

Prevalência e impacto da infecção
pelo GBV-C entre pacientes com
HIV/AIDS e co-infectados HIV/HCV.

Graziela de Almeida Lanzara

Nível
mestrado
Ano
2007

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

GRAZIELA DE ALMEIDA LANZARA

**PREVALÊNCIA E IMPACTO DA INFECÇÃO PELO
GBV-C ENTRE PACIENTES COM HIV/AIDS E
CO-INFECTADOS HIV/HCV.**

Tese apresentada à Universidade Federal de São
Paulo – Escola Paulista de Medicina para
obtenção do título de Mestre em Ciências

Orientador: Prof. Dr. Celso Francisco Hernandes Granato

Co-orientador: Prof. Dra. Maria Lúcia Cardoso Gomes Ferraz

São Paulo
2007

LANZARA, Graziela de Almeida

Prevalência e impacto da infecção pelo GBV-C entre pacientes com HIV/AIDS e co-infectados HIV/HCV. / Graziela de Almeida Lanzara. 113p.

Tese (Mestrado) – Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Infectologia. São Paulo, 2007.

Área de Concentração: Infectologia.

Orientador: Prof. Dr. Celso Francisco H. Granato

Co-orientadora: Profa. Dra. Maria Lúcia C. Gomes Ferraz

1. Vírus GB-C 2. Interação GBV-C e HIV 3. Co-infecção HIV-HCV 4. Tripla infecção HIV/HCV/GBV-C

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO
ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA
DISCIPLINA DE INFECTOLOGIA

Chefe do Departamento: Profa. Dra. Emília Inoue Sato.

Chefe da Disciplina: Prof. Dr. Sérgio Barsanti Wey.

Coordenador do Curso de Pós-Graduação: Prof. Dr. Ricardo Sobie Diaz.

Este trabalho foi realizado com recursos da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) – Projeto 05/57611-5.

DEDICATÓRIA

Àqueles que são a base: **minha Família;**

Àqueles que iluminam o caminho: **Celso e Lúcia;**

Àquele que é o companheiro na jornada: **Maurício.**

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Celso. O que dizer? Um verdadeiro tutor, mestre em seu sentido mais amplo. Não só pelo sólido conhecimento técnico-científico e ensinamentos concedidos. Mas por estar sempre ao meu lado, nos momentos de crise ou frente a novos desafios, apontando os caminhos, guiando, incentivando, apoiando. Com respeito e paciência verdadeiramente ilimitados! Mestre, muito obrigada!

À “chefona”, Professora Lúcia. Por seu brilhantismo clínico e científico, inteligência e talento notáveis, que jamais suplantaram sua simpatia, bom-humor e disponibilidade. Muito obrigada pelas conversas, conselhos, oportunidades oferecidas, apoio, paciência e incentivo. Mas sobretudo, obrigada por ser meu modelo de mulher e profissional.

Ao meu marido Mauricio, por estar sempre ao meu lado, companheiro, incentivando e apoiando, compartilhando meus sonhos, me encorajando nos momentos de dúvida, participando da minha luta, respeitando meus ideais. Obrigada por perdoar os (vários) momentos de “ausência” e irritação. Seu amor e paciência são infinitos! E obrigada por me inspirar e ter tornado minha vida tão rica, desde o primeiro dia em que nos conhecemos!

Aos meus pais, Thomaz e Heloísa, e minha irmã Fabíola, por seu amor incondicional e serem sempre meu porto seguro. Por terem me dado toda base de educação, princípios, valores e incentivos para eu chegar até aqui. E acima de tudo, por terem sempre acreditado em mim.

Aos meus sogros, Leila e Léo, e minhas cunhadas, Marina e Mirela, por terem me recebido como uma filha e irmã desde o primeiro momento e pelo carinho, conselhos e apoio recebidos. Sempre.

Aos demais familiares Almeida, Lanzara, Arroyo e Torselli: pelo carinho e encorajamento. Com certeza absoluta fez, e faz, toda diferença.

À família Gastro-Hepatite: Ana Cristina, Betinho, Carla, Christini, Cristina Rocha, Dauana, Edu, Elze, Fábio Pace, Iandra, Ivonete, Janaína, Lara, Leandro, Leonardo, Patrícia Fucuta, Patrícia Marinho, Renata Moutinho, Renata Perez,

Rosilene, Sandrinha, Valéria, Virgínia e Vitória. Pelo carinho com que me receberam, pela paciência com que me ensinaram e pela firme amizade que se formou. O convívio com profissionais tão competentes e pessoas tão especiais, para mim foi um privilégio e alegria diários.

Aos funcionários (e amigos) da Gastro: Denize, Gorete, Érika, Iolanda, Valdir, Renato, Rosa e Marcelo. Pela valiosa ajuda na atribulada lida diária com os pacientes, pela simpatia e acolhimento.

Ao grupo de Hepatites do Laboratório de Virologia: Aline, Giovana e Viviane. Por terem realizado todos os experimentos relacionados ao vírus GB-C, imprescindíveis para este trabalho e pelo compartilhamento de informações e experiências, além das dificuldades e alegrias desta pesquisa. À Giovana, um agradecimento especial pela coleta das amostras.

Aos demais colegas do Laboratório de Virologia: Bianca, Daniel, Elaina (e seu pequeno Davi), Emerson e aos recém-chegados Ary, Janete e Sandra Gatura. Pelas riquíssimas discussões semanais e troca de experiências.

Agradeço especialmente à Dra. Nancy Bellei, também do Laboratório de Virologia. Por seus extensos conhecimentos de clínica médica e infectologia, que contribuíram imensamente para minha formação desde a Residência Médica. E mais que isso, agradeço pela disponibilidade, amizade, confiança e todos os muitos conselhos sensatos dados.

Agradeço aos amigos, que foram colegas de Residência Médica na DIPA: Fábio Nogui, Flávio e Gustavo; Carla, Márcia e Michelle; Claudinha, Guilherme e Tita; Janaína, João e Maria Daniela, pela enorme amizade. Aprendi muito com cada um, dividi angústias e alegrias, passei momentos inesquecíveis. E, entre os ex-Residentes da DIPA, meu agradecimento mais que especial vai para os grandes companheiros Vinicius e Fernando. Amigos de todas as horas, companheiros em todos os desafios. São amparo nos momentos de tristeza e sabem dividir as conquistas e alegrias. Meu muito, muito, muito obrigada!

Aos atuais residentes da DIPA: Michelle, Michel e Paula; Ana Paula André, Fernanda e Régis. Nas atividades no Ambulatório Geral da DIPA, vocês me dão a valiosa oportunidade de aprender com vocês, de crescer como

profissional e pessoa. Jamais esquecerei a paciência e o respeito que ganho de vocês e só espero poder merecê-los e retribuir à altura. Este agradecimento se estende aos colegas Janaína, João e Maria Daniela, pelo ano de 2006, que passamos juntos no Ambulatório.

Agradeço aos docentes, médicos, enfermeiras e pesquisadores da DIPA, pela oportunidade ímpar de aprender com os melhores: Dr. Jair, Dr. Longo, Dr. Tiriba, Dr. Manoel, Dr. Aduato, Dr. Pignatari, Dr. David, Shepa, Dra. Toninha, Dr. Arnaldo, Carlinhos, Ricardo Diaz, Esper, Dr. Gilberto, Dr. Luis Fernando, Mário Janini, Otelo, Adriana, Paola, Moacyr, Alexandre Marra, Guilherme Furtado, Ana Paula Coutinho, Dayana, Daniela Bicudo, Edwal, Jorge Senise, Lucy Vasconcelos, Ricardo Palacios, Erika Ferrari e tantos outros. Agradeço especialmente ao Edu Bala pelas importantes oportunidades científicas oferecidas; ao Dr. Reinaldo Salomão por todo apoio e incentivo no trabalho com a Liga e nos novos desafios acadêmicos que surgiram e à querida Luci Corrêa, grande professora e amiga, também modelo de mulher e profissional, pelos preciosos conselhos, ajuda sempre pronta, paciência, amizade e ensinamentos (em Infectologia e sobre a vida). Sua contribuição para minha formação foi, sem dúvida, inestimável!

Não poderia deixar de agradecer aos Professores da Graduação que me inspiraram a seguir Infectologia: Profa. Maria Patelli Juliani, Prof. Rogério de Jesus Pedro e especialmente à Profa. Marlirani Rocha, pelos mais elevados valores éticos e de excelência, além do enorme comprometimento com nossa formação e todo apoio recebido durante a Monitoria e provas da Residência.

Agradeço à equipe de Enfermagem da Enfermaria da DIPA: Daniela, Susy, Gabriela, Cido, Lucimar e Suzzy Motta, ao escriturário Moisés e à todos os técnicos e auxiliares pelos ensinamentos e intensa troca de experiências durante a Residência. Agradeço especialmente ao Paulinho, pela solicitude e gentileza com que nos ajudou com os pacientes de biópsia deste estudo.

Agradeço a todos os funcionários e amigos pós-graduandos dos outros grupos da DIPA: LEMI (vocês são demais!), LEMC, CCIH, IDIPA, Secretaria da DIPA, Laboratórios de Imuno I e II, NUPAIG, Retrovirologia e Grupo de

Racionalização de Antimicrobianos pela convivência mais que agradável. Em especial gostaria de agradecer aos secretários André, Lillian e Charlys pela ajuda solícita com a burocracia da Pós-Graduação.

Agradeço muito toda equipe médica do CCDI, que enfrenta as dificuldades do dia-a-dia do acompanhamento dos pacientes deste estudo e, sem os quais, jamais seria possível realizar este trabalho: Paulo Abrão, Simone, Gisele, Fábio Nogui e Érika Ferrari. Um agradecimento especial à equipe de enfermagem: Marli, “Rose” (Rosimeire), Milda e Laurita, pelo auxílio com a coleta de algumas amostras e meu agradecimento também para as assistentes sociais Lenita e Silvana e para os secretários do CCDI, Cristiane e Danilo, pela amizade e apoio recebidos.

Aos amigos Fábio Nogui e Erika Ferrari, pelos desabafos mútuos, confiança, estímulo, solidariedade, amizade e apoio em todos os momentos. Meu muito obrigada!

Ao amigo Cláuber, médico exemplar, por todas as discussões e principalmente pelas oportunidades profissionais oferecidas, que me enriqueceram de forma imensurável. Obrigada pela confiança em mim e no meu trabalho!

Aos amigos Ricardo Madureira & Daniella, pela amizade à toda prova, por terem acompanhado minha luta e pela paciência nos momentos de irritação...

Agradeço aos amigos Fernando Cofiel, Camila & Edu, Flit & Jé (& Cia), Felipe Biagi, residentes CM da UNIFESP 2002-2005 e Colegas de Turma MED27 pelos momentos de alegria e descontração, além da amizade, que faz TODA diferença.

Aos amigos do Grupo dos Médicos do Atendimento do Fleury, sem dúvida o grupo mais extraordinário com que já trabalhei! Pela acolhida quando cheguei, pela paciência com que me ensinaram, pela solidariedade com que sempre me ajudam.

E finalmente, agradeço aos alunos da Liga Acadêmica de Doenças Infecciosas e Parasitárias, que muitíssimo me ensinaram e me deram oportunidades de crescimento ímpares.

SUMÁRIO

DEDICATÓRIA	iv
AGRADECIMENTOS.....	v
LISTAS	x
RESUMO	xvi
ABSTRACT	xvii
1. INTRODUÇÃO.....	1
2. OBJETIVOS	17
3. MATERIAIS E MÉTODOS	18
4. RESULTADOS.....	26
5. DISCUSSÃO.....	57
6. CONCLUSÕES.....	71
7. ANEXOS	73
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	94

LISTA DE TABELAS

I.a. Perfil geral da amostra quanto ao gênero, infecção pelo HCV, forma de exposição ao HIV e antecedente de doença definidora de aids	27
I.b. Perfil geral da amostra quanto à idade e ao tempo de diagnóstico de infecção pelo HIV	27
II.a. Perfil geral da amostra quanto ao Tratamento Anti-Retroviral (TARV), frequência de uso dos anti-retrovirais	28
II.b. Perfil geral da amostra quanto ao Tratamento Anti-Retroviral (TARV), tempo de uso, intervalo entre o diagnóstico de infecção pelo HIV e introdução da terapia e tempo de uso do esquema atual.....	28
III. Perfil geral da amostra quanto ao nadir da contagem de linfócitos auxiliares T CD4+	29
IV. Perfil geral da amostra quanto ao zênite da carga viral do HIV	30
V.a. Perfil geral da amostra quanto à contagem de linfócitos T CD4+ e carga viral do HIV no momento da inclusão no estudo	30
V.b. Perfil geral da amostra quanto à distribuição da carga viral do HIV no momento da inclusão.....	31
VI. Perfil geral da amostra quanto aos exames laboratoriais colhidos no momento da inclusão – transaminases (ALT e AST) e gama GT	32
VII.a. Perfil dos voluntários co-infectados HIV/HCV quanto às características demográficas, antecedentes clínicos e genotipagem do HCV	34

VII.b. Perfil dos voluntários co-infectados HIV/HCV quanto à idade, tempo de diagnóstico da infecção pelo HIV, tratamento anti-retroviral, status imunológico e virológico e exames laboratoriais.....	35
VIII. Perfil dos voluntários co-Infectados HIV/HCV submetidos à biópsia hepática quanto à histologia hepática	37
IX. Perfil da prescrição do tratamento anti-retroviral dos voluntários co-infectados HIV/HCV	37
X. Comparação entre pacientes infectados somente pelo HIV e co-infectados HIV/HCV quanto às variáveis estudadas	39
XI. Perfil geral da amostra quanto aos marcadores para o GBV-C.....	40
XII. Comparação entre infectados pelo HIV e co-infectados HIV/HCV quanto aos marcadores de infecção pelo GBV-C.....	41
XIII.a. Perfil do Grupo HIV, pacientes infectados somente pelo HIV, negativos para HCV e GBV-C: dados demográficos, clínicos e de tratamento.....	42
XIII.b. Perfil da prescrição de anti-retrovirais do Grupo HIV – voluntários negativos para HCV e GBV-C.....	42
XIII.c. Perfil do Grupo HIV – voluntários negativos para HCV e GBV-C – quanto à idade, tempo de diagnóstico, tratamento anti-retroviral, status imunológico, virológico e bioquímico hepático	43
XIV.a. Perfil do Grupo HIV/G – voluntário negativos para HCV e positivos para GBV-C – quanto às variáveis demográficas e clínicas	44
XIV.b. Perfil Prescrição de Anti-Retrovirais do Grupo HIV/G – voluntário negativos para o HCV e positivos para o GBV-C.....	44

XIV.c. Perfil do Grupo HIV/G, voluntários negativos para HCV e positivos para o GBV-C, quanto à idade, tempo de diagnóstico, tratamento anti-retroviral, status virológico, imunológico e bioquímico hepático	45
XV.a. Perfil do Grupo HIV/C, pacientes co-infectados HIV/HCV negativos para o GBV-C, quanto aos dados demográficos e clínicos	46
XV.b. Perfil da prescrição de anti-retrovirais do Grupo HIV/C – voluntários positivos para o HCV e negativos para o GBV-C.....	46
XV.c. Perfil do Grupo HIV/C – voluntários co-infectados HIV/HCV negativos para o GBV-C – quanto à idade, tratamento da infecção pelo HIV, status imunológico, virológico e bioquímico hepático	47
XVI.a. Perfil do Grupo HIV/C – pacientes co-infectados HIV-HCV negativos para GBV-C – quanto à pesquisa do vírus da hepatite C	48
XVI.b. Perfil Grupo HIV/C, pacientes co-infectados HIV-HCV negativos para GBV-C , quanto à genotipagem do HCV e histopatologia hepática	48
XVII.a. Perfil do Grupo HIV/C/G – voluntários triplamente infectados HIV/HCV/GBV-C – quanto aos dados demográficos e clínicos	49
XVII.b. Perfil da prescrição de anti-retrovirais do Grupo HIV/C/G – pacientes com infecção concomitante pelo HIV, HCV e GBV-C.....	49
XVII.c. Perfil do Grupo HIV/C/G – voluntários com marcadores positivos para o HIV, o HCV e o GBV-C – quanto à idade, tratamento anti-retroviral e resultados laboratoriais	50
XVIII.a. Perfil do Grupo HIV/C/G – pacientes co-infectados HIV-HCV positivos para o GBV-C – quanto à pesquisa do HCV.....	51

XVIII.b. Perfil Grupo HIV/C/G, pacientes co-infectados HIV-HCV positivos para o GBV-C, quanto à genotipagem do HCV e histopatologia hepática.....	51
XIX. Comparação entre infectados pelo HIV com e sem positividade para marcadores de infecção pelo GBV-C.....	53
XX. Comparação entre co-infectados HIV/HCV com e sem marcadores para o GBV-C	54
XXI. Comparação entre pacientes HIV-positivos e co-infectados HIV/HCV quanto a infecção pregressa ou atual pelo GBV-C.....	56

LISTA DE FIGURAS

I. Distribuição das Idades e Curva Normal.....	78
II. Tempo de Infecção pelo HIV e Curva Normal.....	78
III. Tempo Total de Uso de TARV e Curva Normal.....	79
IV. Tempo entre Diagnóstico de HIV/aids e Início TARV.....	79
V. Tempo de Duração da TARV em Uso na Inclusão.....	80
VI. Distribuição Valores Nadir CD4 e Curva Normal.....	80
VII. Distribuição Valores Zênite Carga Viral HIV.....	81
VIII. Distribuição das Contagens de CD4 e Curva Normal.....	81
IX. Distribuição dos Valores de Carga Viral do HIV.....	82
X. Distribuição dos Valores de Carga Viral do HIV em log10.....	82
XI. Distribuição dos Valores ALT.....	83
XII. Distribuição dos Valores AST.....	83
XIII. Distribuição dos Valores GGT.....	84
XIV. HCV RNA de Pacientes Co-Infetados HIV/HCV.....	84
XV. Genotipagem HCV Pacientes Co-Infetados HIV/HCV.....	95
XVI. Histopatologia Hepática - Estadiamento.....	85
XVII. Histopatologia Hepática – Atividade Periportal.....	86
XVIII. Comparação HIV com HIV/HCV – Exposição Parenteral.....	86
XIX. Comparação HIV com HIV/HCV – ALT.....	87
XX. Comparação HIV com HIV/HCV – AST.....	87
XXI. Comparação HIV com HIV/HCV – GGT.....	88

XXII. Prevalência de Anti-E2.....	88
XXIII. Prevalência Global de Viremia pelo GBV-C	89
XXIV. Comparação HIV com HIV/HCV – Viremia pelo GBV-C.....	89
XXV. Comparação do Grupo HIV com o Grupo HIV/G – AST	90
XXVI. Comparação Grupo HIV/C versus HIV/C/G – AST	90
XXVII. Comparação Grupo HIV/C versus HIV/C/G – ALT	91
XXVIII. Grupo HIV/G versus HIV/C/G – exposição ao HIV	91
XXIX. Grupo HIV/G versus HIV/C/G – AST	92
XXX. Grupo HIV/G versus HIV/C/G – ALT.....	92
XXXI. Grupo HIV/G versus HIV/C/G – GGT.....	93

Lista de Abreviaturas e Símbolos

3TC	lamivudina
ABC	abacavir
aids	síndrome da imunodeficiência adquirida
ALT	alanina aminotransferase
AST	aspartato aminotransferase
AZT	zidovudina
d4T	estavudina
ddi	didanosina
ELISA	ensaio imunoenzimático
EFZ	efavirenz
GBV-C	vírus GB-C (ou vírus da hepatite G)
GGT	gama glutamiltransferase
HCV	vírus da hepatite C
HGV	vírus da hepatite G (ou vírus GB-C)
HIV	vírus da imunodeficiência humana
IL	interleucina
IP	inibidor da protease
ITRN	inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleosídeo
ITRNN	inibidor da transcriptase reversa não análogo de nucleosídeo
MIP	Proteína Inflamatória de Macrófagos
NVP	nevirapina
PCR	reação em cadeia de polimerase
RANTES	Regulated upon Activation, Normal T-cell Expressed and Secreted
RNA	ácido ribonucleico
RT-PCR	reação em cadeia de polimerase em tempo real
SBP	Sociedade Brasileira de Patologia
TARV	terapia anti-retroviral
TCLE	termo de consentimento livre e esclarecido
TDF	tenofovir

Anexos

1. ANEXO I (Termo de Consentimento Livre e Esclarecido)	73
2. ANEXO II (Questionário CAGE).....	75
3. ANEXO III (Instrumento de Coleta de Dados).....	76
4. ANEXO IV (Classificações Histopatológicas da Biópsia Hepática)	77
5. ANEXO V (Figuras).....	78

RESUMO

Introdução: Há quase dez anos surgiram os primeiros relatos que o GBV-C, um novo vírus RNA apatogênico, exerceria influência sobre a infecção pelo HIV, protelando a progressão para aids^{55, 56, 17, 19, 20, 59-63}. Entretanto, muitos estudos não chegaram a estes resultados^{57, 64-66}. Maior ainda é a controvérsia na relação entre o HIV, o HCV e GBV-C, quando em tripla infecção^{60, 66, 137, 139-141, 144}.

Objetivo: Estimar a prevalência de marcadores de infecção pelo GBV-C entre pacientes com infecção pelo HIV e com co-infecção HIV/HCV e comparar os grupos, procurando identificar impacto da infecção pelo vírus G.

Métodos: Estudo observacional, transversal, com inclusão prospectiva de voluntários, que passaram por entrevista, exame físico e coleta de sangue para determinação de carga viral do HIV, contagem CD4, ALT, AST, GGT, HCV RNA quantitativo, genotipagem HCV, anti-E2 e GBV-C RNA. A partir dos resultados dos marcadores para GBV-C, foram alocados em grupos e comparados.

Resultados: Foram incluídos 60 voluntários, 30 infectados somente pelo HIV e 30 co-infectados HIV/HCV. A prevalência de infecção pelo GBV-C entre pacientes HIV-positivos (20%) tendeu a ser menor que a descrita na literatura, porém a prevalência de tripla infecção HIV/HCV/GBV-C (27%) é semelhante à relatada. A presença de marcadores para o GBV-C se associou a maior exposição parenteral e ao aumento da AST, isolado em pacientes HIV-positivos e em conjunto com elevação da ALT em pacientes co-infectados HIV/HCV. Exceto pelos achados já descritos, não identificamos impacto do GBV-C sobre a evolução de pacientes infectados pelo HIV e co-infectados HIV-HCV.

Conclusões: O GBV-C pode estar sendo transmitido preferencialmente pela via parenteral em nosso meio. Os maiores níveis de AST observados em associação com GBV-C talvez sejam resultantes da infecção de outros tipos celulares por este vírus. Os maiores níveis de ALT e AST relacionados com a infecção pelo GBV-C em co-infectados HIV/HCV talvez seja tradução da infecção simultânea dos hepatócitos por estes três vírus. O número reduzido de voluntários em cada grupo certamente prejudicou a análise estatística.

ABSTRACT

Introduction: It has been almost ten years since the first studies suggesting that a new RNA apathogenic virus called GBV-C could delay the progression of HIV infection into aids^{55, 56, 17, 19, 20, 59-63}. However, many studies couldn't find this relationship^{57, 64-66}. And the controversy around the simultaneous infection by HIV, HCV e GBV-C is even greater^{60, 66, 137, 139-141, 144}.

Objectives: To estimate the prevalence of GBV-C markers among patients infected with HIV and co-infected with HIV and HCV and to compare the groups, searching for differences related with GBV-C infection.

Methods: Observational and prospective study. Volunteers were interviewed, had a physical examination and blood samples tested for HIV viral load, CD4 count, ALT, AST, GGT, quantitative HCV RNA, HCV genotyping, anti-E2 and qualitative GBV-C RNA. Accordingly with the results, the volunteers were divided into groups and compared.

Results: 60 volunteers were included, 30 infected only by HIV and 30 co-infected with HIV/HCV. The prevalence of GBV-C markers among HIV-positive volunteers (20%) occurred in a small frequency compared to results of previous studies, though the prevalence of triple infection HIV/HCV/GBV-C (27%) was similar to what is found in the literature. The presence of GBV-C was related with more frequent parenteral exposure, higher levels of AST in patients infected only with HIV and higher levels of AST associated with higher levels of ALT in co-infected HIV/HCV patients.

Conclusions: In our setting, GBV-C preferential route of transmission may be parenteral. The higher levels of AST observed when GBV-C markers are present, may reflect the infection of other cell types by this virus. The higher levels of ALT and AST related with GBV-C in co-infected patients may reflect the simultaneous infection of hepatocytes by these three viruses. The reduced number of volunteers may have foreclosed the statistical analysis.

INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

Em 1967, Deinhardt e colaboradores, durante pesquisa procurando isolar o vírus da hepatite A (HAV), descobriram um novo vírus a partir do soro de um cirurgião com quadro de hepatite aguda¹. Este vírus foi nomeado **agente GB**, em homenagem ao cirurgião, cujas iniciais eram GB. Seguiram-se experimentos demonstrando que o **vírus GB (GBV)** era transmitido pela via parenteral para símios¹, não era sorologicamente relacionado com outros vírus causadores de hepatite², era morfológicamente diferente do HAV à microscopia eletrônica³ e não se transmitia pela via fecal-oral⁴. Estabeleceu-se que o agente GB é um vírus RNA da família *Flaviviridae*^{5, 6}, com três subtipos, sendo que dois infectam somente símios, nomeados GBV-A e GBV-B⁸ e um que é capaz de infectar o homem, nomeado **GBV-C**⁵.

Enquanto os estudos sobre o agente GB prosseguiam, em 1996, outro grupo que trabalhava com hepatites, chefiado por Linnen, identificou um novo vírus causador de hepatite não-A, não-E em paciente com hepatite crônica, que foi chamado **vírus da hepatite G** ou **HGV**⁹. O grupo de Linnen publicou a seqüência genômica completa do HGV e sua análise filogenética^{10, 11}. Com estes dados disponíveis, foi possível averiguar que o GBV e o HGV possuíam 96% de homologia entre seus genomas, indicando que de fato tratava-se de duas cepas do mesmo vírus⁹. Desde então se passou a usar ambas as nomenclaturas na literatura (**GBV-C/HGV**).

O genoma do GBV-C/HGV, composto de 9.400 nucleotídeos, codifica uma grande poliproteína que é clivada por peptidases do hospedeiro, dando origem a duas proteínas do envelope viral: E1 e E2⁷. É o anticorpo contra a glicoproteína E2 do envelope que é detectado nos ensaios imunoenzimáticos (p.ex.: ELISA), usados para o diagnóstico sorológico da infecção pregressa pelo GBV-C/HGV. De fato, o aparecimento do anticorpo anti-E2 é capaz de neutralizar o GBV-C/HGV, pondo fim a viremia¹⁷. Já a infecção ativa pode ser diagnosticada pela detecção de GBV-C/HGV RNA plasmático pelas técnicas de

amplificação de ácido nucléico (p.ex.: PCR e RT-PCR)^{5, 9, 18-20}. A presença concomitante de anticorpo anti-E2 e GBV-C/HGV RNA ocorre em menos de 1% dos casos^{17, 21-23}.

Apesar do GBV-C/HGV pertencer à mesma família do vírus da Hepatite C (HCV), apresentando 25% de homologia genômica com o mesmo¹², existem muitas diferenças entre as proteínas estruturais do GBV-C/HGV e do HCV. O GBV-C/HGV é muito menos variável e, como esta característica está envolvida no escape do sistema imune e persistência viral, ao contrário do HCV, que produz cerca de 75% de infecção crônica, o GBV-C/HGV persiste em 25% dos infectados¹³. Outra diferença entre os dois vírus é a falta de uma região codificadora de proteína do “núcleo” (“core”) em muitos isolados do GBV-C/HGV¹⁴⁻¹⁶, o que inicialmente poderia sugerir que o GBV-C/HGV seria um vírus envelopado sem núcleo. Porém, análises biofísicas e por microscopia eletrônica posteriores mostraram que o GBV-C/HGV tem um nucleocapsídeo, porém a composição exata desta estrutura ainda não foi elucidada¹⁵.

Com base na densidade muito baixa das partículas do GBV-C/HGV, presume-se que este vírus associa-se aos lipídios humanos no soro e, como o HCV, usa os receptores das lipoproteínas de baixa densidade (LDL) para entrar nas células hospedeiras¹³. Trata-se de um vírus linfotrópico, que replica primariamente em células mononucleares do sangue periférico, medula óssea e baço, sendo a replicação hepática menos importante²⁵.

A análise filogenética de seqüências genômicas do GBV-C/HGV isoladas de amostras do mundo todo revelaram a existência de cinco genótipos principais, estreitamente relacionados com a região geográfica, sugerindo que o GBV-C/HGV é um vírus antigo, que acompanhou as migrações populacionais ao longo da história^{26, 27}. O genótipo 1 é predominante na África Ocidental, o genótipo 2 na Europa e EUA, o genótipo 3 na Ásia, o genótipo 4 no Sudeste Asiático e o genótipo 5 na África do Sul⁶⁹. No Brasil, foi descrito predomínio do genótipo 2 (cerca de 80% a 92% das infecções) e do genótipo 1 (demais 8 a 20%)^{34, 70}.

A transmissão do GBV-C/HGV se dá através das vias parenteral, sexual e materno-infantil. A transmissão sexual parece ser eficiente, muito mais que a do HCV²⁸. Esta evidência está apoiada na observação que a prevalência do GBV-C/HGV é semelhante entre pacientes infectados pelo HIV pela via parenteral e entre aqueles que o adquiriram pela via sexual²⁹. Logo, parece provável que a transmissão sexual do GBV-C/HGV seja a responsável pela infecção entre pessoas sem risco parenteral¹⁷. A transmissão materno-infantil ocorre em até 89% dos casos, sendo que as taxas de persistência e cura espontânea em crianças infectadas verticalmente ainda precisam ser definidas³⁰.

Dados epidemiológicos indicam que o GBV-C/HGV é altamente prevalente em populações sadias do mundo todo – 1 a 4% na Europa e América do Norte e 8 a 15% na América do Sul, África e Ásia^{30, 31}. Para se ter uma idéia do que isto representa, aproximadamente 5 a 10 vezes mais doadores de sangue irão apresentar viremia pelo GBV-C/HGV que pelo HCV¹⁷. Entre os pacientes que têm exposição freqüente a sangue e derivados, como usuários de drogas ilícitas intravenosas e hemofílicos, a prevalência de positividade para o anticorpo anti-E2 pode chegar a 70%²¹. Quanto maior o risco parenteral do grupo estudado, maior a prevalência da viremia pelo GBV-C/HGV: entre hemofílicos situa-se em torno de 40%; entre pacientes talassêmicos em torno de 28%; entre pacientes em hemodiálise em torno de 15%³².

No Brasil, a prevalência de viremia pelo GBV-C/HGV entre doadores de sangue e voluntários sadios está situada entre 5% a 10%: a pesquisa conduzida pelo grupo de Ribeiro-dos-Santos em São Paulo, publicado em 2002, mostrou prevalência de 5,1% de GBV-C/HGV RNA entre 1039 amostras de indivíduos sadios maiores de 2 anos³³. Outro trabalho, de Oliveira e colaboradores, do mesmo ano, demonstrou freqüência de viremia pelo GBV-C/HGV de 7,1% entre 241 doadores da região central do Brasil, com maior freqüência entre doadores na quarta década de vida³⁴. O estudo de Levi e colaboradores, de 2003, revelou prevalência de 9,7% de positividade para o GBV-C/HGV RNA entre 545 doadores de sangue de São Paulo³⁵.

Logo após sua descoberta, o GBV-C/HGV foi intensamente estudado em diferentes populações, procurando-se determinar sua fisiopatologia. Entretanto, após anos de pesquisa, exceto por alguns relatos anedóticos não-controlados, a maioria dos pesquisadores não encontrou qualquer patologia associada ao GBV-C/HGV. O GBV-C/HGV não é identificado mais freqüentemente em hepatites criptogênicas não-A, não-E^{15, 36-40}; nem em hepatites pós-transfusionais não-A, não-E³⁶. Tampouco os níveis de transaminases se correlacionam com a viremia pelo GBV-C/HGV em doadores e receptores de sangue, pacientes em diálise, hemofílicos e usuários de drogas^{36, 41}. Não foi encontrada associação entre o GBV-C/HGV e hepatite fulminante³⁸⁻⁴⁰ ou entre viremia pelo GBV-C/HGV e cirrose com insuficiência hepática terminal^{14, 36}. O GBV-C/HGV não influencia a severidade da hepatite pós-transplante ou a sobrevida do enxerto^{14, 36, 37,42-44}. Pensou-se em uma associação do GBV-C/HGV com anemia aplástica, porém o mais provável é que estes pacientes tenham adquirido a infecção após as múltiplas transfusões necessárias no manejo da doença, sendo a prevalência de GBV-C/HGV nestes pacientes antes das transfusões semelhante à população geral^{13, 41,45}. Estudos falharam em demonstrar qualquer associação entre o GBV-C/HGV e carcinoma hepatocelular, linfoma não-Hodgkin^{13, 48}, porfiria cutânea tarda⁴⁹, líquen plano oral ou carcinoma oral⁵⁰.

A co-infecção do GBV-C/HGV com o HCV é comum, estimando-se que 10 a 20% dos pacientes com hepatite C crônica apresentem viremia pelo GBV-C/HGV^{17,21}. No Brasil já foi evidenciada prevalência de 15,2% de infecção pelo GBV-C/HGV entre pacientes com hepatite C crônica¹²³. Na maioria dos estudos não foi encontrada relação entre a viremia pelo GBV-C/HGV e os níveis de alanina aminotransferase (ALT) e de bilirrubinas; severidade histológica; carga viral do HCV; freqüência de cronificação da hepatite C e resposta à terapia com interferon e ribavirina^{41, 53, 123, 124}. Em suma, o GBV-C/HGV parece não alterar o curso da hepatite crônica pelo HCV.

Como até o momento as evidências têm apontado que o GBV-C/HGV é um vírus sem relação com hepatite, há uma tendência na literatura a abolir a nomenclatura “vírus da hepatite G” (HGV) e manter apenas “vírus GB-C” (GBV-

C). Por este motivo optamos por usar apenas a última denominação a partir deste ponto.

Baseada nestes numerosos estudos indicando que o GBV-C não está associado a qualquer doença, a agência americana FDA (*Food and Drug Administration*) nunca estabeleceu triagem para este vírus em doadores de sangue dos EUA. Esta é uma consideração importante uma vez que a prevalência estimada de viremia pelo GBV-C entre doadores de sangue americanos gira em torno de 1 a 2%; supõe-se então que cerca de 566 unidades contaminadas com o vírus GB-C são doadas diariamente naquele país⁵¹. Pelo mesmo motivo não há tratamento estabelecido para esta infecção, embora investigações conduzidas em pacientes co-infectados pelo GBV-C e pelo HCV tenham mostrado que o tratamento com Interferon alfa é eficaz na erradicação do vírus GB-C⁵²⁻⁵⁴.

Compreensivelmente, o interesse pelo GBV-C diminuiu após os primeiros anos de sua descoberta, uma vez que ele não parecia ter maior impacto clínico nos diferentes grupos de pacientes. Entretanto, o mundo voltou sua atenção novamente para este vírus a partir de 1998, quando surgiram os trabalhos surpreendentes de Toyoda e Heringlake propondo que a interação entre o HIV e o GBV-C seria benéfica, atrasando a progressão da infecção pelo HIV para aids^{55, 56}.

O vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) pertence a família *Retroviridae*, caracterizada pela replicação dependente de um DNA de dupla-hélice intermediário, que se forma a partir do RNA de fita única do próprio vírus, através da ação da enzima transcriptase reversa¹²⁸. Existem dois tipos de HIV, denominados HIV-1 e HIV-2. O HIV-1 foi o vírus originalmente isolado em 1983 e é o agente responsável pela pandemia ao nível mundial. O HIV-2 é responsável por epidemias localizadas, sobretudo em países da África Ocidental e por um número reduzido de casos em outros continentes^{142, 143}.

A transmissão ocorre pelas vias sexual, parenteral e materno-infantil¹²⁹. A evolução natural da infecção pelo HIV caracteriza-se por intensa e contínua replicação do vírus, que resulta, principalmente, na destruição e disfunção de

linfócitos T que expressam o antígeno de membrana CD4 e de outras células do sistema imune. A depleção progressiva dos linfócitos T-CD4+, em conjunto com outras alterações quantitativas e qualitativas do sistema imune, leva à imunodeficiência, que em sua forma mais grave manifesta-se pelo surgimento de infecções oportunistas e neoplasias que caracterizam a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida ou aids¹²⁹. O objetivo da terapia anti-retroviral é retardar a progressão da imunodeficiência e restaurar tanto quanto possível a imunidade, aumentando o tempo e a qualidade de vida da pessoa infectada¹²⁹.

Dados da Organização Mundial de Saúde e das Nações Unidas (UNAIDS) estimam que atualmente existam cerca de 40 milhões de pessoas vivendo com HIV/aids no mundo¹³⁰ e segundo o último boletim epidemiológico do Ministério da Saúde, o Brasil tem 433.067 casos notificados de 1980 até junho de 2006¹³¹.

Ao se conhecer os números da pandemia e a gravidade da patologia relacionada ao HIV, compreende-se a comoção quando, pela primeira vez, Toyoda e colaboradores, ao estudarem a infecção pelo vírus GB-C em pacientes hemofílicos infectados pelo HIV no Japão, notaram que os co-infectados (27% da amostra) apresentavam cargas virais menores de HIV, embora não houvesse diferença na progressão para aids e mortalidade entre os dois grupos⁵⁵. No mesmo ano, o grupo de Heringlake demonstrou que entre 197 alemães portadores de HIV, aqueles com viremia pelo GBV-C, cerca de 17% da amostra, tinham contagem de linfócitos T CD4 significativamente maior, progressão para aids mais lenta e melhora da sobrevida⁵⁶.

No ano seguinte, Sabin e colaboradores relataram que a mortalidade de 94 ingleses hemofílicos infectados pelo HIV não foi influenciada pelo GBV-C, sugerindo que não havia efeito da infecção por este vírus na mortalidade relacionada ao HIV. Porém os autores não fizeram distinção entre os pacientes com viremia pelo GBV-C e aqueles tão-somente com anticorpos anti-E2, considerando todos como “expostos” ao vírus G⁵⁷. No mesmo ano, a equipe de Lefrère publicou trabalho que confirmou os achados de Toyoda e Heringlake. Amostras de sangue de 97 franceses portadores de HIV acompanhados por 5

anos foram analisadas para a presença de GBV-C RNA e o grupo positivo apresentou contagens de linfócitos T CD4 maiores, menor progressão para aids e melhora da sobrevida. Menos pacientes do grupo GBV-C RNA positivo tiveram de iniciar terapia anti-retroviral: 39%, comparados a 68% do grupo monoinfectado pelo HIV⁵⁸.

Em 2001, Tillmann, do grupo de Heringlake, deu continuidade a esta linha de pesquisa e publicou informações adicionais do seguimento dos pacientes co-infectados HIV/GBV-C após a introdução da terapia anti-retroviral e sua relação com a contagem de linfócitos T CD4, níveis de GBV-C RNA e HIV RNA. Evidenciou menor mortalidade e maiores contagens CD4 no grupo com viremia pelo GBV-C. Curiosamente, demonstrou relação inversamente proporcional entre os níveis de GBV-C RNA e HIV RNA, mas não entre os níveis de GBV-C RNA e contagem de CD4. Os autores concluíram que, a princípio, o vírus GB-C parece diminuir a replicação do HIV *in vivo*, sugerindo um efeito inibitório direto deste sobre a replicação do HIV²⁰.

Em 2003, a equipe de Stapleton publicou estudo com 362 indivíduos infectados pelo HIV, em diversas idades, de ambos os sexos e em várias categorias de risco. Encontraram 39,8% de viremia pelo GBV-C, sendo que não houve diferença estatisticamente significativa entre o CD4 basal dos dois grupos. Porém, após análise pela regressão de Cox, foi encontrada mortalidade expressivamente maior no grupo negativo para o vírus GB-C (risco relativo de 3.7, 95% de confiança no intervalo de 2.5 a 5.4), mesmo quando a análise foi corrigida para o uso de terapia anti-retroviral⁵⁹.

Em 2004, o artigo de Williams e colaboradores demonstrou que a infecção pelo GBV-C não exerce efeito protetor logo nos primeiros anos da soroconversão para o HIV. Entretanto, os autores identificaram uma sobrevida significativamente maior no grupo co-infectado após 5 a 6 anos de história de HIV e que o fim da viremia pelo GBV-C afetava adversamente o curso da infecção pelo HIV. Os autores concluíram que esta dependência do tempo de infecção pelo HIV pode explicar os resultados contraditórios de outros estudos quanto ao efeito protetor do GBV-C⁶³.

As hipóteses que tentam explicar os mecanismos pelos quais o GBV-C interferiria na progressão da doença pelo HIV especulam sobre um efeito inibitório direto do GBV-C na replicação do HIV^{25, 29, 67, 68} ou um efeito potencializador do GBV-C na resposta imunológica ao HIV^{62, 73} ou ainda que o GBV-C seja simplesmente um marcador de outro fator não-identificado⁷³.

A teoria do efeito inibitório direto do GBV-C sobre o HIV leva em conta que ambos os vírus replicam nas mesmas células: mononucleares do sangue periférico, inclusive em linfócitos T CD4, T CD8 e linfócitos B^{25, 67}. A co-infecção destas células pelo GBV-C poderia afetar vários estágios do ciclo de vida do HIV, incluindo a ligação e fusão às células-alvo, transcrição reversa, integração ao genoma da célula-hospedeira, produção do pró-vírus, transcrição e morfogênese viral, diminuindo a replicação do HIV sem aumentar a toxicidade celular^{29, 68}. Dados recentes que apoiam esta teoria mostram que a glicoproteína E2 do envelope do GBV-C se liga ao receptor CD81 dos linfócitos T, resultando no aumento da secreção da citocina RANTES. A RANTES é o ligante natural do co-receptor CCR5, usado pelo HIV para entrada nas células-alvo. Esta citocina induz à internalização do CCR5 e diminui a expressão do mesmo na superfície celular^{71,72}. Logo, este pode ser um mecanismo efetivo para bloquear a entrada do HIV nas células-hospedeiras. Outra investigação mostrou que um grande inóculo de HIV sobrepuja a inibição induzida pelo GBV-C, entretanto, em condições em que a infecção pelo GBV-C está bem estabelecida e um pequeno inóculo de HIV é usado, encontra-se alto nível de inibição (>90%)⁶⁸, reforçando a teoria do efeito inibitório direto do GBV-C sobre a replicação do HIV.

Já o efeito indireto do GBV-C sobre a progressão do HIV através da melhora da resposta imunológica seria explicado por uma reação cruzada T citotóxica. A infecção estabelecida pelo GBV-C levaria a uma resposta T citotóxica mais intensa contra o HIV, com maior controle sobre a replicação da infecção mais recente. Com efeito, nota-se que os indivíduos com melhor resposta T citotóxica direta contra o HIV são geralmente progressores mais lentos⁷³. As evidências que apontam nesta direção são as observações que os níveis de interleucinas IL-2, IL-12, IL-4 e IL-10 permanecem relativamente

estáveis com o passar do tempo em pacientes co-infectados pelo HIV e pelo GBV-C, enquanto que no grupo infectado somente pelo HIV os níveis de IL-2 e IL-12 caem aproximadamente 85% e 83% respectivamente e a IL-4 e IL-10 aumentam cerca de 654% e 395% respectivamente, exibindo padrão de resposta TH1⁶².

Outra hipótese seria que o GBV-C representasse apenas um simples marcador de outro fator ainda não bem identificado de atraso da progressão do HIV. Apóia esta hipótese o fato de pessoas com resposta T citotóxica forte a múltiplos patógenos serem menos propensas a clarear a infecção pelo GBV-C, o que explicaria a frequência maior deste achado nos progressores lentos⁷³.

Estes dados são importantes porque, por se tratarem de dois vírus transmitidos eficientemente pelas vias parenteral e sexual, a co-infecção HIV/GBV-C é muito comum. A viremia pelo GBV-C alcança prevalência em torno de 30 a 40% na população de infectados pelo HIV, tanto entre aqueles que adquiriram o HIV através de exposição sexual quanto naqueles com exposição parenteral. As taxas de positividade para o anticorpo anti-E2 alcançam adicionais 40 a 50%. Estes dados mostram que a exposição ao GBV-C é praticamente universal entre portadores do HIV e que cerca de 50% deles clareiam a infecção, como ocorre na população imunocompetente^{17, 22, 29, 74}. Aparentemente a aquisição do GBV-C costuma preceder a infecção pelo HIV¹⁹, há perda da viremia pelo vírus GB-C durante os primeiros seis anos de infecção pelo HIV⁶³ e há declínio das concentrações de anticorpos anti-E2 ao longo do tempo, com cerca de 29% dos pacientes infectados pelo HIV apresentando perda total de anticorpos em 10,7 anos²⁴.

A prevalência de co-infecção pelo HIV e pelo GBV-C no Brasil foi estudada por Souza e colaboradores, que encontraram 24% de viremia pelo GBV-C em coorte de pacientes portadores de HIV de São Paulo⁷⁵.

Pesquisas se seguiram, porém a controvérsia sobre o impacto da infecção pelo GBV-C no curso da infecção pelo HIV permanece. Alguns estudos demonstraram benefício, com melhor evolução dos co-infectados pelo GBV-C e HIV⁵⁹⁻⁶³. Outras investigações não identificaram qualquer efeito benéfico,

especialmente se os pacientes estudados estavam em uso de terapia anti-retroviral potente^{64-66, 127}.

Enquanto a questão da co-infecção HIV/GBV-C não está resolvida, não resta dúvida que a co-infecção do HIV com o vírus da hepatite C (HCV) é o grande desafio da atualidade na assistência aos pacientes portadores de HIV/aids.

O vírus da Hepatite C (HCV) é um vírus RNA hepatotrópico da família *Flaviviridae*, que foi descoberto em 1989¹³². Transmitido principalmente por exposição percutânea a sangue e derivados contaminados¹³³, o HCV é altamente mutável, o que afeta o mecanismo de vigilância do sistema imune do hospedeiro, causando o escape do vírus e desenvolvimento de infecção crônica na maioria dos infectados¹³³. A Organização Mundial de Saúde estima que aproximadamente 170 milhões de pessoas no mundo (3% da população mundial) estejam infectadas pelo HCV¹³⁴.

A hepatite C crônica é caracterizada por processo necroinflamatório periportal contínuo seguido de fibrose progressiva, que culmina em cirrose e insuficiência hepática em cerca de 20 anos de evolução da doença^{133, 135}. O estudo histopatológico da biópsia hepática é o exame padrão-ouro para avaliar o grau de atividade e o estágio em que a doença se encontra¹⁵¹. São observados, além das alterações clássicas de hepatite crônica, notadamente a atividade necroinflamatória portal/periportal e presença de fibrose (estadiamento), aspectos peculiares como agregados linfóides e esteatose leve à moderada (marcadores etiológicos)¹⁵². Existem vários sistemas de classificação, sendo que os usados mais amplamente em nosso meio são o METAVIR e a classificação da Sociedade Brasileira de Patologia (**anexo I**).

Atualmente a cirrose associada a infecção crônica pelo HCV é uma das principais indicações de transplante hepático nos EUA¹³⁶. A infecção pelo HCV também está associada a manifestações extra-hepáticas, incluindo doenças auto-imunes, crioglobulinemia tipo II e linfoma¹³³.

Desde a introdução do tratamento anti-retroviral altamente potente, em 1996, houve redução significativa das complicações decorrentes da infecção

pelo HIV e aumento substancial na expectativa de vida dos pacientes infectados⁸⁶. Neste cenário, as complicações da infecção pelo HCV têm surgido como causa crescente de mortalidade nos indivíduos co-infectados⁸⁷. Pesquisas apontam de 12% a 45% de óbitos de pacientes infectados pelo HIV atribuídos à insuficiência hepática terminal pelo vírus C⁸⁸⁻⁹¹.

A explicação para este fenômeno baseia-se na deficiência da resposta celular do paciente infectado pelo HIV. Na hepatite C crônica, embora o sistema imune não seja capaz de eliminar o vírus, existe um controle parcial da infecção mediado pela resposta celular, que torna a progressão da doença muito lenta. Com a perda de células T CD4+ e modificação da resposta de citocinas aos antígenos do HCV durante a infecção pelo HIV, esta contenção parcial seria perdida^{92, 93}. Reforça esta teoria a observação de que a condição imunológica do paciente é um dos mais importantes fatores determinantes da progressão da fibrose hepática, pois pacientes com contagens de linfócitos T CD4+ menores que 500 células têm três vezes mais chance de evoluir para cirrose¹⁰⁸. Além disso, há evidências da ação citopática direta do HIV no fígado¹⁰⁵ e de seu poder de induzir mais apoptose de hepatócitos quando em associação com o HCV¹⁰⁶. Além disso, a infecção pelo HIV parece facilitar a infecção de células extra-hepáticas pelo HCV, contribuindo para uma carga viral mais alta do HCV nos pacientes co-infectados¹⁰⁷.

Como resultado, tem-se observado progressão acelerada da fibrose hepática relacionada ao HCV nestes pacientes, que chega a ser tão agressiva que alguns autores advogam que a hepatite C deveria ser tratada como uma infecção oportunista⁹⁴⁻⁹⁸. Para exemplificar o impacto que a infecção pelo HIV representa na evolução natural da hepatite C, em 10 a 15 anos da aquisição do HCV cerca de 15 a 25% dos pacientes co-infectados desenvolverão cirrose contra 2 a 6% dos pacientes HIV-negativos⁹⁹. Ou seja, o tempo de progressão para cirrose cai de 30 anos em média para 7 anos na co-infecção HCV-HIV^{100, 101}.

Outros dados alarmantes provaram que, entre pacientes hemofílicos infectados pelo HIV e pelo HCV, o óbito por insuficiência hepática ocorre 10

anos antes que em hemofílicos infectados somente pelo HCV¹⁰². Um grande estudo retrospectivo com 4.852 pacientes hepatopatas crônicos de diferentes etiologias demonstrou que a progressão da fibrose é muito mais rápida na co-infecção HIV/HCV: o tempo de exposição para 50% de probabilidade de cirrose foi de 28 anos nos co-infectados contra 35 anos na hepatopatia alcoólica, 43 anos para infecção somente pelo HCV e 64 anos para hepatite B crônica¹⁰⁴. Há relatos de ocorrência de carcinoma hepatocelular em idades mais precoces e com tempo de evolução menor de hepatite C¹⁰³, queda da taxa de cura espontânea da hepatite C de 14,3% para 2,5%¹⁰⁹ e aumento da incidência e progressão de doenças extra-hepáticas relacionadas ao HCV¹¹⁰ em indivíduos co-infectados HIV/HCV.

Quanto à possibilidade do HCV afetar adversamente a progressão da infecção pelo HIV, ainda não há consenso. O estado de permanente ativação imune que a hepatite C crônica provoca talvez aja de modo deletério, favorecendo a replicação do HIV, dificultando a recuperação imune após o início da terapia anti-retroviral potente e acelerando a destruição dos linfócitos T CD4+^{109, 122}. Um estudo de coorte suíço, com 1.157 participantes, provou que a presença do HCV estava independentemente associada a aumento do risco de progressão para aids e morte, atribuído principalmente à menor recuperação na contagem de células T CD4+ após um ano de tratamento anti-retroviral¹²⁵. Entretanto, outros estudos, inclusive de coorte, têm sugerido que o HCV não desempenha um papel direto na progressão do HIV, mas sim um efeito indireto, dificultando o tratamento farmacológico otimizado devido à hepatotoxicidade^{96, 97, 119-121, 126}. Especialmente o inibidor de protease Ritonavir, o inibidor não-nucleosídeo da transcriptase reversa Nevirapina e os inibidores de transcriptase reversa nucleosídeos Didanosina e Estavudina estão implicados na maior toxicidade hepática e devem ser evitados no esquema anti-retroviral dos pacientes co-infectados HIV/HCV⁹⁹.

E com respeito à terapia anti-retroviral, há um número considerável de trabalhos sugerindo que a mesma contribua para retardar o curso desfavorável da hepatite C nos indivíduos co-infectados^{95, 111-113} e outros em que o tratamento

não se associou com a progressão da fibrose hepática ou com a mortalidade^{89, 99}. Algumas pesquisas mostraram queda nos títulos de HCV RNA em pacientes co-infectados com reconstituição imune importante após início da terapia anti-retroviral potente¹¹⁴, porém estes achados não foram confirmados por outros investigadores¹¹⁵⁻¹¹⁸.

Todas estas considerações sobre a co-infecção HIV/HCV ganham ainda mais destaque pela grande freqüência com que esta condição está sendo encontrada^{76, 77}, principalmente quanto maior for a exposição parenteral do grupo investigado. Por exemplo, entre usuários de drogas endovenosas ilícitas e hemofílicos, a prevalência de co-infecção HIV/HCV pode chegar a taxas superiores a 90%⁷⁸⁻⁸⁰. Por outro lado, como a via sexual é menos importante na transmissão do HCV, há uma baixa freqüência de co-infecção em pacientes que adquiriram o HIV desta forma, situando-se em torno de 4 a 8%⁸¹. Em geral, entre os pacientes positivos para o HCV, 10% são positivos também para o HIV e entre pacientes infectados pelo HIV, 30% estão infectados também pelo HCV⁸². A alta prevalência de hepatite C entre os pacientes portadores de HIV tem levado à recomendação que todo indivíduo HIV-positivo deva ser testado para o HCV^{83, 84}.

Mediante o que foi exposto, surge o interesse pela situação onde há tripla infecção pelo HIV, HCV e GBV-C. A infecção concomitante por estes três vírus é freqüente, afinal eles compartilham as mesmas vias de transmissão. De modo geral, a prevalência de viremia pelo GBV-C entre pacientes co-infectados HIV/HCV varia de 13,5% a 36%^{60, 66, 137-141}.

Quanto às implicações clínicas da tripla infecção, as evidências ainda estão surgindo. No momento, encontramos na literatura poucos trabalhos, a maioria com casuísticas pequenas, como o de Takamatsu e colaboradores, de 2001, que estudaram sete pacientes hemofílicos com infecção tripla quanto à evolução imunológica, virológica e bioquímica antes e após a introdução de esquema anti-retroviral de alta potência contendo inibidor de protease. Os autores acompanharam estes pacientes por 18 meses, realizando medidas seriadas (cada 3 a 6 meses) da carga viral dos três vírus, contagem de linfócitos

T CD4 e níveis de ALT. Observaram que, embora tenha havido queda drástica nas concentrações de HIV RNA e aumento da contagem de linfócitos T CD4+, não houve diferença nas concentrações de HCV RNA e GBV-C RNA antes e depois de iniciado o tratamento anti-retroviral. Quanto à ALT, dois pacientes apresentaram aumento nos primeiros 3 meses do tratamento, mas que retornaram aos níveis basais até o sexto mês de uso. Os autores concluíram que o vírus da hepatite C e o vírus GB-C não são afetados diretamente pela terapia anti-retroviral potente em pacientes triplamente infectados¹³⁹.

No ano seguinte, Voirin e colaboradores publicaram pesquisa com metodologia e objetivos semelhantes ao de Takamatsu. Este grupo testou 105 pacientes infectados pelo HIV que estavam iniciando tratamento anti-retroviral para presença do HCV e GBV-C, classificando-os de acordo com os resultados. Descobriram 14 pacientes triplamente infectados. Notaram que após o início do tratamento, todos os grupos exibiam queda da carga viral do HIV e aumento nas contagens de CD4. O aumento dos linfócitos T CD4 continuava por dois anos e então estacionava em um platô, exceto no grupo com tripla infecção, que apresentou aumento prolongado, até o quarto ano, sugerindo potencial efeito benéfico do vírus GB-C¹⁴⁰.

Também em 2002, Massud e colaboradores, publicaram estudo associando a viremia pelo GBV-C com melhor prognóstico da evolução da doença pelo HIV nos pacientes co-infectados HIV/HCV¹³⁷. Estes pesquisadores classificaram 74 pacientes co-infectados em dois grupos, de acordo com o risco de progressão para aids. Usaram como critérios o histórico clínico e laboratorial dos pacientes, como antecedente de doença definidora de aids, aderência ao tratamento anti-retroviral, contagens de CD4 e carga viral do HIV. Não encontraram relação entre presença de GBV-C RNA e cargas virais do HIV e do HCV, níveis de CD4 e uso de terapia anti-retroviral potente. Entretanto, registraram maior prevalência de viremia pelo GBV-C no grupo com menor risco de progressão para aids. Concluíram que existe a possibilidade de associação entre o vírus GB-C e menor risco de progressão para aids em pacientes co-infectados¹³⁷.

Em 2003, a equipe de López-Calvo comparou 19 pacientes co-infectados HIV/GBV-C com 37 pacientes tri-infectados HIV/HCV-GBV-C quanto aos níveis de transaminases (ALT, AST e GGT), contagem de linfócitos T CD4 e níveis de HIV RNA. Provaram que o grupo triplamente infectado apresentava níveis de transaminases mais elevados, provavelmente devido ao HCV, porém com contagem de linfócitos T CD4+ e carga viral do HIV semelhantes ao do outro grupo. Estes pesquisadores concluíram que a presença do GBV-C não influencia o curso da hepatopatia relacionada ao HCV, tampouco parece afetar o curso da infecção pelo HIV⁶⁶.

Impressionam os resultados publicados por um grupo de pesquisadores norte-americanos, que acompanharam 131 pacientes co-infectados HIV/HCV e demonstraram que a mortalidade do grupo GBV-C negativo foi aproximadamente 40% maior, mesmo após ajuste da análise para idade, carga viral do HIV e contagem de células CD4+. A taxa de sobrevida acumulada foi 72% no pacientes com viremia pelo GBV-C, 60% nos pacientes apenas com anticorpo anti-E2 positivo e 40% nos pacientes sem qualquer marcador da infecção pelo GBV-C/HGV⁶⁰.

Recentemente, o grupo de Berzsenyi estudou os efeitos da tripla infecção sobre a progressão da fibrose relacionada à hepatite C crônica. Dentre 158 pacientes co-infectados HIV/HCV, 36% (57) tinham viremia pelo GBV-C detectável. Este grupo apresentou menor gravidade da fibrose relacionada ao HCV e também menor mortalidade atribuída à doença hepática, com razão de chances (*odds ratio*) de 0,04 (95% de intervalo de confiança entre 0 e 0,51; $P=0,004$). Este grupo não encontrou relação entre viremia pelo GBV-C e morbimortalidade relacionada à aids e sobrevida geral ($P=0,2$)¹⁴⁴.

Finalmente, o mais recente trabalho sobre tripla infecção foi publicado em 2006, por Schwarze-Zander e colaboradores. Trata-se de estudo multicêntrico que procurou determinar a distribuição e efeito dos genótipos do GBV-C entre pacientes triplamente infectados e o efeito do tratamento da hepatite C sobre o GBV-C e a progressão do HIV. Foram estudados 40 pacientes que receberam pelo menos 24 semanas de Interferon ou Interferon Peguilado e Ribavirina. As

prevalências dos genótipos do GBV-C foram: 18% genótipo 1, 79% genótipo 2 e 3% genótipo 3. Os autores verificaram que aqueles infectados pelo genótipo 2 exibiam contagens maiores de CD4, mesmo quando a análise foi ajustada para fatores confundidores como carga viral do HIV e uso de anti-retrovirais. Sobre a resposta do vírus GB-C ao tratamento da hepatite C, na 24^a quarta semana 50% dos pacientes não apresentavam mais GBV-C RNA detectável, o que foi mais freqüente naqueles recebendo Interferon Peguilado ($P=0,045$), com resposta virológica do HCV ($P=0,007$), com contagens de CD4 basais maiores ($P=0,03$) e infectados pelo genótipo 2 do GBV-C ($P=0,09$). Destes, 32% recaíram, voltando a manifestar viremia pelo GBV-C e curiosamente, nenhum dos que efetivamente eliminaram a infecção positivou o anti-E2. Não foi observada diferença quanto aos níveis de HIV RNA e contagem de CD4 basais e após o tratamento. Os pesquisadores concluíram que a perda de GBV-C RNA não se associou ao descontrole do HIV no curto prazo e que o fato do genótipo 2 do GBV-C ter se relacionado a contagens de CD4 maiores pode ter importantes implicações no entendimento da relação entre estes vírus¹⁴¹.

Concluimos que, apesar de ainda preliminares, os dados de literatura disponíveis sugerem um efeito positivo da infecção pelo GBV-C em pacientes co-infectados pelo HIV e HCV. Sem dúvida estes resultados devem ser analisados com cuidado, havendo a necessidade premente de estudos que preencham a grande lacuna que existe no entendimento das interações entre estes três vírus ao nível molecular e celular, além de estudos clínico-epidemiológicos com casuísticas maiores, especialmente em nosso meio.

OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

- Estimar a prevalência de marcadores de infecção pelo GBV-C entre pacientes com infecção pelo HIV e com co-infecção HIV/HCV atendidos na Unidade Ambulatorial da Disciplina de Infectologia da UNIFESP/Hospital São Paulo.
- Analisar e comparar as características demográficas, epidemiológicas, antecedentes clínicos, exame físico, níveis de transaminases e marcadores sorológicos, imunológicos e virológicos entre os grupos identificados.
- Nos pacientes com infecção pelo HCV, também comparar as características histológicas hepáticas, genótipo e carga viral do HCV entre os grupos identificados.

MATERIAIS E MÉTODOS

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 – Desenho do Estudo

Estudo observacional, do tipo transversal, com inclusão aleatória, consecutiva e prospectiva dos participantes.

3.2 – Período de Estudo

Incluídos voluntários de abril a dezembro de 2006.

3.3 – População Estudada

Pesquisa desenvolvida na Unidade Ambulatorial da Disciplina de Infectologia e no Laboratório de Virologia e Imunologia I da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP)/Hospital São Paulo.

Pacientes elegíveis deveriam satisfazer os seguintes critérios:

Critérios de Inclusão:

1. ter o diagnóstico de infecção pelo HIV segundo a portaria n°59 do Ministério da Saúde,
2. para diagnóstico de co-infecção HIV/HCV, ter também anti-HCV positivo,
3. estar em acompanhamento regular na Unidade Ambulatorial da DIPA,
4. ter entre 18 e 70 anos,
5. assinar termo de consentimento livre e esclarecido (**anexo I**).

Critérios de Exclusão:

1. indivíduos HBsAg positivos;
2. indivíduos com diagnóstico de hepatopatia de outras etiologias;
3. indivíduos em uso de medicações hepatotóxicas, exceto ARV;
4. etilistas, definidos como indivíduos que ingerem mais de 80g/semana de etanol e/ou têm duas ou mais perguntas positivas no questionário CAGE, previamente validado por outros autores (**anexo II**);

5. indivíduos tratados ou em tratamento para hepatite C;
6. indivíduos participando de outros protocolos de pesquisa.

Após entendimento e concordância com os termos da pesquisa, cada voluntário foi entrevistado individualmente, utilizando-se questionário padronizado (**anexo III**), para coleta dos seguintes dados:

1) **identificação:**

- a) nome completo;
- b) RH-HSP;
- c) data da inclusão.

2) **perfil epidemiológico:**

- a) sexo;
- b) idade;
- c) diagnóstico: infecção pelo **HIV** ou co-infecção **HIV/HCV**;
- d) forma de exposição para aquisição do HIV: sexual, parenteral, ambos ou não sabe referir (desconhecido);
- e) tempo de diagnóstico de infecção pelo HIV.

3) **antecedentes clínicos:**

- a) uso de álcool: questionário padronizado *CAGE* e quantificação do etanol ingerido por semana;
- b) antecedente de doença definidora de aids;
- c) história de descompensação de hepatopatia crônica;
- d) **uso de medicação anti-retroviral. Caso positivo:**
 - i) tempo de uso;
 - ii) intervalo entre diagnóstico e início dos anti-retrovirais;
 - iii) esquema anti-retroviral atual;
 - iv) tempo de uso do esquema atual.

Foram excluídos do estudo nesta fase de entrevista os voluntários que foram identificados como etilistas.

Em seguida à entrevista, foi realizado exame físico para pesquisa de sinais clínicos de cirrose hepática: presença de teleangectasias ou “aranhas vasculares”, ginecomastia, eritema palmar, icterícia, ascite, circulação colateral, esplenomegalia, edema de membros inferiores e caquexia.

Na seqüência da entrevista e do exame físico, foi realizada revisão do prontuário do voluntário, para coleta de dados clínicos e laboratoriais, tais como:

- 1) **antecedentes da evolução da doença pelo HIV:**
 - a) menor de contagem de linfócitos T CD4 (nadir) já apresentada;
 - b) maior carga viral do HIV (zênite) já apresentada;

- 2) **biópsia hepática de até 02 anos antes da inclusão no protocolo de pesquisa:**
 - a) estadiamento;
 - b) atividade peri-portal;

Este protocolo não incluiu a realização de biópsia hepática, mas sim a obtenção dos dados de biópsias realizadas por indicação do médico assistente em, no máximo, até 02 anos antes da inclusão.

Todas as biópsias hepáticas foram realizadas segundo padronizado em nosso serviço, com agulha Trucut 16G e guiadas por ultra-som, após assepsia e anti-assepsia com povidine tópico, colocação de campo estéril local e aplicação de lidocaína com epinefrina 1:20.000 para anestesia. Os fragmentos obtidos deveriam ter no mínimo 1cm de comprimento e foram classificados de acordo com os critérios da Sociedade Brasileira de Patologia (**anexo IV**).

A última etapa, no mesmo dia e finalizando a participação do voluntário, foi a coleta 80 mL de sangue para os testes laboratoriais, de acordo com a seguinte padronização:

- 5 tubos de heparina sódica, de 10 mL para separação das células mononucleares do sangue periférico (*peripheral blood mononuclear cells* ou PBMC);
- 1 tubo seco, de 10 mL para separação do soro para bioquímica: alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST) e gama glutamiltransferase (GGT);
- 4 tubos com EDTA de 5 mL para quantificação de CD4, CD8, carga viral do HIV, além de ELISA e PCR qualitativa para o GBV-C.

Pacientes com **anti-HCV positivo** colheram adicionais 05mL de sangue em tubo com EDTA para quantificação da carga viral do vírus da hepatite C e sua genotipagem.

3.4 – Testes Laboratoriais

1) Carga viral do HIV

A carga viral do HIV foi determinada através do teste COBAS AMPLICOR HIV-I MONITOR, do laboratório Roche®. O teste baseia-se em cinco processos principais: preparação da amostra para extração do material genético do HIV-1; transcrição reversa do RNA-alvo para produzir DNA complementar (cDNA); amplificação por PCR do cDNA-alvo, usando iniciadores específicos complementares para o HIV-1; hibridização dos produtos amplificados com sondas oligonucleotídicas específicas e detecção dos produtos amplificados e ligados à sonda, por determinação colorimétrica e com auxílio de um sistema analisador automatizado.

Trata-se de metodologia de *RT-PCR*, que utiliza a região genômica GAG do HIV-1, com faixa de detecção de 400 a 750.000 cópias/mL.

2) Contagem de linfócitos T CD4+ e T CD8+

A fenotipagem da população linfocitária foi realizada pela técnica de citometria de fluxo, através do citômetro de fluxo FACScalibur da companhia BD®.

Inicialmente, o sangue total foi incubado com anticorpo monoclonal marcado contra o antígeno CD₄₅, com intuito de separar a população linfocitária do restante dos leucócitos do sangue circulante. Em seguida o sangue foi analisado pelo citômetro, que agrupou os variados tipos de leucócitos em um histograma (“*gating*” eletrônico). Os linfócitos assim agrupados (“*gated*”) foram separados em subpopulações, após incubação com painel adequado de anticorpos monoclonais marcados.

3) Bioquímica Hepática: ALT, AST e GGT

As determinações da alanina aminotransferase (ALT) e da aspartato aminotransferase (AST) foram feitas pelo método Cinético - UV. Após separação do soro por centrifugação, foi adicionada solução de substrato com tampão, termostatizada e feita primeira leitura da absorbância da amostra em espectrofotômetro UV. A absorbância foi lida nos tempos 1, 2 e 3 minutos da primeira leitura. Foi realizado cálculo que levou em conta a média das diferenças das absorbâncias por minuto e convertido em unidades internacionais (UI/L).

A gama glutamiltransferase foi determinada pelo método Cinético Colorimétrico. Após separação do soro por centrifugação, foi adicionada solução de substrato com tampão, termostatizada e feita primeira leitura da absorbância da amostra em Fotômetro UV/VIS. A absorbância foi lida nos tempos 1, 2 e 3 minutos da primeira leitura. Foi realizado cálculo que levou em conta a média das diferenças das absorbâncias por minuto e convertido em unidades internacionais (UI/L).

4) Determinação quantitativa do HCV RNA

À semelhança da carga viral do HIV, a carga viral do vírus da hepatite C foi determinada através de metodologia de *RT-PCR*, pelo Teste COBAS AMPLICOR HCV MONITOR, da companhia Roche®. O teste baseia-se em cinco processos principais: preparação da amostra para extração do material genético do HIV-1; transcrição reversa do RNA-alvo para produzir DNA complementar (cDNA); amplificação por PCR do cDNA-alvo, usando iniciadores específicos complementares para o HIV-1; hibridização dos produtos amplificados com sondas oligonucleotídicas específicas e detecção dos produtos amplificados e ligados à sonda, por determinação colorimétrica. A faixa de detecção é de 200 a 10⁹ cópias/mL.

5) Genotipagem do HCV

A metodologia empregada para genotipagem do HCV baseou-se na extração do material genético do vírus da amostra, transcrição reversa do RNA-alvo para produzir DNA complementar (cDNA) e amplificação por PCR de segmento da região não-codificadora da extremidade 5'. Em seguida, o produto, de aproximadamente 200 pares de bases, foi submetido a sequenciamento automatizado para caracterização do genótipo.

6) Determinação qualitativa de anticorpos anti-E2

Os anticorpos anti-E2 foram detectados nas amostras através de ensaio imunoenzimático qualitativo (método ELISA, de *Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*), com kit gentilmente cedido pelo laboratório Roche®. Ao meio físico (microplacas) contendo antígeno E2 do GBV-C, foram adicionadas as amostras diluídas, seguido de incubação. Após lavagem, foi adicionado conjugado enzima/anticorpo e novamente incubado. Feita nova lavagem e adicionado substrato, seguido de solução de parada e leitura visual da reação colorimétrica (positivo ou negativo).

7) Determinação qualitativa do GBV-C RNA

A padronização da PCR qualitativa para detecção de GBV-C RNA nas amostras foi feita pelo laboratório de Virologia e Imunologia I.

Foram escolhidos “primers” previamente publicados¹⁵², que amplificam porção da região 5’UTR (452 pares de bases). Esta região genômica foi escolhida por ter sido referida na literatura como uma porção conservada entre os isolados de GBV-C. Esses “primers” estão localizados nas seguintes posições e possuem as seguintes seqüências:

- Sense: -520 à -499 (21 oligonucleotídeos) 5’ CAC TGG GTG CAA GCC CCA GAA 3’
- Antisense 1: 99 à 121 (21 oligonucleotídeos) 5’ CAG GGC GCA ACA GTT TGT GAG 3’
- Antisense 2: -89 à -68 (21 oligonucleotídeos) 5’ CGG AGC TGG GTG GCC CCA TGC 3’

A metodologia seguiu as seguintes etapas:

1. Extração de RNA do vírus GB-C de amostra de plasma,
2. Transcrição reversa para obtenção de cDNA, utilizando enzima SuperScript III (Invitrogen).
3. PCR qualitativa utilizando os “primers” publicados (onde foram feitas duas reações – sense e antisense 1 e a outra, sense e antisense 2, em duplicatas),
4. Eletroforese do material em gel de agarose e visualização das bandas correspondentes por meio de brometo de etídeo em transluminador para confirmação da amplificação.

3.5 – Alocação dos Participantes nos Grupos

Após os resultados dos testes laboratoriais para GBV-C, cada participante foi alocado em um dos seguintes grupos:

- **Grupo HIV:** voluntários com testes negativos para GBV-C e HCV.
- **Grupo HIV/G:** voluntários com anti-HCV negativo e GBV-C RNA e/ou anti-E2 detectáveis.

- **Grupo HIV/C:** voluntários com anti-HCV positivo e GBV-C negativo.
- **Grupo HIV/C/G:** voluntários com anti-HCV e GBV-C RNA e/ou anti-E2 detectáveis.

3.6 – Análise Estatística

Todas as variáveis foram testadas quanto à sua normalidade pelo teste Kolmogorov-Smirnov. Os resultados foram apresentados como média \pm desvio padrão quando as variáveis apresentaram distribuição normal, e como mediana quando a distribuição era anormal. Para verificar associações entre fatores de risco utilizou-se o teste do qui-quadrado (X^2) e quando a frequência esperada foi inferior a 5 aplicou-se o teste de Fisher. O teste t de *Student* foi utilizado para comparação de duas médias quando a variável apresentou distribuição normal, e quando a distribuição foi anormal aplicou-se o teste de Mann-Whitney. Foram realizadas análises de correlação para verificar o grau de correlação entre variáveis contínuas, utilizando a de Pearson quando as duas variáveis apresentaram distribuição normal e a de Spearman, quando pelo menos uma das variáveis apresentou distribuição anormal. Adotou-se como nível de significância estatística o valor de p menor que 0,05.

RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1 – Perfil Geral da Amostra

Foram incluídos **60** voluntários no estudo, **63%** do gênero masculino, com média de idade de **42±9 anos** (variando de **28 a 67 anos**, distribuição representada graficamente na figura I do **anexo V**). Do total de participantes, metade (**n=30**) também apresentava hepatite C crônica.

O tempo médio de diagnóstico de infecção pelo HIV nesta amostra foi longo, de **96±51 meses** (ou seja, aproximadamente **8±4 anos**), com grande variação: de **2 a 228 meses**. O gráfico da distribuição destes valores encontra-se na figura II, no do **anexo V**.

Quarenta e dois participantes (**70%**) declararam ter adquirido o HIV através de exposição sexual, **12 (20%)** através de exposição parenteral, **1 (1,7%)** tinha comportamento de risco tanto para transmissão sexual quanto parenteral e **5 (8,3%)** não souberam referir a forma de contágio.

Quanto aos antecedentes clínicos, constatamos que **57%** dos voluntários (**n=34**) nunca haviam recebido diagnóstico de doença definidora de Aids, embora **87%** (**n=52**) estivessem em uso de terapia anti-retroviral de alta potência. Estes dados estão disponíveis nas Tabelas Ia. e Ib.

Tabela I.a. Perfil geral da amostra quanto ao gênero, infecção pelo HCV, forma de exposição ao HIV e antecedente de doença definidora de aids:

N = 60			
Variável		N	%
Gênero	Masculino	38	63,3
	Feminino	22	36,7
Hepatite C	HIV	30	50
	HIV/HCV	30	50
Exposição ao HIV	Sexual	42	70
	Parenteral	12	20
	Ambos	1	1,7
	Ignorado	5	8,3
Doença definidora de aids	Sim	26	43,3
	Não	34	56,7

Tabela I.b. Perfil geral da amostra quanto à idade e ao tempo de diagnóstico de infecção pelo HIV:

N = 60					
Variável	Mediana	Média	Desvio Padrão	Máximo	Mínimo
Idade (anos)	42	42,27	9,03	67	28
Tempo HIV (meses)	92	96,05	51,47	228	2

Dos 52 participantes em tratamento anti-retroviral, verificamos que o tempo de uso era prolongado, com média de **82±41 meses** (ou seja, aproximadamente **7±3 anos**) e com grande variação: **1 a 172 meses**. A média de meses entre o diagnóstico de infecção pelo HIV e o início da terapia anti-retroviral, um parâmetro que pode refletir a gravidade da imunodepressão no momento do diagnóstico, foi de **19,5±29 meses (figura III, anexo V)**. Quanto à duração do esquema anti-retroviral em vigência no momento da inclusão, parâmetro que pode auxiliar a avaliação do controle imunológico e virológico, além da adesão, os voluntários estavam em um tempo médio de uso de **34±25 meses** (variando de **1 a 108 meses, figura IV do anexo V**), sendo que **84%** estavam em uso de Lamivudina, **65%** em uso de Zidovudina, **48%** em uso de

Efavirenz, **29%** em uso de Inibidor de Protease com reforço (Ritonavir 200mg/d), **23%** em uso de Inibidor de Protease sem reforço, **23%** em uso de Estavudina, **17%** em uso de Tenofovir, **11,5%** em uso de Didanosina, **10%** em uso de Abacavir e **6%** em uso de Nevirapina. É importante notar que nenhum paciente estava em uso de Ritonavir em dose plena, comprovadamente hepatotóxico. Estes dados estão discriminados nas figuras III, IV e V (**anexo V**) e nas tabelas II.a e II.b e.

Tabela II.a. Perfil geral da amostra quanto ao Tratamento Anti-Retroviral (TARV) – frequência de uso dos anti-retrovirais:

N = 52 (86,7%)		
Variável	N	%
Inibidor de Protease sem <i>reforço</i>	12	23,1
Inibidor de Protease com <i>reforço</i>	15	28,8
Efavirenz	25	48,1
Nevirapina	3	5,8
Lamivudina	44	84,6
Zidovudina	34	65,4
Estavudina	12	23,1
Tenofovir	9	17,3
Didanosina	6	11,5
Abacavir	5	9,6

Tabela II.b. Perfil geral da amostra quanto ao Tratamento Anti-Retroviral (TARV) – tempo de uso, intervalo entre o diagnóstico de infecção pelo HIV e introdução da terapia e tempo de uso do esquema atual:

N = 52 (86,7%)					
Variável	Mediana	Média	Desvio Padrão	Máximo	Mínimo
Tempo Total de uso TARV (em meses)	84	82,27	40,74	172	1
Tempo entre Diagnóstico HIV e início TARV (em meses)	6,5	19,52	29,12	144	0
Tempo de uso TARV atual (em meses)	27	33,61	25,42	108	1

No exame físico, apenas **5%** dos pacientes (**n=3**) apresentavam sinais clínicos de cirrose hepática, sendo todos, como esperado, co-infectados HIV/HCV.

De acordo com as revisões realizadas nos prontuários dos voluntários, a contagem de linfócitos T CD4 mais baixa já apresentada pelos participantes (nadir), em média, foi de **212±194 céls/mm³**, variando de **1 a 835 céls/mm³** (informação disponível em 57 casos). Devido a esta grande dispersão dos valores, apresentamos a tabela III, com a distribuição pelos percentis 25, 50 e 75 e a figura VI (**anexo V**), um histograma da distribuição dos valores acompanhado da curva normal (curva de Gauss).

Tabela III. Perfil geral da amostra quanto ao nadir da contagem de linfócitos T CD4+:

N = 57							
Variável	Percentil 75	Percentil 50	Percentil 25	Média	Desvio Padrão	Máximo	Mínimo
Nadir CD4 (céls/mm ³)	350	163	50	212,49	194,25	835	1

Outro dado coletado na revisão de prontuário foi a carga viral do HIV mais alta já apresentada pelo voluntário (zênite). Verificamos que, em média, o zênite foi de **4,8±1 log¹⁰ de cópias de HIV/mL** (variando de **2 a 6,65 log¹⁰ de cópias de HIV/mL**). Esta informação estava disponível no prontuário de 51 voluntários e está disposta na Tabela IV e Figura VII (**anexo V**).

Tabela IV. Perfil geral da amostra quanto ao zênite da carga viral do HIV:

N = 51							
Variável	Percentil 75	Mediana	Percentil 25	Média	Desvio Padrão	Máximo	Mínimo
Zênite Carga Viral HIV em \log^{10} (cópias/mL)	5,5	4,9	4,2	4,764	0,99	6,65	2

Dos exames colhidos na inclusão, a média da contagem de linfócitos T CD4+ revelou-se bastante alta, de **541±285 céls/mm³ (4 a 1280 céls/mm³)**, ilustrada pela figura VIII, no **anexo V**. Compatível com esta observação, a carga viral do HIV mostrou-se bastante baixa, com mediana de zero (valor atribuído à carga viral menor que o limite de detecção do método), com média em logaritmo de 10 de **0,99±1,9 cópias/mL (indetectável a 5,72 cópias/mL)**. Infelizmente, a carga viral não pôde ser realizada em 02 amostras. As tabelas V.a e V.b exibem estes resultados e as figuras IX e X (**anexo V**) mostra a representação gráfica da distribuição da carga viral do HIV na amostra, deixando patente que alguns poucos indivíduos contribuíram para afastar a média de zero.

Tabela V.a. Perfil geral da amostra quanto à contagem de linfócitos T CD4+ e carga viral do HIV no momento da inclusão no estudo:

N = 60							
Variável	Percentil 75	Percentil 50	Percentil 25	Média	Desvio Padrão	Máximo	Mínimo
CD4+ (céls/mm ³)	715,75	526,5	360,75	540,75	284,84	1280	4
Carga Viral HIV em \log^{10} (cópias/mL) N = 58	0	0	0	0,99	1,89	5,72	0

Tabela V.b. Perfil geral da amostra quanto à distribuição da carga viral do HIV no momento da inclusão:

Carga Viral HIV em log¹⁰ (cópias/mL) N = 58	Frequência	Porcentagem	Porcentagem acumulada
,00	45	77,6	77,6
3,07	1	1,7	79,3
3,45	1	1,7	81,0
3,60	1	1,7	82,8
3,80	1	1,7	84,5
4,25	1	1,7	86,2
4,26	1	1,7	87,9
4,41	1	1,7	89,7
4,64	1	1,7	91,4
4,76	1	1,7	93,1
5,04	1	1,7	94,8
5,14	1	1,7	96,6
5,22	1	1,7	98,3
5,72	1	1,7	100

O valor médio da ALT colhida na inclusão foi de **53±66 UI/mL (9 a 418 UI/mL)**, com um aumento médio de **1,6±1,5** vezes acima o limite superior do normal. O valor médio da AST foi de **43±54 UI/mL (12 a 301 UI/mL)**, com um aumento médio de **1,4±1,3** vezes acima o limite superior do normal e a gama glutamiltransferase (GGT) média foi de **114±210 UI/mL (6 a 1200 UI/mL)**, limite superior da normalidade igual a 30). Dados apresentados na tabela VI e nas figuras XI, XII e XIII (anexo V).

Tabela VI. Perfil geral da amostra quanto aos exames laboratoriais colhidos no momento da inclusão – transaminases (ALT e AST) e gama glutamiltransferase:

N = 60							
Variável	Percentil 75	Percentil 50	Percentil 25	Média	Desvio Padrão	Máximo	Mínimo
ALT (UI/mL)	50,75	34,5	23	53,03	66,46	418	9
ALT em vezes LSN	1,38	1	1	1,58	1,51	10,2	1
AST (UI/mL)	43,25	27	20	43,17	53,85	301	12
AST em vezes LSN	1,12	1	1	1,43	1,31	7,9	1
GGT (UI/mL)	96,5	52,5	26	113,67	210,43	1200	6

* LSN = abreviação de Limite Superior da Normalidade

4.2 – Perfil dos Voluntários Co-Infetados HIV/HCV

Os 30 participantes que apresentaram anti-HCV positivo no momento da inclusão tinham idade média de **43±6 (34 a 59 anos)**, **73% (n=22)** eram do gênero masculino, metade referiu ter se exposto ao HIV por contato sexual (**50%, n=15**), sendo que já tinham o diagnóstico desta infecção há **105±55 meses** em média (ou seja, aproximadamente **9±4 anos**, de **21 a 228 meses**). **Cinquenta e sete por cento (n=17)** destes voluntários nunca receberam diagnóstico de doença definidora de aids, embora **87% (n=26)** estivesse em tratamento anti-retroviral, em média há **86±42 meses (23 a 172 meses)**. A média de meses entre o diagnóstico de infecção pelo HIV e o início da terapia anti-retroviral foi de **23±34 meses** e os participantes deste grupo estavam usando o esquema do momento da inclusão, em média, há **32±20 meses (3 a 82 meses)**.

Ao exame físico, **10%** destes participantes apresentavam sinais clínicos de cirrose hepática.

O nadir da contagem de linfócitos T CD4+ estava disponível no prontuário de **27** voluntários e foi, em média, de **186±169 céls/mm³**, variando de **1 a 649 céls/mm³**. O zênite da carga viral do HIV estava disponível em **23** casos e foi, em média, de **4,9±0,8 log¹⁰ de cópias de HIV/mL** (variando de **3,25 a 6,5 log¹⁰ de cópias de HIV/mL**).

Dos exames colhidos no momento da inclusão, a média da contagem de linfócitos T CD4+ foi de **507±267 céls/mm³** (**4 a 1280 céls/mm³**). Foi possível realizar a pesquisa de carga viral do HIV em **29** amostras, sendo que **24** resultaram indetectáveis, todas de voluntários em uso de anti-retrovirais. A média foi de **0,74±1,7 cópias/mL em logaritmo de 10 (indetectável a 5 cópias/mL)**. O valor médio da ALT foi de **75±88 UI/mL (12 a 418 UI/mL)**, com um aumento médio de **2±2** vezes acima o limite superior do normal. O valor médio da AST foi de **62±71 UI/mL (13 a 301 UI/mL)**, aumento médio de **1,8±1,8** vezes acima o limite superior do normal e gama glutamiltransferase (GGT) média de **158±239 UI/mL (12 a 1200 UI/mL, limite superior igual a 30)**.

Estes pacientes tiveram sangue colhido para testes adicionais, notadamente pesquisa quantitativa do HCV RNA no soro e genotipagem do HCV. Os resultados foram os seguintes: foi possível quantificar o HCV RNA de **28** voluntários, com grande variação dos valores, sendo a média aproximadamente **1.700.000±3.700.000 cópias, de indetectável em quatro voluntários a 15.760.000**, ou seja **4,7±2 cópias/mL em logaritmo de 10 (indetectável a 7,2 cópias/mL)**. Foi possível determinar o genótipo do HCV em amostras de **23** voluntários, sendo que encontramos predominância do **genótipo 1 (87%, n= 20)**, seguido do **genótipo 3a (9%, n=2)** e **genótipo 2b (4%, n=1)**.

Finalmente, **17** participantes tinham dados de **biópsia hepática**, sendo que os achados, de modo geral, foram bastante benignos, traduzindo doença incipiente ou em fase inicial. Das 17 amostras, **94% (n=16)** apresentavam estadiamento menor que 2 (**estadiamento 0 e 1**) e **65% (n=11)** apresentavam atividade periportal menor que 2 (**atividade periportal 0 e 1**). Cerca de **31% (n=5)** das biópsias exibiam esteatose hepática.

Estes resultados estão dispostos nas Tabelas VII.a, VII.b e VIII e figuras XIV, XV, XVI e XVII (anexo V):

Tabela VII.a. Perfil dos voluntários co-infectados HIV/HCV quanto às características demográficas, antecedentes clínicos e genotipagem do vírus da hepatite C:

N = 30			
Variável		N	%
Gênero	Masculino	22	73,3
	Feminino	8	26,7
Exposição ao HIV	Sexual	15	50
	Parenteral	12	40
	Ignorado	3	10
Doença definidora de aids	Sim	13	43,3
	Não	17	56,7
Uso de TARV	Sim	26	86,7
	Não	4	13,3
Cirrose Clínica	Sim	3	10
	Não	27	90
Genótipo HCV (N=23)	1a	11	47,8
	1b	9	39,1
	3a	2	8,7
	2b	1	4,3

Tabela VII.b. Perfil dos voluntários co-infectados HIV/HCV quanto à idade, tempo de diagnóstico da infecção pelo HIV, tratamento anti-retroviral, status imunológico e virológico e exames laboratoriais:

N = 30							
Variável	Quartil 75	Mediana	Quartil 25	Média	Desvio Padrão	Máx	Mín
Idade (anos)	46	42,5	37,75	43,17	6,35	59	34
Tempo HIV (meses)	150	106,5	53,75	105,1	55,17	228	21
Tempo TARV (meses) N = 26	113,5	83	48	85,73	42,09	172	23
Tempo HIV-Início TARV (meses) N = 26	42,75	9,5	0	23,12	34,15	144	0
Tempo TARV atual (meses) N = 26	45,5	28	18,5	32,28	19,71	82	3
Nadir CD4 (cél/mm ³) N = 27	270	154	72	186,3	168,68	649	1
Zênite Carga Viral HIV (log ¹⁰ cópias/mL) N = 23	5,6	4,8	4,3	4,88	0,83	6,5	3,25
CD4+ (cél/mm ³)	643,5	468	335,25	507,57	265,68	1280	4
HIV (log ¹⁰ cópias/mL) N=29	0,0	0,0	0,0	0,74	1,68	5,04	0,0
HCV RNA (cópias/mL) N=28	786.195	196.575	39.370	1.698.173	3.701.601	15.753.916	0,0
HCV RNA (log ¹⁰ cópias/mL)	5,90	5,29	4,59	4,73	2,12	7,2	0,0
ALT (UI/mL)	75,75	49,5	23,75	74,9	87,76	418	12
ALT em vezes LSN	1,88	1,30	1,0	2,06	2,03	10,2	1,0
AST (UI/mL)	51,25	35,5	23,75	61,87	71,31	301	13
AST em vezes LSN	1,53	1,0	1,0	1,84	1,77	7,9	1,0
GGT (UI/mL)	158,5	79,5	42,5	157,87	138,89	1200	12

Tabela VIII. Perfil dos voluntários co-Infetados HIV/HCV submetidos à biópsia hepática quanto à histologia hepática:

N = 17				
Biópsia Hepática	Estadiamento	0	8	47,1
		1	8	47,1
		2	1	5,9
		3	0	0
		4	0	0
	Atividade Periportal	0	9	52,9
		1	2	11,8
		2	4	23,5
		3	2	11,8
		4	0	0

Procedemos a análise da prescrição de anti-retrovirais dos 26 voluntários co-infetados HIV/HCV em uso deste tratamento no momento da inclusão. Notamos que **43,3%** estavam em uso Efavirenz, **30%** em uso de Inibidor de Protease com reforço (Ritonavir 200mg/d), **13%** em uso de Inibidor de Protease sem reforço e **7%** em uso de Nevirapina. Compondo a combinação do esquema potente, **77%** estavam em uso de Lamivudina, **57%** em uso de Zidovudina, **20%** em uso de Estavudina, **10%** em uso de Tenofovir e Didanosina e **7%** em uso de Abacavir. Estes dados estão expostos na tabela IX.

Tabela IX. Perfil da prescrição de anti-retrovirais dos voluntários co-infectados HIV/HCV:

N = 26 (87%)		
Variável	N	%
Inibidor de Protease com <i>reforço</i>	9	30
Inibidor de Protease sem <i>reforço</i>	4	13,3
Efavirenz	13	43,3
Nevirapina	2	6,7
Lamivudina	23	76,7
Zidovudina	17	56,7
Estavudina	6	20
Tenofovir	3	10
Didanosina	3	10
Abacavir	2	6,7

4.3 – Comparação entre voluntários infectados pelo HIV e co-infectados HIV/HCV:

Ao compararmos os participantes somente infectados pelo HIV com os co-infectados HIV/HCV, não encontramos diferença estatisticamente significativa quanto à idade (**P=0,4**), ao gênero (**P=0,2**) e ao tempo de diagnóstico de infecção pelo HIV (**P=0,1**). Também comparamos a terapia anti-retroviral e não flagramos diferença quanto ao uso de tratamento anti-retroviral (**P=1,0**), tempo de uso da medicação anti-retroviral (**P=0,6**), tempo entre o diagnóstico de infecção pelo HIV e início dos anti-retrovirais (**P=0,8**) e duração do esquema atual (**P=0,7**). O conteúdo da prescrição também foi comparado e não encontramos diferença significativa.

São pacientes cuja evolução da doença pelo HIV é semelhante. Refletindo o passado, não houve diferença entre o nadir da contagem de CD4 (**P=0,3**), zênite da carga viral do HIV (**P=0,3**) e diagnóstico prévio de doença definidora de aids (**P=1,0**) entre os grupos. Mostrando o controle atual, também não estabelecemos diferença quanto a contagem de linfócitos T CD4 (**P=0,4**) e carga viral do HIV (**P=0,3**) colhidos na inclusão.

Houve diferença estatisticamente significativa quanto ao modo de aquisição do HIV, sendo que no grupo de co-infectados houve maior exposição parenteral (**P<0,001**). Também houve diferença significativa quanto ao valor absoluto da AST (**P=0,001**) e da ALT (**P=0,006**), assim como em número de vezes acima do limite superior da normalidade de ambas (**P=0,003 para ALT e P=0,001 para AST**), sendo que o grupo co-infectado apresentou valores maiores. Os valores absolutos de GGT também foram maiores no grupo co-infectado (**P<0,001**).

Estes dados estão disponíveis na tabela X e ilustrados pelas figuras XVIII, XIX, XX e XXI (anexo V).

Tabela X. Comparação entre pacientes infectados somente pelo HIV e co-infectados HIV/HCV quanto às variáveis estudadas:

Variável	HIV	HIV/HCV	Valor de P
Idade (anos)	41±11	43±6	0,4
Gênero masculino	53%	73%	0,2
Tempo HIV (meses)	87±46	105±55	0,1
Doença definidora de aids	43%	43%	1,0
Uso de TARV	87%	87%	1,0
Tempo de TARV (meses)	68±46	86±42	0,6
Tempo Diagnóstico-Início TARV (meses)	14±22	23±34	0,8
Duração TARV atual (meses)	30±29	32±2	0,7
Uso de Inibidor Protease	26,7%	13,3%	0,3
Uso de Inibidor Protease c/ "reforço"	20%	30%	0,5
Uso de Efavirenz	40%	43,3%	1,0
Uso de Nevirapina	3,3%	6,7%	1,0
Uso de Lamivudina	70%	76,7%	0,8
Uso de Zidovudina	56,7%	56,7%	1,0
Uso de Estavudina	20%	20%	1,0
Uso de Didanosina	10%	10%	1,0
Uso de Tenofovir	20%	10%	0,5
Uso de Abacavir	10%	6,7%	1,0
Nadir CD4 (céls/mm ³)	236±215	186±169	0,3
Zênite Carga Viral HIV (log ¹⁰ de cópias de HIV/mL)	4,7±1	4,9±0,8	0,3
Contagem CD4 inclusão (céls/mm ³)	574±304	507±267	0,4
Carga Viral HIV inclusão (log ¹⁰ de cópias de HIV/mL)	1,2±2	0,74±1,7	0,3
Aquisição parenteral HIV*	0%	40%	<0,001
ALT (UI/mL)	31±17	75±88	0,006
ALT em vezes o LSN	1±0,2	2±2	0,003
AST (UI/mL)	24±9	62±71	0,001
AST em vezes o LSN	1±0,9	1,8±1,8	0,001
GGT (UI/mL)	69±170	158±239	<0,001

* consideramos risco parenteral exclusivo. Um voluntário do grupo HIV referiu risco parenteral e sexual (3,3%).

4.4 – Marcadores de Infecção Progressa e Atual pelo GBV-C:

Nosso primeiro objetivo neste estudo foi estimar a prevalência de infecção pelo GBV-C entre pacientes com infecção pelo HIV e com co-infecção HIV/HCV em nossa Unidade Ambulatorial.

A pesquisa qualitativa de viremia pelo GBV-C (presença de GBV-C RNA no soro), foi feita em todas as 60 amostras obtidas na inclusão, revelando **20%** de positividade (**n=12**). Entretanto, o teste ELISA para pesquisa do anticorpo contra a glicoproteína E2 do envelope do GBV-C (anti-E2) no soro dos voluntários, gentilmente cedido pela Roche Diagnostics, foi suficiente para testarmos 32 amostras. Destas, **7** resultaram positivas (**22%**). Logo, cerca de **32%** dos participantes de nosso estudo (**n=19**), possuíam marcadores de infecção progressa ou atual pelo GBV-C. Estes dados estão dispostos na tabela XI.

Quanto à prevalência destes marcadores de infecção pelo GBV-C entre os pacientes infectados somente pelo HIV e co-infectados HIV/HCV, comprovamos que não houve diferença entre os grupos quanto à positividade para o anti-E2 (**P=0,4**) e pesquisa de GBV-C RNA (**P=0,3**). Esta comparação é exibida na tabela XII e na figura XXII, XIII e XIV.

Tabela XI. Perfil geral da amostra quanto aos marcadores para o GBV-C:

N = 60			
Variável		N	%
Anti-E2 (N = 32)	Positivo	7	21,9
	Negativo	25	78,1
GBV-C RNA	Positivo	12	20
	Negativo	48	80

Tabela XII. Comparação entre infectados pelo HIV e co-infectados HIV/HCV quanto aos marcadores de infecção pelo GBV-C:

Variável	HIV	HIV/HCV	Valor de P
Anti-E2	13,3%	29,4%	0,4
GBV RNA	13,3%	26,7%	0,3

A partir dos resultados da pesquisa de anticorpos anti-E2 e GBV-C RNA no plasma, foi possível dividir os participantes em grupos:

- **Grupo HIV:** 11 voluntários com testes negativos para GBV-C e HCV.
- **Grupo HIV/G:** 6 voluntários com anti-HCV negativo e anti-E2 e/ou GBV-C RNA positivo.
- **Grupo HIV/C:** 9 voluntários com anti-HCV positivo e testes para o GBV-C negativos.
- **Grupo HIV/C/G:** 11 voluntários com anti-HCV e anti-E2 e/ou GBV-C RNA positivos.

4.5 – Perfil dos grupos formados a partir dos testes para GBV-C:

4.5.1 – Perfil do Grupo HIV:

O grupo HIV foi formado pelos voluntários com marcadores negativos tanto para hepatite C quanto para GBV-C. Do total de 60, 47 participantes foram excluídos deste grupo por apresentarem positividade para marcadores do HCV e/ou GBV-C, 13 não puderam ser classificados pois não tinham o anti-E2 disponível, conseqüentemente, **11 voluntários** foram inseridos neste grupo.

As variáveis avaliadas estão nas Tabelas XIII.a, XIII.b e XIII.c:

Tabela XIII.a. Perfil do Grupo HIV – pacientes infectados somente pelo HIV, negativos para HCV e GBV-C – quanto aos dados demográficos, clínicos e de tratamento:

N = 11			
Variável		N	%
Gênero	Masculino	7	63,6
	Feminino	4	36,4
Exposição ao HIV	Sexual	9	81,8
	Parenteral	0	0
	Ambos	0	0
	Ignorado	2	18,2
Doença definidora de aids	Sim	5	45,5
	Não	6	54,5
Uso de TARV	Sim	10	90,9
	Não	1	9,1

Tabela XIII.b. Perfil da prescrição de anti-retrovirais do Grupo HIV – voluntários negativos para HCV e GBV-C:

N = 10 (90,9%)		
Variável	N	%
Inibidor de Protease com <i>reforço</i>	3	30
Inibidor de Protease sem <i>reforço</i>	2	20
Efavirenz	5	50
Nevirapina	1	10
Lamivudina	8	80
Zidovudina	5	50
Estavudina	4	40
Tenofovir	2	20
Didanosina	1	10
Abacavir	1	10

Tabela XIII.c. Perfil do Grupo HIV – voluntários negativos para HCV e GBV-C – quanto à idade, tempo de diagnóstico, tratamento anti-retroviral, status imunológico, virológico e bioquímico hepático:

N = 11							
Variável	Quartil 75	Mediana	Quartil 25	Média	Desvio Padrão	Máx	Mín
Idade (anos)	49	41	29	42,36	12,06	65	28
Tempo HIV (meses)	128	96	48	91,09	49,55	168	4
Tempo TARV (meses) N = 10	109,5	90,5	58,25	84,1	41,19	156	4
Tempo HIV-TARV (meses) N = 10	19	3,5	0,0	11,3	16,94	45	0
Tempo TARV atual (meses) N = 10	64,5	31,50	12	37,6	26,65	73	4
Nadir CD4 (cél/mm ³)	409	156	4	207,2	195,53	505	2
Zênite HIV em log ¹⁰ (cópias/mL)	5,7	4,3	3,9	4,77	1,06	6,65	3,6
CD4+ (cél/mm ³)	783	649	385	573,9	193,09	943	15
Carga Viral HIV em log ¹⁰ (cópias/mL)	0,77	0,0	0,0	0,73	1,57	4,25	0,0
ALT (UI/mL)	32	26	23	30,09	17,33	74	9
ALT em vezes LSN	1,0	1,0	1,0	1,09	0,24	1,8	1,0
AST (UI/mL)	26	18	14	19,45	5,75	30	12
AST em vezes LSN	1,0	1,0	1,0	1,0	0,0	1,0	1,0
GGT (UI/mL)	54	48	25	39,82	16,77	61	12

4.5.2 – Perfil do Grupo HIV/G:

O grupo HIV/G foi formado pelos voluntários com positividade para o anticorpo contra a glicoproteína E2 do envelope do GBV-C (anti-E2) e/ou para presença do RNA do vírus GBV-C no soro. Todos com marcadores negativos para hepatite C. Dos 30 participantes com anti-HCV negativo na inclusão, 6 puderam ser incluídos neste grupo.

As características avaliadas estão nas Tabelas XIV.a, XIV.b e XIV.c:

Tabela XIV.a. Perfil do Grupo HIV/G – voluntário negativos para HCV e positivos para GBV-C – quanto às variáveis demográficas e clínicas:

N = 6			
Variável		N	%
Gênero	Masculino	4	66,7
	Feminino	2	33,3
Exposição ao HIV	Sexual	6	100
	Parenteral	0	0
	Ambos	0	0
	Ignorado	0	0
Doença definidora de aids	Sim	4	66,7
	Não	2	33,3
Uso de TARV	Sim	6	100
	Não	0	0

Tabela XIV.b. Perfil Prescrição de Anti-Retrovirais do Grupo HIV/G – voluntário negativos para o HCV e positivos para o GBV-C:

N = 6 (100%)		
Variável	N	%
Inibidor de Protease com <i>reforço</i>	1	17
Inibidor de Protease sem <i>reforço</i>	2	33
Efavirenz	3	50
Nevirapina	0	0
Lamivudina	4	67
Zidovudina	4	67
Estavudina	1	17
Tenofovir	0	0
Didanosina	2	33
Abacavir	1	17

Tabela XIV.c. Perfil do Grupo HIV/G – voluntários negativos para HCV e com marcadores positivos para o GBV-C – quanto à idade, tempo de diagnóstico, tratamento anti-retroviral, status virológico, imunológico e bioquímico hepático:

N = 6							
Variável	Quartil 75	Mediana	Quartil 25	Média	Desvio Padrão	Máx	Mín
Idade (anos)	47,75	38,5	32,75	40,17	9,54	56	29
Tempo HIV (meses)	137,25	102	62	101,2	39,79	153	53
Tempo TARV (meses)	117,75	84	58,75	88,67	36,30	147	46
Tempo HIV-TARV (meses)	24	9,5	5	12,5	9,46	24	2
Tempo TARV atual (meses)	74,25	47,5	16,75	49,17	35,68	108	10
Nadir CD4 (cél/mm ³)	355,75	190	38,5	222,2	227,9	637	4
Zênite HIV em log ¹⁰ (cópias/mL) N=5	5,3	4,9	4,6	4,94	0,36	5,4	4,6
CD4+ (cél/mm ³)	934,5	533	280,5	598	342,44	1116	237
Carga Viral HIV em log ¹⁰ (cópias/mL)	0,86	0,0	0,0	0,58	1,41	3,45	0,0
ALT (UI/mL)	40,75	37	26,75	33,33	11,61	43	11
ALT em vezes LSN	1,16	1,02	1,0	1,07	0,11	1,26	1,0
AST (UI/mL)	35,75	24,5	20	27,33	11,27	47	14
AST em vezes LSN	1,06	1,0	1,0	1,0	0,10	1,24	1,0
GGT (UI/mL)	91,5	30,5	19,5	49,83	44,63	126	9

4.5.3 – Perfil do Grupo HIV/C:

O grupo HIV/C foi formado pelos voluntários que apresentavam apenas o anticorpo contra o vírus da hepatite C positivo, sendo negativos os marcadores para o GBV-C (tanto anti-E2 quanto GBV-C RNA). Dos 60 participantes do estudo, 30 eram co-infectados e 9 estavam em conformidade com estes critérios e foram incluídos neste grupo. As Tabelas XV.a, XV.b e XV.c exibem a avaliação deste grupo:

Tabela XV.a. Perfil do Grupo HIV/C, pacientes co-infectados HIV/HCV negativos para o GBV-C, quanto aos dados demográficos e clínicos:

N = 9			
Variável		N	%
Gênero	Masculino	5	56
	Feminino	4	44
Exposição ao HIV	Sexual	4	44
	Parenteral	4	44
	Ignorado	1	11
Doença definidora de aids	Sim	3	33
	Não	6	67
Uso de TARV	Sim	7	78
	Não	2	22
Cirrose Clínica	Sim	1	11
	Não	8	89

Tabela XV.b. Perfil da prescrição de anti-retrovirais do Grupo HIV/C – voluntários positivos para o HCV e negativos para o GBV-C:

N = 7 (90,9%)		
Variável	N	%
Inibidor de Protease com <i>reforço</i>	1	11
Inibidor de Protease sem <i>reforço</i>	2	22
Efavirenz	4	44
Nevirapina	1	11
Lamivudina	6	67
Zidovudina	6	67
Estavudina	1	11
Tenofovir	0	0
Didanosina	0	0
Abacavir	1	11

Tabela XV.c. Perfil do Grupo HIV/C – voluntários co-infectados HIV/HCV negativos para o GBV-C – quanto à idade, tratamento da infecção pelo HIV, status imunológico, virológico e bioquímico hepático:

N = 9							
Variável	Quartil 75	Mediana	Quartil 25	Média	Desvio Padrão	Máx	Mín
Idade (anos)	45	42	36	41	4,98	48	34
Tempo HIV (meses)	176,5	132	73	126,1	60,95	228	48
Tempo TARV (em meses) N = 7	144	84	48	92,86	51,38	172	24
Tempo HIV-TARV (meses) N = 7	60	13	0	36,43	52,47	144	0
Tempo TARV atual (meses) N = 7	48	24	17	33,14	25,34	82	8
Nadir CD4 (cél/mm ³) N = 7	342	175	72	184,9	126,42	350	50
Zênite HIV (log ¹⁰ cópias/mL) N = 6	5,38	4,77	4,58	5,03	0,74	6,5	4,5
CD4+ (cél/mm ³)	760	466	328,5	569,9	327,23	1280	269
Carga Viral HIV (log ¹⁰ cópias/mL)	Apenas 01 voluntário com carga viral do HIV detectável			0,49	1,47	4,41	0,0
ALT (UI/mL)	52,5	49	31	42,67	16,04	64	12
ALT em vezes LSN	1,57	1,24	1,0	1,26	0,27	1,61	1,0
AST (UI/mL)	39,5	29	24	31,22	8,56	44	20
AST em vezes LSN	1,05	1,0	1,0	1,08	0,20	1,6	1,0
GGT (UI/mL)	174	63	45	110	84,86	275	38

Os pacientes deste grupo tiveram sangue colhido para pesquisa quantitativa do HCV RNA no soro e genotipagem do HCV. Quando havia indicação clínica, foram submetidos também à biópsia hepática. Os resultados estão dispostos nas Tabelas XVI.a e XVI.b:

Tabela XVI.a. Perfil do Grupo HIV/C – pacientes co-infectados HIV-HCV negativos para GBV-C – quanto à pesquisa do vírus da hepatite C:

N = 9							
Variável	Quartil 75	Mediana	Quartil 25	Média	DP	Máx	Mín
HCV RNA (cópias/mL) N=9	202.91	69.90	26.30	398.5	888.05	2.588.659	0,0
HCV RNA (log ¹⁰ cópias/mL)	5,31	4,84	4,38	4,45	1,91	6,41	0,0

Tabela XVI.b. Perfil Grupo HIV/C – pacientes co-infectados HIV-HCV negativos para GBV-C – quanto à genotipagem do vírus da hepatite C e histopatologia hepática:

N = 9				
Variável		N	%	
Genótipo HCV (N=6)	1a	5	83,3	
	1b	1	16,7	
	3a	0	0	
	2b	0	0	
Biópsia Hepática (N=5)	Estadiamento	0	3	60
		1	2	40
		2	0	0
		3	0	0
		4	0	0
	Atividade Periportal	0	4	80
		1	1	20
		2	0	0
		3	0	0
		4	0	0

4.5.4 – Perfil do Grupo HIV/C/G:

O grupo HIV/C/G foi formado pelos voluntários que apresentavam anti-HCV positivo e anticorpo contra a glicoproteína E2 e/ou GBV-C RNA detectável no soro. Dos 30 participantes co-infectados HIV/HCV, 11 apresentavam estas características.

As Tabelas XVII.a, XVII.b e XVII.c dispõe as variáveis avaliadas:

Tabela XVII.a. Perfil do Grupo HIV/C/G – voluntários triplamente infectados HIV/HCV/GBV-C – quanto aos dados demográficos e clínicos:

N = 11			
Variável		N	%
Gênero	Masculino	9	81,8
	Feminino	2	18,2
Exposição ao HIV	Sexual	4	36,4
	Parenteral	6	63,6
	Ignorado	1	9,1
Doença definidora de aids	Sim	4	36,4
	Não	7	63,6
Uso de TARV	Sim	10	90,9
	Não	1	9,1
Cirrose Clínica	Sim	2	18,2
	Não	9	81,8

Tabela XVII.b. Perfil da prescrição de anti-retrovirais do Grupo HIV/C/G – pacientes com infecção concomitante pelo HIV, HCV e GBV-C:

N = 10 (90,9%)		
Variável	N	%
Inibidor de Protease com <i>reforço</i>	4	36,4
Inibidor de Protease sem <i>reforço</i>	1	9,1
Efavirenz	6	54,5
Nevirapina	0	0
Lamivudina	9	81,8
Zidovudina	6	54,5
Estavudina	2	18,2
Tenofovir	2	18,2
Didanosina	0	0
Abacavir	1	11

Tabela XVII.c. Perfil do Grupo HIV/C/G – voluntários com marcadores positivos para o HIV, o HCV e o GBV-C – quanto à idade, tratamento anti-retroviral e resultados laboratoriais :

N = 11							
Variável	Quartil 75	Mediana	Quartil 25	Média	Desvio Padrão	Máx	Mín
Idade (anos)	46	42	40	42,82	4,56	52	36
Tempo HIV (meses)	171	113	53	108,6	53,86	186	36
Tempo TARV (em meses)	102	97	47	83,55	48,53	167	0
Tempo HIV-TARV (meses)	41	11	0	18,55	24,84	74	0
Tempo TARV atual (meses)	36	27	22	28,18	18,15	66	0
Nadir CD4 (cél/mm ³)	251	154	86	177,2	130,34	420	1
Zênite HIV (log ¹⁰ cópias/mL)	5,1	4,4	4,2	4,60	0,76	5,9	3,3
CD4+ (cél/mm ³)	687	425	352	497,7	228,3	977	166
Carga Viral HIV (log ¹⁰ cópias/mL) N=10	0,95	0,0	0,0	0,86	1,82	4,76	0,0
ALT (UI/mL)	151	57	45	116,3	117,8	418	13
ALT em vezes LSN	1,57	1,24	1,0	1,26	0,27	1,61	1,0
AST (UI/mL)	139	48	30	96,73	95,24	301	18
AST em vezes LSN	3,66	1,32	1,0	2,67	2,40	7,9	1,0
GGT (UI/mL)	413	97	63	271,6	364,88	1200	38

Os pacientes deste grupo tiveram sangue colhido para pesquisa quantitativa do HCV RNA no soro e genotipagem do HCV. Quando havia indicação clínica, foram submetidos também à biópsia hepática. Os resultados estão dispostos nas Tabelas XVIII.a. e XVIII.b:

Tabela XVIII.a. Perfil do Grupo HIV/C/G – pacientes co-infectados HIV-HCV positivos para o GBV-C – quanto à pesquisa do HCV:

N = 11							
Variável	Quartil 75	Mediana	Quartil 25	Média	Desvio Padrão	Máx	Mín
HCV RNA cópias/mL N=11	8.265.640	328.637	36.672	3.171.312,4	5.337.510	15.753.916	0,0
HCV RNA log ¹⁰ cópias/mL	5,31	4,84	4,38	4,45	1,91	6,41	0,0

Tabela XVIII.b. Perfil Grupo HIV/C/G – pacientes co-infectados HIV-HCV positivos para o GBV-C – quanto à genotipagem do vírus da hepatite C e histopatologia hepática:

N = 11				
Variável		N	%	
Genótipo HCV (N=10)	1a	4	36,4	
	1b	4	36,4	
	3a	1	9,1	
	2b	1	9,1	
Biópsia Hepática (N=7)	Estadiamento	0	2	28,6
		1	5	71,4
		2	0	0
		3	0	0
	Atividade Periportal	0	2	28,6
		1	2	28,6
		2	2	28,6
		3	1	14,3
	4	0	0	

4.6 – Comparações entre os grupos quanto ao GBV-C

Para esta pesquisa, partimos da premissa que o GBV-C exerceria um efeito benéfico sobre a evolução da doença pelo HIV. Segundo a literatura, o maior impacto é observado quando é possível detectar viremia pelo GBV-C, embora pesquisadores tenham encontrado efeito positivo mesmo em pacientes com infecção pregressa (anti-E2 positivo)⁶⁰. Este efeito benéfico seria mantido na situação de co-infecção do HIV com o HCV^{60, 144, 147, 148, 151}.

Para testar a hipótese que a infecção pregressa ou atual pelo GBV-C confere benefício, comparamos os grupos HIV e HIV/G entre si, bem como os grupos HIV/C e HIV/C/G, procurando encontrar diferença estatisticamente significativa quanto aos parâmetros imunológicos, virológicos, bioquímicos, características demográficas e epidemiológicas, além de histopatologia hepática nos pacientes com hepatite C crônica.

4.6.1 – Comparação do grupo HIV com grupo HIV/G

Comparamos o grupo HIV, cujos componentes tiveram os resultados tanto para anticorpo anti-E2 quanto para GBV-C RNA negativos, com o grupo HIV/G, dos voluntários com anti-E2 positivo e/ou GBV-C RNA positivo. O objetivo era encontrar diferenças significantes entre infecção pelo GBV-C, tanto pregressa quanto atual e nunca ter entrado em contato este vírus.

Não encontramos diferença estatisticamente significativa quanto às variáveis avaliadas, embora exista “tendência estatística” ($0,05 < P < 0,1$) à AST maior no grupo HIV/G (27 ± 11 versus 19 ± 6 ; $P=0,07$). Estes dados estão disponíveis na tabela XIX e figura XXV (anexo V).

Tabela XIX. Comparação entre infectados pelo HIV com e sem marcadores para o GBV-C:

Variável	Grupo HIV	Grupo HIV/G	Valor de P
Idade (anos)	42±12	40±9	0,70
Gênero masculino	64%	67%	1,0
Tempo HIV (meses)	91±49	101±40	0,67
Doença definidora de aids	45%	67%	0,62
Uso de TARV	91%	100%	1,0
Tempo de TARV (meses)	76±46	89±36	0,58
Tempo Diagnóstico-Início TARV (meses)	10±16	12±9	0,76
Duração TARV atual (meses)	34±28	49±36	0,35
Nadir CD4 (cél/m ³)	207±195	222±228	0,88
Zênite Carga Viral HIV (log ¹⁰ de cópias de HIV/mL)	4,8±1	4,9±0,3	0,74
Contagem CD4 inclusão (cél/m ³)	574±293	598±342	0,88
Carga Viral HIV inclusão (log ¹⁰ de cópias de HIV/mL)	0,0±1,6	0,0±1,4	0,87
Aquisição parenteral HIV	0%	0%	0,51
ALT (UI/mL)	30±17	33±12	0,68
ALT em vezes o LSN	1±0,2	1±0,1	0,29
AST (UI/mL)	19±6	27±11	0,072
AST em vezes o LSN	1±1,0	1±0,9	0,18
GGT (UI/mL)	40±17	50±45	0,50

4.6.2 – Comparação entre grupo HIV/C com grupo HIV/C/G

Comparamos o grupo HIV/C, dos participantes com co-infecção HIV/HCV sem qualquer marcador de infecção pelo GBV-C, com o grupo HIV/C/G, dos voluntários co-infectados HIV/HCV com anti-E2 positivo e/ou GBV-C RNA positivo. O objetivo era encontrar diferenças significantes entre ter infecção pelo GBV-C, tanto pregressa quanto atual e nunca ter entrado em contato este vírus entre os pacientes co-infectados HIV/HCV.

Houve diferença significativa quanto ao valor absoluto da ALT (**P=0,05**), bem como da AST (**P=0,02**), esta última também em número de vezes acima do limite superior da normalidade (**P=0,02**). Ambas foram mais elevadas no grupo com marcador para o GBV-C (grupo HIV/C/G). Já a GGT não se mostrou diferente entre os grupos (**P=0,3**).

Estes dados estão disponíveis na tabela XX e as diferenças identificadas estão ilustradas nas figuras XXVI e XXVII (anexo V).

Tabela XX. Comparação entre co-infectados HIV/HCV com e sem marcadores para o GBV-C:

Variável	Grupo HIV/C	Grupo HIV/C/G	P
Idade (anos)	41±5	43±4	0,40
Gênero masculino	56%	82%	0,34
Tempo HIV (meses)	126±61	107±54	0,50
Doença definidora de aids	36%	33%	1,0
Uso de TARV	78%	91%	0,57
Tempo de TARV (meses)	72±60	83±48	0,65
Tempo Diagnóstico-Início TARV (meses)	1±51	6,5±25	0,82
Duração TARV atual (meses)	26±26	28±18	0,81
Nadir CD4 (cél/m ³)	185±126	177±130	0,90
Zênite Carga Viral HIV (log ¹⁰ de cópias de HIV/mL)	5±0,7	4,6±0,7	0,28
Contagem CD4 (cél/m ³)	570±327	498±228	0,57
Carga Viral HIV inclusão (log ¹⁰ de cópias de HIV/mL)	0,0±1,56	0,0±1,81	0,61
Exposição parenteral ao HIV	44%	54,5%	0,9
ALT (UI/mL)	49±15	56±119	0,05
ALT em vezes o LSN	1±0,3	1±2,8	0,08
AST (UI/mL)	31±8	47±99	0,02
AST em vezes o LSN	1±0,2	1±2,5	0,02
GGT (UI/mL)	92±88	92±381	0,30
Clínica sugestiva de Cirrose	11%	18%	1,0
HCV RNA	69.895±888055	204.077±3.507.706	0,3
Genótipo 1 do HCV	100%	80%	0,38
Estadiamento ≥ 2	0%	0%	0,56
Atividade Peri-portal ≥ 2	20%	43%	0,29

4.7 – Comparações entre os grupos quanto ao HCV e GBV-C

Conforme destacado na introdução, tem-se observado progressão acelerada da fibrose hepática relacionada ao HCV em pacientes infectados pelo HIV^{94-102, 104} e a hepatite C crônica talvez aja de modo deletério, favorecendo a replicação do HIV e dificultando a recuperação imune após o início da terapia anti-retroviral^{109, 122, 125}. Estudos mostraram que a infecção pelo GBV-C em pacientes HIV-positivos com hepatite C crônica pode trazer benefício^{60, 144, 147, 148, 151}, mas estes resultados não foram universais^{66, 146}.

Para examinar a hipótese que a infecção pregressa ou atual pelo GBV-C pode ter impacto clínico na evolução dos pacientes co-infectados HIV/HCV, comparamos os grupos HIV/G e HIV/C/G, procurando encontrar diferença estatisticamente significativa quanto aos parâmetros imunológicos, virológicos, bioquímicos, características demográficas e epidemiológicas.

4.7.1 – Comparação entre o grupo HIV/G e o grupo HIV/C/G

Realizamos comparação entre o grupo HIV/G, formado pelos participantes HIV-positivos com marcadores para o GBV-C, com o grupo HIV/C/G, formado pelos voluntários co-infectados HIV/HCV com marcadores para o GBV-C. O objetivo era encontrar diferenças significativas entre pacientes co-infectados ou não com infecção passada ou ativa pelo GBV-C.

Detectamos significativamente mais exposição parenteral entre os co-infectados HIV/HCV, (54% no grupo HIV/C/G contra nenhum voluntário do grupo HIV/G, **P=0,04**), além de níveis de transaminases mais altos, tanto para ALT (33±12 UI/mL no grupo HIV/G versus 56±119 UI/mL no grupo HIV/C/G, **P=0,02**), quanto AST (27±11 UI/mL no grupo HIV/G versus 47±99 UI/mL no grupo HIV/C/G, **P=0,03**) e GGT (50±45 UI/mL no grupo HIV/G versus 92±381 UI/mL no grupo HIV/C/G, **P=0,03**).

Estes resultados podem ser observados na tabela XXI e as diferenças entre os grupos foram ilustradas nas figuras XXVIII, XXIX, XXX e XXXI (anexo V).

Tabela XXI. Comparação entre pacientes HIV-positivos e co-infectados HIV/HCV quanto a infecção pregressa ou atual pelo GBV-C:

Variável	Grupo HIV/G	Grupo HIV/C/G	P
Idade (anos)	40±9	43±4	0,44
Gênero masculino	67%	82%	0,58
Tempo HIV (meses)	101±40	107±54	0,77
Doença definidora de aids	67%	33%	0,33
Uso de TARV	100%	91%	1,0
Tempo de TARV (meses)	89±36	83±48	0,82
Tempo Diagnóstico-Início TARV (meses)	12±9	6,5±25	0,58
Duração TARV atual (meses)	49±36	28±18	0,12
Nadir CD4 (cél/mm ³)	222±228	177±130	0,60
Zênite Carga Viral HIV (log ¹⁰ de cópias de HIV/mL)	4,9±0,3	4,6±0,7	0,36
Contagem CD4 inclusão (cél/mm ³)	598±342	498±228	0,48
Carga Viral HIV inclusão (log ¹⁰ de cópias de HIV/mL)	0,0±1,4	0,0±1,81	0,75
Exposição parenteral ao HIV	0%	54,5%	0,04
ALT (UI/mL)	33±12	56±119	0,02
ALT em vezes o LSN	1±0,1	1±2,8	0,01
AST (UI/mL)	27±11	47±99	0,03
AST em vezes o LSN	1±0,9	1±2,5	0,02
GGT (UI/mL)	50±45	92±381	0,03

DISCUSSÃO

5. DISCUSSÃO

A **Síndrome da imunodeficiência adquirida**, conhecida no Brasil pela sigla inglesa **aids**, de ***acquired immunodeficiency syndrome***, é o conjunto de infecções oportunistas e neoplasias resultantes do dano específico do sistema imunológico ocasionado pelo vírus da imunodeficiência humana (**HIV**).

Desde 1983, quando o HIV foi isolado pela primeira vez¹²⁸, a aids tomou proporções pandêmicas e é um dos mais importantes problemas de saúde pública da atualidade. A Organização Mundial de Saúde e Nações Unidas (UNAIDS) estimam que haja cerca de 40 milhões de pessoas vivendo com HIV/aids em todo o mundo¹³⁰. No Brasil, desde a identificação do primeiro caso de aids, em 1980, até junho de 2006, foram confirmados pouco mais de 433 mil casos e 183 mil óbitos pela doença¹³¹. Do total de casos brasileiros, cerca de 66% estão concentrados na região Sudeste, e destes, aproximadamente 137 mil estão no Estado de São Paulo¹³¹.

No começo da década de 80, a aids atingiu inicialmente, e de forma bastante intensa, os usuários de drogas ilícitas endovenosas, homens que fazem sexo com homens e os indivíduos que receberam transfusão de sangue e hemoderivados. Desde então, a epidemiologia da infecção no Brasil vem sofrendo significativa transformação, caracterizada por “heterossexualização, feminilização, pauperização e interiorização”, ou seja, tem havido persistente tendência de crescimento de casos entre heterossexuais, mulheres, populações menos favorecidas socioeconomicamente e em cidades do interior do País¹⁵⁴.

Atualmente, o perfil médio do portador de HIV/aids em nosso meio é o homem heterossexual branco, entre 30 a 49 anos^{131, 154}. Em coerência com estes dados, o perfil dos 60 pacientes incluídos neste estudo foi compatível com a epidemiologia da epidemia de HIV/aids no Estado de São Paulo: a maioria dos voluntários era do gênero masculino (63%), em média na quinta década de vida (42 anos), cuja forma de exposição ao HIV foi principalmente sexual (70%).

Com a introdução do tratamento anti-retroviral potente, em 1996, houve respeitável redução das complicações decorrentes da infecção pelo HIV e aumento na expectativa de vida entre os indivíduos infectados⁸⁶. No Brasil, a política de acesso universal ao tratamento anti-retroviral teve início já em 1996 e foi acompanhada de importante queda na mortalidade destes pacientes, com estabilização em cerca de 6,4 óbitos por 100 mil habitantes a partir do ano 2000¹³¹. Consoante com o exposto, nossos voluntários têm um tempo de infecção pelo HIV bastante longo, em média de 8 anos, o que certamente reflete a melhora da sobrevida destes pacientes. Também notamos que estes voluntários estão há muito tempo em uso de anti-retrovirais, em média 7 anos. Concluímos que ambos os dados são compatíveis, afinal pacientes que estão vivendo por mais tempo com o diagnóstico de infecção pelo HIV estão tendo que usar o esquema anti-retroviral por período prolongado.

Quando examinamos os dados referentes à evolução da doença pelo HIV em nossa amostra como um todo (n=60), chegamos à conclusão que tratam-se de pacientes com doença pregressa e atual bastante indulgente. Este dado pode refletir o fato do estudo ter sido conduzido em um centro de referência para tratamento de HIV/aids, possivelmente com acesso facilitado ao diagnóstico precoce, exames de monitorização, além de tratamentos profilático e anti-retroviral adequados. Realmente, evidenciamos baixa frequência de doença definidora de aids, sendo que 57% dos voluntários nunca tiveram aids clinicamente manifesta. Ao mesmo tempo, observamos alta prevalência de uso de anti-retrovirais, com 87% dos participantes recebendo a terapia combinada. Estes resultados parecem paradoxais mas corroboram com a hipótese de que estes pacientes assintomáticos foram devidamente monitorados e, de acordo com as Recomendações para Terapia Anti-Retroviral em Adultos e Adolescentes Infectados pelo HIV do Ministério da Saúde¹²⁹, o tratamento foi iniciado quando a contagem de linfócitos T CD4+ se aproximou de 200 cels/mm³, evitando o colapso imunológico. De fato, o nadir de CD4+ dos voluntários foi, na mediana, de 212 cels/mm³. Apontamos ainda que houve um intervalo médio de 1,5 ano

entre o diagnóstico de infecção pelo HIV e início dos anti-retrovirais. Este dado também pode espelhar a precocidade do diagnóstico e adequada monitorização.

Apesar destes resultados instigantes, foi na avaliação do controle imunológico atual e do esquema anti-retroviral em uso no momento da inclusão no estudo que o competente acompanhamento dos pacientes se tornou mais evidente. A contagem de linfócitos T CD4 colhida na inclusão resultou em mediana bastante alta, de 526,5 cels/mm³. A carga viral do HIV acompanhou este resultado, estando indetectável em 78% dos voluntários. Quanto aos anti-retrovirais, o tempo mediano de uso da terapia atual foi bastante longo, de 27 meses. Considerando-se a estimativa que 10 a 20% dos pacientes que iniciam o tratamento não conseguem suprimir a viremia de forma satisfatória após alguns meses de terapia (falha virológica primária) e cerca de 20 a 50% dos que apresentam boa resposta inicial apresentarão falha virológica após um ano de tratamento (falha virológica secundária)¹²⁹, concluímos que nossos pacientes mantêm um bom padrão de adesão ao tratamento e correto acompanhamento, com conseqüente controle imunológico e virológico, além da “preservação” do esquema, com pouca troca de drogas.

O Brasil tinha até 2005 cerca de 170 mil pacientes em tratamento com os 17 anti-retrovirais distribuídos pelo Sistema Único de Saúde¹³¹, que devem ser prescritos de acordo com as diretrizes elaboradas por Comitê de Expertos convocado pelo Ministério da Saúde¹²⁹. Segundo estas Recomendações, para compor um esquema anti-retroviral de alta potência, deve-se sempre associar no mínimo três drogas, sendo dois inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeo (ITRN), associados a um inibidor de transcriptase reversa não-análogo de nucleosídeo (ITRNN) ou a um inibidor da protease (IP). O Comitê sugere que um ITRNN seja usado preferencialmente como a terceira droga a ser associada a dois ITRN, independentemente da contagem de linfócitos T-CD4+, deixando esquemas com IP, preferencialmente com o reforço farmacológico do ritonavir, como alternativa para o início de terapia anti-retroviral em pacientes virgens de tratamento. A associação zidovudina/lamivudina (AZT/3TC) é considerada a dupla de análogos de nucleosídeos de primeira escolha para

compor o esquema triplo inicial. Nos casos de intolerância ao AZT, os ITRN abacavir (ABC), didanosina (ddl) ou tenofovir (TDF) passam a ser as alternativas em substituição, sempre combinados com a lamivudina. A estavudina (d4T) é a última opção para substituir o AZT devido à toxicidade desta droga. Quanto aos ITRNN, exceto em gestantes, o efavirenz (EFZ) é a droga preferencial. Dentro do grupo de IP, o atazanavir (ATV) e o lopinavir (LPV) potencializados com ritonavir (ATV/r e LPV/r) são as opções preferenciais para início de tratamento.

Quando analisamos o conteúdo das prescrições dos 60 voluntários incluídos em nosso estudo, notamos que 85% estava em uso de lamivudina e 65% recebendo AZT, conforme as diretrizes brasileiras e também provavelmente pela baixa toxicidade destas drogas, posologia favorável auxiliando a adesão e a larga experiência clínica com esta combinação. Entretanto, chama a atenção o fato da estavudina figurar como a primeira opção para substituição do AZT, sendo o terceiro ITRN mais prescrito (23%). Supomos que isto tenha ocorrido porque só mais recentemente, com o acúmulo de dados científicos e clínicos, foi confirmada a forte associação entre o uso do d4T e o desenvolvimento de lipoatrofia e dislipidemia. Previamente, a estavudina era considerada uma droga segura e potente, tendo sido inclusive recomendada como uma das primeiras opções de ITRN a ser prescrita¹⁵⁶. Como a amostra foi formada por pacientes em sua maioria em uso prolongado de anti-retrovirais e com esquemas de longa durabilidade, podemos estar diante de prescrições baseadas em recomendações anteriores. Além disso, justamente por serem pacientes experimentados, talvez já exibam um perfil de resistência que não tenha deixado outra opção para o clínico, a não ser lançar mão de uma droga mais tóxica, porém potente. Como foi visto, a maioria dos pacientes efetivamente está com controle virológico e imunológico ótimo e também por isso talvez se tenha optado por não alterar o esquema. Podemos supor que a mesma explicação aplica-se ao fato dos inibidores de protease terem sido mais prescritos que o efavirenz, droga recomendada como primeira escolha na combinação com ITRN. Em nosso estudo, identificamos 52% dos voluntários com IP contra 48% com efavirenz, embora se possa argumentar que este percentual de uso de efavirenz

ainda é bastante alto, para um grupo com 7 anos em média de experiência com anti-retrovirais. Finalmente, temos que fazer uma séria crítica ao fato de 23% dos voluntários estarem em uso de inibidor de protease sem o reforço do ritonavir (IP sem *booster*). Numerosos estudos apontam para maior risco de falha e de mutações de resistência com esquemas que incluem inibidor de protease sem reforço quando comparados com aqueles que incluem IP com potencialização, incluindo estudos comparativos com os próprios medicamentos (p.ex.: ATV/r versus ATV)^{129, 155, 157, 158}.

Outra faceta deste trabalho foi traçar o perfil dos pacientes co-infectados HIV/HCV e comparar com os pacientes infectados somente pelo HIV. Notamos que as características demográficas dos grupos foram muito semelhantes, com exceção de maior exposição parenteral no grupo com hepatite C crônica ($P < 0,001$), o que já era esperado. O HCV é transmitido primariamente através da via parenteral e em grupos de portadores do HIV com exposição a sangue contaminado, como por exemplo, usuários de drogas ilícitas endovenosas e hemofílicos, a prevalência de co-infecção pode chegar a cifras superiores a 90%⁷⁸⁻⁸⁰. Também como esperado, constatamos que os níveis de transaminases (ALT, AST) e de GGT foram significativamente mais elevados no grupo de co-infectados, certamente pela presença do HCV e a própria fisiopatologia da hepatite C crônica.

Observamos ainda que nossos pacientes co-infectados têm uma evolução clínica da doença pelo HIV muito semelhante à dos pacientes mono-infectados pelo HIV. Não encontramos deterioração imunológica mais intensa, pois não houve diferença estatística quanto ao nadir de CD4 ou contagem de CD4 atual entre os grupos. Analogamente, não foram pacientes que precisaram mais rapidamente de anti-retrovirais ou cujos esquemas atuais fossem mais curtos, denotando maior frequência de falhas prévias. Ambos os grupos apresentaram a mesma frequência de antecedente de doença definidora de aids e bom controle virológico atual. Ou seja, nadir de CD4 e zênite da carga viral do HIV, intervalo entre diagnóstico do HIV e início dos anti-retrovirais, tempo de uso total e atual de anti-retrovirais e controle imunológico e virológico atual não diferiram entre

co-infectados HIV/HCV e infectados somente pelo HIV. De fato, apesar de alguns estudos importantes terem demonstrado que a presença do HCV estava independentemente associada ao aumento do risco de progressão para aids e morte, risco atribuído principalmente à menor recuperação na contagem de células T CD4+ após um ano de tratamento anti-retroviral vista nos pacientes co-infectados^{109, 122, 125}, outros estudos, inclusive de coorte e a observação a longo prazo vêm sugerindo que não há efeito negativo direto do HCV na progressão do HIV nos pacientes co-infectados em uso de terapia anti-retroviral potente^{97, 99, 126}.

Numerosas publicações têm alertado para o aumento do risco de hepatotoxicidade ao esquema anti-retroviral nos pacientes com infecção concomitante pelo HIV e HCV^{119-121, 149}. Especialmente o inibidor de protease ritonavir, o inibidor não-nucleosídeo da transcriptase reversa nevirapina e os inibidores de transcriptase reversa nucleosídeos didanosina e estavudina estariam implicados na maior toxicidade hepática e deveriam ser evitados na prescrição dos pacientes co-infectados⁹⁹. Também já foi observado que é menos provável iniciar o esquema anti-retroviral potente nos pacientes co-infectados e a duração do tratamento seria mais curta neste grupo, devido à hepatotoxicidade¹²⁶. Em nosso estudo, igual número de pacientes co-infectados e infectados somente pelo HIV estavam sob terapia anti-retroviral, por tempo semelhante. Notadamente, o conteúdo das prescrições de pacientes, co-infectados ou não, foi similar. Novamente, chamamos a atenção para o fato de serem pacientes experimentados, com 7 anos, em média, de uso de anti-retrovirais e, talvez por apresentarem perfil de resistência adverso, foi preciso prescrever drogas mais hepatotóxicas. Como foi visto, a maioria dos pacientes efetivamente atingiu controle virológico e imunológico e, por isso, talvez se tenha optado por não se alterar o esquema. Apesar disso, apontamos o fato de nenhum dos 60 voluntários estar em uso de ritonavir em dose plena, comprovadamente hepatotóxico, mostrando o cuidado com a questão da hepatotoxicidade.

Para conhecimento das características epidemiológicas da hepatite C crônica entre pacientes portadores do HIV de nosso serviço, procedemos

avaliação da carga viral e genótipos do HCV. Em concordância com a literatura, a quantificação do HCV revelou cargas virais bastante altas, com a impressionante média de 1 milhão e setecentas mil cópias. Aparentemente, a infecção pelo HIV diminui a resposta celular contra o HCV e facilita a infecção de células extra-hepáticas por este vírus, contribuindo para uma carga viral mais alta nos pacientes co-infectados^{92, 93, 107}. Foi possível ainda estimar a prevalência dos genótipos do HCV em nossa população, sendo que encontramos predominância do genótipo 1 (87%), com discreta predominância do genótipo 1a sobre o genótipo 1b (48% versus 39%), seguido do genótipo 3a (9%) e genótipo 2b (4%), conforme já estabelecido por outros autores^{29, 30}.

Os resultados apresentados anteriormente sobre as características dos voluntários co-infectados foram, até certa medida, esperados. Entretanto, obtivemos outros resultados que foram surpreendentes e instigantes. Pudemos constatar que, diferentemente do que se tem observado em numerosos trabalhos, a análise histopatológica dos voluntários biopsiados mostrou doença pelo HCV muito leve. Todos os 17 pacientes co-infectados biopsiados apresentaram estadiamento menor que 3, com quase metade deles (47%) com estadiamento zero. A atividade necroinflamatória também foi bastante leve, com 53% dos voluntários exibindo atividade periportal zero. Estes achados dificilmente podem ser explicados pela hipótese de tempo muito curto de infecção pelo HCV, cenário onde ainda não teria havido tempo hábil para desenvolvimento de fibrose, pois, supondo que estes indivíduos quando se expuseram ao HIV, se expuseram também ao HCV, teriam atualmente, em média, 9 anos de evolução da hepatite C crônica, tempo que, segundo a literatura, já seria suficiente para desenvolvimento de grau significativo de fibrose em pacientes com infecção concomitante pelo HIV^{100, 101}. Acreditamos que a melhor explicação para este achado é o tratamento anti-retroviral potente, em uso por 94% dos pacientes biopsiados. O excepcional controle da infecção pelo HIV obtido com a terapia anti-retroviral combinada impede a deterioração imunológica. Logo, indiretamente, a mesma poderia exercer efeito sobre a evolução da hepatite C também. Quando pesquisamos a literatura em busca de

embasamento para esta hipótese, ficou claro que outros investigadores já haviam chegado à mesma conclusão. Benhamou e colaboradores acompanharam 162 indivíduos co-infectados HIV/HCV e demonstraram que o uso de esquema anti-retroviral potente contendo inibidor de protease estava associado a taxas significativamente mais baixas de progressão de fibrose hepática, que não poderiam ser explicadas por outros fatores⁹⁵. Um grande estudo de coorte recentemente publicado provou que indivíduos usando terapia anti-retroviral combinada tiveram menor mortalidade relacionada a doenças hepáticas¹¹². Concluímos com nosso estudo que os dados encontrados sugerem que o tratamento anti-retroviral de alta potência exerce efeito favorável sobre o curso da hepatite C, sendo o benefício provavelmente maior que o risco de hepatotoxicidade. Com base nestes resultados, consideramos que urge realizar novo estudo em nosso meio, desenhado especificamente para comprovar esta hipótese.

Há quase dez anos surgiram os primeiros relatos surpreendentes de que o GBV-C, um novo vírus RNA apatogênico, exerceria influência sobre a infecção pelo HIV, protelando a progressão da imunossupressão até o nível dramático que caracteriza a aids^{55, 56}. Desde então, a interação entre estes dois vírus vêm desafiando pesquisadores do mundo inteiro. Diversos estudos foram publicados confirmando este impacto clínico favorável da associação do GBV-C com o HIV, em comparação com a infecção apenas pelo HIV^{17, 19, 20, 59-63}. Entretanto, muitos estudos não chegaram a estes resultados^{57, 64-66}, o que fez persistir, até hoje, considerável controvérsia com relação a este aparente “efeito protetor” do vírus GB-C sobre a evolução do HIV/aids. Maior ainda é a controvérsia no que se refere às relações entre o HIV, o HCV e GBV-C quando em tripla infecção^{60, 66, 137, 139-141, 144}.

O primeiro objetivo desta pesquisa era determinar a prevalência de marcadores de infecção pelo GBV-C entre pacientes com infecção pelo HIV e com co-infecção HIV/HCV atendidos em nosso serviço. Foi possível realizar a pesquisa do RNA do GBV-C em todas as 60 amostras colhidas, porém,

infelizmente, foi exequível testar somente metade das amostras para a presença de anticorpos anti-E2. Isto aconteceu porque usamos material doado gentilmente pelo fabricante. Quando notamos que o teste ELISA seria suficiente apenas para 32 amostras, procuramos novamente o fabricante, a fim de comprar os demais insumos para completar 60 testes. Infelizmente, fomos informados que a produção havia sido interrompida. Procuramos outros laboratórios, tanto de Instituições brasileiras quanto estrangeiras mas não foi possível obter o material a tempo. Apesar deste importante percalço, acreditamos que os resultados obtidos ainda são de interesse, pois trata-se do primeiro estudo com pacientes triplamente infectados HIV/HCV/GBV-C no Brasil.

Estamos cientes que o pequeno número de voluntários em cada grupo certamente prejudicou a análise estatística, de modo que passamos a encarar este estudo como um “piloto”, um estudo preliminar. Temos previsão de ampliar esta pesquisa até 200 voluntários, e para todos será realizado o anti-E2, uma vez que entramos em contato com a Dra. Isabel Haro, da Universidade de Barcelona, que concordou em ceder o antígeno (proteína E2) para produzirmos teste ELISA. Também temos ciência que é extremamente perigoso tentarmos encontrar explicações fisiopatológicas para as pequenas diferenças encontradas, face ao número muito reduzido de pacientes em cada grupo. Procuramos levantar hipóteses que poderiam explicar os achados. Algumas destas hipóteses podem até estar corretas, mas somente um número maior de voluntários e em algumas situações um desenho metodológico específico poderão comprová-las.

Em nosso estudo, das 60 amostras testadas para a presença de RNA do vírus GB-C, 20% (n=12) resultaram positivas. Esta prevalência de viremia pelo GBV-C entre indivíduos infectados pelo HIV em nosso meio se assemelha à descrita por outros pesquisadores, mas tende a ser um pouco menor que a encontrada em países europeus e nos Estados Unidos. Publicações destes países comprovaram 30% a 40% de infecção pelo GBV-C entre seus pacientes com HIV, tanto aqueles com exposição sexual quanto naqueles com exposição parenteral^{17, 22, 29, 74}. No Brasil, Sousa e colaboradores publicaram em 2006 trabalho relacionando a resposta ao tratamento anti-retroviral e presença do

GBV-C, realizado com voluntários infectados pelo HIV de nosso serviço⁷⁵. Estes autores descreveram 24% de infecção ativa pelo GBV-C. Na África, um recente estudo comprovou que 20% dos pacientes infectados pelo HIV-1 e 19% dos indivíduos infectados pelo HIV-2 apresentam GBV-C RNA detectável no soro¹⁶¹. Nossos resultados se aproximam daqueles de trabalhos previamente realizados no Brasil e na África.

Quanto à soroprevalência do anticorpo contra a glicoproteína E2 do envelope do vírus GB-C, o anti-E2, das 32 amostras que foram testadas, 22% resultaram positivas (n=7). Este resultado mostra que cerca de 50% dos indivíduos HIV-positivos infectados pelo GBV-C em nosso meio resolvem a infecção, como observado por outros pesquisadores, tanto entre pacientes infectados pelo HIV quanto na população imunocompetente^{17, 29}. Porém esta taxa de soropositividade para o anticorpo anti-E2 está abaixo dos 40 a 50% descritos em publicações estrangeiras^{17, 22, 29, 74}, comprovando a tendência de menor prevalência de infecção pelo GBV-C entre pacientes infectados pelo HIV de nosso meio.

Entretanto, quando examinamos especificamente o grupo de indivíduos co-infectados HIV/HCV, percebemos que nossa prevalência acompanha aquela descrita na literatura. Das 30 amostras de voluntários co-infectados HIV/HCV testadas para presença do GBV-C RNA, 27% resultaram positivas, exatamente como na literatura, onde a prevalência de tripla infecção HIV/HCV/GBV-C varia entre 13,5% a 36%^{60, 66, 139-141}. O mesmo ocorreu com a soroprevalência para o anti-E2, que foi de 30% em nosso estudo e gira em torno de 23% a 54% na literatura^{60, 138}. Notamos porém que quando separamos os grupos, a prevalência de GBV-C RNA e anti-E2 entre os 30 voluntários infectados somente pelo HIV, caiu para 13% cada, ainda menor que a descrita na literatura. A percepção desta diferença nas prevalências de infecção ativa pelo GBV-C entre co-infectados ou não, embora sem significância estatística, nos levou a supor que a via parenteral estaria fazendo diferença na transmissão do vírus GB-C. Como já discutido, além dos valores das transaminases, a única diferença estatisticamente significativa entre pacientes infectados somente pelo HIV e co-infectados

HIV/HCV em nossa amostra foi a maior prevalência de exposição parenteral no grupo co-infectado ($P < 0,001$). A observação que o GBV-C está mais presente no grupo que se expõe mais parentalmente, talvez tenha relação com a transmissão, sendo que a via parenteral estaria mais relacionada com a transmissão e infecção pelo GBV-C em indivíduos HIV-positivos do nosso meio.

Tabela XV. Comparação entre infectados pelo HIV e co-infectados HIV/HCV quanto aos marcadores de infecção pelo GBV-C:

Variável	HIV	HIV/HCV	Valor de p*
Anti-E2	13,3%	29,4%	0,4
GBV RNA	13,3%	26,7%	0,3

A partir dos testes laboratoriais para o vírus GB-C, os voluntários deste estudo foram divididos em 4 grupos, de acordo com a presença ou ausência de anti-HCV, anti-E2 e/ou GBV-C RNA no soro. O objetivo era determinar se a infecção pregressa e/ou atual pelo GBV-C exerce algum impacto sobre a evolução clínico-laboratorial de pacientes infectados pelo HIV e co-infectados HIV-HCV, bem como caracterizar epidemiologicamente a infecção pelo GBV-C nestas populações em nosso meio. Como a pesquisa de anti-E2 pôde ser realizada apenas em uma parte dos voluntários, aqueles não-testados que apresentaram GBV-C RNA indetectável não puderam ser classificados, pois não poderíamos dizer se não apresentavam viremia pelo GBV-C porque nunca entraram em contato com o vírus (anti-E2 negativo) ou se já tinham adquirido a infecção e estavam imunes (anti-E2 positivo). Vinte e um voluntários encontraram-se sob estas condições e não foram incluídos na separação por grupos. Isto tornou o número de voluntários em cada grupo muito pequeno, motivo pelo qual pretendemos ampliar esta pesquisa para 200 voluntários, e para todos será realizado o anti-E2 e GBV-C RNA.

Na exposição dos resultados, no primeiro momento descrevemos o perfil de cada grupo e em seguida comparamos os mesmos, procurando estabelecer diferenças epidemiológicas, clínicas ou laboratoriais, que pudessem estar

relacionadas com a infecção pelo GBV-C. Notadamente, os grupos foram muito semelhantes ao perfil geral e entre si, com poucas diferenças significantes do ponto de vista estatístico.

Arbitrariamente, decidimos iniciar a comparação entre os grupos isolando portadores somente do HIV dos co-infectados HIV-HCV. Desta forma conseguiríamos excluir algum efeito que o HCV pudesse estar exercendo sobre a análise e ao mesmo tempo criaríamos uma espécie de controle. Em seguida, comparamos grupos semelhantes quanto aos marcadores do GBV-C, entre co-infectados e não, para examinar a hipótese que a infecção pregressa ou atual pelo GBV-C possa ter impacto clínico na evolução dos pacientes co-infectados HIV/HCV.

Os resultados destas comparações renderam reflexões interessantes. Entre infectados somente pelo HIV, na comparação dos voluntários negativos para GBV-C com os voluntários positivos (anti-E2 ou GBV-C RNA), dentre todos os parâmetros avaliados, apenas a AST se destacou, tendendo a ser maior no grupo com GBV-C (27 ± 11 versus 19 ± 6 ; $P=0,07$). Acreditamos que a explicação para a AST tender a ser mais elevada entre voluntários com infecção pelo GBV-C está baseada no fato que a aspartato aminotransferase está presente, além de no fígado, também no miocárdio, músculo esquelético, rins, cérebro, pâncreas, pulmões e leucócitos. Supomos que a origem desta AST não seja hepática, mas resultante da infecção de outros tipos celulares pelo GBV-C. De fato, revisando a literatura, pudemos constatar que o GBV-C RNA já foi detectado, além de no baço e na medula óssea, no rim, cérebro, músculos, coração, tireóide, glândulas salivares, tonsilas faríngeas, pulmões, linfonodos, vesícula biliar, pâncreas, esôfago, estômago, intestinos delgado e grosso, glândula adrenal, gônadas, aorta, pele e cartilagem²⁵. Além disso, corroborando com nossa hipótese, caso a origem da AST fosse hepática, deveria estar acompanhada de elevação da ALT, o que não foi observado. Infelizmente, não tínhamos disponíveis dados como os níveis de CK séricos, que, caso estivessem elevados, poderiam dar mais suporte à esta teoria. Muito provavelmente este aumento da AST, embora refletisse certo grau de toxicidade celular, não estaria relacionado com patologia nos órgãos

mencionados. Certamente, estudos desenhados para comprovar esta hipótese específica são necessários.

Na comparação abrangendo os voluntários co-infectados HIV-HCV com ou sem marcadores para GBV-C, uma observação interessante foi a significativa diferença dos valores de ALT e AST entre os grupos, que foram maiores no grupo com marcadores para o vírus G. Diante destes resultados, nos colocamos as seguintes questões: na situação de tripla infecção HIV/HCV/GBV-C teríamos maior “sofrimento” dos hepatócitos, uma vez que os mesmos podem ser infectados pelos três vírus, com conseqüente aumento das transaminases? Seria correto interpretar estes valores maiores de transaminases como “sobrecarga” dos hepatócitos com a replicação hepática do HIV, HCV e GBV-C? Seria a patogenia do GBV-C diferente quando em tripla infecção com HIV e HCV? Teria este fenômeno impacto na progressão da necro-inflamação e fibrose relacionadas com a hepatite C crônica nos pacientes co-infectados HIV-HCV? Revisamos a literatura, em busca de outros trabalhos que tenham obtido resultados semelhantes aos nossos. Encontramos alguns estudos mostrando um discreto aumento dos níveis das transaminases durante a infecção pelo GBV-C, porém sem evidências de patologia hepática associada^{58, 63, 77, 159, 160}. Talvez esta hipótese tenha seu lugar, mas para elucidar melhor esta questão, está previsto no prosseguimento deste trabalho, além da extensão do número de voluntários para 200, realizarmos a pesquisa do RNA do GBV-C nas biópsias hepáticas dos voluntários co-infectados HIV/HCV.

Outro resultado interessante, que acompanhou o que já havia sido observado na comparação entre co-infectados e não-co-infectados HIV/HCV de nosso estudo, foi o fato de voluntários co-infectados HIV/HCV com marcadores para GBV-C terem significativamente maior frequência de exposição parenteral que os voluntários infectados somente pelo HIV igualmente com marcadores para o vírus GB-C ($P=0,04$), bem como níveis de transaminases mais altos, tanto para ALT ($P=0,02$), quanto AST ($P=0,03$) e GGT ($P=0,03$).

Destacamos que o reduzido número de voluntários em cada grupo provavelmente se relacionou à viéses na análise estatística. Porém, acreditamos que contornaremos este problema com a extensão do trabalho.

Finalmente, é importante sublinhar que estamos estudando pacientes extremamente complexos, no mínimo mono-infectados pelo HIV, este vírus tão complexo e causador de uma patologia tão desafiadora. Se somarmos a este cenário infecções duplas ou até triplas, combinação de drogas com potencial tóxico e provavelmente muitos outros fatores que não estão sendo considerados, teremos muitas perguntas que ficarão sem resposta. Além disso, a casuística é pequena e não podemos mudar isso no curto prazo. Em função dessas premissas, não conseguiríamos explicar todos os achados. Reportamos as diferenças encontradas, levantamos hipóteses que nos parecem plausíveis e deixamos claro que este é um trabalho em andamento, que não apenas deve ser ampliado em termos de número de pacientes, como também sobre o espectro estudado, como realizar pesquisa do RNA do vírus GB-C no tecido hepático e até colher novas amostras destes pacientes, para atingirmos uma noção mais dinâmica da situação da infecção pelo GBV-C nesta população.

CONCLUSÕES

6. CONCLUSÕES

- A prevalência de infecção pelo GBV-C, tanto viremia (20%) quanto presença de anticorpos anti-E2 (22%), entre pacientes infectados pelo HIV em nosso meio tende a ser menor que a encontrada na literatura.
- A prevalência de tripla infecção HIV/HCV/GBV-C (27%) e de anticorpos anti-E2 (30%) no grupo de indivíduos co-infectados HIV/HCV é a mesma que a descrita na literatura.
- A diferença nas prevalências de marcadores de infecção pelo GBV-C entre infectados somente pelo HIV e co-infectados HIV/HCV provavelmente está relacionada com maior transmissão do GBV-C através da via parenteral em nosso meio.
- A presença de marcadores para o GBV-C esteve associada ao aumento dos níveis de AST, não acompanhada de elevação da ALT, talvez resultante da infecção de outros tipos celulares, que não os hepatócitos, pelo vírus GB-C.
- Os voluntários co-infectados HIV/HCV com marcadores para GBV-C tendem a apresentar valores de ALT e AST maiores que aqueles co-infectados que nunca entraram em contato com o vírus G. Talvez este achado tenha relação com a replicação hepática concomitante do HIV, HCV e GBV-C
- Exceto pelos achados já descritos, este estudo não identificou impacto do GBV-C sobre a evolução clínico-laboratorial de pacientes infectados pelo HIV e co-infectados HIV-HCV.
- Os pacientes co-infectados HIV/HCV, como esperado, têm maior exposição parenteral que os pacientes infectados somente pelo HIV, bem como níveis de transaminases (ALT, AST e GGT) significativamente mais elevados, além de cargas virais do HCV bastante altas.

- Os pacientes co-infectados deste estudo têm uma evolução clínica da doença pelo HIV muito semelhante à dos pacientes infectados somente pelo HIV.
- Igual número de pacientes co-infectados HIV/HCV e infectados somente pelo HIV estavam sob terapia anti-retroviral, por tempo e com prescrição similares.
- A histopatologia dos voluntários biopsiados mostrou doença pelo HCV muito leve, um achado que talvez esteja relacionado ao uso de tratamento anti-retroviral potente.

ANEXOS

ANEXO I - TCLE

ANEXO II. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO:

Você está sendo convidado(a) para participar da pesquisa “Importância clínica e impactos imunológico e virológico da co-infecção HIV/HCV/GBV-C”.

O vírus da “hepatite G” foi descoberto em 1995 e acredita-se que não cause doenças. Porém, recentemente alguns pesquisadores descobriram que nas pessoas com infecção pelo HIV, o vírus da hepatite G poderia atrasar a evolução para Aids.

Logo, os objetivos desta pesquisa são:

1. estimar quantos pacientes tem hepatite G entre os pacientes com infecção pelo HIV e co-infecção pelo HIV e pelo vírus da hepatite C atendidos na Unidade Ambulatorial da DIPA (CCDI) do Hospital São Paulo.
2. estudar a relação da hepatite G com a imunidade, com a carga viral do HIV, com o estado do fígado e com as características do vírus da hepatite C nas pessoas que tenham também esta infecção.

Caso você participe, será entrevistado(a) para conhecermos seus hábitos de vida e seu histórico médico. A entrevista é individual, com privacidade e sigilo das informações.

Será necessário colher sangue para pesquisarmos o vírus da hepatite G, a carga viral do HIV, a contagem de CD4 e de exame para sabermos se o fígado está inflamado (ALT). Também faremos exame de triagem para hepatite B. A coleta de sangue será feita por punção de veia do antebraço, o que pode causar um pouco de dor, ficar roxo (hematoma) no local ou até causar tontura passageira. No total serão necessários 100 mL de sangue, o que corresponde a aproximadamente 10 colheres de sopa de sangue.

Se você tem hepatite C, será necessário colher sangue adicional para exames que vão estudar o vírus da hepatite C. Será necessário mais 20 mL de sangue, o que corresponde a aproximadamente 2 colheres de sopa de sangue. Caso os resultados destes exames mostrem que você é um(a) candidato(a) potencial ao tratamento da hepatite C, será necessário fazer uma biópsia do fígado. Este exame consiste em retirar um pequeno pedaço do fígado por punção com uma agulha especial, com auxílio de ultrassom e anestesia local. Pode haver dor durante ou depois do exame e pode acontecer sangramento no fígado que, se for grande, pode levar à necessidade de operação (isto acontece em cerca de 1% das biópsias). Outra complicação possível é a agulha atingir outros órgãos como o pulmão, a vesícula biliar, o intestino ou rim. Se isto acontecer pode ser necessário operar também. Por causa destes riscos você ficará em observação por pelo menos 6h após a biópsia. Caso você já tenha feito biópsia do fígado há até um ano da data de hoje, usaremos os resultados desta biópsia na pesquisa.

Em caso de dúvida você pode procurar a investigadora principal, que é a Dra. Graziela Lanzara, na Rua Loefgren 1588 ou no tel. 55735081. Você também pode procurar o Comitê de Ética em Pesquisa da UNIFESP:

R. Botucatu, 572, 1º andar/cj 14, tel: 5571-1062, FAX: 5539-7162, E-mail: cepunifesp@epm.br

Sua participação não é obrigatória e se você não quiser participar não haverá nenhum prejuízo no seu acompanhamento e na sua relação com a pesquisadora ou com a instituição. Caso decida participar, está garantido que o(a) sr.(a) poderá desistir a qualquer momento, sem motivo ou aviso prévio, também sem prejuízo no seu acompanhamento.

Os dados referentes ao(à) sr.(a) serão sigilosos e privados, sendo que o(a) sr.(a) poderá solicitar informações durante todas as fases da pesquisa, inclusive após a publicação da mesma.

Não haverá nenhum gasto e você também não receberá nenhum pagamento com a sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será paga pelo orçamento da pesquisa.

Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos propostos neste estudo (nexo causal comprovado), você terá direito a tratamento médico na Instituição, bem como às indenizações legalmente estabelecidas.

Os dados e o material coletado serão utilizados somente para esta pesquisa.

Após ter sido esclarecido(a) sobre a pesquisa, no caso de aceitar fazer parte do estudo, assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra é do pesquisador responsável.

Acredito ter sido suficientemente esclarecido(a) a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo “Impacto da infecção pelo vírus da hepatite G em pacientes com infecção pelo HIV e co-infecção pelo HIV e pelo vírus da hepatite C”.

Eu discuti com a Dra. Graziela Lanzara sobre a minha decisão em participar deste estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Graziela Lanzara
(ou Pesquisador que obteve o TCLE)

Assinatura do Voluntário

São Paulo, ___ de _____ de 200__

ANEXO II - CAGE

ANEXO II.QUESTIONÁRIO CAGE:

O diagnóstico da Síndrome de Dependência do Álcool (SDA) através de método de rápida e fácil aplicação, pouco intimidativo, com sensibilidade e especificidade comprovadas, pode ser feito por meio da aplicação do questionário CAGE, tal como proposto por Ewing¹⁴⁶. Traduzido e validado para o português por Masur & Monteiro¹⁴⁷, com 88% de sensibilidade e 83% de especificidade, o CAGE foi aplicado com sucesso como instrumento de detecção para alcoolismo em hospitais, na população geral e em diferentes ambientes de trabalho¹⁴⁷.

O CAGE é composto por quatro questões que admitem respostas do tipo sim ou não:

A - Alguma vez o Sr.(a) sentiu que deveria diminuir a quantidade de bebida ou parar de beber?

B - As pessoas o (a) aborrecem porque criticam o seu modo de beber?

C - O Sr.(a) se sente culpado pela maneira com que costuma beber?

D - O Sr.(a) costuma beber pela manhã para diminuir o nervosismo ou a ressaca?

Segundo seus autores, uma resposta positiva poderia justificar uma avaliação posterior mais detalhada e duas respostas positivas, de acordo com os critérios de sensibilidade e especificidade, é o ponto de corte para diagnóstico de SDA.

ANEXO III – INSTRUMENTO COLETA DE DADOS

ANEXO III. QUESTIONÁRIO PADRONIZADO:

PROTOCOLO DE PESQUISA

“Infecção pelo vírus GB-C em pacientes com infecção pelo HIV e co-infecção HIV-HCV”

Preenchimento: ___/___/___

RH-HSP: _____ Nome: _____

Status: **HIV / Co-infectado** Idade: _____ Sexo: **M / F**

Exposição: Sexual Parenteral Ambos Não identificado

Etilismo:

Cerveja:	Pinga:	Vinho:	Uísque:	Conhaque:	Vodca:	Rum:
QUANTIDADE: Dose=50mL, Copo=250mL, Taça=300mL, Lata=350mL, Garrafa=660mL. GRAU ETÍLICO: Cerveja=4, Vinho=12, Conhaque/Vodca/Rum=40, Uísque=43, Pinga=46.						
Etanol (g/sem) = total semanal ingerido (mL) x grau x 0,008 =						
CAGE: 1-Sente que deveria diminuir ou parar de beber? <input type="checkbox"/> 2-Criticam seu modo de beber? <input type="checkbox"/> 3-Sente culpa por beber? <input type="checkbox"/> 4-Bebe pela manhã? <input type="checkbox"/>						

Antecedentes: Data diagnóstico HIV: ___ (há: ___) Dça definidora Aids: **S** / **N**

Medicação:

Uso de ARV: **S** / **N**

Início de ARV em: _____ (há: _____) Esquema ARV atual: _____

Início ARV atual em: _____ (há: _____)

Exame Físico:

Peso: _____ Altura: _____ IMC: _____

Clínica/Exame físico sugestivos de CIRROSE HEPÁTICA? **S** / **N**

Revisão Prontuário

Bioquímica: data: ___/___/___		Virologia e Imunologia:	
ALT	AST	Nadir CD4:	
		Zênite Carga Viral HIV:	
LSN	LSN	Log10 do Zênite:	
		Anti-HBc	
Glicemia jejum			
LDL			
Triglicerides			

Bx Hepática: data: ___/___/___ **E** ___ **APP** ___ Esteatose **S** / **N**

ANEXO IV - HISTOPATOLOGIA

ANEXO IV. CLASSIFICAÇÃO HISTOPATOLÓGICA DA HEPATITE C CRÔNICA:

O diagnóstico histológico de hepatite C crônica é fundamental para a detecção da presença ou não de *doença* hepática causada pelo vírus e da intensidade desta doença, somando-se ao diagnóstico de *infecção* que é dado pelos métodos sorológicos e/ou virológicos.

O parâmetro básico é a presença de infiltrado inflamatório portal predominantemente linfocitário. Esta inflamação é acompanhada por grau variável de atividade periportal (ou atividade de interface), atividade parenquimatosa (lobular) e fibrose. Existem diversos sistemas de graduação e estadiamento das hepatites crônicas. A Portaria n. 863 da Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo recomenda o uso da classificação da Sociedade Brasileira de Patologia¹⁵² ou a METAVIR¹⁵³.

Neste estudo foi usado o sistema de classificação da SBP, conforme segue:

CLASSIFICAÇÃO DAS HEPATITES CRÔNICAS - SBP				
	Alterações Estruturais	Infiltrado Inflamatório Portal	Atividade Periportal	Atividade Parenquimatosa
0	normal	raros linfócitos portais	ausência	hepatócitos isomorfos
1	expansão fibrosa de espaços-porta	infiltrado linfocitário portal discreto	extravasamento de linfócitos para a interface (spillover)	alterações discretas: tumefação ou retração acidofílica.
2	expansão fibrosa portal com septos porta-porta	infiltrado linfocitário portal moderado	necrose em saca-bocados discreta	necrose focal circundada por agregados linfocitocitários
3	septos porta-porta e porta-centro, com esboços de nódulos	infiltrado linfocitário portal acentuado	necrose em saca-bocados moderada	anterior associado à áreas limitadas de necrose confluyente
4	cirrose	infiltrado linfocitário muito acentuado	necrose em saca-bocados extensa	necrose confluyente extensa

Adaptado de: Gayotto SSLCdC. GED 2000;19:137-140.

ANEXO V - FIGURAS

ANEXO V. FIGURAS:

Figura I. Distribuição das Idades e curva normal:

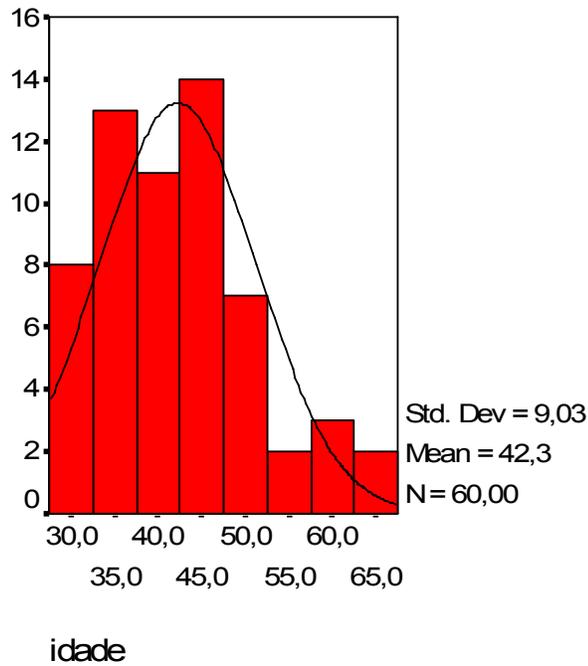


Figura II. Tempo de Infecção pelo HIV e curva normal:

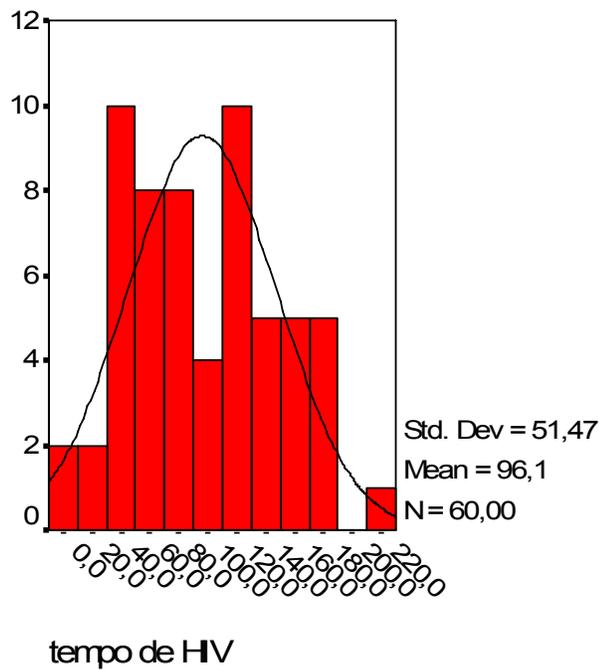


Figura III. Tempo Total de Uso de TARV e curva normal:

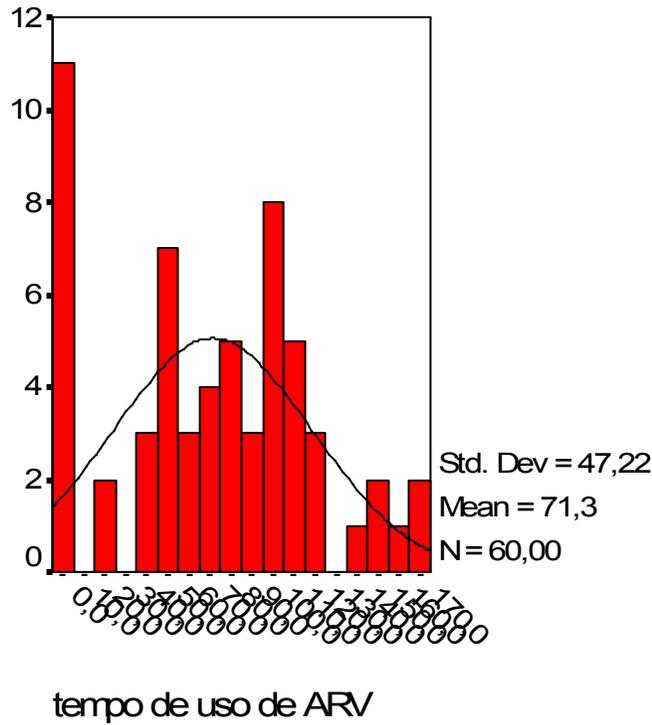


Figura IV. Tempo entre diagnóstico HIV/Aids e início TARV:

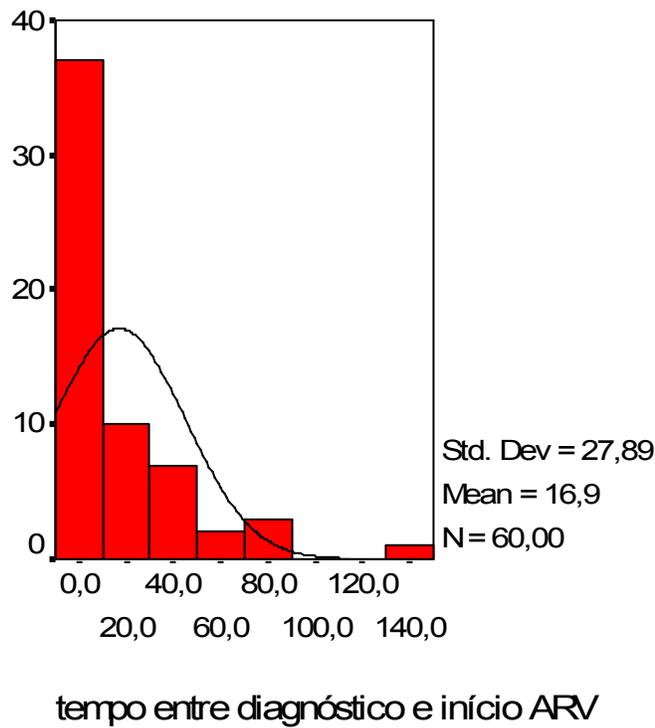


Figura V. Tempo de Duração da TARV em uso na inclusão:

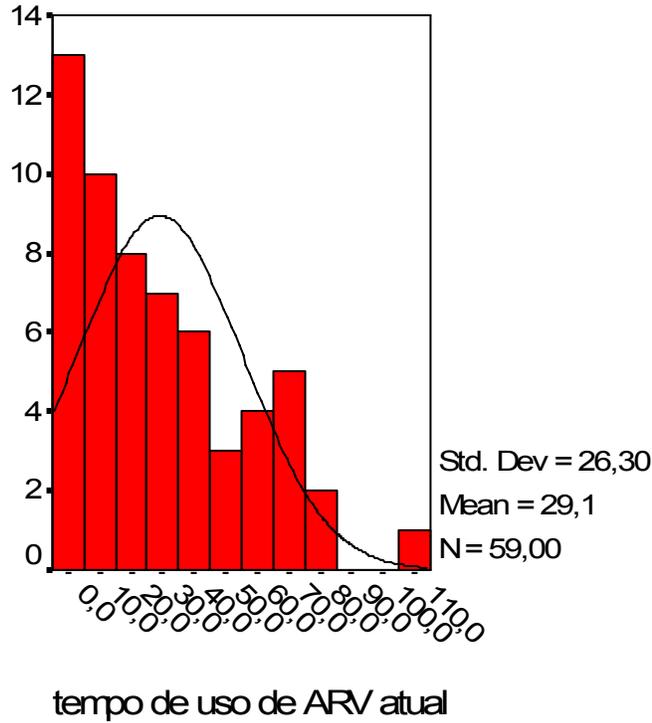


Figura VI. Distribuição dos valores Nadir de CD4+ e curva normal:

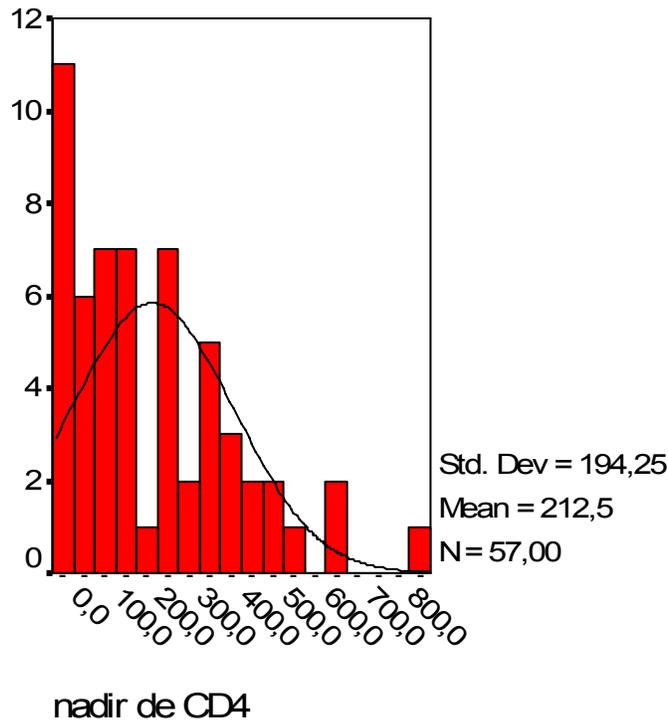
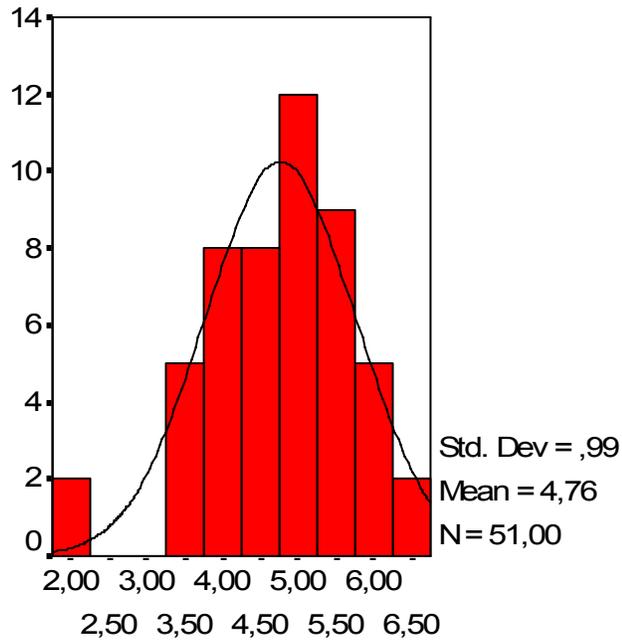
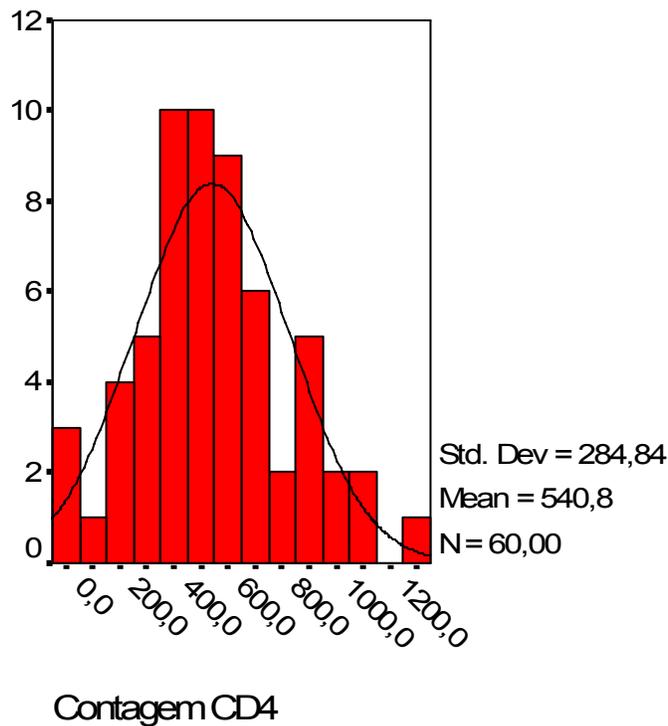


Figura VII. Distribuição valores Zênite da carga viral HIV:



LOG do zênite de carga viral HIV

Figura VIII. Distribuição das contagens de CD4+ e curva normal:



Contagem CD4

Figura IX. Distribuição dos valores de carga viral do HIV:

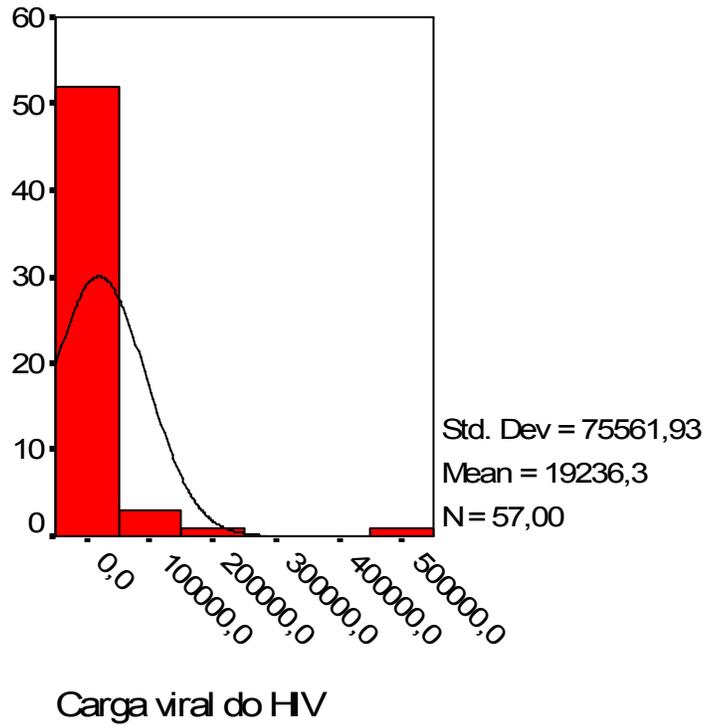


Figura X. Distribuição dos valores de carga viral do HIV em log¹⁰:

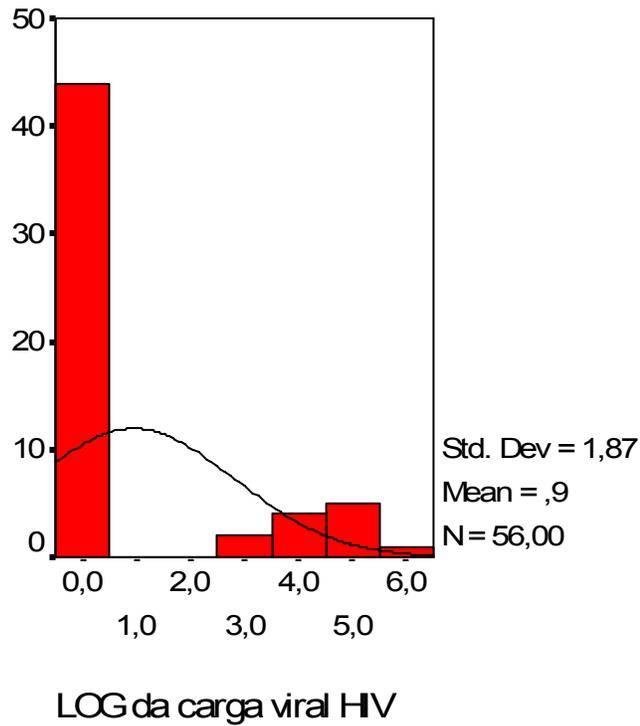
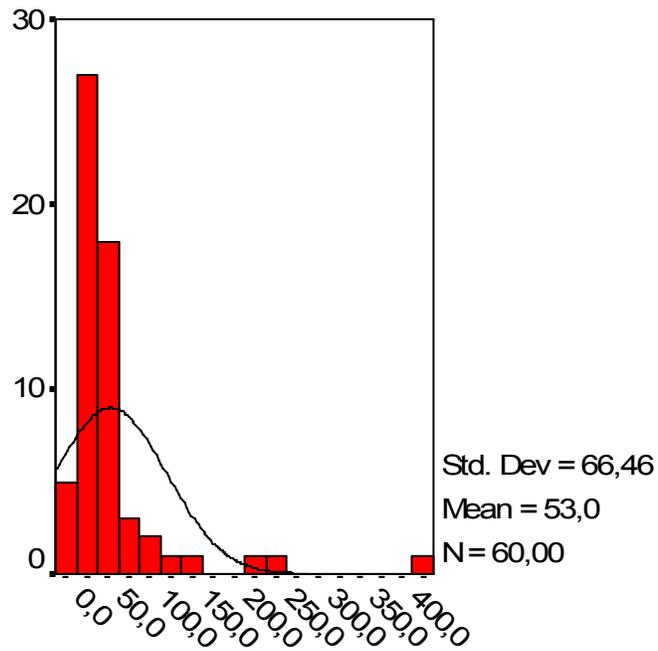
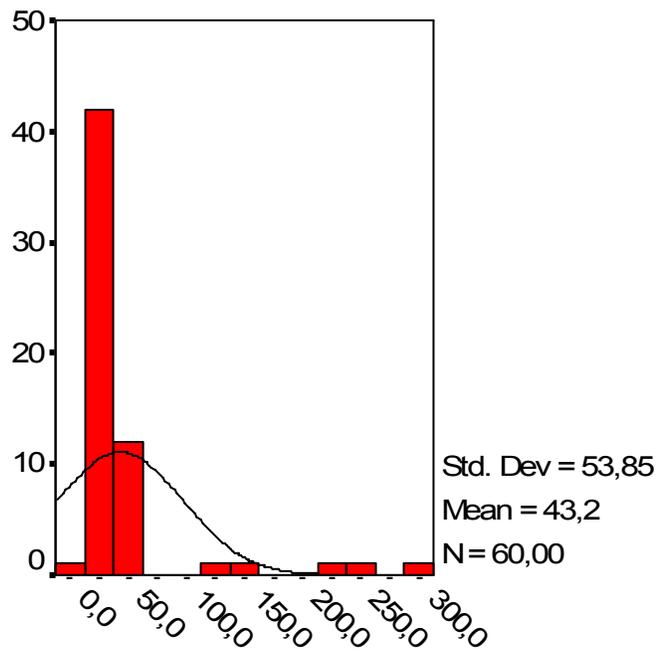


Figura XI. Distribuição dos valores de ALT:



ALT colhido no dia

Figura XII. Distribuição dos valores de AST:



AST colhido no dia

Figura XIII. Distribuição dos valores de GGT:

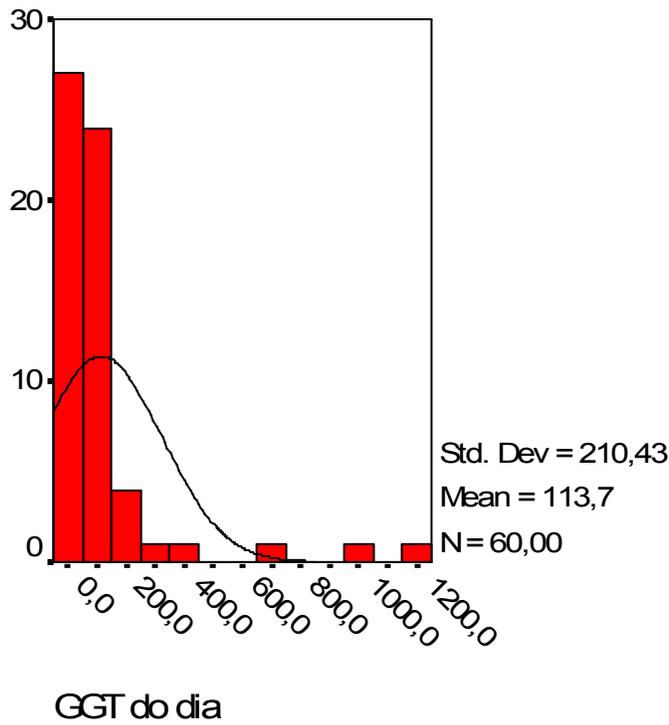


Figura XIV. Valores HCV RNA quantitativo co-infectados HIV/HCV:

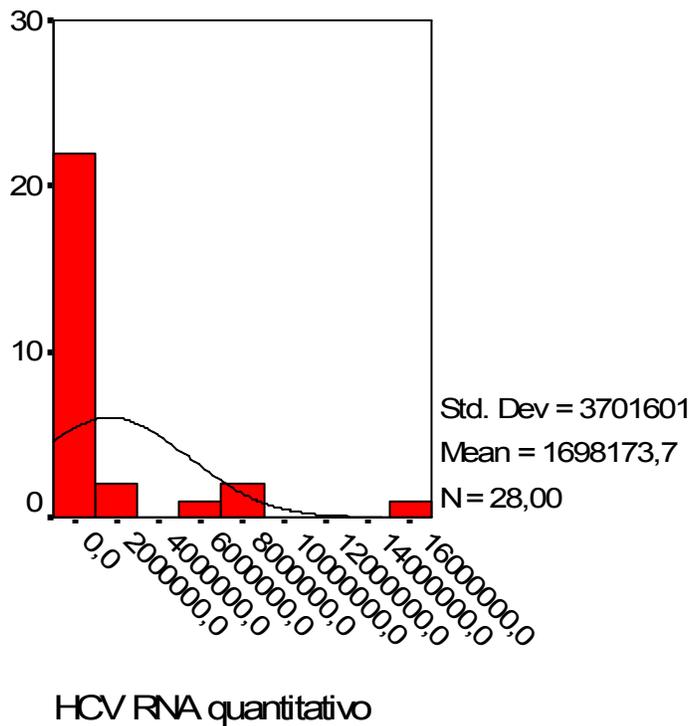


Figura XV. Genotipagem do HCV entre co-infectados HIV/HCV:

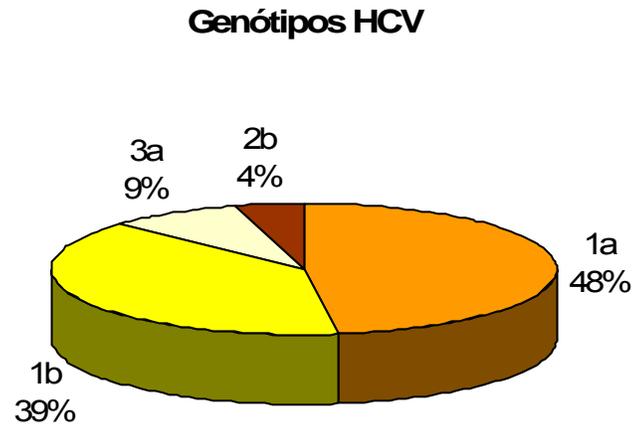


Figura XVI. Histopatologia hepática - estadiamento grupo HIV/HCV:

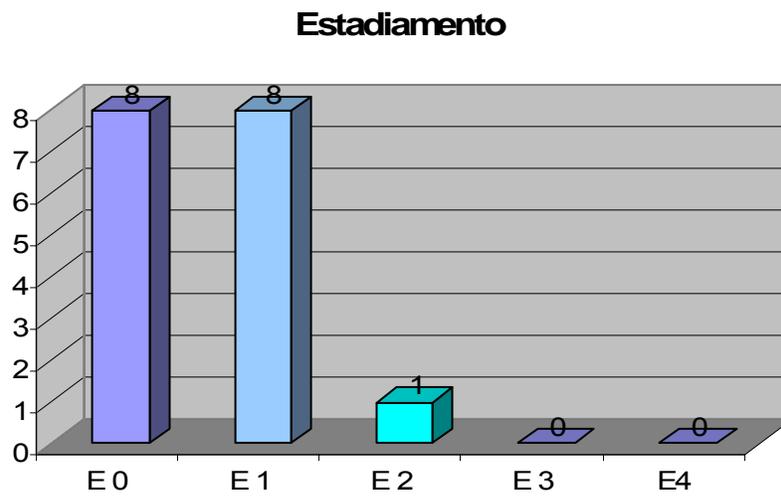


Figura XVII. Histopatologia hepática - atividade peri-portal:

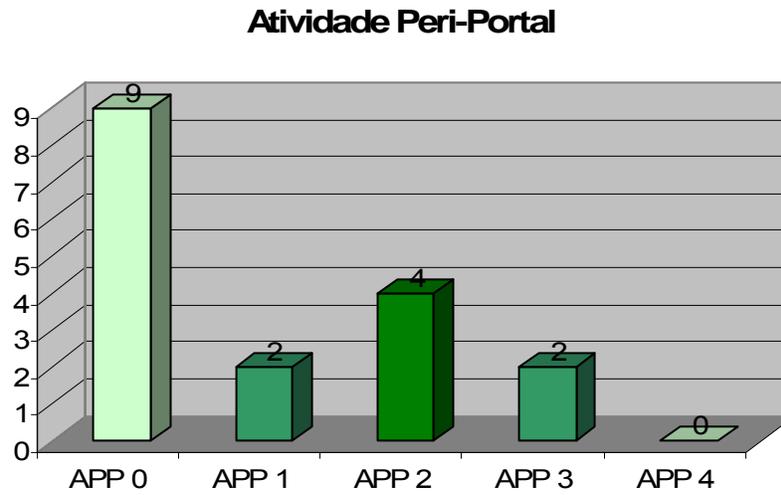


Figura XVIII. Comparação HIV com HIV/HCV – exposição parenteral:

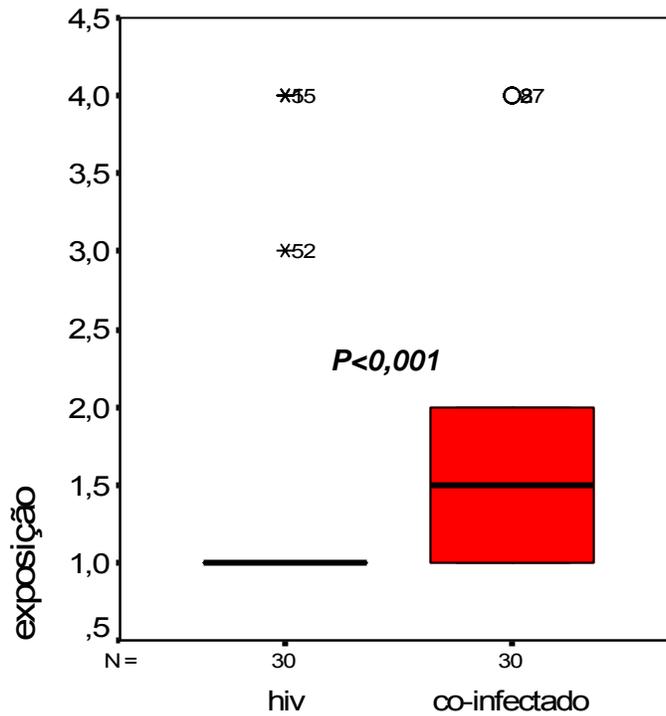


Figura XIX. Comparação HIV com HIV/HCV – ALT:

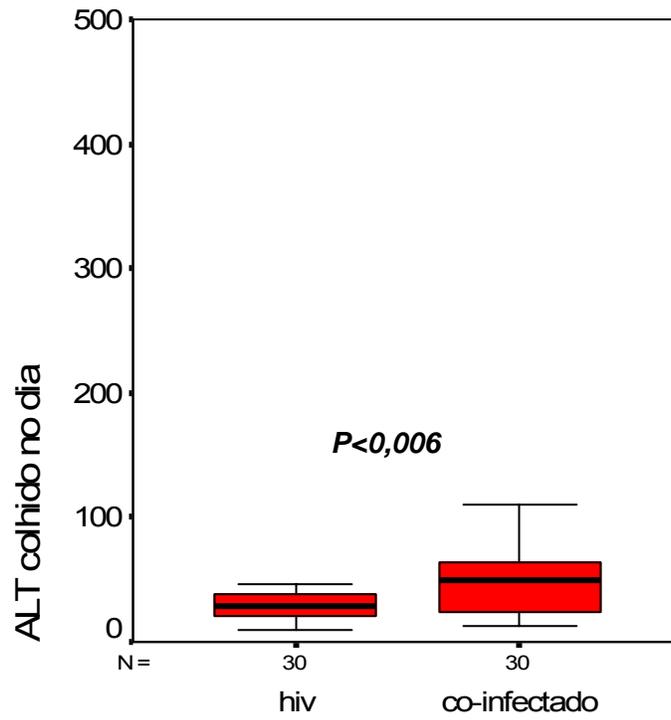


Figura XX. Comparação HIV com HIV/HCV – AST:

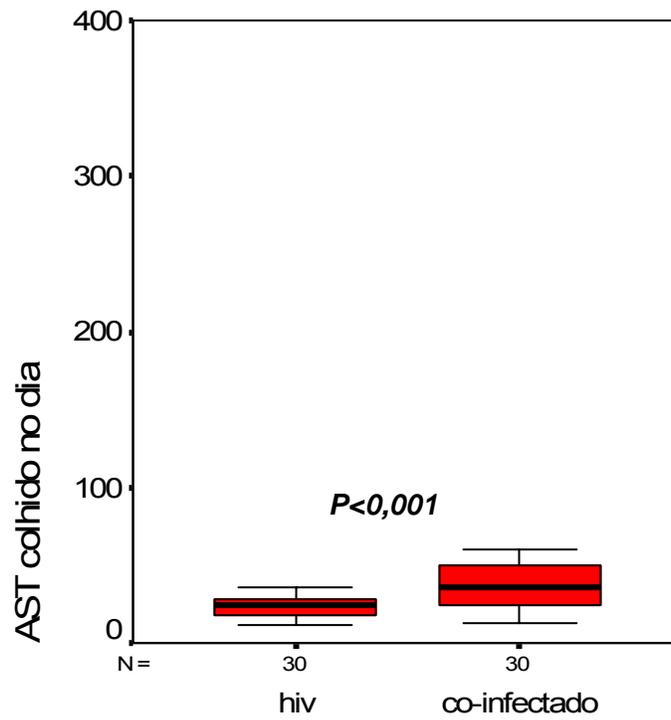


Figura XXI. Comparação HIV com HIV/HCV – GGT:

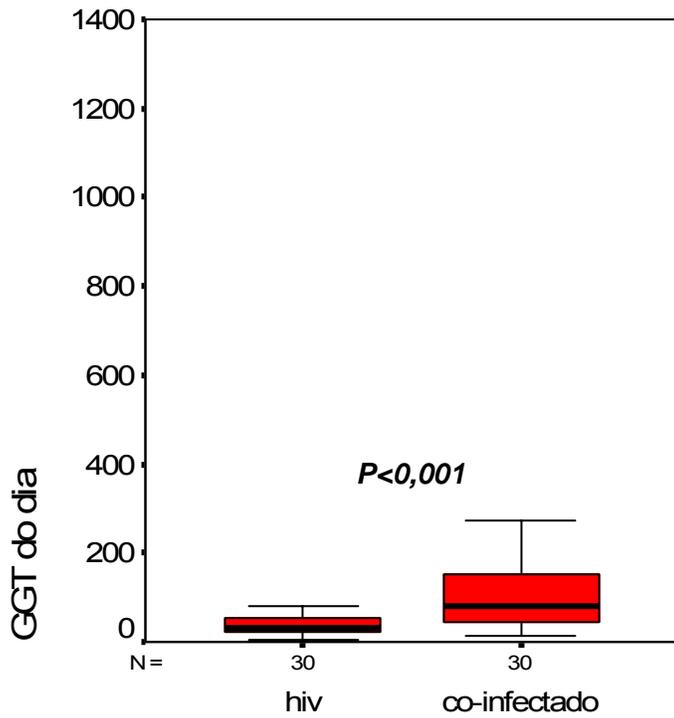


Figura XXII. Prevalência anti-E2 global:

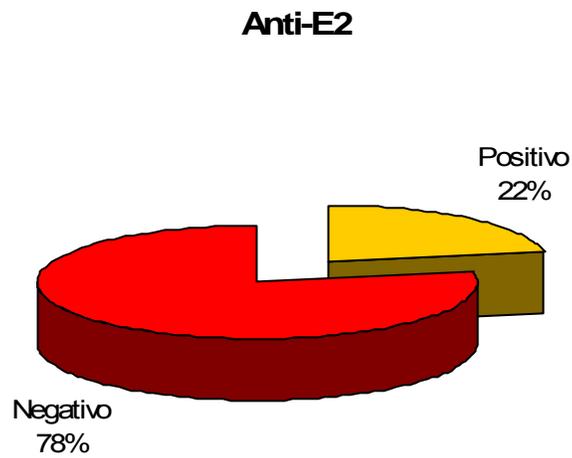


Figura XXIII. Prevalência global de viremia pelo GBV-C:

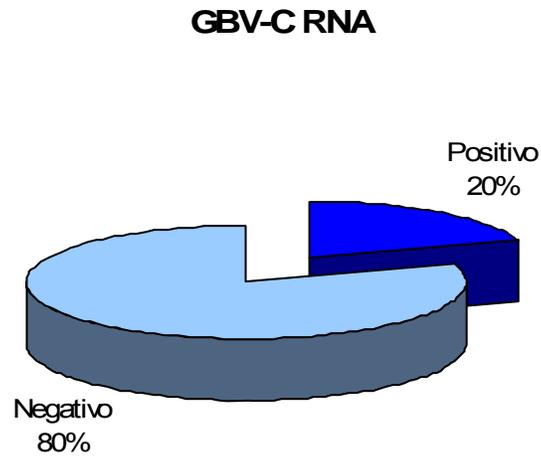


Figura XXIV. Viremia pelo GBV-C entre HIV e HIV/HCV:

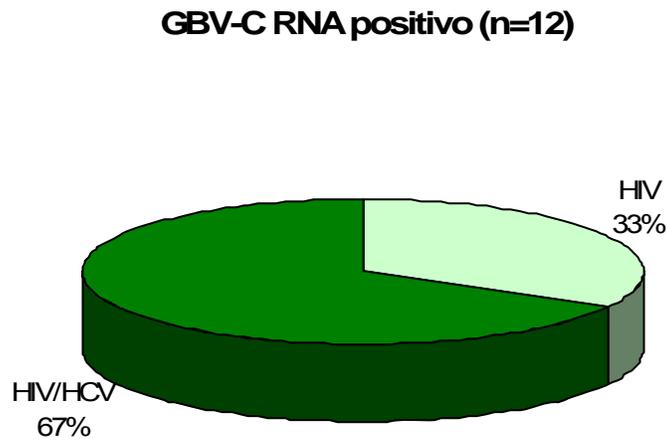


Figura XXV. Comparação grupo HIV com grupo HIV/G – AST:

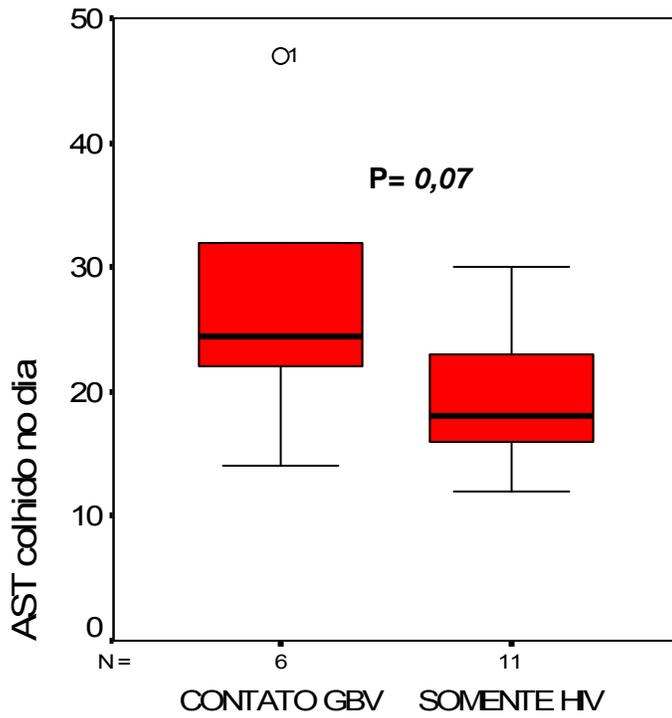


Figura XXVI: Comparação grupo HIV/C versus HIV/C/G – AST:

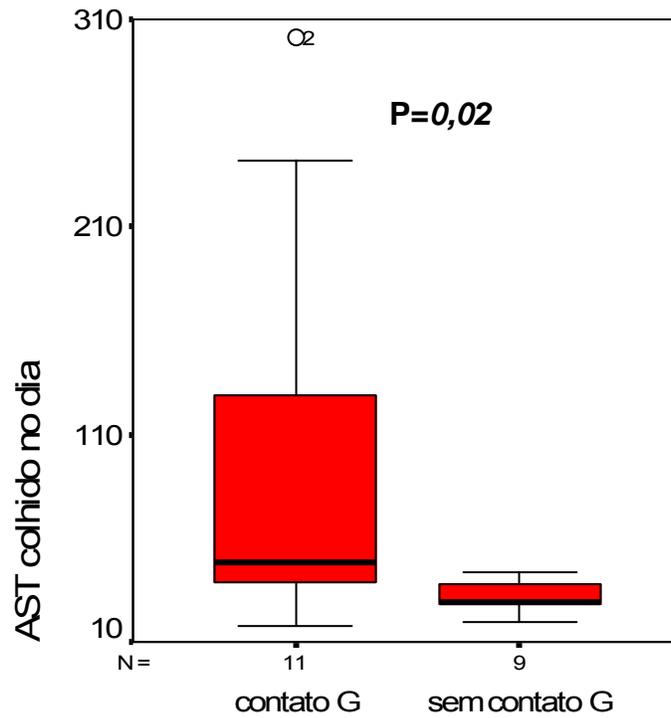


Figura XXVII. Comparação entre grupo HIV/C e HIV/C/G - ALT:

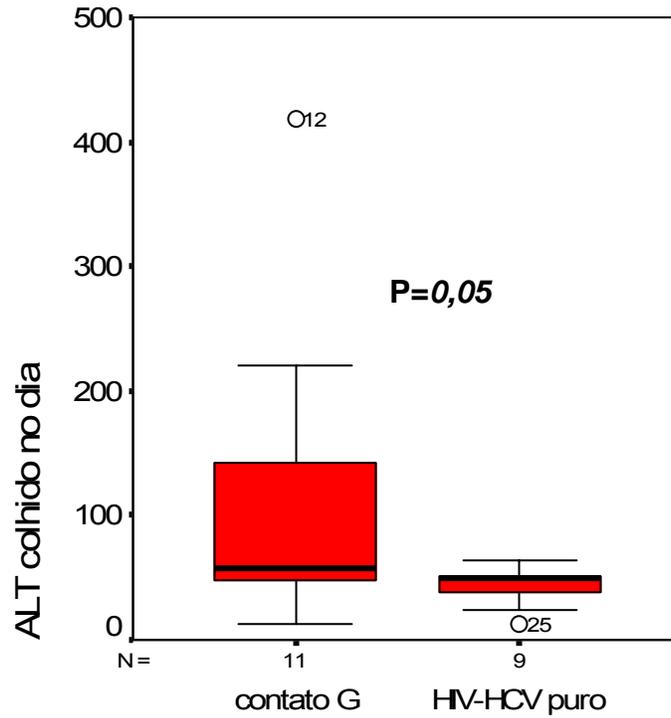


Figura XXVIII. Grupo HIV/G versus HIV/C/G – exposição ao HIV:

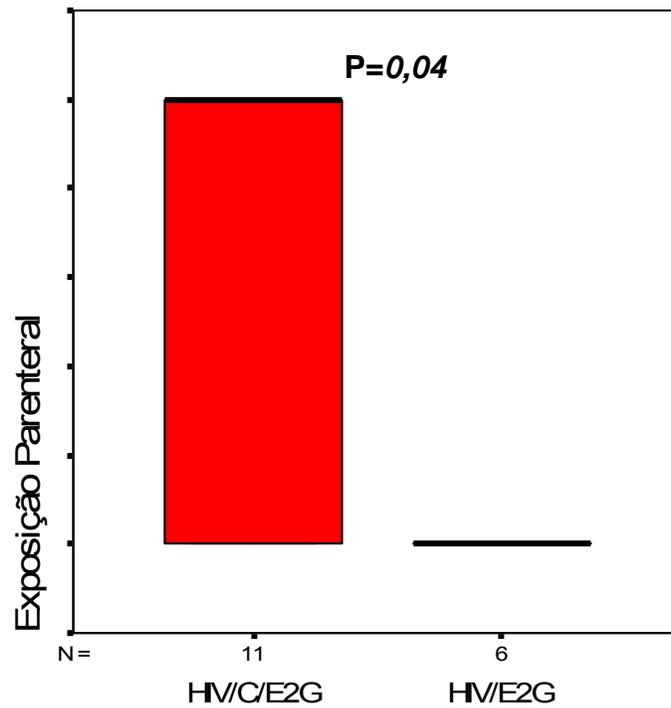


Figura XIX. Grupo HIV/G versus HIV/C/G – AST:

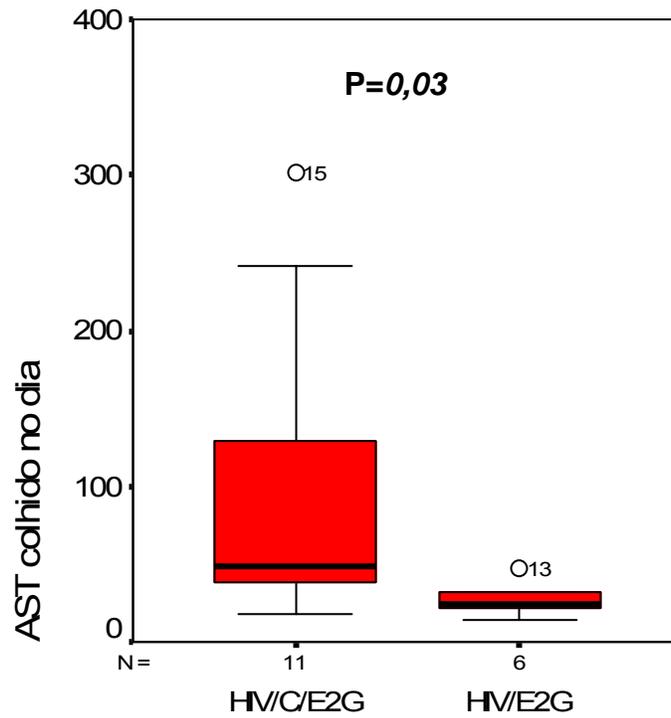


Figura XXX. Grupo HIV/G versus HIV/C/G – ALT:

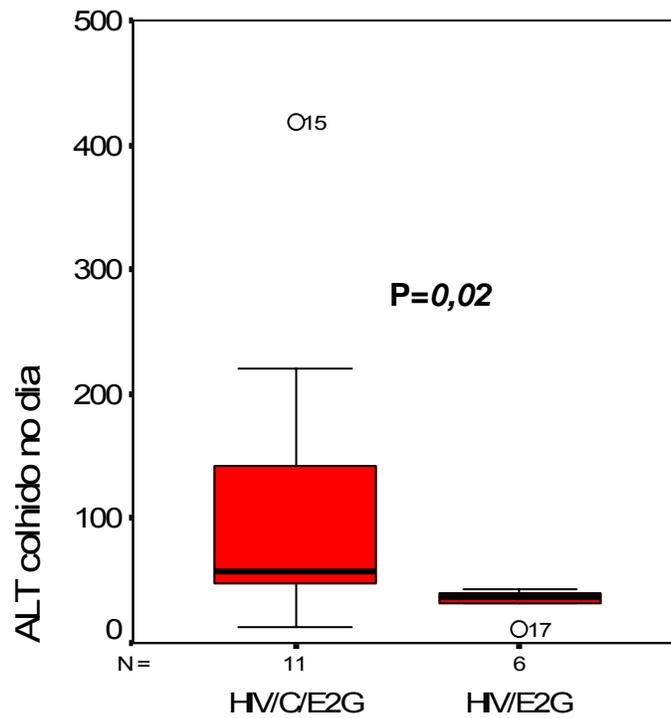
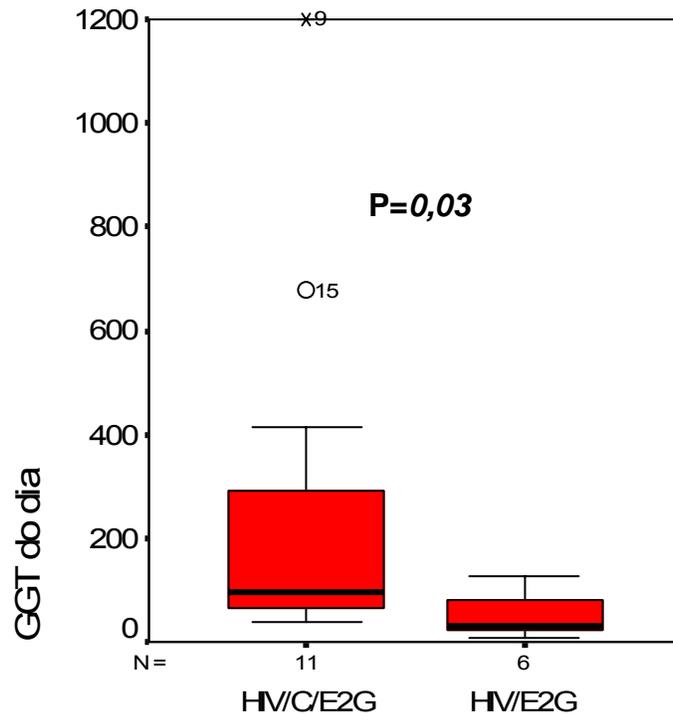


Figura XXXI. Grupo HIV/G versus HIV/C/G – GGT:



REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Deinhardt F, Homes AW, Capps RB, Popper H. Studies on the transmission of human viral hepatitis to marmoset monkeys. I. Transmission of disease, serial passages and description of liver lesions. *J Exp Med* 1967; 125:673-688.
2. Holmes AW, Deinhardt F, Wolfe L, Froesner G, Paterson D, Casto B, Conrad ME. Specific neutralization of human hepatitis type A in marmoset monkeys. *Nature* 1973; 243(5407):419-20.
3. Almeida JD; Deinhardt F; Holmes AW; Peterson DA; Wolfe L; Zuckerman AJ. Morphology of the GB hepatitis agent. *Nature* 1976; 261(5561):608-9.
4. Karayiannis P; Petrovic LM; Fry M; Moore D; Enticott M; McGarvey MJ; Scheuer PJ; Thomas HC. Studies of GB hepatitis agent in tamarins. *Hepatology* 1989; 9(2):186-92.
5. Simons JN; Pilot-Matias TJ; Leary TP; Dawson GJ; Desai SM; Schlauder GG; Muerhoff AS; Erker JC; Buijk SL; Chalmers ML. Identification of two flavivirus-like genomes in the GB hepatitis agent. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 92(8):3401-5.
6. Schaluder GG; Dawson GJ; Simons JN; Pilot-Matias TJ; Gutierrez RA; Heynen CA; Knigge MF; Kurpiewski GS; Buijk SL; Leary TP. Molecular and serologic analysis in the transmission of the GB hepatitis agents. *J Med Virol* 1995; 46(1):81-90.
7. Leary TP, Muerhoff AS, Simons JN, et al. Sequence and genomic organization of GBV-C: a novel member of the *Flaviviridae* associated with human non-A-E hepatitis. *J Med Virol* 1996; 48:60-67.

8. Muerhoff AS, Leary TP, Simons JN et al. Genomic organization of GB viruses A and B: two new member of the *Flaviviridae* associated with GB agent hepatitis. *J Virol* 1995; 69:5621-5630.
9. Linnen J, Wages J, Zhang-Keck Z-Y, et al. Molecular cloning and disease association of hepatitis G virus: a transfusion-transmissible agent. *Science* 1996; 271:505-508.
10. Linnen JM, Fung K, Fry KE, Mizokami M, Ohba K, Wages JM Jr, Zhang-Keck ZY, Song K, Kim JP. Sequence variation and phylogenetic analysis of the 5' terminus of hepatitis G virus. *J Viral Hepat* 1997; 4(5):293-302.
11. Lim MY, Fry K, Yun A, Chong S, Linnen J, Fung K, Kim JP. Sequence variation and phylogenetic analysis of envelope glycoprotein of hepatitis G virus. *J Gen Virol*. 1997; 78 (11):2771-7.
12. Rendina D, Vigorita E, Laccetti P, Portella G, et al. HCV and GBV-C/HGV infection in HIV positive patients in southern Italy. *Eur J Epidemiol* 2001; 17:801-807.
13. Simons JN, Desai SM, Mushahwar IK. The GB viruses. *Curr Top Microbiol Immunol* 2000; 242:341-375.
14. Dickens T, Lemon SM. GB virus C, hepatitis G virus or human orphan flavivirus? *Hepatology* 1997; 25:1285-1286.
15. Xiang J, Klinzman D, McLinden J, et al. Characterization of hepatitis G virus (GB-C virus) particles: evidence for a nucleocapsid an expression of sequences upstream of the E1 protein. *J Virol* 1998; 72:2738-2744.
16. Xiang J, Daniels KJ, Soll DR, et al. Visualization and characterization of GB virus C (hepatitis G virus) particles: evidence for a nucleocapsid. *J Viral Hepat* 1999; 6:S16-S22.

-
17. Stapleton JT. GB virus type C/hepatitis G virus. *Sem Liver Dis* 2003; 23(2):137-148.
 18. Xiang J, Wunschmann S, Schmidt WN, Shao J, Stapleton JT. Full-length GB virus C (hepatitis G virus) RNA transcripts are infectious in primary CD4-positive T cells. *J Virol* 2000; 74:9125-9133.
 19. Lefrère JJ, Sender A, Mercier B, et al. High rate of GB virus C/HGV transmission from mother to infant: possible implications for the prevalence of infection in blood donors. *Transfusion* 2000; 40:602-607.
 20. Tillmann HL, Heiken H, Knapik-Botor A, et al. Infection with GB virus C and reduced mortality among HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2001; 345:715-724.
 21. Thomas DL, Vlahov D, Alter HJ, et al. Association of antibody to GB virus C (hepatitis G virus) with viral clearance and protection from reinfection. *J Infect Dis* 1998; 177:539-542.
 22. Gutierrez RA, Dawson GJ, Knigge MF, et al. Seroprevalence of GB virus C and persistence of RNA and antibody. *J Med Virol* 1997; 53:167-173.
 23. Feucht HH, Zollner B, Polywka S, et al. Distribution of hepatitis G viremia and antibody response to recombinant proteins with special regard to risk factors in 709 patients. *Hepatology* 1997; 26:491-494.
 24. Devereux H, Sabin CA, Kinson Z, et al. Influence of HIV-1 infection on GBV-C infection in multiply infected haemophilic patients. *J Med Virol* 1998; 56:316-320.
 25. Tucker TJ, Smuts HE, Eedes C, Knobel GD, Eickhaus P, Robson SC, Kirsch RE. Evidence that the GBV-C/hepatitis G virus is primarily a lymphotropic virus. *J Med Virol* 2000; 61(1):52-8.

-
26. Smith DB, Simmonds P, Frost S, et al. Phylogenetic analysis of GBV-C/hepatitis G virus. *J Gen Virol* 2000;81:769-780.
27. Pavesi A. Origin and evolution of GBV-C/hepatitis G virus and relationships with ancient human migrations. *J Mol Evol* 2001; 53(2):104-13.
28. Scallan MF, Clutterbuck D, Jarvis LM, Scott GR, Simmonds P. Sexual transmission of GB virus C/hepatitis G virus. *J Med Virol*. 1998; 55:203-208.
29. Xiang J, Wunschmann S, Diekema DJ, et al. Effect of co-infection with GB virus C (hepatitis G virus) on survival among patients with HIV infection. *N Engl J Med* 2001; 345:707-714.
30. Halasz R; Weiland O; Sällberg M. GB virus C/hepatitis G virus. *Scand J Infect Dis* 2001; 33(8):572-580.
31. Abe K. GB virus-C/hepatitis G virus. *Jpn J Infect Dis* 2001; 54(2): 55-63.
32. Yu ML, Chuang WL, Wang LY, Dai CY, Chiou SS, Shung MH, Chang CS, Chen SC, Wang CS, Chang TT, Chang WY. Status and natural course of GB virus C/hepatitis G virus infection among high-risk groups and volunteer blood donors in Taiwan. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15(12): 1404-10.
33. Ribeiro-dos-Santos G, Nishiya AS, Nascimento CM, Bassit L, Chamone DF, Focaccia R, Eluf-Neto J, Sabino EC. Prevalence of GB virus C (hepatitis G virus) and risk factors for infection in São Paulo, Brazil. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21(6):438-43.
34. Oliveira LA, Martins RM, Carneiro MA, Teles SA, Silva SA, Cardoso DD, Lampe E, Yoshida CF. Prevalence and genotypes of GB virus C/hepatitis G virus among blood donors in Central Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2002; 97(7):953-7.

-
35. Levi JE, Contri DG, Lima LP, Takaoka DT, Garrini RH, Santos W, Fachini R. High prevalence of GB virus C/hepatitis G virus RNA among Brazilian blood donors. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2003; 45(2):75-78.
36. Alter HJ. G-pers creepers, where'd you get those papers? A reassessment of the literature on the hepatitis G virus. *Transfusion* 1997; 37:569-572.
37. Fried MW, Khudyakov YE, Swallowwood GA, et al. Hepatitis G virus co-infection in liver transplant recipients with chronic hepatitis C and non-viral chronic liver disease. *Hepatology* 1997; 25:1271-1275.
38. Kuroki T, Nishiguchi S, Tanaka M, Enomoto M, Kobayashi K. Docs GBV-C cause fulminant hepatitis in Japan? *Lancet* 1996; 347:908.
39. Sallie R, Shaw J, Mutimer D. GBV-C virus and fulminant hepatic failure. *Lancet* 1996; 347:1552.
40. Kanda T, Yokosuka O, Ehata T, et al. Detection of GBV-C RNA in patients with non-A-E fulminant hepatitis by reverse-transcription polymerase chain reaction. *Hepatology* 1997; 25:1261-1265.
41. Alter HJ, Nakatsuji Y, Melpolder J, et al. The incidence of transfusion-associated hepatitis G virus infection and its relation to liver disease. *N Engl J Med* 1997; 336:741-754.
42. Tillmann HL, Heringlake S, Trauwein C, et al. Antibodies against the GB virus C envelope 2 protein before liver transplantation protect against GB virus C de novo infection. *Hepatology* 1998; 28:379-384.
43. Pessoa MG, Terrault NA, Ferrell LD, et al. Hepatitis G virus in patients with cryptogenic liver disease undergoing liver transplantation. *Hepatology* 1997; 25:1266-1270.

-
44. Hassoba HM, Pessoa MG, Terrault NA, et al. Anti-envelope antibodies are protective against GBV-C reinfection: evidence from the liver transplant model. *J Med Virol* 1998; 56:253-258.
45. Moriyama K, Okamura T, Nakano S. Hepatitis GB virus C genome in the serum of aplastic anaemia patients receiving frequent blood transfusions. *Br J Haematol* 1997; 96:864-867.
46. Kubo S, Nishiguchi S, Kuroki T, et al. Poor association of GBV-C viremia with hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 1997; 27:91-95.
47. Tagger A, Donato F, Ribero ML, et al. A case-control study on GB virus C/hepatitis G virus infection and hepatocellular carcinoma. Brescia HCC Study. *Hepatology* 1997; 26:1653-1657.
48. Zignego AI, Giannini C, Gentilini P, et al. Could HGV infection be implicated in lymphoma genesis? *Br J Haematol* 1997; 98:778-779.
49. Fargion S, Sampietro M, Fracanzani AL, et al. Hepatitis G virus in patients with porphyria cutanea tarda (PCT). *J Hepatol* 1997; 26(Suppl):207.
50. Nagao Y, Sata M, Noguchi S, et al. GB virus infection in patients with oral cancer and oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 1997; 26:138-141.
51. Goodnough, Lawrence T.; Brecher, Mark E.; Kanter, Michael H.; AuBuchon, James P. Medical Progress: Transfusion Medicine (First of Two Parts) - Blood Transfusion. *N Engl J Med* 1999; 340(6):438-47.
52. Cheng PN, Jen CM, Young KC, Chen CY, Lu SN, Wang CS, Chang TT. High-dose interferon-alpha 2b plus ribavirin combination therapy for GB virus C. A study in patients with chronic hepatitis C. *Hepatogastroenterology* 2003; 50(50):449-452.
53. Yu ML, Chuang WL, Dai CY, Chen SC, Lin ZY, Hsieh MY, Tsai JF, Wang LY, Chang WY. GB virus C/hepatitis G virus infection in chronic hepatitis C

patients with and without interferon-alpha therapy. *Antiviral Res* 2001; 52(3):241-249.

54. Fujisawa T; Horiike N; Michitaka K; Onji M. Influence of RNA titre and amino acid changes in the NS5A region of GB virus c/hepatitis G virus on the effectiveness of interferon therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15(6):632-9.

55. Toyoda H, Fukuda Y, Hayakawa T, Takamatsu J, Saito H. Effect of GB virus C/hepatitis G virus co-infection on the course of HIV infection in hemophilia patients in Japan. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1998; 17:209-213.

56. Heringlake S, Ockenga J, Tillmann HL, et al. GB virus C/hepatitis G virus infection: a favorable prognostic factor in human immunodeficiency virus-infected patients? *J Infect Dis* 1998; 177:1723-1726.

57. Sabin CA, Devereux H, Kinson Z, et al. Effect of co-infection with hepatitis G virus on HIV disease progression in hemophilic men. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999; 19:546-547.

58. Lefrère JJ, Roudot-Thoraval F, Morand-Joubert L, et al. Carriage of GB virus C/Hepatitis G virus RNA is associated with a slower immunologic, virologic and clinical progression of human immunodeficiency virus disease in coinfecting persons. *J Infect Dis* 1999; 179:783-789.

59. Polgreen PM; Xiang J; Chang Q; Stapleton JT. GB virus type C/hepatitis G virus: a non-pathogenic flavivirus associated with prolonged survival in HIV-infected individuals. *Microbes Infect* 2003; 5(13):1255-61.

60. Yeo AET, Matsumoto A, Hisada M, Shih JW, Alter AJ e Goedert JJ. Effect of hepatitis G virus infection on progression of HIV infection in patients with hemophilia. *Ann Intern Med* 2000; 132:959-963.

-
61. Rodriguez B, Woolley I, Lederman MM, Zdunek D, Hess G, Valdez H. Effect of GB virus C coinfection on response to antiretroviral treatment in human immunodeficiency virus-infected patients. *J Infect Dis* 2003; 187(3):504-7.
62. Nunnari G, Nigro L, Palermo F, Attanasio M, Berger A, Doerr HW, Pomerantz RJ, Cacopardo B. Slower progression of HIV-1 infection in persons with GB virus C co-infection correlates with an intact T-helper 1 cytokine profile. *Ann Intern Med*. 2003; 139(1):26-30.
63. Williams C.F., Klinzman D.B.A., Yamashita T.E., et al. Persistent GB Virus C Infection and Survival in HIV Infected Men. *N Engl J Med* 2004; 350(10):981-90.
64. Brust D, Jagannatha S, Herpin B, et al. Hepatitis G virus (HGV) infection does not prolong survival of patients with early-stage HIV disease: importance of baseline HIV viral load as a predictor of mortality. Presented at the XIV International AIDS Conference. 2002; Barcelona, Spain. WeOrC1378.
65. Birk M, Lindback S, Lidman C. No influence of GB virus C replication on the prognosis in a cohort of HIV-1 infected patients. *AIDS* 2002; 16:2482-2485.
66. López Calvo S, Vela A, Castro A, Cid A, Aguilera A, Vega P, Hermida M, Regueiro BJ, Pedreira JD. GB vírus C: lack of association with transaminases levels, CD4 and HIV viral load in Aids patients. *An Med Interna* 2003; 20(4):175-8.
67. George SL, Varmaz D, Stapleton JT. GB virus C replicates in primary T and B lymphocytes. *J Infect Dis* 2006; 193(3):451-4.
68. Xiang J, George SL, Wunschmann S, Chang Q, Klinzman D, Stapleton JT. Inhibition of HIV-1 replication by GB virus C infection through increases in

-
- RANTES, MIP-1alpha, MIP-1beta and SDF-1. *Lancet* 2004; 363(9426):2040-6.
69. Tucker T.J., Smuts H.E. GBV-C/HGV genotypes: proposed nomenclature for genotypes 1-5. *J Med Virol* 2000; 62(1):82-3.
70. Nishiya A.S., Ribeiro-dos-Santos G., Bassit L., et al. Genotype distribution of the GB virus C in citizens of Sao Paulo City, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2003; 45(4):213-6.
71. Brandt S.M., Mariani R., Holland A.U., et al. Association of chemokine-mediated block to HIV entry with coreceptor internalization. *J Biol Chem* 2002; 277:17291-9.
72. Alkhatib G., Locati M., Kennedy P.E., et al. HIV-1 coreceptor activity of CCR5 and its inhibition by chemokines: independence from G protein signaling and importance of coreceptor downmodulation. *Virology* 1997; 234:340-8.
73. Moiser DE, Chisari FV. GB virus C and mortality from HIV infection. *N Engl J Med* 2002;346:377-379.
74. Rey D; Vidinio-Moularde J; Meyer P; Schmitt C; Fritsch S; Lang JM; Stoll-Keller F. High prevalence of GB virus C/hepatitis G virus RNA and antibodies in patients infected with human immunodeficiency virus type 1. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 19(9):721-4.
75. IE Souza, W Zhang, RS Diaz, K Chaloner, D Klinzman, JT Stapleton. Effect of GB virus C on response to antiretroviral therapy in HIV-infected Brazilians. *HIV Medicine* 2006; 7(1), 25–31.
76. Rumi MG, Colombo M, Gringeri A, Mannucci PM. High prevalence of antibody to hepatitis C virus in multitransfused hemophiliacs with normal transaminase levels. *Ann Intern Med* 1990, 112:379–380.

-
77. Sherman KE, Freeman S, Harrison S, Andron L. Prevalence of antibody to hepatitis C virus in patients infected with the human immunodeficiency virus. *J Infect Dis* 1991, 163:414–415.
78. Yee TT, Griffioen A, Sabin CA, et al. The natural history of HCV in a cohort of haemophiliac patients infected between 1961 and 1985. *Gut* 2000; 47:845–851.
79. Troisi CL, Hollinger FB, Hoots WK, et al. A multicentre study of viral hepatitis in a United States haemophiliac population. *Blood* 1993; 81:412–418.
80. Centres for Disease Control and Prevention. Recommendations for prevention and control of hepatitis C (HCV) infection and HCV related chronic disease. *Morb Mortal Wkly Rep* 1998; 47:1.
81. Bodsworth NJ, Cunningham P, Kaldor J, Donovan B. Hepatitis C virus infection in a large cohort of homosexually active men: Independent associations with HIV-1 infection and injecting drug use but not sexual behavior. *Genitourin Med* 1996; 72:118-122.
82. Haydon GH and Mutimer DJ. Hepatitis B and C virus infections in the immune compromised. *Curr Opin Infect Dis* 2003; 16:473–479.
83. Soriano V, Sulkowski M, Puoti M, et al. Care of patients with chronic hepatitis C and HIV coinfection: recommendations from the HIV–HCV International Panel. *AIDS* 2004; 18:1–12
84. Il Consenso da Sociedade Paulista de Infectologia para Manuseio e Terapia da Hepatite C. Sociedade Paulista de Infectologia, 2004.
85. Wright TL, Hollander H, Pu X, et al. Hepatitis C in HIV infected patients with and without AIDS: prevalence and relationship to patients survival. *Hepatology* 1994; 20:1152–1155.

-
86. Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, Aschman DJ, Holmberg SD. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; 338:853-60.
87. Graham CS, Baden LR, Yu E, et al. Influence of human immunodeficiency virus a infection on the course of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2001; 33:5562–5569.
88. Bica I, McGovern B, Dhar R, et al. Increasing mortality due to end-stage liver disease in patients with HIV infection. *Clin Infect Dis* 2001; 32:490–97.
89. Martin-Carbonero L, Soriano V, Valencia E, Garcia-Sameniego J, Lopez M, Gonzalez-Lahoz J. Increasing impact of chronic viral hepatitis on hospital admission and mortality among HIV-infected patients. *AIDS Res Hum Retrovir* 2001; 17:1467–71.
90. Puoti M, Spinetti A, Ghezzi A, et al. Mortality for liver disease in patients with HIV-infection: a cohort study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 24:211–17.
91. Rosenthal E, Poiree M, Pradier C, et al. Mortality due to hepatitis C related liver disease in HIVinfected patients in France (Mortavic 2001 study). *AIDS* 2003; 17:1803–09.
92. Cribier B, Schmitt C, Rey D, Lang JM, Kirn A, Stoll-Keller F. Role of endogenous interferon in hepatitis C virus (HCV) infection and in coinfection by HIV and HCV. *Res Virol* 1996; 147:263–66.
93. Woitas RP, Rockstroh JK, Beier I, et al. Antigen-specific cytokine response to hepatitis C virus core epitopes in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients. *AIDS* 1999; 13:1313–22.

-
94. Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V, Charlotte F, Azria F, Coutellier A, et al. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. The MultivirC Group. *Hepatology* 1999, 30:1054–1058.
95. Benhamou Y, Di Martino V, Bochet M, Colombet G, Thibault V, Liou A, et al. Factors affecting liver fibrosis in human immunodeficiency virus- and hepatitis C virus-coinfecting patients: impact of protease inhibitor therapy. *Hepatology* 2001, 34:283–287.
96. Eyster ME, Diamondstone LS, Lien JM, et al. Natural history of hepatitis C virus infection in multitransfused hemophiliacs: effect of coinfection with human immunodeficiency virus—a multicenter hemophilia cohort study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1993; 6:602–10.
97. Rockstroh JK, Spengler U, Sudhop T, et al. Immunosuppression may lead to progression of hepatitis C virus associated liver disease in hemophiliacs coinfecting with HIV. *Am J Gastroenterol* 1996; 91:2563–68
98. Lesens O, Deschenes M, Steben M, Belanger G, Tsoukas CM. Hepatitis C virus is related to progressive liver disease in human immunodeficiency virus-positive hemophiliacs and should be treated as an opportunistic infection. *J Infect Dis* 1999; 179:1254-8.
99. Rockstroh JK and Spengler U. HIV and hepatitis C virus co-infection. *Lancet Infect Dis* 2004; 4:437–44
100. Pol S, Lamorthe B, Thi NT, Thiers V, Carnot F, Zylberberg H, Berthelot P, Brechot C, Nalpas B. Retrospective analysis of the impact of HIV infection and alcohol use on chronic hepatitis C in a large cohort of drug users. *J Hepatol* 1998; 28:945-950
101. Soto B, Sanchez-Quijano A, Rodrigo L, del Olmo JA, Garcia-Bengochea M, Hernandez-Quero J, Rey C, Abad MA, Rodriguez M, Sales

-
- Gilabert M, Gonzalez F, Miron P, Caruz A, Relimpio F, Torronteras R, Leal M, Lissen E. Human immunodeficiency virus infection modifies the natural history of chronic parenterally-acquired hepatitis C with an unusually rapid progression to cirrhosis. *J Hepatol* 1997; 26:1-5
102. Darby SC, Ewart DA, Giangrande PCF, et al. Mortality from liver cancer and liver disease in haemophilic men and boys in the UK given blood product contaminated with hepatitis C. *Lancet* 1997; 350:1425–31.
103. Garcia-Samaniego J, Rodriguez M, Berenguer J, et al. Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:179–83.
104. Poynard T et al and the PANFIBROSIS Group. A comparison of fibrosis progression in chronic liver diseases. *Journal of Hepatology* 2003; 38:257–265.
105. Ghany MG, Leisinger C, Lagier R, Sanchez-Pescador R, Lok AS. Effect of human immunodeficiency virus infection on hepatitis C virus infection in hemophiliacs. *Dig Dis Sci* 1996; 41:1265–72.
106. Munshi N, Balasubramanian A, Koziel M, Ganju RK, Groopman JE. Hepatitis C and human immunodeficiency virus envelope proteins cooperatively induce hepatocytic apoptosis via an innocent bystander mechanism. *J Infect Dis* 2003; 188:1192–204.
107. Laskus T, Radkowski M, Jablonska J, et al. Human immunodeficiency virus facilitates infection/replication of hepatitis C virus in native human macrophages. *Blood* 2004; 103:3854–59.
108. Puoti M, Bonacini M, Spinetti A, et al. Liver fibrosis progression is related to CD4 cell depletion in patients coinfecting with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus. *J Infect Dis* 2001; 183:134–137.

-
109. Daar ES, Lynn H, Donfield S et al. Relation between HIV-1 and hepatitis C viral load in patients with hemophilia. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 26: 466–72.
110. Monga HK, Rodriguez-Barradas MC, Breaux K, et al. Hepatitis C virus infection-related morbidity and mortality among patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 2001; 33:240-7.
111. Bräu N, Rodriguez-Torres M, Salvatore M, et al. Control of HIV viral load through highly active antiretroviral therapy (HAART) slows down liver fibrosis progression in HIV/HCV coinfection and makes it the same as in monoinfection. *J Hepatol* 2004; 40:S33.
112. Qurishi N, Kreuzberg C, Lüchters G, et al. Effect of antiretroviral therapy on liver-related mortality in patients with HIV and hepatitis C coinfection. *Lancet* 2003; 362:1708–13.
113. Pace, Fábio Heleno de Lima. Análise da progressão da fibrose hepática em portadores de co-infecção pelos vírus da hepatite C e vírus da imunodeficiência humana, na era da terapia antiretroviral altamente ativa (HAART). São Paulo: s.n, 2005. [151] p. Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina, Tese de Doutorado.
114. Perez-Olmeda M, Garcia-Samaniego J, Soriano V, et al. Hepatitis C viremia in HIV/HCV-coinfected patients having immune restoration with highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2000; 14:212.
115. Rockstroh JK, Theisen A, Kaiser R, et al. Antiretroviral triple therapy decreases HIV viral load and does not alter hepatitis C virus serum levels in HIV/HCV-coinfected hemophiliacs. *AIDS* 1998; 12:829–30.
116. Chung RT, Evans SR, Yang Y, et al. Immune recovery is associated with persistent rise in hepatitis C virus RNA, infrequent liver test

flares, and is not impaired by hepatitis C virus in coinfecting subjects. *AIDS* 2002; 16:1915–23.

117. Michelet C, Chapplain JM, Petsaris O, et al. Differential effect of ritonavir and indinavir on immune response to hepatitis C virus in HIV-1 infected patients. *AIDS* 1999; 13:1995–96.

118. Vento S, Garofano T, Renzini C, Casali F, Ferraro T, Concia E. Enhancement of hepatitis C virus replication and liver damage in HIV-1 coinfecting patients on antiretroviral therapy. *AIDS* 1998; 12:116–17

119. Saves M, van den Torren S, Daucourt V, et al. Severe hepatic cytolysis: incidence and risk factors of patients treated by antiretroviral combinations. *AIDS* 1999; 13:F115–21.

120. den Brinker M, Wit FW, Wertheim-van Dillen PM, et al. Hepatitis B and C virus coinfection and risk for hepatotoxicity of highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infection. *AIDS* 2000; 14: 2895–902.

121. Martinez E, Blanco JL, Arnaiz JA, et al. Hepatotoxicity in HIV-1 infected patients receiving nevirapine-containing antiretroviral therapy. *AIDS* 2001; 15:1261–68.

122. Di Campli C. Evaluation of recent thymic emigrants (TREC) in patients affected by HCV chronic hepatitis. *J Hepatol* 2002; 36 (Suppl. 1): 222.

123. Strauss E; da Costa Gayotto LC; Fay F; Fay O; Fernandes HS; Fisher Chamone Dde A. Liver histology in co-infection of hepatitis C virus (HCV) and hepatitis G virus (HGV). *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2002 44(2):67-70.

-
124. Rambush EG, Wedemeyer H, Tillmann HL, Heringlake S, Manns MP. Significance of coinfection with hepatitis G virus for chronic hepatitis C – a review of the literature. *Z Gastroenterol* 1998; 36(1):41-53.
125. Greub G, Ledergerber B, Battegay M, et al. Clinical progression, survival and immune recovery during antiretroviral therapy in patients with HIV-1 and hepatitis C virus coinfection. *Lancet* 2000; 356:1800–05.
126. Sulkowski MS, Moore RD, Mehta SH, et al. Hepatitis C and progression of HIV-disease. *JAMA* 2002; 288:199–206.
127. Sheng WH, Hung CC, Wu RJ, Wang JT, Chen PJ, Chang SC, Kao JH. Clinical impact of GB virus C viremia on patients with HIV type 1 infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis.* 2007; 44(4):584-90.
128. Wong-Stall F, Gallo RC. Human T-lymphotropic retroviruses. *Nature* 1985; 317:395-403.
129. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Recomendações para Terapia Anti-Retroviral em Adultos e Adolescentes Infectados pelo HIV, 2006.
130. UNAIDS/WHO - Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) World Health Organization (WHO). AIDS epidemic update: 2004.
131. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Boletim Epidemiológico – AIDS. Ano III nº 01 - 01ª à 26ª semanas epidemiológicas - janeiro a julho de 2006.
132. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW e Houghton M. Isolation of small cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989; 244:359-62.

-
133. EASL International Consensus Conference on Hepatitis C. Consensus Statement. *Journal of Hepatology* 1999; 31:3-8.
134. World Health Organization. Global surveillance and control of hepatitis C. Report of a WHO Consultation organized in Collaboration with the Viral Hepatitis Prevention Board, Antwerp, Belgium. *J. Viral Hepat* 1999; 6:35-47.
135. Mast EE, Alter MJ, Margolis HS. Strategies to prevent and control hepatitis B and C virus infections: a global perspective. *Vaccine* 1999; 17:1730-1733.
136. US Department of Health and Human Services – Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention. Disease Burden from Viral Hepatitis A, B, and C in the United States, 2004.
137. Massud I; Corti M; de Tezanos Pinto M; Pérez Bianco R; Picchio G; Baré P. Prevalence of hepatitis G virus infection in a cohort of hemophilic HIV positive patients. *Medicina (B. Aires)* 2002; 62(2) 173-5.
138. Ramia S; Mokhbat J; Sibai A; Klayme S; Naman R; HIV Epidemiology Research Study Group. Exposure rates to hepatitis C and hepatitis G virus infections among HIV-infected patients: evidence of efficient transmission of HGV by the sexual route. *Int J STD AIDS* 2004; 15(7):463-6.
139. Takamatsu J; Toyoda H; Fukuda Y; Nakano I; Yokozaki S; Hayashi K; Saito H. Effects of HAART on hepatitis C, hepatitis G and TT virus in multiply coinfecting HIV-positive patients with haemophilia. *Haemophilia*; 2001; 7(6):575-81.
140. Voirin N, Trepo C, Esteve J, Chevallier P, Ritter J, Fabry J, Vanhems P. Effects of co-infection with hepatitis C virus and GB virus C on CD4 cell count and HIV-RNA level among HIV-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2002 Jul 26;16(11):1556-9.

-
141. Schwarze-Zander C; Blackard JT; Zheng H; Addo MM; Lin W; Robbins GK; Sherman KE; Zdunek D; Hess G; Chung RT for the AIDS Clinical Trial Group A5071 Study Team. GB Virus C (GBV-C) Infection in Hepatitis C Virus (HCV)/HIV–Coinfected Patients Receiving HCV Treatment: Importance of the GBV-C Genotype. *J Infect Dis* 2006; 194:410–9
142. Cock, K. M., Adjorlo, G., Ekpini, E., Sibailly, T., Kouadio, J., Maran, M., Brattegaard, K., Vetter, K. M., Doorly, R., and Gayle, H. D. Epidemiology and Transmission of HIV-2 Why There is No HIV-2 Pandemic. *JAMA* 1993; 270(17),2083-2086.
143. Cock KM, Weiss HA. The global epidemiology of HIV/AIDS. *Trop.Med.Int.Health* 2000.*Jul*;5(7):A3-9. 2000; 5:A3-9.
144. Berzsenyi M, Bowden S, Watson K, et al. Program and abstracts of the 57th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases; October 27-31, 2006; Boston, Massachusetts. Abstract 251
145. Ruiz V, Espinola L, Mathet VL, Perandonnes CE, Oubina JR. Design, development and evaluation of a competitive RT-PCR for quantitation of GBV-C RNA. *J Virol Methods*. 2006 Sep;136(1-2):58-64.
146. Ewing JA. Recognizing, confronting and helping the alcoholic. *Am Fam Physician*. 1978 Nov;18(5):107-14
147. Masur J, Monteiro MG. Validation of the “Cage” alcoholism screening test in a brazilian psychiatric inpatient hospital setting. *Braz J Med Biol Res*. 1983;16(3):215-8.
148. Amaral RA e Malbergierb A. Avaliação de instrumento de detecção de problemas relacionados ao uso do álcool (CAGE) entre trabalhadores da Prefeitura do Campus da Universidade de São Paulo (USP) – Campus Capital. *Rev Bras Psiquiatr* 2004;26(3):156-63

-
149. Núñez M. Hepatotoxicity of anti-retrovirals: incidence, mechanisms and management. *J Hepatol* 44 (2006) S132-139.
150. Dubé MP, Stein JH, Aberg JA, Fichtenbaum CJ, Gerber JG, Tashima KT, Henry WK, Currier JS, Sprecher D, Glesby MJ. Guidelines for the Evaluation and Management of Dyslipidemia in Human Immunodeficiency Virus (HIV) – Infected Adults Receiving Antiretroviral Therapy: Recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious Disease Society of America and the Adult AIDS Clinical Trials Group. *Clin Infect Dis* 2003; 37:613–27.
151. Sociedade Paulista de Infectologia, II Consenso para Manuseio e Terapia da Hepatite C. 2004.
152. Gayotto SSLCdC. Visão Histórica e consenso nacional sobre a classificação das hepatites crônicas - projeto do clube de patologia hepática da Sociedade Brasileira de Patologia aprovado pela Sociedade Brasileira de Hepatologia. *GED* 2000;19:137-140.
153. Bedossa P and Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology* 1996;24:289-293.
154. Santos, NJS; Tayra A; Silva SR; Buchalla CM; Laurenti R. A aids no Estado de São Paulo. As mudanças no perfil da epidemia e perspectivas da vigilância epidemiológica. *Rev. Bras. Epidemiol.* 2002; Vol. 5 (2): 286-310.
155. Feldt T, Oette M, Kroidl A, Gobels K, Leidel R, Sagir A, Kuschak D, Haussinger D. Atazanavir for treatment of HIV infection in clinical routine: efficacy, pharmacokinetics and safety. *Eur J Med Res.* 2005;10(1):7-10.
156. Ministério da Saúde. Recomendações para terapia anti-retroviral em adultos e adolescentes infectados pelo HIV, 2001.

-
157. Mocroft, Horban, Clumeck, Stellbrink, Monforte A, Zilmer, Kirk, Gatell, Phillips, Lundgren; EuroSIDA Study Group. Comparison of single and boosted protease inhibitor versus nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-containing cART regimens in antiretroviral-naive patients starting cART after January 1, 2000. *HIV Clin Trials*. 2006 Nov-Dec;7(6):271-84.
158. Barreiro P, Camino N, de Mendoza C, Valer L, Nunez M, Martin-Carbonero L, Gonzalez-Lahoz J, Soriano V. Comparison of the efficacy, safety and predictive value of HIV genotyping using distinct ritonavir-boosted protease inhibitors. *Int J Antimicrob Agents*. 2002 Dec;20(6):438-43.
159. Zanetti AR, Tanzi E, Romano L, Principi N, Zuin G, Minola E, Zapparoli B, Palmieri M, Marini A, Ghisotti D, Friedman P, Hunt J, Laffler T. Multicenter trial on mother-to-infant transmission of GBV-C virus. The Lombardy Study Group on Vertical/Perinatal Hepatitis Viruses Transmission. *J Med Virol* 1998 Feb; 54(2):107-12.
160. Williams AE, McMillan KM, Trouern-Trend JJ, Wolf-Nugent JS, Xu YL, Dodd RY; ARCNET Program. Seroprevalence of known and putative hepatitis markers in United States blood donors with ALT levels at least 120 IU per L. *Transfusion*. 2001 Jun; 41(6):751-5.
161. Kaye S; Howard M; Alabi A; Hansmann A; Whittle H; Van der Loeff MS. No Observed Effect of GB Virus C Coinfection on Disease Progression in a Cohort of African Woman Infected with HIV-1 or HIV-2. *Clin Infect Dis* 2005; (40):876-8.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)