28 (43,8%)	12 (38,7%)	0,64 <sup>1</sup>
<b>Diabetes</b>	08 (12,5%)	0	0,03 <sup>1</sup>
<b>Hipertensão arterial</b>	28 (43,8%)	10 (32,3%)	0,28 <sup>1</sup>
<b>Chás caseiros</b>	35 (54,7%)	18 (58,1%)	0,75 <sup>1</sup>

**Fonte:** Dados coletados pelo autor.

Obs.: Diferença nos subtotais se deve a dados perdidos.

Legenda: n = número de observações na amostra; p = frequência relativa (%).

<sup>1</sup> P-valor do teste Qui-quadrado de Pearson.

Sinais clínicos relacionados com doença crônica de fígado foram avaliados e estes dados são mostrados na Tabela 4. Icterícia foi um achado infrequente nos dois grupos participantes do estudo. Esplenomegalia foi um achado mais frequente entre os monoinfectados pelo VHC. Ascite não foi encontrada em nenhum paciente do grupo coinfectado (VHC/HTLV-1) e em 5 pacientes do grupo monoinfectado (VHC). *Spiders* e eritema palmar foram um achado mais frequente entre monoinfectados pelo VHC. A avaliação de edema de membros inferiores foi semelhante nos grupos, não sendo um achado frequente.

**Tabela 4** - Sinais clínicos associados à doença crônica pelo vírus C em pacientes mono infectados pelo VHC e em pacientes co infectados pelo VHC com o vírus HTLV-1

	<b>Mono infectado VHC n=64</b>	<b>Co infectado VHC/HTLV-1 n=31</b>	p-valor
<b>Icterícia</b>	03 (04,7%)	01 (03,3%)	1.00 <sup>2</sup>
<b>Esplenomegalia</b>	07 (10,9%)	02 (06,7%)	0,71 <sup>2</sup>
<b>Ascite</b>	05 (07,8%)	0	0,17 <sup>2</sup>
<b>Spiders</b>	15 (23,4%)	02 (06,7%)	0,04 <sup>1</sup>
<b>Eritema palmar</b>	11 (17,2%)	02 (06,7%)	0,21 <sup>2</sup>
<b>Edema MMII</b>	06 (09,7%)	03 (10,0%)	1.00 <sup>2</sup>

**Fonte:** Dados coletados pelo autor.

Obs.: Diferença nos subtotais se deve a dados perdidos.

Legenda: n = número de observações na amostra; p = frequência relativa (%).

<sup>1</sup> P-valor do teste Qui-quadrado de Pearson;

<sup>2</sup> P-valor do teste Exato de Fisher.

De modo geral, sinais de hepatopatia crônica foram mais frequentes no grupo mono infectado pelo VHC, embora diferença significativa somente tenha sido observada em relação a presença de *spiders*. Sintomas clínicos foram mais frequentes entre os pacientes do grupo co infectado pelo VHC/HTLV-1: febre, fadiga, mal-estar geral, anorexia, náuseas, artralgia, dor abdominal, diarreia e perda ponderal foram achados mais frequentes entre os co infectados (Tabela 5). Vômito foi um achado infrequente nos dois grupos avaliados.

**Tabela 5** - Sintomas clínicos em pacientes mono infectados pelo VHC e em pacientes co infectados pelo VHC com o vírus HTLV-1

	<b>Mono infectado VHC n=64</b>	<b>Co infectado VHC/HTLV-1 n=31</b>	<b>p-valor</b>
<b>Febre</b>	01 (01,6%)	05 (16,1%)	0,01 <sup>2</sup>
<b>Fadiga</b>	15 (23,4%)	14 (45,2%)	0,03 <sup>1</sup>
<b>Mal estar geral</b>	10 (15,6%)	10 (32,3%)	0,06 <sup>1</sup>
<b>Anorexia</b>	04 (06,2%)	05 (16,1%)	0,14 <sup>2</sup>
<b>Náuseas</b>	05 (07,8%)	06 (19,3%)	0,16 <sup>2</sup>
<b>Vômitos</b>	0	02 (06,4%)	0,10 <sup>1</sup>
<b>Artralgia</b>	15 (23,4%)	16 (51,6%)	0,006 <sup>1</sup>
<b>Dor abdominal</b>	05 (07,8%)	05 (16,1%)	0,28 <sup>2</sup>
<b>Diarreia</b>	02 (03,1%)	03 (09,7%)	0,32 <sup>2</sup>
<b>Perda ponderal</b>	03 (04,7%)	09 (29,0%)	0,001 <sup>2</sup>

**Fonte:** Dados coletados pelo autor.

Observação: Diferença nos subtotais se deve a dados perdidos.

n = número de observações na amostra; p = frequência relativa (%).

<sup>1</sup> P-valor do teste Qui-quadrado de Pearson;

<sup>2</sup> P-valor do teste Exato de Fisher.

O genótipo predominante foi o tipo 1 nos dois grupos. O subtipo 1 a foi o mais frequente nos dois grupos. Genótipo 3 foi mais frequente no grupo mono infectado (Tabela 6).

**Tabela 6** - Avaliação do genótipo do vírus C nos pacientes mono infectados pelo VHC e em pacientes co infectados pelo VHC com o vírus HTLV-1

	<b>Mono infectados VHC</b>	<b>Co infectado VHC/HTLV-1</b>	<b>p-valor</b>
	<b>n=64</b>	<b>n=31</b>	
Genótipos			0,60 <sup>2</sup>
1	57 (89,0%)	26 (89,5%)	
2	00	01 (03,5%)	
3	06 (09,4%)	01 (03,5%)	

**Fonte:** Dados coletados pelo autor.

Observação: Diferença nos subtotais se deve a dados perdidos.

n = número de observações na amostra; p = frequência relativa (%).

<sup>1</sup> P-valor do teste Qui-quadrado de Pearson.

<sup>2</sup> P-valor do teste Exato de Fisher.

Foi considerada carga viral elevada quando superior a 600.000 UI/mL e carga viral baixa, valores inferiores a 600.000UI/mL. O grupo co infectado pelo VHC/HTLV-1 apresentou níveis mais elevados de carga viral.

**Tabela 7** - Avaliação da carga viral do vírus C nos pacientes mono infectados pelo VHC e em pacientes co infectados pelo VHC e HTLV-1

	<b>Mono infectados VHC</b>	<b>Co infectado VHC/HTLV-1</b>	<b>p-valor</b>
	<b>n=64</b>	<b>n=31</b>	
Carga viral do VHC			0,03 <sup>1</sup>
Baixa (< 600.000)	25 (39,1%)	05 (17,2%)	
Alta (> 600.000)	39 (60,9%)	24 (82,8%)	

**Fonte:** Dados coletados pelo autor.

Observação: Diferença nos subtotais se deve a dados perdidos.

n = número de observações na amostra; p = frequência relativa (%).

<sup>1</sup> P-valor do teste Qui-quadrado de Pearson.

<sup>2</sup> P-valor do teste Exato de Fisher.



A avaliação bioquímica foi realizada nos participantes do estudo com o objetivo de avaliar perfil hepático entre os grupos (Tabela 8). Encontrou-se bilirrubina direta com valores mais elevados entre mono infectados pelo VHC; dosagem de ferro com média mais elevada entre os mono infectados pelo VHC; e dosagem de T4 livre com média mais elevada entre mono infectados pelo VHC. Os demais parâmetros bioquímicos: bilirrubinas totais, albumina, hemoglobina, hematócrito, plaquetas, transaminases, gama GT, proteínas totais, fosfatase alcalina, globulinas, tempo de protombina, dosagem de T3, TSH e ferritina não mostraram diferença entre os grupos.

**Tabela 8** - Características bioquímicas dos pacientes mono infectados pelo VHC e pacientes co infectados pelo VHC e HTLV-1

	Tipo de infecção		P-valor (Teste t)
	Monoinfectado VHC	Co infectado VHC e HTLV1	
	Média (Desvio-padrão)	Média (Desvio-padrão)	
<b>Bilirrubinas totais</b>	0,88 (0,41)	0,78 (0,45)	0,25
<b>Bilirrubinas diretas</b>	0,42 (0,24)	0,28 (0,20)	<b>0,0043</b>
<b>Albumina</b>	3,97 (0,57)	4,12 (0,47)	0,23
<b>Hemoglobina</b>	15,10 (9,42)	13,97 (1,64)	0,52
<b>Hematócrito</b>	41,80 (5,60)	42,10 (5,13)	0,80
<b>Plaquetas</b>	187.828,13 (75.046,56)	204.448,28 (61.729,01)	0,29
<b>AST</b>	74,50 (55,22)	70,06 (54,00)	0,71
<b>ALT</b>	78,77 (61,36)	71,19 (79,03)	0,60
<b>Gama gt</b>	105,71 (161,30)	126,63 (122,79)	0,53
<b>Ferro</b>	199,05 (141,66)	141,72 (61,87)	<b>0,01</b>
<b>Proteínas totais</b>	8,13 (7,30)	7,58 (0,93)	0,67
<b>Globulinas</b>	3,64 (1,05)	4,76 (6,32)	0,34
<b>Fosfatase alcalina</b>	101,60 (70,19)	89,50 (37,88)	0,28
<b>Tempo de protombina</b>	78,33 (18,77)	84,57 (16,42)	0,31
<b>T3</b>	149,00 (38,76)	140,03 (36,22)	0,31
<b>T4 livre</b>	0,95 (0,18)	0,84 (0,17)	<b>0,01</b>
<b>TSH</b>	2,97 (2,65)	2,17 (1,84)	0,15
<b>Ferritina</b>	345,22 (216,94)	311,31 (278,27)	0,53

**Fonte:** Dados coletados pelo autor.

A avaliação dos marcadores de autoimunidade não mostrou diferença entre os grupos estudados.

**Tabela 9** - Características dos marcadores de autoimunidade nos pacientes mono infectados pelo VHC e co infectados pelo VHC/HTLV-1

	<b>Mono infectado VHC</b>	<b>Co infectado VHC/HTLV-1</b>	<b>p- valor</b>
	<b>n= 64</b>	<b>n=31</b>	
Fator Anti Núcleo (Reagente)	12 (19,0%)	07 (23,3%)	0,63 <sup>1</sup>
Anti Musculo liso (Reagente)	06 (09,4%)	02 (06,4%)	1,00 <sup>2</sup>
Fator Reumatoide (Reagente)	09 (14,1%)	07 (22,6%)	0,29 <sup>1</sup>

**Fonte** Dados coletados pelo autor.

Observação: Diferença nos subtotais se deve a dados perdidos.

n = número de observações na amostra; p = frequência relativa (%).

<sup>1</sup> P-valor do teste Qui-quadrado de Pearson.

<sup>2</sup> P-valor do teste Exato de Fisher.

Na avaliação das variáveis histopatológicas, foi revista a biopsia hepática dos pacientes nos dois grupos estudados. Entre os co infectados (VHC/HTLV-1), o grau leve de fibrose foi encontrado em maior proporção entre os pacientes avaliados. No grupo mono infectado pelo VHC, a fibrose avançada foi predominante, sendo um achado em 51,7% dos pacientes avaliados. Fibrose de grau leve a moderado foi encontrado em 48,3% neste mesmo grupo.

Na avaliação da atividade inflamatória no tecido hepático, o grupo mono infectado pelo VHC apresentou mais atividade inflamatória no tecido hepático quando comparado com os co infectados VHC/HTLV-1 (Tabela 10).

**Tabela 10** - Avaliação da fibrose e da atividade inflamatória no tecido hepático em biopsia hepática de pacientes mono infectado pelo VHC e de pacientes co infectados pelo VHC e HTLV-1

	<b>Mono infectado VHC n= 64 (60 biopsias)</b>	<b>Co infectado VHC/HTLV-1 n=31 (22 biopsias)</b>	<b>p- valor</b>
Fibrose			0,01 <sup>1</sup>
Leve/Moderada (F0, F1, F2)	29 (48,3%)	17 (77,3%)	
Grave (F3, F4)	31 (51,7%)	05 (22,7%)	
Atividade Inflamatória			0,43 <sup>2</sup>
A0	09 (15,0%)	06 (27,3%)	
A1	25 (41,7%)	09 (40,9%)	
A2	25 (41,7%)	06 (27,3%)	
A3	01 (01,6%)	01 (04,05%)	

**Fonte:** Dados coletados pelo autor.

Observação: Diferença nos subtotais se deve a dados perdidos.

n = número de observações na amostra; p = frequência relativa (%).

<sup>1</sup> P-valor do teste Qui-quadrado de Pearson.

<sup>2</sup> P-valor do teste Exato de Fisher.

Resposta ao tratamento antiviral foi avaliada neste estudo. No grupo co infectado (VHC/HTLV-1), 33,3 % responderam ao tratamento antiviral para o vírus C da hepatite. O grupo mono infectado pelo VHC 32,1% respondeu ao tratamento antiviral para o vírus C da hepatite. Quando se compara a resposta ao tratamento relacionando com o grau de fibrose, observa-se que os pacientes com fibrose mais avançada (F3 e F4) tiveram melhor resposta ao tratamento antiviral.

**Tabela 11** - Resposta ao tratamento antiviral para o vírus C da hepatite em pacientes mono infectados pelo VHC e em pacientes co infectados pelo VHC e HTLV-1

	<b>Mono infectado VHC</b>	<b>Co infectado VHC/HTLV-1</b>	<b>p- valor</b>
	<b>n= 64</b>	<b>n=31</b>	
Resposta ao tratamento			0,64 <sup>2</sup>
Não respondedor	33 (62,3%)	10 (66,7%)	
Respondedor	17 (32,1%)	05 (33,3%)	
Em andamento	03 (05,3%)	00	
Resposta de acordo fibrose Leve/Moderada (F0, F1, F2)			0,68 <sup>2</sup>
Não respondedor	17 (77,3%)	07 (70,0%)	
Respondedor	05 (22,7%)	03 (30,0%)	
Grave (F3, F4)			1,00 <sup>2</sup>
Não respondedor	15 (55,6%)	03 (60,0%)	
Respondedor	12 (44,4%)	02 (40,0%)	

**Fonte:** Dados coletados pelo autor.

Observação: Diferença nos subtotais se deve a dados perdidos.

n = número de observações na amostra; p = frequência relativa (%).

<sup>1</sup> P-valor do teste Qui-quadrado de Pearson.

<sup>2</sup> P-valor do teste Exato de Fisher.

## **5 Discussão**

Estudos sobre a coinfeção HTLV-1 e vírus C da hepatite são limitados e com casuísticas pequenas. No presente estudo, documentaram-se diferenças importantes com relação aos aspectos epidemiológicos, clínicos, histopatológicos e na carga viral quando se compararam indivíduos mono infectados pelo HCV com coinfectados com HTLV-1. Tatuagem, drogas inaladas e parceiros usuários de drogas foram mais frequentes no grupo coinfectado que também apresentou mais sintomas constitucionais. Adicionalmente, embora nesse grupo a carga viral tenha sido maior do que nos pacientes mono infectados, fibrose mais grave, hipertensão portal e presença de *spiders* ocorreram mais nos pacientes somente infectados pelo vírus C. A fibrose hepática é caracterizada pela perda estrutural e da arquitetura com destruição de hepatócitos no parênquima hepático pelo mecanismo de ativação das células estelares, o que é mediado por mecanismos imunológicos. O vírus C da hepatite apresenta efeito citopático direto no processo da fibrogênese e esta ação é intensa na infecção pelo VHC. O mecanismo que envolve a persistência da infecção ainda não foi elucidado. A evolução longa da doença, a concomitância de elevada carga viral, a ausência de alterações enzimáticas e as alterações histológicas mínimas ou ausentes, constituem dados clínicos contrários ao efeito citopático direto do VHC. O mecanismo imunológico envolvido é determinante na eliminação ou persistência da infecção pelo VHC. Este mecanismo é dependente da ação dos linfócitos T (CD4) que apresentam respostas do tipo 1 e 2. Enquanto as células Th1 secretam interleucina 2 (IL2) e  $INF\gamma$  estimulam a resposta antiviral do hospedeiro, as células Th2 produzem IL4 e IL10, que estimulam a produção de anticorpos e inibem a resposta Th1. O desequilíbrio entre a resposta TH1 e TH2 seria responsável tanto pela incapacidade de eliminação do VHC, como pela maior ou menor agressividade

da lesão hepática. O que determina o tipo de resposta na infecção pelo VHC é desconhecido.

O conhecimento sobre a prevalência e as consequências da coinfeção VHC/HTLV-1 são limitadas, sendo um dos fatores limitantes o encontro de pacientes coinfectados. Portanto, para este estudo incluíram-se todos os pacientes coinfectados (VHC/HTLV-1) e, também, em proporção de 1:2, os pacientes monoinfectados pelo vírus C da hepatite. O grupo controle foi pareado por sexo e idade, obedecendo ao critério de comparecimento para avaliação no ambulatório de referência, sendo usado o critério de 2 controles para cada participante do grupo de interesse.

Existem poucos estudos que avaliaram a associação do vírus C da hepatite com o vírus HTLV-1. As publicações mais importantes acerca do tema surgiram a partir de observações de grupos de pacientes no sul do Japão, na região de Miyazaki, onde uma coorte de pacientes infectada pelo vírus HTLV-1 vem sendo acompanhada. Kamihira (1991) publicou estudo em que 629 pacientes foram observados, do ponto de vista da sorologia para o vírus C da hepatite (VHC), vírus B da hepatite (VHB) e HTLV-1, sendo a sorologia encontrada de 6,4%, 28% e 32,6%, respectivamente, e o perfil dos pacientes avaliados de indivíduos assintomáticos, com manifestações da doença pelo HTLV-1 e com hepatocarcinoma (HCC). A coinfeção pelo vírus C da hepatite e pelo vírus HTLV-1 foi encontrada em 9,3% dos pacientes e os níveis mais elevados de transaminases foram encontrados em pacientes com infecção pelo vírus C em monoinfecção e com hepatocarcinoma (HCC).

No presente estudo, os grupos de comparação foram semelhantes do ponto de vista demográfico. O estudo avaliou fatores relacionados com a transmissão das duas infecções virais. Drogas lícitas e ilícitas aparecem como importante fator relacionado

à transmissão da infecção pelo vírus C e pelo vírus HTLV-1, principalmente entre os coinfectados. As drogas lícitas são representadas pelo uso de vitaminas intravenosas em seringas de vidro (não descartável), relacionadas com a prática de esporte, prática comum na região onde foi realizado o estudo. Cardoso e colaboradores (2009) avaliaram parâmetros clínicos e laboratoriais em 12 pacientes coinfectados pelo vírus C da hepatite (VHC) com o vírus HTLV-1, comparados com 23 pacientes mono infectados pelo vírus C da hepatite (VHC), encontrando uma maior frequência de uso de drogas intravenosas entre coinfectados pelo VHC/HTLV-1.

Fatores relacionados com a maior progressão da doença hepática foram avaliados quando associada ao vírus C, como diabetes *melittus*, hipertensão arterial, consumo de álcool e uso de chás. Diabetes *melittus* não foi referido pelo grupo coinfectado pelo VHC e HTLV-1. No grupo coinfectado pelo VHC foi um achado infrequente. O diabetes *melittus* está associado à doença gordurosa do fígado e este fator poderia estar relacionado com doença hepática pelo vírus C com evolução grave. O consumo de álcool avaliado neste estudo foi semelhante entre os grupos.

Os nossos resultados mostraram que os pacientes mono infectados pelo Vírus C da hepatite apresentaram maior frequência de sinais clínicos relacionados com doença crônica de fígado quando comparados com coinfectados VHC/HTLV-1. O grupo coinfectado VHC/HTLV-1 apresentou mais sintomas gerais. A literatura revela que a doença pelo vírus C da hepatite se mostra de forma silenciosa, somente apresentando sintomas nas fases mais avançadas da doença. A predominância de sintomas entre os coinfectados poderia estar relacionada com as manifestações da infecção pelo vírus HTLV-1. A infecção pelo HTLV-1 se caracteriza por produção exagerada de quimiocinas e citocinas inflamatórias (IL2, INF $\gamma$ , INF $\alpha$ , TNF $\beta$  ),



podendo, desta forma, ser justificada a maior ocorrência de febre, astenia e perda de peso neste grupo.

Os resultados da avaliação laboratorial e perfil hepático também demonstraram que os pacientes mono infectados pelo VHC apresentaram níveis mais elevados de transaminases e bilirrubinas diretas, o que está relacionado a sinais predominantes de doença crônica de fígado neste grupo. Milagres e colaboradores, em 2009, publicaram os resultados de uma dissertação de mestrado, onde parâmetros clínicos foram avaliados entre 24 pacientes co infectados pelo vírus C da hepatite (VHC), com o vírus HTLV-1, 6 pacientes co infectados pelo vírus C da hepatite (VHC) com o vírus HTLV-2 e 55 pacientes com infecção única pelo vírus C da hepatite, onde foram encontrados níveis mais elevados de aminotransferase e gamaglutamiltranspeptidase no grupo mono infectado pelo VHC, sendo que a avaliação da histologia hepática não apresentou diferença entre os grupos.

Cardoso e colaboradores (2009) avaliaram parâmetros clínicos e laboratoriais em 12 pacientes co infectados pelo vírus C da hepatite (VHC) com o vírus HTLV-1, comparado com 23 pacientes mono infectados pelo vírus C da hepatite (VHC), encontrando média mais elevadas de aminotransferase e contagem de CD8 entre co infectados pelo VHC, porém este estudo avaliou um número pequeno de pacientes.

A diferença encontrada na avaliação do T4 livre, hormônio tireoidiano com níveis dentro da normalidade nos dois grupos analisados, não apresentou correlação clínica importante no estudo, porém é importante salientar que alguns pacientes se encontravam em tratamento antiviral para o vírus C da hepatite no momento da avaliação, fator que poderia alterar o perfil sorológico desse hormônio resultante da ação da droga.

Os resultados da avaliação da histologia hepática favorecem a hipótese de doença hepática mais grave entre os pacientes mono infectados pelo VHC. Paciente mono infectado apresentou fibrose mais avançada e cirrose. A literatura mundial não mostra nenhum resultado comparativo de avaliação de biopsia hepática entre mono infectado pelo VHC e co infectado pelo VHC/HTLV-1. Outros estudos encontrados na literatura sugerem que a co infecção pelo vírus C da hepatite com o vírus HTLV-1 pode evoluir com doenças hepáticas mais graves por encontrar maior possibilidade de desenvolver o hepatocarcinoma (HCC) entre co infectados VHC/HTLV-1. Stuver (1996) avaliou a mortalidade por hepatocarcinoma (HCC) em uma população japonesa, entre co infectados pelo VHC com o vírus HTLV-1, porém com um número pequeno de pacientes observados. O presente estudo, no entanto não encontrou nenhum paciente com hepatocarcinoma na avaliação.

O genótipo predominante foi o tipo 1, subtipo a, o que está condizente com o encontrado na literatura mundial.

Na avaliação da carga viral, observou-se que os pacientes co infectados (VHC/HTLV-1) apresentaram cargas virais mais elevadas em comparação com os mono infectados pelo VHC. Cargas virais mais elevadas seria um fator relacionado com evolução mais grave da doença pelo vírus C e pior resposta ao tratamento antiviral, porém outros fatores também estariam relacionados à maior gravidade da doença como genótipo do vírus C, co infecções com vírus B e HIV, uso de álcool e pacientes afrodescendentes. O que explicaria o achado neste trabalho de cargas virais mais elevadas, com menos fibrose entre co infectados, ainda carece de esclarecimentos e poderia estar relacionado com fatores imunológicos envolvidos na co infecção.

A avaliação da resposta ao tratamento com interferon peguilado, associado à ribavirina, no presente estudo, não mostrou diferença na resposta entre coinfectedados pelo VHC/HTLV-1, comparado com monoinfectedado pelo vírus C da hepatite (VHC). Yasuhiro e colaboradores, em 2001, publicaram estudo onde foi avaliada a resposta ao tratamento antiviral para o vírus C da hepatite em uma população do sul do Japão. O tratamento foi realizado com interferon convencional em monoterapia e a presença da infecção pelo HTLV-1 mostrou-se um fator de resposta preditiva negativa para o tratamento antiviral. Esse tratamento, no entanto, não é preconizado nos dias atuais. O presente estudo avaliou os pacientes que utilizaram o esquema terapêutico duplo constituído pelo interferon peguilado associado a ribavirina, que ainda é preconizado no Brasil, apesar de já haver novas drogas disponíveis para a terapêutica da infecção pelo vírus C da hepatite.

A associação entre o vírus C da hepatite e o vírus HTLV-1 poderia estar relacionada a mecanismos de proteção na evolução da doença hepática pelo vírus C da hepatite. Neste estudo, os dados analisados confirmam esta hipótese.

Com relação à infecção pelo HTLV-1, é conhecido que essa infecção viral aumenta a susceptibilidade para aquisição de outras doenças infecciosas e pode modificar o curso clínico de outras infecções. A primeira associação a ser documentada e uma das principais evidências que o HTLV-1 pode interferir no curso de outra doença diz respeito à coinfecção entre o HTLV-1 e o *S. stercoralis*. Pacientes com HTLV-1 coinfectedados pelo *S. stercoralis* apresentam estrogiloidíase recorrente e formas graves e disseminadas da doença (CARVALHO et al., 2002). Neste caso, sabe-se que a forte resposta Th1 induzida pelo HTLV-1 suprime a resposta Th2 que é o principal mecanismo de defesa contra o *S. stercoralis*, fazendo com que ocorra mais autoinfecção e o aparecimento de estrogiloidíase grave (CARVALHO et al., 2002).

A infecção pelo HTLV-1 também aumenta cerca de 2 a 4 vezes a susceptibilidade para a ocorrência de tuberculose e existem evidências de que a infecção viral pode alterar a resposta imune inata e adaptativa, facilitando o desenvolvimento da tuberculose (PEDRAL-SAMPAIO, 1997). Entretanto, não existe consenso que a infecção pelo HTLV-1 interfira na gravidade de tuberculose, segundo o mesmo autor. Neste contexto, pode-se imaginar que o HTLV-1 facilita a multiplicação do HCV, levando a um aumento da carga viral.

Com relação à maior ocorrência de fibrose hepática e de sinais de hepatite crônica nos monoinfectados, pode ser especulado que enquanto a exagerada resposta imune, causada pela infecção com o HTLV-1, não contribua para a destruição do vírus, é possível que as alterações imunológicas observadas na infecção pelo HTLV-1 bloqueiem ou reduzam a resposta inflamatória que leva ao dano hepático em pacientes com HCV. A persistência dos achados laboratoriais normais, associados a um menor grau de fibrose hepática nos pacientes portadores da coinfeção, pelos vírus da hepatite C e HTLV-1, pode retardar o diagnóstico e a inclusão desses pacientes em protocolos de tratamento, favorecendo a evolução da doença pelo VHC, devido à associação entre a infecção por HTLV-1 e o desenvolvimento de hepatocarcinoma (CHC) em pacientes portadores do HCV (BOSCHI-PINTO et al., 2000), visto que o insucesso na terapêutica antiviral leva a uma maior incidência desse evento (SHINDO; KEN; OKUNO, 1999). Os pacientes coinfectados que não responderam ao tratamento devem ser seguidos como de alto risco para a ocorrência do CHC. Ressalta-se a importância de acompanhamento especial, visto o caráter particular da coinfeção na evolução da hepatite C crônica.

## **6 CONCLUSÃO**

- O presente estudo sugere que pacientes monoinfectados pelo VHC apresentaram maior grau de fibrose no tecido hepático e mais sinais relacionados com doença crônica de fígado, apesar de níveis mais baixos de carga viral, quando comparados com coinfectados pelo VHC/HTLV-1.
- Os pacientes coinfectados pelo VHC/HTLV-1 referem fatores de risco relacionados à droga e à tatuagem mais frequentemente quando comparados aos monoinfectados pelo VHC.
- Os achados deste estudo indicam que pacientes coinfectados pelo VHC/HTLV-1 evoluem com doença hepática mais leve, o que poderia estar relacionado a fatores de proteção, associados à coinfeção, tais como estímulo à resposta TH1.

## **REFERÊNCIAS**

ALTER, H. J. Prevention of pread of hepatitis. **C. Hepatol.**, n. 36, Supl. P. 93-98, 2002.

AMARAPURKAR, D. Natural history of hepatitis C virus infection. **J. Gastroenterol. Hepatol.**, 2000; 15 Suppl, E105-10.

ANDO, Y. et al. Transmission of adult T-cell leukemia retrovirus (HTLV-1) from mother to child comparison of bottle with breast fed babies. **Jpn. J. Cancer Res.**, n. 78, p. 322-324, 1987.

BARTHOLOMEW, C. et al. Racial and other characteristics of human T cell leukemia/lymphoma (HTLV-1) and Aids (HTLV-III) in Trindad. **Br. Med. J.**, n. 290, p.1243-1246,1985.

BLATTNER, W.A. (Ed.). *Human retrovirology HTLV*. New York: Raven Press, 1990. p. 251-265.

BOSCHI-PINTO, Cyntia et al. Follow-up study of morbidity and mortality associated with hepatitis C virus infection and its interaction with human T lymphotropic virus type I in Miyazaki, Japan. **J. Infect. Dis.**, n. 181, jan., 2000.

CARDOSO, D. F. et al. Influence of human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1)infection on laboratory parameters of patients with chronic hepatitis C virus. **Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo**, v. 51, n. 6, p. 325-329, 2009.

CARVALHO, E. M. et al. Implicações clínicas e imunológicas da associação entre o HTLV-1 e estrogiloidíase - artigo de revisão. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, São Paulo, v. 35, n. 6, p. 641-649, nov.-dez. 2002.

CHOO, Q. L. et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-born non A non B viral hepatitis genome. **Science**, n. 244, p. 359-362, 1989.

COHEN, N.D. et al. Transmission of retroviruses by transfusion of screened blood in patients undergoing cardiac surgery. **N. Engl. J. Med.**, n. 320, p. 1172, 1989.

CORTES, E. et al. HIV-1, HIV-2 and HTLV-1 infection in high-risk groups in Brazil. **New Engl. J. Med.**, n. 320, p. 953-958, 1989.

GOTUZZO, E. et al. Evaluation of HTLV-1 infection in healthy Nikkey population of Lima, Peru. In: CONFERÊNCIA INTERNACIONAL DE RETROVIROLOGIA HUMANA: HTLV, 7., Paris, 1994. Trabalho apresentado. Evento realizado de 17 a 21 de outubro de 1994.

HAYASHI, J. et al. An epidemiologic survey of hepatitis C virus in Japan. **J. Epidemiol.**, n. 3, p. 41-45, 1993.

HINO, S. et al. Mother to child transmission of human T-cell leukemia virus type I. **Jpn. J.Cancer Res.**, n. 76, p. 474-480, 1985.



HOOFNAGLE, J. H. Hepatitis C: clinical spectrum of disease. **Hepatology**, v. 26, n. 3, Suppl. 1, 1997.

HOUGHTON M. Discovery of the hepatitis C virus. **Liver. Int.**, v. 29, S1, p. 82-88, 2009.

KAMIHIRA, S. Cohort study of hepatotropic virus and human T lymphotropic virus type-I infections in area endemic for adult T cell leukemia. **Jpn. J. Med.**, n. 30, p. 492-497, 1991.

KITAGAWA, T. et al. Antibodies to HTLV-1 in Japanese immigrants in Brazil. **JAMA**, n. 256, p. 2342, 1986.

LARSON, C.J.; TASWELL, H.F. Human T-cell leukemia virus type I (HTLV-I) and blood transfusion. **Mayo Clin. Proc.** p. 635-637, 1988.

MANEL, N. et al. The ubiquitous glucose transporter GLUT-1 is a receptor for HTLV. **Cell.**, v. 115, n. 4, p. 449-459, 2003.

MILAGRES, F. A. P. et al. Hepatitis C virus and human T-lymphotropic virus coinfection: epidemiological, clinical, laboratory and histopathological features. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v 42, n. 4, p. 363-368, jul-ago, 2009.

MURPHY, E. L. et al. Human T - lymphotropic virus type I (HTLV-1) seroprevalence in Jamaica: 1. Demographic determinants. **Am. J. Epidemiol**, v. 133, n. 11, p. 1114-1124, 1991.

NAKASHIMA, K. et al. Sexual transmission of HTLV-1 among female prostitutes and patients with sexually transmitted diseases in Fukuoka, Kyushu, Japan. **Am. J. Epidemiol.**, v. 141, n. 4, p. 305-311, 1995.

OKAYAMA, A. et al. Increased prevalence of HTLV-I infection in patients with hepatocellular carcinoma associated with hepatitis C virus. **Jpn. J. Cancer Res.**, n. 86, p. 1-4, 1995.

PALLAS, J. R. et al. Coinfections by HIV, hepatitis B and hepatitis C in imprisoned injecting drug users. **Eur. J. Epidemiol.**, n. 15, p. 699-704, 1999.

PEDRAL-SAMPAIO, D.B. et al. Co-infection of tuberculosis and HIV/HTLV retroviruses: frequency and prognosis among patients admitted in a Brazilian hospital. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 1, n. 1, p. 31-35, 1997.

POYNARD, T; BEDOSSA, P; OPOLON, P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. **Lancet**, n. 349, p. 825-832. 1997.

PROIETTI, A. B. F.C. et al. Infecção e doença pelos vírus linfotrópicos humanos de células T (HTLV- I/II) no Brasil. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.** n. 35, p. 499-508, 2002.

PURCELL R. The hepatitis C virus: overview. **Hepatology**, v. 26, n. 3, suppl. 1, 1997.

- ROCKSTROH, J. K.; SPENGLER, U. HIV and HCV coinfection. **Lancet Infect. Dis.**, n. 4, p. 437-444, 2004.
- SEEF LB. Natural history of hepatitis C. **Hepatology**, v. 26, n. 3, 1997. Suppl.1.
- SHINDO, M.; KEN, A.; OKUNO, T. Varying incidence of cirrhosis and hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C responding differently to interferon therapy. **Cancer**, n. 85, p. 1943-1950, 1999.
- SORIANO, V. et al. Impact of chronic viral liver disease due to hepatitis viruses as cause of hospital admission and death in HIV-infected drug users. **Eur. J. Epidemiol.**, n. 15, p. 1-4, 1999.
- STERLING, R. K. et al. A comparison of the spectrum of chronic hepatitis C virus between Caucasians and African Americans. **Clin. Gastroenterol. Hepatol.**, v.2, n. 6, p. 469, 2004.
- STUVER, Sherri et al. HCV infection and liver cancer mortality in a Japanese population with HTLV-1. **J. Cancer**, n. 67, p. 35-37, 1996.
- THOMAS, D. L.; Seff LB. Natural history of hepatitis C. **Clin. Liver. Dis.**, n. 9, p. 383-398, 2005.
- VERONESI, R. et al. Seroepidemiological studies on HTLV-1 in Brazil; genetic sequence of segment LTR from Brazilian strains isolated from three different ethnical groups. **J. Acquir. Imm. Def. Syn. Human. Retrov.** v. 10, n. 2, p. 282, 1995.
- WANG, J. T. et al Transfusion-transmitted human T-cell lymphotropic virus type I infection in Taiwan: a true risk and occasional coinfection with hepatitis C virus shown in a prospective study. **Blood**, n. 84, p. 934-940, 1994.
- YANAGIHARA, R. Geographic-specific genotypes of human lymphotropic virus type I markers for early and recent migrations of human populations. **Adv. Virus Res.**, n. 43, p. 147-186, 1994.
- YASUHIRO, K. et al. Human T lymphotropic virus type 1 infection influences hepatitis C virus clearance. **J. Infect. Dis.**, n. 184, p. 114-119, 2001.
- ZANINOVIC, V. Possible etiologies for tropical spastic paraparesis and human T lymphotropic virus I associated myelopathy. **Braz. J. Med. Biol. Res.** n. 37, p. 1-12, 2004.

**APÊNDICE A - Questionário****UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**

Pesquisa de Doutorado: *CoinfecçãoHcv/Htlv-1*

Pesquisador: MARCELO COSTA SILVA

Orientador: Dr. RAYMUNDO PARANÁ FERREIRA FILHO

Co-orientador: Dra. MARIA ISABEL SCHINONNI

**FICHA CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICA**

UNIDADE DE SAÚDE DE ORIGEM DO PACIENTE: \_\_\_\_\_

NÚMERO DO PRONTUÁRIO: \_\_\_\_\_

1 - NOME COMPLETO: \_\_\_\_\_

2 - ENDEREÇO: \_\_\_\_\_

3 - CIDADE: \_\_\_\_\_ ESTADO: \_\_\_\_\_

4 – TELEFONES: RESIDENCIAL: \_\_\_\_\_ TRABALHO: \_\_\_\_\_

CELULAR \_\_\_\_\_ RECADO: \_\_\_\_\_

5 -PONTO DE REFERÊNCIA: \_\_\_\_\_

6 - IDADE: \_\_\_\_\_ 7 - DATA NASCIMENTO: \_\_\_\_\_ 8 - SEXO: M [ ] F [ ]

9 - OCUPAÇÃO PRINCIPAL: \_\_\_\_\_

10 - GRUPO ÉTNICO:

BRANCO [ ]

MESTIÇO [ ]

NEGRO [ ]

ORIENTAL [ ]

ÍNDIO [ ]

11 - ESTADO CIVIL:

SOLTEIRO [ ]

CASADO/RELACIONAMENTO ESTÁVEL [ ]

DIVORCIADO [ ]

VIÚVO [ ]

12 - NÚMERO DE FILHOS: \_\_\_\_\_

13 - DADOS REFERENTES À HABITAÇÃO:

CASA [ ] APARTAMENTO [ ] PRÓPRIA [ ] ALUGADA [ ]

QUANTOS QUARTOS: \_\_\_\_\_

BANHEIRO DENTRO DE CASA: Sim [ ] Não [ ]

TEM LUZ ELÉTRICA: Sim [ ] Não [ ]

TEM ÁGUA ENCANADA: Sim [ ] Não [ ]

14 - HISTÓRIA FAMILIAR:

PAI VIVO: Sim [ ] Não [ ]

SE MORTO, QUAL A CAUSA: \_\_\_\_\_

MÃE VIVA? Sim [ ] Não [ ]

SE MORTA, QUAL A CAUSA: \_\_\_\_\_

15 - HISTÓRIA DE DOENÇA DE FÍGADO NA FAMÍLIA?: \_\_\_\_\_

QUAL DOENÇA? \_\_\_\_\_

QUAL O PARENTESCO?: \_\_\_\_\_

DIABETES NA FAMÍLIA Sim [ ] Não [ ]

CÂNCER NA FAMÍLIA? Sim [ ] Não [ ]

QUAL O TIPO?: \_\_\_\_\_

ALGUM CASO DE HEPATITE NA FAMÍLIA? Sim [ ] Não [ ]

16 - QUANDO FOI DIAGNOSTICADA SUA HEPATITE C? \_\_\_\_\_

17 - QUANDO FOI DIAGNÓSTICADO O HTLV-1? (PARA OS COINFECTADOS): \_\_\_\_\_

18 - JÁ FOI VACINADO CONTRA HEPATITE B? Sim [ ] Não [ ] Não sei [ ]

19 - JÁ TEVE  HEPATITE ANTES? Sim [ ] Não [ ] Não sei [ ]

20 - JÁ FEZ TRANSFUÇÃO SANGUINEA OU DE HEMODERIVADOS?

Sim [ ] Não [ ] Não sei [ ]

21- QUANDO? \_\_\_\_\_

22 - JÁ DOOU SANGUE EM BANCO DE SANGUE? Sim [ ] Não [ ]

23 - QUANDO DOOU SANGUE PELA ÚLTIMA VEZ?

MENOS DE 6 MESES [ ]

DE 6 MESES A 1 ANO [ ]

ENTRE 1 A 5 ANOS [ ]

MAIS DE 5 ANOS [ ]

24 - JÁ FOI REJEITADO PARA SER DOADOR DE SANGUE? Sim [ ] Não [ ]

25 - JÁ FEZ TATUAGEM? Sim [ ] Não [ ]

26 - USA OU USOU PIERCING? Sim [ ] Não [ ]

27 - JÁ FEZ ACUPUNTURA? Sim [ ] Não [ ] Não sei [ ]

28 - JÁ USOU DROGAS? Sim [ ] Não [ ]

29 - USO DE DROGAS ATUALMENTE: Sim [ ] Não [ ]

QUAL O TIPO? \_\_\_\_\_

30 - USO DE DROGAS NO PASSADO? Sim [ ] Não [ ]

QUAL O TIPO? \_\_\_\_\_

QUANDO? \_\_\_\_\_

31- JÁ USOU DROGAS INJETÁVEIS? Sim [ ] Não [ ]

QUANDO? \_\_\_\_\_

32 - JÁ USOU DROGAS INALADAS? Sim [ ] Não [ ]

QUANDO? \_\_\_\_\_

33 - JÁ COMPARTILHOU SERINGA? Sim [ ] Não [ ] Não sei [ ]

QUANDO? \_\_\_\_\_

34 - JÁ FEZ USO DE VITAMINAS INTRAVENOSAS? Sim [ ] Não [ ]

QUANDO? \_\_\_\_\_

35 - USOU OU USA SERINGA DE VIDRO PARA RECEBER INJEÇÃO?

Sim [ ] Não [ ] Não sei [ ]

36 - FAZ USO DE ALGUMA MEDICAÇÃO ATUALMENTE?

Sim [ ] Não [ ] Não sei [ ]

QUAIS MEDICAÇÕES? \_\_\_\_\_

37 - TEM DIABETES? Sim [ ] Não [ ] Não sei [ ]

38-TEM HIPERTENSÃO? Sim [ ] Não [ ] Não sei [ ]

39-TEM ALGUMA OUTRA DOENÇA EM TRATAMENTO?

Sim [ ] Não [ ] Não sei [ ]

QUAL? \_\_\_\_\_

40 - JÁ TEVE ALGUMA DOENÇA SEXUALMENTE TRANSMISSÍVE?

Sim [ ] Não [ ] Não sei [ ]

QUAL? \_\_\_\_\_

41 - QUAL SUA PREFERÊNCIA SEXUAL ?:

HETEROSSEXUAL [ ]

HOMOSSEXUAL [ ]

BISSEXUAL [ ]

NÃO SE APLICA [ ]

42 - JÁ TEVE OU TEM CONTATO COM PROSTITUTAS OU GAROTOS DE PROGRAMA? Sim [ ] Não [ ] Não sei [ ]

43 - SEU PARCEIRO(A) SEXUAL USA OU USOU DROGAS?  
Sim [ ] Não [ ] Não sei [ ]

44 - FAZ USO DE ÁLCOOL? Sim [ ] Não [ ]

QUANTAS VEZES POR SEMANA? \_\_\_\_\_

QUAL O TIPO DE BEBIDA PREFERIDA? \_\_\_\_\_

QUANTIDADE DIÁRIA OU SEMANAL: \_\_\_\_\_

HÁ QUANTO TEMPO BEBE? \_\_\_\_\_

SE NÃO BEBE ATUALMENTE JÁ BEBEU NO PASSADO? Sim [ ] Não [ ]

QUANTO TEMPO? \_\_\_\_\_ QUANTIDADE DIÁRIA: \_\_\_\_\_

45 - JÁ TEVE ALGUMA CIRURGIA NO PASSADO? Sim [ ] Não [ ] Não sei [ ]

QUANTASVEZES? \_\_\_\_\_

QUANDO?

MENOS DE 6 MESES

DE 6 MESES A 1 ANO

ENTRE 1 A 5 ANOS

MAIS DE 5 ANOS

46 - ÚLTIMA VEZ QUE FEZ TRATAMENTO DENTÁRIO?

MENOS DE 6 MESES [ ]

DE 6 MESES A 1 ANO [ ]

ENTRE 1 E 5 ANOS [ ]

MAIS DE 5 ANOS [ ]

NUNCA FEZ TRATAMENTO [ ]

47-JÁ FOI SUBMETIDO À DIÁLISE: Sim [ ] Não [ ] Não sei [ ]

QUANDO (ANO)? \_\_\_\_\_

48-JÁ FEZ ALGUM TRATAMENTO ANTERIOR PARA HEPATITE?

Sim [ ] Não [ ] Não sei [ ]

QUANDO? \_\_\_\_\_

SABE INFORMAR QUAL A MEDICAÇÃO? Sim [ ] Não [ ] Não sei [ ]

49 - USA PRESERVATIVO (CAMISINHA) QUANDO FAZ SEXO?

SEMPRE [ ]

QUASE SEMPRE [ ]

RARAMENTE [ ]

NUNCA [ ]

50 - EM CASA DIVIDE LÂMINA DE BARBEAR OU ESCOVA DENTAL COM  
ALGUÉM? Sim [ ] Não [ ] Não sei [ ]

51 - TRABALHOU OU TRABALHA EM ALGUM SERVIÇO DE SAÚDE?

Sim [ ] Não [ ] Não sei [ ]

#### **AVALIAÇÃO CLÍNICA INICIAL**

MÊS 3 [ ]

MÊS 6 [ ]

MÊS 9 [ ]

MÊS 12 [ ]

1- DATA: \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

2 - NOME DO PACIENTE: \_\_\_\_\_

3 - APRESENTA ALGUMA QUEIXA ATUALMENTE? \_\_\_\_\_

QUAL? \_\_\_\_\_

4 - SOFRE DE ALGUMA DAS DOENÇAS ABAIXO?

TALASSEMIA

ANEMIA FALCIFORME

OUTRAS HEMOGLOBINOPATIAS

HEMOFILIA

LEUCEMIA

PARAPRESIA

MIELOPATIA

RETENÇÃO URINÁRIA



RETENÇÃO FECAL

ERUPÇÕES CUTÂNEAS

5 - VOCÊ SE QUEIXA DE:

FEBRE

FADIGA

MAL-ESTAR GERAL

ANOREXIA

NÁUSEAS

VÔMITOS

ARTRALGIA

DOR ABDOMINAL

DIARREIA

PERDA DE PESO

6 - USA CHÁS CASEIROS? Sim [ ] Não [ ]

QUAIS? \_\_\_\_\_

7 - RITMO INTESTINAL:

NORMAL

OBSTIPADO

DIARREIA FREQUENTE

8 - COR DA URINA: \_\_\_\_\_

9 - ENCONTRA-SE EM TRATAMENTO PARA HEPATITE C? Sim [ ] Não [ ]

INÍCIO: \_\_\_\_\_

DROGA: \_\_\_\_\_

**EXAME FÍSICO PERIÓDICO:**

10 - ESTADO GERAL:

RUIM

REGULAR

BOM

11 - TEMPERATURA AXILAR: \_\_\_\_\_

12 - PESO: \_\_\_\_\_

13 - ALTURA: \_\_\_\_\_

14 - CIRCUNFERÊNCIA ABDOMINAL: \_\_\_\_\_

15 - IMC: \_\_\_\_\_

16 - MUCOSAS: \_\_\_\_\_

17 - ICTERÍCIA:

CONJUNTIVAS: \_\_\_\_\_

ESCLERAS: \_\_\_\_\_

PELE: \_\_\_\_\_

18 - FIGADO:

TAMANHO: \_\_\_\_\_

CONSISTÊNCIA: \_\_\_\_\_

SUPERFÍCIE: \_\_\_\_\_

19 - BAÇO: \_\_\_\_\_

20 - ASCITE: \_\_\_\_\_

21 - RASH CUTÂNEO: \_\_\_\_\_

22 - PRURIDO: \_\_\_\_\_

23 - LINFOADENOMEGALIA: \_\_\_\_\_

24 - MASSA PALPÁVEL: \_\_\_\_\_

25 - SPIDERS: \_\_\_\_\_

25 - ERITREMA PALMAR: \_\_\_\_\_

26 - GINECOMASTIA: \_\_\_\_\_

27 - PELOS CUTÂNEOS RAREFEITOS OU AUSENTES: \_\_\_\_\_

28 - ACNE: \_\_\_\_\_

29 - HIRTISSIMO: \_\_\_\_\_

30 - FLAPPING: \_\_\_\_\_

31 - EDEMA DE MMII: \_\_\_\_\_

32 - SINAIS PERIFÉRICOS DE NEUROPATIA: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

33 - OUTROS ACHADOS IMPORTANTES: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**AVALIAÇÃO LABORATORIAL:**

DADOS PARA PRIMEIRA AVALIAÇÃO:

ANTI HCV: \_\_\_\_\_

CARGA VIRAL DO VHC: \_\_\_\_\_

GENOTIPAGEM VHC: \_\_\_\_\_

HTLV I/II (ELISA): \_\_\_\_\_

HTLV-1(CONFIRMATÓRIO): \_\_\_\_\_

CARGA VIRAL HTLV: \_\_\_\_\_

DADOS PARA CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO:

AgHBS: \_\_\_\_\_

ANTI HBc (IgG): \_\_\_\_\_

ANTI HBS: \_\_\_\_\_

HIV I/II: \_\_\_\_\_

OUTROS DADOS LABORATORIAIS PARA ACOMPANHAMENTO:

TABELA EM ANEXO (EXAMES REALIZADOS EM 0, 3 MESES, 6 MESES, 9 MESES E 12 MESES)

**BIOPSIA HEPÁTICA:**

DATA DA REALIZAÇÃO (ÚLTIMA BIOPSIA): \_\_\_\_\_

SERVIÇO DE ANATOMOPATOLOGIA: \_\_\_\_\_

NÚMERO DO PROTOCOLO/REGISTRO: \_\_\_\_\_

TEM BIOPSIA ANTERIOR? Sim [ ] Não [ ]

1 FIBROSE

2 ATIVIDADE INFLAMATÓRIA: \_\_\_\_\_

3 ESTEATOSE: \_\_\_\_\_

4 FERRO: \_\_\_\_\_

5 OUTROS ACHADOS: \_\_\_\_\_

LAUDO (DADOS PRINCIPAIS E CONCLUSÃO)

\_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

METAVIR: \_\_\_\_\_

**DADOS SOBRE TRATAMENTO:**

INDICADO TRATAMENTO?

SIM

NÃO

AINDA EM AVALIAÇÃO

INÍCIO DO TRATAMENTO: \_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

ESQUEMA MEDICAMENTOSO UTILIZADO: \_\_\_\_\_

DOSE DO INTERFERON: \_\_\_\_\_

DOSE DA RIBAVIRINA: \_\_\_\_\_

ALTERAÇÃO DA DOSE: \_\_\_\_\_

---

---

---

---

CARGA VIRAL (TRATAMENTO) SEMANA 4 \_\_\_\_\_

CARGA VIRAL (TRATAMENTO) SEMANA 12 \_\_\_\_\_

CARGA VIRAL (TRATAMENTO) SEMANA 24: \_\_\_\_\_

FINAL DO TRATAMENTO: \_\_\_\_\_

**ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética**



**COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – CEP/MCO/UFBA**  
**MATERNIDADE CLIMÉRIO DE OLIVEIRA**  
**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**  
**IORG0003460. Assurance FWA00002471, October 26, 2010**  
**IRB00004123, October 5, 2007 - October 4, 2010**

Rua Augusto Viana, s/nº, Canela – Hospital Universitário Professor Edgard Santos, 1.º andar.  
 Cep: 40.110-160 – Salvador-Bahia telefax.: (71) 3283-8043 e-mail: cepmco@ufba.br homepage: www.cepemco.ufba.br

## PARECER/RESOLUÇÃO N.º 056/2009

**Registro CEP. 055/09** (Este nº deve ser citado nas correspondências referentes a este projeto)

**Título do Projeto.** “Impacto da Co-infecção HTLV-1 (Human T Lymphotropic vírus type) na evolução da hepatite crônica pelo vírus da hepatite C (VHC)”.

**Patrocínio/Financiamento.** FAPESB – Fundo de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia. Orçamento Compatível.

**Pesquisador Responsável.** Professor, Doutor **Raymundo Paraná Ferreira Filho**.  
**Pesquisadores Associados:** **Marcelo Costa Silva**, Mestrando do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia, UFBA. Doutora **Maria Isabel Schinoni**, “Currícula Vitae” apensos.

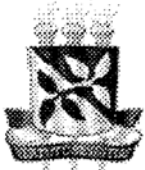
**Instituição.** Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgar Santos, Serviço de Gastro-Hepatologia, Universidade Federal da Bahia, CHUPES/SGH/UFBA.

**Área do Conhecimento.** 4.00, Medicina; 4.01, Ciências da Saúde; Nível P; Grupo III.

**Objetivo. Geral** — avaliar o perfil bioquímico, clínico, epidemiológico, histológico, imunológico e virológico de pacientes co-infectados com o vírus da hepatite C (VHC) e do vírus linfotrófico da célula humana do tipo (HTLV-1), versus grupos controles constituídos por pacientes infectados somente pelo VHC; avaliar a influência da infecção pelo HTLV-1 no curso clínico e na histopatologia de pacientes co-infectados pelo HTLV-1 e vírus C. **Específicos** — estudar quantitativamente o infiltrado inflamatório e fibrose hepática no tecido hepático de pacientes co-infectados com HTLV-1/VHC, comparados com monoinfectados pelo VHC; analisar as variáveis bioquímicas de pacientes co-infectados com HTLV-1/VHC, versus pacientes com infecção única pelo vírus hepatotróficos; avaliar a carga viral e genótipo nos pacientes co-infectados versus monoinfectados e analisar *in situ* a expressão de citocinas em pacientes co-infectados com HTLV-1 e HCV comparado com a infecção única por vírus hepatotróficos.

**Resumo.** Trata-se de Estudo prospectivo, longitudinal, para estudar as repercussões clínicas e histológicas em 80 (oitenta) pacientes de ambos os sexos, com idade superior a 18 (dezoito) anos, oriundos da Cidade de Salvador (local de alta endemicidade da

Re



**COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – CEP/MCO/UFBA**  
**MATERNIDADE CLIMÉRIO DE OLIVEIRA**  
**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**  
**IORG0003460. Assurance FWA00002471, October 26, 2010**  
**IRB00004123, October 5, 2007 - October 4, 2010**


Rua Augusto Viana, s/nº, Canela – Hospital Universitário Professor Edgard Santos, 1º andar.  
 Cep: 40.110-160 – Salvador-Bahia    telefax.: (71) 3283-8043    e-mail: cepmco@ufba.br    homepage: www.cepemco.ufba.br

infecção por HTLV-1) acompanhados no C-HUPES e na Fundação Bahiana de Medicina (?), divididos em dois grupos: **Casos** — 40 (quarenta) pacientes co-infectados por HTLV-1 e HCV e **Controles** — 40 (quarenta) pacientes soropositivos para VHC (isoladamente). Serão excluídos aqueles com HTLV-1 ou HCV co-infectados por vírus da hepatite B ou por HIV. Os pacientes identificados nos bancos de dados dos ambulatórios de referência, e posteriormente selecionados, realizarão, inicialmente, exames de sangue que se repetirão a cada 3 (três) meses, com inclusão do genótipo viral na visita basal, além de proposta para biópsia hepática nos casos em que se possa esclarecer o prognóstico da doença ou definir tratamento. Será feita avaliação epidemiológica a partir de questionário apenso ao projeto para colheita de dados demográficos com base nas variáveis obtidas. Para a análise dos dados serão utilizados: o SPSS (Statistical Package for Social Science); o teste exato de Fischer, teste de *Student* e teste *Krusal-Wallis*.

**Comentários.** A Pesquisa é factível e pode trazer benefícios à população estudada, inclusive novas perspectivas de tratamento da doença aos portadores de HTLV-1 e VHC, baseado em estudo que identificou o aceleração da VHC e progressão para fibrose por infecção do HTLV-1. **Cronograma** defasado. **“Termo de Consentimento Livre e Pré-Esclarecido”** bem explicativo e dentro dos padrões normatizadores para pesquisa envolvendo seres humanos. Entretanto, solicita-se esclarecimento quanto aos pacientes provenientes da Fundação Bahiana de Medicina: 1) estes pacientes serão encaminhados ao C-HUPES para participação nesta Instituição, inclusive realização dos exames? e 2) a pesquisa será realizada simultaneamente nos dois locais? Caso a resposta seja a última, fica a cargo daquela Instituição autorizar ou não tal processamento em seu recinto e havendo parceria deve o Pesquisador Responsável anexar acordo firmado entre as partes. Na **“Folha de Rosto”** o projeto foi caracterizado como “novos procedimentos”, “Grupo I”, mas solicita-se adequação para “Grupo IIP”, e, ainda na mesma, consta a FAPESB como patrocinadora, porém, na página 5 do projeto, está citado o CNPq. **Projeto aprovável com correções.**

Salvador, 22 de Julho de 2009

*APROVA DO COMITÊ DE ÉTICA*

  
 Professor, Doutor Antônio dos Santos Barata  
 Coordenador – CEP/MCO/UFBA

**Observações importantes.** Toda a documentação anexa ao Protocolo proposto e rubricada pelo (a) Pesquisador (a), arquivada neste CEP, e também a outra devolvida com a rubrica da Secretária deste (a) ao (à) mesmo (a), faz parte intrínseca deste Parecer/Resolução e nas “Recomendações Adicionais” apenas, **bem como a impostergável entrega de relatórios parciais e final como consta nesta liberação**, (Modelo de Redação para Relatório de Pesquisa, anexo).