MARIA HELENA POSTAL PAVAN

ESTUDO CLÍNICO EPIDEMIOLÓGICO DAS HEPATITES INFECCIOSAS EM INDIVÍDUOS INFECTADOS PELO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA

Campinas

1999

MARIA HELENA POSTAL PAVAN

ESTUDO CLÍNICO EPIDEMIOLÓGICO DAS HEPATITES INFECCIOSAS EM INDIVÍDUOS INFECTADOS PELO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA

Dissertação de Mestrado apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas para obtenção do título de Mestre em Medicina, área de Clínica Médica.

ORIENTADOR: *Prof. Dr. Fernando Lopes Gonçales Jr.*

Campinas

1999

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS UNICAMP

P288e

Pavan, Maria Helena Postal
Estudo clínico epidemiológico das hepatites infecciosas em indivíduos infectados pelo vírus da imunodeficência humana / Maria Helena Postal Pavan. Campinas, SP : [s.n.], 1999.

Orientador : Fernando Lopes Gonçales Júnior
Tese (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

1. Hepatites por virus . 2. Hepatite não A, não B. 3. HIV (Virus). 4. Aids (doenças). I. Fernando Lopes Gonçales Júnior. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Banca Examinadora da Dissertação de Mestrado

Orientador(a): Fernando Lopes Gonçales Júnior

Membros:

1. _____
2. _____
3. _____
4. _____
5. _____

Curso de Pós-Graduação em Medicina, área Clínica Médica, da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data:

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Cândido e Elydia, por estarem sempre ao meu lado, comemorando comigo as vitórias e me ajudando nos momentos difícieis, eu dedico este trabalho.

A vocês, João Valter, Patrícia, Letícia e Bárbara, todo o meu amor.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Fernando Lopes Gonçales Jr., orientador e mestre, pelo convite para desenvolver este trabalho e pela paciência infinita.

A Gláucia, Sílvia e Raquel pela acolhida no Grupo de Estudo das Hepatites e pela ajuda diária.

A Dinaida T. Monteiro, parceira de residência médica, Ailton E. Barbosa e Francisco Hideo Aoki, pelas presenças amigas em momentos difícieis.

Aos docentes da Disciplina de Moléstias Infecciosas, pelo aprendizado constante.

Aos médicos contratados e médicos residentes da Disciplina de Moléstias Infecciosas, pelo companheirismo no trabalho.

Aos médicos e funcionários da Microbiologia, CCIH, NVE e Hemocentro do HC- Unicamp, pela amizade e cooperação de sempre.

À Dra. Cecília Amélia Fazzio Escanhoela, do Departamento de Anatomia Patológica, pelo auxílio nos diagnósticos histopatológicos.

Aos funcionários e médicos do Gastrocentro, em especial ao Dr. Ademar Yamanaka, pela ajuda sempre pronta.

Aos médicos Maurício Samuel Goldbaum, João Luiz Carvalho Pinto e Silva e José Dirceu Ribeiro por entenderem minhas angústias como paciente e como mãe.

Aos estatísticos da Comissão de Pesquisa da FCM-UNICAMP, Cleide Aparecida M. Silva e Estêvão F. de Souza, pela orientação na análise dos resultados deste estudo.

Aos funcionários da VACIN, pelo clima de amizade e confiança no ambiente de trabalho.

Aos amigos da Paróquia Santa Tereza de Ávila, pelo crescimento na fé.

A todos os familiares e amigos que estão sempre torcendo por mim.

"A marcha da ciência é como a nossa na planície do destino:

o horizonte foge sempre".

José Pereira da Graça Aranha.

SUMÁRIO

A.P.	Anatomo-patológico
AIDS	Síndrome da imunodeficiência adquirida
ALT	Alanina aminotransferase
anti-HBcAg	Anticorpo contra o antígeno do "core" do vírus da hepatite B
anti-HBeAg	Anticorpo contra o antígeno "e" do vírus da hepatite B
anti-HBsAg	Anticorpo contra o antígeno de superfície do VHB
anti-HIV	Anticorpo contra o vírus da imunodeficiência humana
anti-VHA	Anticorpo contra o vírus da hepatite A
anti-VHC	Anticorpo contra o vírus da hepatite C
APA-DST	Ambulatório de pronto atendimento - doenças sexualmente transmissíveis
AST	Aspartato aminotransferase
AZT	Zidovudina
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CHC	Carcinoma hepatocelular
CMV	Citomegalovírus
COLEST.	Hepatite colestática
DNA	Ácido desoxirribonucleico
EIA 1	Ensaio imunoenzimático de primeira geração
EIA 2	Ensaio imunoenzimático de segunda geração
ELISA	Técnica de enzimaimunoensaio
ETIL.	Etilismo

EUA	Estados Unidos da América
FNT-a	Fator de necrose tumoral alfa
G.R.	Grupo de risco para infecção pelo HIV
HBeAg	Antígeno "e" do vírus da hepatite B
HBsAg	Antígeno de superfície do vírus da hepatite B
HCA	Hepatite crônica ativa
HCP	Hepatite crônica persistente
HC-Unicamp	Hospital das Clínicas da Unicamp
HIV	Vírus da Imunodeficiência humana
HNANB	Hepatites não-A, não B
HNANB-PT	Hepatites não-A, não-B pós transfusionais
I.H.	Imunohistoquímica
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
LTR	"Long terminal repeat"
MED.	Medicamento
MMWR	Morbidity and Mortality Weekly Report
N	Não reagente
NF-kB	Fator nuclear produzido por linfócitos B
NL	Normal
PCR	Reação em cadeia da polimerase
qALT	Relação entre ALT do paciente / ALT normal
R	Reagente

REAC.	Reacional
RNA	Ácido ribonucleico
TBC	Tuberculose
TPHA	*Treponema pallidum* hemagglutination assay
UDIV	Usuários de drogas intravenosas
VDRL	Venereal Disease Research Laboratory
VHA	Vírus da hepatite A
VHB	Vírus da hepatite B
VHC	Vírus da hepatite C
VHD	Vírus da hepatite delta
ZIEHL N.	Ziehl-Nielsen

PÁG.

PÁG.

LISTA DE QUADROS

PÁG.

RESUMO

Os pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana são alvo de várias infecções e, entre estas, as hepatites por vírus vêm ganhando destaque, devido às semelhanças no que concerne à transmissão destes vírus. O presente trabalho teve como objetivo estudar os parâmetros clínicos, laboratoriais e histopatológicos das hepatites, em pacientes infectados pelo HIV.

Deste modo, foram estudados 232 pacientes anti-HIV reagentes, na sua maioria sem sinais de AIDS. Em 116 (50%) destes pacientes, a provável via de transmissão do HIV foi a sexual e, em 74 (31,9%) pacientes, esta se processou por sangue contaminado, geralmente pelo uso de drogas intravenosas.

Dos pacientes avaliados, apenas 66 (28,4%) apresentavam algum sintoma relacionado ao trato grastrointestinal, tendo somente 03 (1,3%) apresentado icterícia ao exame físico. O fígado foi palpável em 57,8% dos pacientes e, muito raramente, observaram-se sinais de insuficiência hepática ou hipertensão portal.

Os níveis de fosfatase alcalina , bilirrubina total e albumina se mostraram normais em mais de 90% dos pacientes. Hipergamaglobulinemia foi encontrada em 131 (66,2%) dos pacientes avaliados. A elevação dos níveis de AST foi observada em 49 (21,2%) pacientes. A relação entre o uso de medicamentos hepatotóxicos e elevações de AST mostrou-se estatisticamente significativa ($p=0,05$). Os níveis de ALT estavam elevados em 39,7% dos pacientes, denotando algum grau de lesão hepática.

Na nossa casuística, 155 (99,4%) pacientes apresentaram anticorpos da classe IgG reagentes para o VHA; 12 (5,3%) apresentaram-se HBsAg reagente, 100 (44,2%) apresentaram-se anti-HBcAg reagente e 119 (53,8%) eram reagentes para o anti-VHC.

A análise estatística mostrou haver associação entre a provável via de transmissão sangüínea do HIV e a positividade para o anti-VHC ($p<0,05$). A positividade para o anti-HBcAg do VHB, por sua vez, associou-se com a via de transmissão sexual para o HIV ($p<0,05$). A presença de anticorpo para o VHC, nesta população, associou-se a elevações nos níveis de ALT ($p<0,05$).

O exame histopatológico do fígado revelou um predomínio de pacientes com hepatites crônicas ativas (56,7%), entre os infectados pelo HIV.

1. INTRODUÇÃO

É antigo o interesse em se estudar as alterações hepáticas, suas causas e consequências em determinados grupos de pacientes. Os usuários de drogas intravenosas (UDIV) que, com grande freqüência, apresentam testes de função hepática anormais e alterações na arquitetura do fígado, constituem um destes grupos. CHERUBIN *et al* (1972), estudando as alterações hepáticas encontradas em necrópsias de 44 UDIV, comparativamente com o observado em 28 controles, não UDIV, e em 28 hepatopatas crônicos, verificou que as hepatites crônicas ativas ou persistentes eram muito mais freqüentes no primeiro grupo. Algumas drogas ilícitas chegaram a ser consideradas como as principais causas de hepatites crônicas em UDIV. Mais tarde, no entanto, foram encontradas elevações de transaminases e alterações histopatológicas compatíveis com hepatites crônicas ativas ou persistentes, entre pacientes que já haviam abandonado a drogadição há muito tempo.

Homens homossexuais constituem outro grupo de pacientes no qual é freqüente o encontro de alterações hepáticas. Estudos sobre a evolução da hepatite B , por exemplo, tentavam explicar a menor taxa de soroconversão do antígeno e (HBeAg) do vírus da hepatite B (VHB) nestes pacientes , por uma possível deficiência na imunidade mediada por células, decorrente de repetidas infecções que esta população apresentava.

Alguns achados sobre as hepatites nestes pacientes, no que se refere a aspectos clínicos, bioquímicos e histopatológicos mostraram-se conflitantes. No trabalho realizado por MOESTRUP *et al* (1986), pacientes portadores do antígeno de superfície (HBsAg) do VHB mostraram diferentes evoluções quando se compararam distintos grupos de risco para a aquisição deste tipo de hepatite. Assim sendo, a replicação viral, expressa pela presença do HBeAg, manteve-se por quatro anos ou mais em 71% de homens homossexuais com VHB tendo, no entanto, cessado no prazo de um ano em 59% dos UDIV. Alterações histológicas mais severas como hepatite crônica ativa, cirrose ou câncer primário de fígado foram encontradas em mais da metade dos homossexuais, enquanto quadros histológicos mais leves, como hepatite crônica persistente, foram os achados mais freqüentes entre UDIV não infectados pelo vírus delta. HOUSSET *et al* (1992), entretanto, encontraram atividade histológica mais intensa entre os UDIV infectados pelo VHB. Neste estudo, observou-se a presença de cirrose hepática em 47% dos UDIV, contrastando com os 20% e 28% encontrados respectivamente entre homossexuais e outros grupos de pacientes.

Desde 1979, a comunidade científica tem assistido à emergência da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS), caracterizada pela presença de infecções oportunistas e neoplasias malignas (LEBOVICS *et al*, 1985) e que tem alcançado proporções epidêmicas desde a descoberta do primeiro caso (GUARDA *et al*, 1984). Pacientes com AIDS sofrem de um profundo defeito na imunidade mediada por células (REICHERT *et al*, 1983) e o fígado é um órgão interessante para ser estudado nos mesmos, devido ao seu freqüente envolvimento nas afecções sistêmicas e neoplásicas e pelo seu constante acometimento nas infecções pelos vírus das hepatites B e não-A, não-B (LEBOVICS *et al*,1985). Segundo CAPPELL (1991), cerca de 60% dos pacientes com AIDS desenvolvem hepatomegalia e exibem alterações dos parâmetros bioquímicos hepáticos.

Assim como o vírus da imunodeficiência humana (HIV), os vírus das hepatites B (VHB), C (VHC) e delta (VHD) também são transmitidos pelas vias parenteral e sexual e podem causar infecções crônicas. Isto faz da co-infecção um achado relativamente freqüente (HORVATH & RAFFANTI, 1994).

VÍRUS DAS HEPATITES A , E e AIDS

A infecção pelo vírus da hepatite A (VHA) é altamente prevalente entre homens homossexuais (COREY & HOLMES,1980), e vários surtos têm sido descritos envolvendo UDIV (MMWR, 1988) . Estes pacientes, por sua vez, têm alto risco de infecção pelo HIV. Em estudo realizado na Dinamarca, a prevalência de anticorpos para o VHA foi quatro vezes maior entre UDIV, em comparação à encontrada na população em geral (SCHEUTZ, SKINHOJ, MARK, 1983). Não há, porém, relatos a respeito dos efeitos da infecção pelo HIV sobre a evolução das hepatites pelo VHA ou vírus da hepatite E (VHE).

VÍRUS DA HEPATITE B E AIDS

LEBOVICS *et al* (1985) encontraram pelo menos um marcador sorológico de infecção pelo VHB em 95% dos pacientes com AIDS avaliados. MELBYE *et al* (1990) estudando homossexuais masculinos concluíram que a maior positividade para o anticorpo contra o antígeno do "core" da hepatite B (anti-HBcAg) correlacionava-se diretamente com o número de parceiros sexuais por ano, com o número de anos de atividade homossexual, com o número de tratamentos para sífilis e gonorréia e também com a soropositividade para o HIV.

EFEITOS DA INFECÇÃO DO HIV SOBRE O VHB

Efeitos sobre a infecção aguda

BODSWORTH, COOPER, DONOVAN (1991) estudando 77 homens homossexuais na cidade de Sydney , Austrália, encontraram uma freqüência maior de hepatites anictéricas entre pacientes infectados pelo HIV. Por outro lado, HADLER *et al* (1991) encontraram a mesma freqüência de icterícia durante a infecção aguda pelo VHB, tanto em pacientes infectados pelo HIV quanto nos não infectados. Alguns autores observaram uma maior porcentagem de ocorrência de portadores crônicos do VHB entre os co-infectados pelo HIV que desenvolvem hepatite aguda pelo VHB. O estado de portador crônico do VHB, após uma infecção aguda, ocorre em cerca de 20% dos pacientes infectados pelo HIV antes da exposição ao VHB, o que é muito superior aos 6% encontrados entre pacientes não infectados pelo HIV (BODSWORTH *et al*,1991; HADLER *et al*, 1991 ; KOBLIN *et al*, 1992). A infecção pelo HIV, por outro lado, parece não influir no nível sérico das transaminases nos indivíduos agudamente infectados pelo VHB.

Efeitos sobre a infecção crônica

A imunidade mediada por células é considerada um dos mais importantes fatores moduladores da replicação viral e da atividade da doença pelo VHB, tanto na infecção aguda quanto na crônica. Como o HIV é capaz de induzir uma severa depressão nesse mecanismo de resposta imune, é provável que interfira na história natural da infecção pelo VHB. O fato dos dois vírus apresentarem uma fase de "transcriptação" reversa em seus ciclos de replicação, constitui outro mecanismo que poderia produzir interações clínicas importantes entre estas duas viroses (KAKAMU, YATA, KASHIO, 1980).

Os achados acerca dos efeitos da infecção pelo HIV sobre a infecção crônica pelo VHB têm sido variáveis. Assim, BODSWORTH, DONOVAN, NIGHTTINGALE, (1989); GOLDIN *et al*, (1990); KROGSGAARD *et al*, (1987); PERILLO, REGENSTEIN, ROODMAN, (1986); TRENT-MILLS, LEE, PERILLO, (1990) relataram que nos pacientes infectados pelo HIV ocorre uma replicação aumentada do VHB. KROGSGAARD *et al*, (1987) demonstraram que a taxa anual de clareamento do ácido "desoxirribonucleico" (DNA) do VHB e de soroconversão do HBeAg para o anti-HBeAg, em homossexuais portadores do HBsAg e não infectados pelo HIV, era de 20% e 11% respectivamente. Entre

os infectados pelo HIV, a taxa de clareamento/soroconversão era de apenas 4%, mostrando que, estes pacientes, talvez tenham dificuldade em diminuir a replicação do VHB espontaneamente, ou mesmo que, o HIV tenha a capacidade de prolongar a replicação viral ativa. BODSWORTH *et al*, (1989), entretanto, obtiveram dados semelhantes quanto ao clareamento do HBeAg entre homosexuais HIV-positivos e HIV-negativos.

Em dois pequenos trabalhos, RECTOR *et al*, (1988) e BONACINI, GOVINDARAJAN, REDEKER, (1991), entretanto, não encontraram relação entre a replicação viral ou inflamação hepática e a contagem de células CD4/CD8, classificação do CDC para AIDS, anergia, transformação linfocítica ou contagem de células "natural killer". A explicação para os achados destes dois trabalhos, seria o papel preponderante do CD8 nas lesões hepáticas decorrentes da infecção crônica pelo VHB o qual permanece relativamente inalterado nos pacientes infectados pelo HIV (BONACINI *et al*, 1991).

Há uma prevalência maior de ambos, HBeAg e DNA do VHB no soro de portadores crônicos de VHB infectados pelo HIV (BODSWORTH *et al*, 1989). Níveis mais elevados de DNA e DNA- polimerase também foram encontrados nos casos de presença de co-infecção (GOLDIN *et al*, 1990; PERRILLO *et al*, 1986; TRENT-MILLS *et al*, 1990), bem como maior concentração de HBeAg e DNA do VHB no interior dos hepatócitos (GOLDIN *et al*, 1990).

A recorrência da infecção pelo VHB, nos pacientes HIV reagentes, assemelha-se, em alguns aspectos , ao que ocorre em hospedeiros normais e, em outros , com o que acontece aos pacientes em uso de medicação imunossupressora. No primeiro grupo, o aumento na replicação viral e nos níveis de alanino aminotransferase (ALT) processa-se na ausência de qualquer fator reconhecido que altere o estado imunológico do paciente, enquanto que, à semelhança do que se observa em pacientes em uso de medicação imunossupressora, os pacientes HIV positivos geralmente apresentam o anti-HBs positivo antes da reativação. Tanto a reativação quanto a reinfecção são geralmente assintomáticas e mais freqüentes nos pacientes com AIDS (HORVATH & RAFFANTI,1994).

Existem estudos que encontraram uma freqüência mais elevada de antigenemia de superfície do VHB em pacientes com AIDS comparada àquela encontrada em infectados pelo HIV sem AIDS e nos anti-HIV negativos (KREEK *et al*, 1990; OUATTARA *et al*, 1990; SCHARSCHMIDT *et al*, 1992).

BIGGAR, GOEDERT, HOOFNAGLE (1987) demonstraram que os títulos de anticorpos contra o antígeno de superfície da hepatite B (anti-HBsAg) declinaram de forma acelerada nos infectados pelo HIV, com CD4 <400/mm, quando comparados aos soronegativos ao HIV. Estas observações sugerem que a replicação do VHB em pacientes infectados pelo HIV pode ser facilitada por deficiências tanto na imunidade celular quanto na humoral (HORVATH & RAFFANTI, 1994).

Os níveis de ALT apresentaram-se mais baixos em pacientes infectados pelo HIV e VHB em alguns estudos (KROGSGAARD *et al*, 1987; TRENT-MILLS *et al*, 1990), tendo BODSWORTH *et al* (1989) e HOUSSET *et al* (1992) relacionado esta menor atividade enzimática a estágios mais avançados de imunossupressão e à positividade do HBeAg. Isto pode ser decorrência do papel que as células T citotóxicas, sensibilizadas pelo HBeAg, desempenham na lise de hepatócitos na hepatite crônica pelo VHB. Outros trabalhos não confirmaram estes achados (RECTOR *et al*, 1988 ; HADLER *et al*, 1991).

Na co-infecção HIV / VHB alguns estudos observaram a ocorrência de lesões hepáticas leves (KROGSGAARD *et al*, 1987; PERILLO *et al*, 1986; TRENT-MILLS *et al*, 1990; BODSWORTH *et al*, 1989; GOLDIN *et al*, 1990; RUSTGI *et al*, 1984), enquanto em outros há descrição de lesões mais severas (BONACINI *et al*, 1991; HOUSSET *et al*, 1992).

Estima-se que ocorrerá um aumento na freqüência de novos casos de infecção pelo VHB, concomitante com o aumento no número de pessoas infectadas pelo HIV, trazendo implicações, tanto em nível de saúde pública quanto individual, o que torna urgente a implementação de políticas de vacinação contra a hepatite B (BODSWORTH *et al*, 1991).

EFEITOS DO VHB SOBRE A INFECÇÃO PELO HIV

TWU *et al*, (1993), procuraram explicar a grande associação entre marcadores do VHB e HIV, entre homossexuais, pelo fato dos infectados pelo VHB serem carreadores importantes do HIV como, também, pela possibilidade do VHB agir como co-fator direto ativando linfócitos e aumentando o risco da transmissão do HIV.

O VHB poderia afetar a replicação do HIV de duas formas. Uma, indireta, através de citoquinas. O fator de necrose tumoral alfa (FNT-a), que se encontra aumentado em pacientes com hepatite crônica pelo VHB, induziria a produção do NF-kB (fator nuclear produzido por linfócitos B capaz de ativar vários genes) que reconhece sequências na região regulatória do genoma do HIV chamadas LTR ("long terminal repeat"). Com isto, estimularia a expressão do gene HIV, que contribuiria para a depleção de células CD4 e conseqüente progressão para AIDS. A ativação direta do HIV pelo VHB implica numa ação dos produtos do gene do VHB sobre a LTR . Para que isso seja possível é necessário que ocorra a infecção de células CD4 por ambos os vírus: HIV e VHB. Tanto o DNA do VHB como o ácido ribonucleico (RNA) do HIV já foram detectados em linfócitos de pacientes com infecção crônica pelo VHB, mas não se observou *in vivo* a presença dos dois vírus na mesma célula CD4 (McNAIR, JANICE, THOMAS, 1992).

Estudos clínicos sobre os efeitos do VHB no curso da doença pelo HIV têm fornecido resultados variados (HORVATH & RAFFANTI, 1994). ESKILD *et al* (1992) estudaram 80 homossexuais soropositivos para o HIV na Noruega de 1983 a 1985. Deste total, 40 pacientes que apresentavam anti-HBcAg foram comparados com 40 pacientes sem este marcador de infecção pelo VHB. O risco relativo de progressão para AIDS foi 3,6 maior no grupo com evidência de infecção pelo VHB.

Ao contrário, SCHARSCHMIDT *et al* (1992), analisando, durante 18 meses, o tempo médio de sobrevida de 35 pacientes infectados pelo HIV que apresentavam o HBsAg, comparativamente com 70 pacientes sem este marcador, concluíram que a presença do antígeno de superfície do VHB não influenciou na sobrevida dos pacientes.

SOLOMON *et al* (1990) estudaram 2421 pacientes soronegativos para o HIV, sendo que 1375 apresentavam-se reagentes para o HBsAg ou para o anti-HBcAg e 1046 eram soronegativos para estes marcadores de infecçào pelo VHB. Durante 24 meses de acompanhamento, a infecção prévia pelo VHB esteve fracamente relacionada com a soroconversão para o HIV e não teve nenhum efeito significativo sobre a progressão para AIDS durante um acompanhamento de dois anos e meio.

HIV E VÍRUS DA HEPATITE C (VHC)

A introdução de um teste para detecção de anticorpos contra o vírus da hepatite C (anti-VHC), a partir da descoberta de seu genoma (CHOO *et al* , 1989), permitiu a determinação da prevalência deste vírus em diferentes grupos populacionais. O anti-VHC foi detectado em 70-84% dos pacientes com hepatites crônicas não-A, não-B pós-transfusionais (HNANB-PT), em mais de 75% dos doadores implicados na transmissão do VHC pela via transfusional, e em 72% dos receptores transfundidos, nos anos oitenta, com sangue anti-VHC reagente. Comparativamente, só 1% de controles ou doadores de sangue sadios são anti-VHC reagentes (EYSTER *et al*, 1991).

A prevalência do anti-VHC, entre hemofilicos, é muito semelhante àquela encontrada para anticorpos contra o HIV (60- 82%), em pacientes que receberam concentrados de fator de coagulação antes que os doadores fossem obrigatoriamente triados para o anti-HIV, ou que estes produtos fossem submetidos a procedimentos capazes de inativar estes vírus.

Embora os relatos iniciais a respeito das hepatites não-A, não-B (HNANB) estivessem associados à transfusão, esta tem sido a forma de transmissão em apenas 10% dos pacientes em países desenvolvidos. Em um grande número de casos a forma de aquisição do vírus permanece indeterminada e tem sido questionado o papel da transmissão sexual (MELBYE *et al*, 1990).

A prevalência de infecção pelo VHC entre pacientes soropositivos para o HIV varia de 4 a 67% na literatura (HORVATH & RAFFANTI, 1994), sendo de 32 a 70% entre os usuários de drogas intravenosas (CHAMOT *et al*, 1990).

GONÇALES Jr. *et al* (1992), estudando 198 pacientes infectados pelo HIV, observou que 115 deles (58%) também eram reagentes para o anti-VHC. Esta prevalência é muito mais elevada do que a encontrada entre doadores de sangue do Centro de Hematologia e Hemoterapia de Campinas (2,6%). O uso de drogas intravenosas foi o fator de risco mais importante isoladamente (96%) ou associado a outros fatores predisponentes (63,6-96,4%) para a presença de anticorpos anti-VHC. Entre os pacientes pertencentes a grupos de risco de transmissão sexual (homossexual, bissexual e heterossexual promíscuo) esta prevalência foi de 5,4 - 18,7%.

LISSEN *et al* (1991) estudando a transmissão sexual do VHC, concluíram que a mesma ocorre raramente e pode ser mais freqüente se co-existir a infecção pelo HIV. Neste estudo, foram testados para o anti-VHC: homossexuais masculinos, prostitutas, clientes de prostitutas, parceiros heterossexuais de pacientes soropositivos para o anti-VHC e para o anticorpo contra o HIV (anti-HIV), parceiros heterossexuais de pacientes soropositivos para o anti-VHC, e soronegativos para o anti-HIV, além de doadores voluntários de sangue. Entre homossexuais masculinos e clientes de prostitutas a prevalência do anti-VHC foi de 10%. Cerca de 9% dos parceiros heterossexuais de indivíduos co-infectados pelo HIV e VHC, também foram anti-VHC reagentes, contra apenas 5.7% das prostitutas e 2% dos parceiros heterossexuais de indivíduos anti-VHC reagentes/anti-HIV não reagentes. No grupo controle (doadores de sangue) apenas 1.4% mostrou-se anti-VHC reagente.

Também EYSTER *et al* (1991), estudando parceiras sexuais de homens hemofílicos politransfundidos, concluíram que a transmissão sexual do VHC é menos eficiente que a do HIV, podendo ser este um importante co-fator para a transmissão sexual do VHC, pois a freqüência de transmissão deste vírus, para os parceiros sexuais, é cinco vezes mais elevada quando ocorre também a transmissão do HIV.

Talvez a imunodeficiência produzida pelo HIV em homens co-infectados possa estar relacionada a uma resposta imunológica deficiente ao VHC ou possa induzir uma maior replicação deste vírus, fazendo com que estes pacientes, com viremia mais intensa ou mais prolongada, transmitam o VHC de forma mais eficiente.

MELBYE *et al* (1990), avaliando prospectivamente 250 homossexuais masculinos em relação à soropositividade para o anti-VHC, anti-HBc e anti-HIV, concluíram que o VHC não é facilmente transmitido pela atividade homossexual, ao contrário do VHB e do HIV. Nesta população também se notou a perda de soropositividade para o anti-VHC, não relacionada à co-infecção com o HIV .

EFEITOS DA INFECÇÃO DO HIV SOBRE O VHC

Efeitos sobre a infecção aguda

Há relato de evolução fulminante em pacientes com infecção pelo HIV que adquiriram hepatite não-A, não B pós-transfusional (MARTIN *et al*, 1989).

Efeitos sobre a infecção crônica

Entre UDIV, com infecção crônica pelo VHC, não foram encontradas diferenças nos níveis de ALT ou bilirrubinas e nem tão pouco nos achados histopatológicos, estejam eles contaminados ou não pelo HIV (AREIAS & LOPES, 1992).

Outros estudos, entretanto, indicam que a infecção pelo HIV acelera o curso natural da infecção pelo VHC, levando à rápida progressão para cirrose (ZYLBERBERG & POL,1996).

Com relação à viremia pelo VHC, EYSTER *et al* (1994), estudando pacientes hemofílicos com hepatite C, concluíram que aqueles infectados também pelo HIV apresentavam níveis de RNA do VHC mais elevados e que esta viremia aumentava à medida que piorava o grau de imunossupressão.

À semelhança do que ocorre com o anti-HBsAg, os títulos de anticorpos contra o VHC podem declinar mais rapidamente nos pacientes co-infectados pelo HIV (HORVATH & RAFFANTI, 1994). CHAMOT *et al* (1990), estudando uma população de UDIV, encontraram perda significativa dos anticorpos anti-VHC, em pacientes infectados pelo HIV, e formulou algumas hipóteses para este achado:

1. Ocorreria disfunção imune no paciente infectado pelo HIV; mas o paciente com a síndrome de imunodeficiência adquirida, apesar de produzir uma quantidade menor de anticorpos durante uma infecção aguda, raramente perde anticorpos já produzidos (no próprio trabalho se observou a manutenção do anti-HBcAg nestes pacientes) ;

2. A presença de infecções concomitantes, pelo HIV, pelo citomegalovirus e por outros agentes, poderiam interferir com a replicação do VHC e, assim, com a formação dos anticorpos anti-VHC;

3. A persistência ou o reaparecimento do VHC ou de alguns de seus antígenos na circulação poderia levar à absorção dos anticorpos anti-VHC.

EFEITOS DO VHC SOBRE A INFECÇÃO PELO HIV

Nos poucos estudos realizados até o momento não houve nenhuma evidência de que a infecção pelo VHC pudesse acelerar a infecção pelo HIV (DORRUCCI *et al*, 1995; QUAN *et al*, 1993; WRIGHT, *et al*, 1994).

CO-INFECÇÃO HIV E VÍRUS DA HEPATITE DELTA (VHD)

O vírus da hepatite delta é um vírus RNA defectivo que depende do VHB para sua replicação e expressão. Foi relatado pela primeira vez em 1977 na região do Mediterrâneo (RIZETTO *et al*, 1977).

A prevalência de marcadores de infecção pelo VHD varia de acordo com a localidade, mas tem se mostrado elevada em alguns grupos de pacientes como os usuários de drogas intravenosas e homossexuais masculinos (68% e 11%, respectivamente, na Suíça) (HOUSSET *et al*, 1992). Em estudo realizado por SOLOMON *et al* (1988) em cidades americanas, a positividade para hepatite delta variou de 0 - 15,1% entre homossexuais e bissexuais masculinos. Neste estudo, o uso de drogas intravenosas, o número de parceiros sexuais nos últimos dois anos (> 50) e a presença de traumatismo anorretal se associaram a uma maior positividade. Também KREEK *et al* (1990) encontraram maior prevalência tanto do antígeno quanto do anticorpo da hepatite delta entre pacientes com AIDS em relação àqueles soronegativos para o HIV.

Existe na literatura, relato de hepatite com evolução para quadro fulminante, em um paciente com AIDS que foi co-infectado pelo VHB e VHD (LICHTENSTEIN, MAKADON, CHOPRA, 1992).

Alguns estudos demonstraram que a infecção pelo HIV poderia inibir o efeito supressivo do VHD sobre a replicação do VHB (NOVICK *et al*, 1988). Foram encontrados níveis de aspartato aminotransferase (AST) mais elevados em pacientes infectados com HIV, VHB e VHD em comparação àqueles infectados apenas com o HIV e VHB ou VHB e VHD . MONNO *et al* (1991) encontraram uma tendência de desenvolvimento de lesão hepática mais intensa entre os pacientes soropositivos para o HIV que foram infectados pelo VHD.

OUTRAS CAUSAS DE HEPATOPATIAS EM INDIVÍDUOS anti-HIV REAGENTES

O fígado é freqüentemente envolvido por várias patologias associadas ou conseqüentes à AIDS. Estas infecções e neoplasias, no entanto, parecem não afetar a morbidade ou a mortalidade destes pacientes (GLASGOW *et al*, 1985). De maneira geral, os principais agentes envolvidos nestes casos são bactérias, fungos, vírus, protozoários, além de sarcoma, linfomas e outras doenças não infecciosas.

INFECÇÕES BACTERIANAS

Infecção por *M. avium-intracellulare*

REICHERT *et al* (1983), relataram três casos e em nenhum houve formação de granulomas hepáticos. A maioria dos microorganismos tende a ser encontrada nos espaços porta, mas podem, também, ser encontrados dentro das células de Kupffer. Estes achados assemelham-se aos de GLASGOW *et al* (1985). KAHN *et al* (1986) encontraram grande quantidade de bactérias em pacientes com infecção por *M. avium-intracellulare*. Em alguns casos havia granulomas bem formados e em outros apenas agregados de histiócitos dispersos. Estes pacientes apresentavam febre, níveis elevados de fosfatase alcalina e hepatomegalia. No estudo realizado por LEBOVICS *et al* (1985) , nenhuma micobactéria foi encontrada na ausência de granulomas.

Infecção por *Mycobacterium tuberculosis*

Pacientes com AIDS e comprometimento hepático por *M. tuberculosis* podem apresentar granulomas bem formados, porque, em muitos casos, a tuberculose ocorre antes que haja uma imunodepressão importante. Outros achados histopatológicos são hiperplasia de células de Kupffer, necrose focal, inflamação e dilatação sinusoidal e, raramente, peliosis. Pode ocorrer, ainda, desenvolvimento de abcesso hepático devido à intensa proliferação da micobactéria nos pacientes com imunossupressão severa (CAPPELL, 1991). Freqüentemente os pacientes apresentam elevação de fosfatase alcalina.

Infecção por outras micobactérias

Há descrição de casos de comprometimento hepático, com aumento de fosfatase alcalina, por *Mycobacterium xenopi* ou *Mycobacterium kansassi* (CAPPELL, 1991).

Infecção por Salmonela

A imunidade mediada por células tem um papel importante no controle das salmoneloses. Os pacientes com AIDS têm, assim, um grande risco de contrair este tipo de infecção e freqüentemente desenvolvem sintomas extra-intestinais (CAPPELL, 1991).

INFECÇÕES FÚNGICAS

Infecção por *Cryptococcus neoformans*

Em pacientes com AIDS pode ocorrer disseminação hematogênica e há relatos de comprometimento hepático (CAPPELL, 1991). Em achados de necrópsia GLASGLOW *et al* (1985) constataram que o fungo geralmente é encontrado dentro dos sinusóides e que a resposta inflamatória é pequena.

Infecção por Cândida

Nos casos em que houve acometimento hepático havia o uso concomitante de medicação hepatotóxica ou associação com outros agentes infecciosos (CAPPELL, 1991).

Infecção por *Histoplasma capsulatum*

Pacientes com AIDS desenvolvem histoplasmose hepática devido à disseminação da doença. Cerca de 50% apresentam hepatoesplenomegalia ou há aumento dos níveis séricos de fosfatase alcalina, de AST e de ALT. A formação de granuloma é geralmente mínima (CAPPELL, 1991).

Infecção por *Sporothrix schenckii*

Há relato de dois casos e acometimento hepático em um deles com elevação de fosfatase alcalina e AST e com presença de grande quantidade de fungos no fígado (CAPPELL, 1991).

Infecção por *Coccidioides immitis*

Pode haver comprometimento hepático com formação de granulomas (CAPPELL, 1991).

INFECÇÕES VIRAIS

Citomegalovírus (CMV)

REICHERT *et al* (1983), relataram que as células com inclusão citomegálica tendem a aparecer nos sinusóides hepáticos. KAVIN *et al* (1986), descrevendo dois casos de colecistite devido a CMV em pacientes com AIDS, encontraram em um deles, na necrópsia, colangite com inclusão viral intranuclear tanto no tecido conjuntivo quanto no lúmen do ducto comum e dos ductos biliares intra-hepáticos. Em biópsia hepática realizada no outro paciente foi encontrada apenas necrose hepatocelular focal.

O exame microscópico pode revelar também grandes inclusões intranucleares com halo claro ao redor, além de pequenas inclusões citoplasmáticas nos hepatócitos, células endoteliais vasculares e células dos ductos biliares. O CMV geralmente produz um infiltrado mononuclear portal e parenquimatoso com necrose hepática focal. Pode ocorrer a formação de granulomas e os pacientes imunossuprimidos têm mais inclusões intracelulares e menos reações inflamatórias se comparados aos imunocompetentes (CAPPELL, 1991).

Herpes simplex

O comprometimento hepático geralmente é conseqüência da disseminação desta infecção em pacientes imunossuprimidos que apresentam vesículas orocutâneas ou genitais. Os níveis de aminotransferases séricas estão geralmente 100 a 1000 vezes acima do normal enquanto as bilirrubinas e a fosfatase alcalina se encontram normais ou pouco elevadas. Os achados histopatológicos são: focos de necrose, inclusões intranucleares eosinofílicas brilhantes, de bordos irregulares circundados por halo claro. Os núcleos dos hepatócitos podem apresentar aparência de vidro-fosco (CAPPELL, 1991).

INFECÇÕES POR PROTOZOÁRIOS

Toxoplasma gondii

BRION *et al* (1992) descreveram um caso de hepatite por *Toxoplasma gondii* em paciente com AIDS. O paciente já havia sido tratado de toxoplasmose do sistema nervoso central e evoluiu com alterações laboratoriais que demonstravam lesão e insuficiência hepáticas. Em exame histopatológico realizado após a morte foi observada necrose hepatocelular focal leve, sem infiltrado mononuclear, tendo sido isolado o *T.gondii* em cultura de tecido hepático.

Pneumocystis carinii

Apesar das formas extrapulmonares e disseminadas serem raras nos pacientes infectados pelo HIV, há relato de hepatite causada por esse agente (POBLETE *et al*, 1989). Um dos pacientes estava usando AZT e pentamidina (inalatória) como profilaxia para *P. carinii*. Apresentou pneumotórax à esquerda e infiltrado cavitário em ápice direito que também evoluiu com pneumotórax. Houve aumento de enzimas hepáticas e queda acentuada da albumina. A biópsia de fígado evidenciou cistos de *P.carinii*, tendo a função hepática voltado ao normal com o uso de pentamidina intravenosa (4 mg/kg por dia).

Microsporidium

Um paciente com AIDS se apresentou com fadiga, icterícia, febre e diarréia associados à infecção por *Encephalitozoon cuniculi*. Os níveis séricos de AST, bilirrubina e fosfatase alcalina estavam elevados. O exame histopatológico mostrou granulomas, principalmente nos espaços porta e parasitas, tanto extracelulares como no interior de histiócitos (CAPPELL, 1991).

DOENÇAS MALIGNAS

Sarcoma de Kaposi

O sarcoma de Kaposi é a doença maligna mais freqüentemente associada à AIDS e, diferente do que ocorre na forma clássica, não epidêmica, geralmente se apresenta de uma forma mais agressiva, com comprometimento cutâneo e visceral. Ocorre principalmente entre homossexuais masculinos e, em cerca de um terço dos pacientes, detecta-se envolvimento hepático em material de necrópsia (CAPPELL, 1991). O exame histológico mostra acometimento hepático multifocal, com lesões típicas dentro dos espaços porta alargados (REICHERT *et al*, 1983 ; GUARDA *et al*, 1984). Apesar de raro, há relato de envolvimento hepático como primeira manifestação de Sarcoma de Kaposi em paciente com AIDS, no qual o paciente apresentava dor abdominal em hipocôndrio direito e elevação nos níveis de ALT e fosfatase alcalina. A laparoscopia mostrou múltiplos nódulos na superfície do fígado e o exame histológico foi compatível com Sarcoma de Kaposi(HASAN *et al*, 1989).

Linfomas

Há descrição de envolvimento hepático por linfomas Hodgkin e não-Hodgkin em pacientes infectados pelo HIV. Apesar de ocorrer o acometimento hepático em alguns casos, o diagnóstico geralmente é feito através de sítios extra-hepáticos. A doença , nestes pacientes, costuma se apresentar de forma mais agressiva (CAPPELL,1991).

Granulomas devido a talco

LEWIS *et al* (1985) descreveram a presença de talco em cortes histológicos do fígado de UDIV.

Granulomas devido à reação à sulfonamida

Estes granulomas podem se apresentar eosinófilos em alguns casos, o que levaria a crer que o mecanismo de hipersensibilidade seria o responsável por este tipo de injúria hepática. Há, porém, relato de melhora do quadro com a redução da dose do medicamento (LEBOVICS *et al*, 1985).

Drogas hepatotóxicas

Todo paciente que apresente quadro de hepatite deve ser investigado a respeito de uso de medicamentos. Aqueles mais freqüentemente relacionados ao aparecimento de hepatite medicamentosa, nos EUA, são a aspirina, o acetaminofen, a isoniazida, a rifampicina, a fenitoína e o anestésico halotano. (HSU, FEINSTONE, HOOFNAGLE, 1995). Pacientes com infecção pelo HIV freqüentemente necessitam de medicação potencialmente hepatotóxica, como a associação trimetoprima-sulfametoxazol, pentamidina e cetoconazole. (BONACINI, 1992).

Doença hepática alcoólica

Esta é uma das principais causas de doença hepática grave nos EUA. O quadro agudo pode ser confundido com o de uma hepatite viral : febre, anorexia, náuseas, vômitos, dor abdominal, icterícia e colúria. A história de ingestão de álcool associado a dados de exame físico (desnutrição, eritema palmar, ginecomastia, atrofia testicular, "spiders" vasculares, hepatomegalia e sinais de hipertensão portal) e achados laboratoriais (anemia com macrocitose, hiperbilirrubinemia, hipoalbuminemia, tempo de protrombina prolongado, aminotransferases aumentadas principalmente às custas de AST elevada) ajudam no esclarecimento diagnóstico (HSU, *et al*, 1995). Aproximadamente 29% dos pacientes com AIDS referem ingesta importante de álcool, 6% apresentam hepatite alcoólica e 7% têm cirrose micronodular que pode ser atribuída ao álcool (BONACINI, 1992).

Doença hepática colestática

A colestase pode ocorrer por uma obstrução biliar extra-hepática (cálculos, pancreatite, tumor) ou intra-hepática (cirrose biliar primária, colestase induzida por droga) (HSU *et al*, 1995). Nos pacientes com AIDS, os patógenos mais encontrados nos casos de colecistite não calculosa e colangite são o CMV e o *cryptosporidium* (GRUMBACH, *et al*, 1989).

HIV

LAFON & KIRN (1992) apresentam evidências de infecção de células hepáticas pelo HIV o que explicaria, por exemplo, casos de hipoalbuminemia de causa não esclarecida em alguns pacientes com AIDS.

Com o grande aumento no número de pacientes infectados pelo HIV, foi criado em 1992, pela disciplina de Moléstias Infecciosas, no Hospital das Clínicas da UNICAMP, o Ambulatório de Portadores de AIDS. Este ambulatório tem, como principal objetivo, acompanhar os pacientes adultos (> 15 anos) pertencentes aos grupos II e III da classificação do CDC (1986). Estes pacientes, via de regra, são encaminhados do APA-DST (Ambulatório de Pronto Atendimento-Doenças Sexualmente Transmissíveis), local de triagem do complexo HC-UNICAMP, onde se realizam testes para o anti-HIV (ELISA 2a. geração) . Também são encaminhados pacientes com anti-HIV reagentes do Ambulatório de Doenças Sexualmente Transmissíveis (que já atendia os infectados pelo HIV e onde, atualmente, se concentram os pacientes com AIDS), dos ambulatórios gerais da disciplina de Moléstias Infecciosas, bem como de outras especialidades do HC-UNICAMP e de outros serviços de saúde da região de Campinas, onde se identifiquem pacientes contaminados pelo HIV. Apesar do predomínio de pacientes pertencentes aos grupos II e III da classificação do CDC, alguns são reclassificados durante a consulta e, mesmo pacientes sabidamente pertencentes ao grupo IV, são atendidos neste ambulatório, onde os doentes deste estudo foram selecionados.

2. OBJETIVOS

1. Pesquisar os parâmetros clínicos e laboratoriais para o diagnóstico das hepatites nos indivíduos acometidos pelo HIV, em nosso meio;

2. Pesquisar os principais agentes etiológicos das hepatites nos indivíduos acometidos pelo HIV, em nosso meio;

3. Investigar as relações entre as hepatites virais nos indivíduos anti-HIV reagentes com os comportamentos de risco para a aquisição das mesmas;

4. Estabelecer os principais diagnósticos histopatológicos encontrados nas hepatopatias dos pacientes co-infectados com o HIV.

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foram avaliados, inicialmente, 270 pacientes portadores do HIV no HC-UNICAMP, entre 1992 a 1995. Todos apresentavam duas amostras de ELISA reagentes para o anti-HIV e foram incluídos no estudo os que preenchiam os seguintes critérios:

1. Dados de anamnese completamente documentados;

2. Dados de exame físico completamente documentados;

3. Resultado de ALT.

Dos 270 pacientes inseridos no estudo, 38 foram excluídos, ainda na fase inicial, por apresentarem dados de anamnese ou exame físico incompletos (9) ou por não apresentarem resultados das dosagens de ALT (29), restando, portanto 232 que completaram a avaliação.

Estes 232 pacientes foram cadastrados para a pesquisa, através do preenchimento de uma ficha que consistia de três partes : anamnese; exame físico e exames laboratoriais. Na segunda consulta, após a triagem inicial, exames por imagem e histologia/imunohistoquímica eram realizados, caso houvesse indicação (Anexo 1).

1. Anamnese

A anamnese visava identificar dados como idade, sexo, cor, estado civil, ano do diagnóstico e os fatores de risco para contaminação pelo HIV. O paciente era questionado sobre o uso de drogas intravenosas (UDIV); o antecedente de transfusão sangüínea (Tc); o homossexualismo (H); o bissexualismo (B); o contato sexual com pessoa contaminada pelo HIV (denominado contato real - Cr); o contato sexual com pessoa com fator de risco para contaminação pelo HIV mas com situação sorológica desconhecida (denominado contato suspeito - Cs); o contato sexual com várias pessoas desconhecidas (denominado heterossexual promíscuo - HP); a realização de tatuagem; o tratamento com acupuntura; as cirurgias e o uso freqüente de medicações por via parenteral.

A transfusão de sangue foi considerada como fator de risco para aquisição do HIV, se realizada depois de 1980 e anterior ao diagnóstico de anti-HIV reagente. Foram investigados também possíveis fatores de comprometimento hepático, como o etilismo e o uso de medicamentos hepatotóxicos.

Quanto à sintomatologia, indagava-se, principalmente, sobre a presença de náuseas, vômitos, icterícia, diarréia e hematêmese.

2. Exame físico

O exame físico visava detectar a presença de icterícia, de adenomegalia, de sinais de hipertensão portal, de hepatomegalia e de esplenomegalia. A avaliação do fígado e do baço foi dividida de acordo com o tamanho do órgão em não palpável, palpável até 3 cm do rebordo costal e maior que 3 cm do rebordo costal.

3. Exames laboratoriais

Os exames laboratoriais foram coletados nos dias de consulta e consistiam nas dosagens de ALT e aspartato aminotransferase (AST), sendo suas dosagens realizadas por aparelho de automação ("COBAS-MIRA", ROCHE) seguindo-se as especificações do fabricante. Foram colhidas alíquotas de sangue para dosagens de fosfatase alcalina e bilirrubinas em duas amostras com intervalo mínimo de 15 dias; dosagem de albumina e gamaglobulina e medida da atividade de protrombina. Quanto à investigação sorológica, foram realizados exames para hepatite A (anti-VHA - "HAVAB-EIA", ABBOTT e da IgM anti-VHA - "HAVAB-M", ABBOTT); hepatite B (HBsAg - pelo método ELISA, com anticorpos monoclonais - "AUSZYME MONOCLONAL", ABBOTT; anti-HBc - "CORZYME", ABBOTT e anti-HBsAg - "AUSAB", ABBOTT); hepatite C (ELISA 2a. geração - "anti-HCV", ABBOTT); citomegalovirus (IgM anti-CMV - "ETI-CYTOK-M reverse", SORIN e IgG anti-CMV - "ETI-CYTOK-G", SORIN); toxoplasmose (Imunofluorescência IgM e IgG); sífilis (VDRL- floculação e TPHA- hemaglutinação passiva).

Todos os exames foram realizados no laboratório central do HC-UNICAMP, com exceção do anti-VHC realizado pelo HEMOCENTRO-UNICAMP e interpretado de acordo com as instruções dos fabricantes.

4. Exame por imagem

Os critérios para indicação de ultra-sonografia de abdome foram:

- presença de hepatomegalia ao exame físico;

- dosagem de ALT elevada (>= 1,5 o valor normal);

- HBsAg reagente;

- anti-VHC reagente;

- como parte da investigação de quadro de febre de origem indeterminada.

A ultra-sonografia de abdome foi realizada de acordo com os critérios e padronizações adotados pelo Departamento de Radiologia da FCM-UNICAMP.

5. Histologia/Imunohistoquímica

A biópsia hepática foi indicada para todos os pacientes que apresentassem:

- hepatomegalia;

- dosagem de ALT elevada (>=1,5 o valor normal em pelo menos uma dosagem);

- anti-VHC reagente com ALT elevada (>=1,5 o valor normal em pelo menos uma dosagem);

- HBsAg reagente com ALT elevada (>=1,5 o valor normal em pelo menos uma dosagem);

ou para investigação de febre de origem indeterminada, nos concordantes e nos que não apresentassem contra-indicação para a realização da mesma, ou seja, atividade de protrombina menor que 70% ou plaquetopenia < 100.000/mm.

Trinta pacientes que preencheram os critérios referidos concordaram com a realização da biópsia hepática. O material para estudo histológico foi obtido através de punção percutânea com agulha de Menghini sendo fixado em formalina a 10%. Nos cortes histológicos foram realizadas as colorações de hematoxilina-eosina, Grocott, Masson, Ziehl-Nielsen , Perls e para reticulina. As lâminas foram analisadas no Departamento de Anatomia Patológica do HC-UNICAMP. A imunohistoquímica em tecido hepático também foi realizada pelo Departamento de Anatomia Patológica do HC-UNICAMP.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foi utilizado o teste do qui-quadrado para avaliar a relação entre as prováveis formas de contágio do HIV e os resultados das sorologias das hepatites virais. O programa utilizado foi o do EPI-INFO.

O modelo de regressão logística foi utilizado para analisar a relação entre qALT>1 e as possíveis causas de hepatopatias. Esta análise foi feita utilizando o sistema SAS.

Foram considerados significantes valores de $p <= 0,05$.

4. RESULTADOS

Dos 232 pacientes estudados 161 (69,4%) eram do sexo masculino e 71 (30,6%) do sexo feminino (Figura 1). Quanto à raça, 202 (87.1%) eram brancos e 30 (12.9%) não-brancos (Figura 2) e a idade variou de 17 a 63 anos (média 30,8 anos).

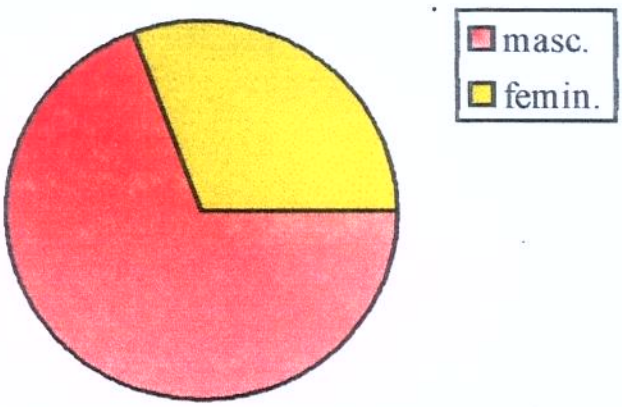

Figura 1: Distribuição dos pacientes anti-HIV reagentes de acordo com o sexo

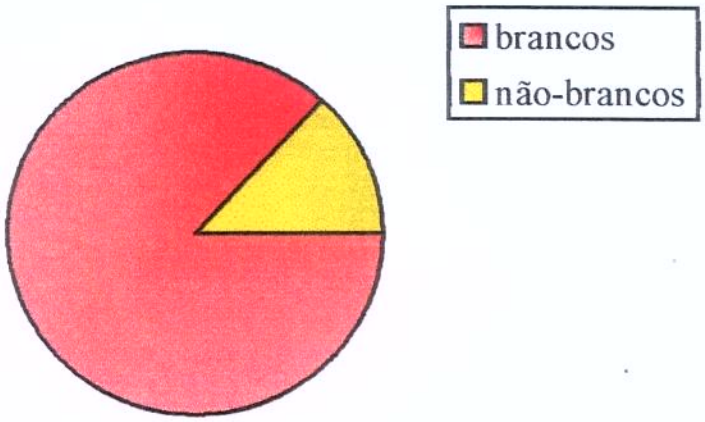

Figura 2: Distribuição dos pacientes anti-HIV reagentes de acordo com a raça

Quanto ao estado civil, 118 (50,9%) eram solteiros; 54 (23,3%) eram casados; 30 (12,9%) eram separados; 17 (7,3%) eram amasiados e 13 (5,6%) eram viúvos (Figura 3).

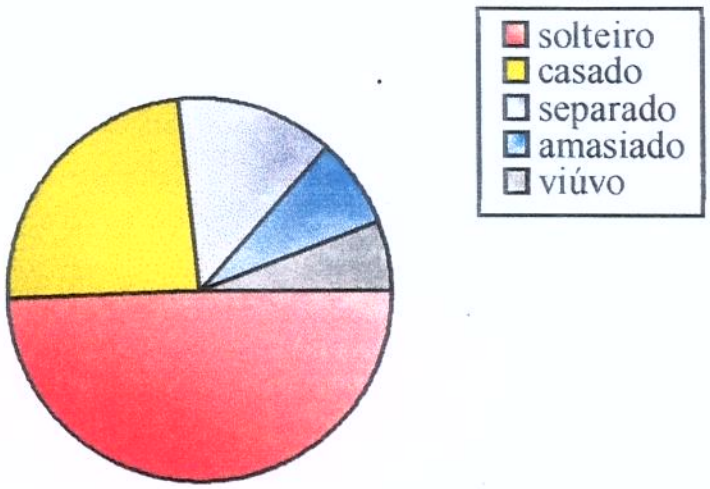

Figura 3: Distribuição dos pacientes anti-HIV reagentes de acordo com o estado civil

Utilizando a classificação do CDC, 115 (49,5%) pacientes pertenciam ao grupo II; 70 (30,2%) ao grupo III e 47 (20,3%) ao grupo IV (Figura 4).

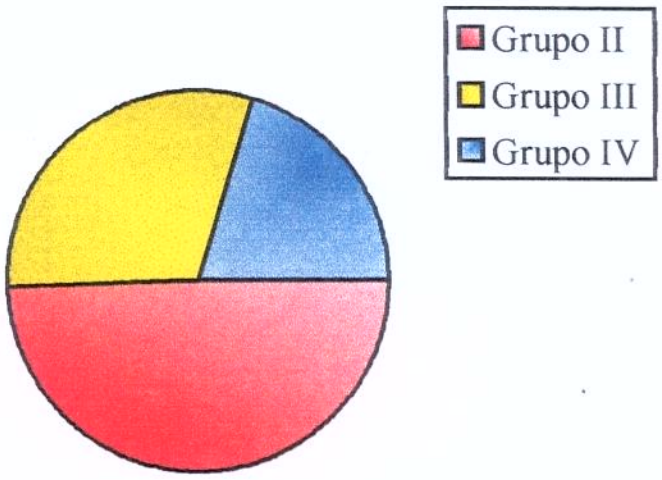

Figura 4: Distribuição dos pacientes anti-HIV reagentes de acordo com a classificação do CDC.

Analisando os resultados da tabela 1, nota-se que a principal via de infecção do HIV, na nossa população, foi por via sexual em 116 (50%) pacientes; seguida pela via sangüínea em 74 (31,9%) e pela via sexual e (ou) sangue em 38 (16,4%). Não foi possível definir a provável via de transmissão do HIV em 04 (1,7%) pacientes.

Tabela 1: Distribuição dos pacientes, segundo as prováveis vias de transmissão do HIV.

Provável via de tansmissão do HIV	Pacientes	anti-HIV reagentes
	nº	%
Sexual	116	50,0
Sangue	74	31,9
Sexual ou sangue	38	16,4
Indefinida	04	1,7
Total	232	100,0

Na tabela 2, notamos que o uso de drogas injetáveis referido por 67 (28.9%) pacientes foi o principal fator de risco para contaminação pelo HIV, seguido pelo contacto real 40 (17.2%), práticas homossexuais 31 (13.4%), heterossexualidade promíscua isolada 25 (10.8%), heterossexualidade promíscua associada ao uso de drogas endovenosas 16 (6.9%), práticas bissexuais 12 (5.2%) e contacto sexual suspeito 08 (3.4%). Reunidos, estes fatores respondem por cerca de 86% dos casos. Somente 1.7% dos pacientes negaram pertencer a grupos com comportamento de risco para aquisição do HIV.

Além do referido na tabela 2, outros fatores poderiam ser co-responsáveis, tanto pela transmissão do HIV, como de outras viroses. O uso de seringas não descartáveis em farmácias foi referido por 55,6% dos pacientes; cirurgias pregressas por 55,6%; tatuagens por 31,5% e transfusão de sangue por 14,6% (tendo estas transfusões ocorrido após o diagnóstico do anti-HIV reagente). A acupuntura foi relatada por apenas 2,2% do total de pacientes. A análise destes fatores não demonstrou nenhum tipo de associação significativa com qALT>1 (p>0,05).

Etilismo foi referido por 32 (13,8%) pacientes. Quanto ao uso de drogas ilícitas, 30 (12,9%) pacientes permaneciam usando drogas quando da entrevista, sendo 13/30 (43,3%) por via intravenosa e 23/30 (76,7%) por via inalatória. Estes comportamentos não apresentaram relação estatisticamente significante com qALT >1 (p>0,05).

Trinta e cinco pacientes (15%) referiam quadro de hepatite no passado, porém não sabiam referir qual o agente etiológico.

Tabela 2: Distribuição dos pacientes segundo comportamentos de risco para aquisição do HIV.

Grupo de risco	Pacientes	anti-HIV reagentes
	nº	%
Usuário de drogas injetáveis	67	28,9
Contacto real	40	17,2
Homossexual	31	13,4
Heterossexual promíscuo	25	10,8
UDIV/ Heterossexual promíscuo	16	6,9
Bissexual	12	5,2
Contacto suspeito	08	3,4
Transfusão comum	06	2,6
UDIV/Bissexual	06	2,6
UDIV/Contato real	06	2,6
Nega grupo de risco	04	1,7
Transfusão comum/Contato real	03	1,3
UDIV/Homossexual	03	1,3
Transfusão comum/Heterossexual promíscuo	02	0,9
Transfusão Hemofílico	01	0,4
UDIV/Contato suspeito	01	0,4
Transfusão comum/Bissexual	01	0,4
Total	232	100,0

Do total de 232 pacientes, encontramos 66 (28,4%) que referiam algum tipo de sintoma relacionado a alteração do trato gastrointestinal (Figura 5).

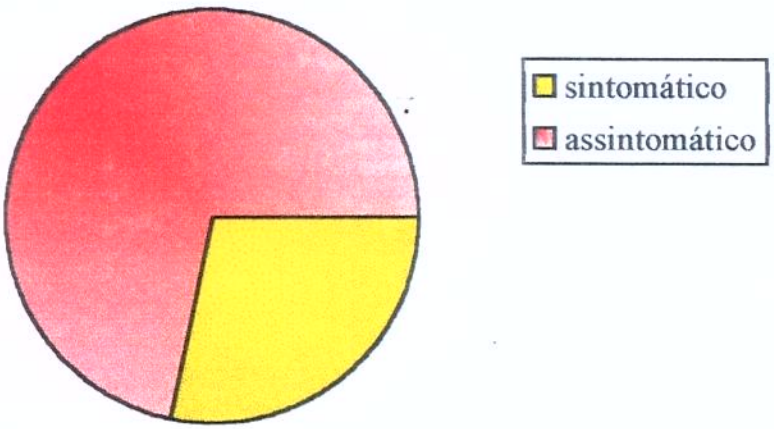

Figura 5: Distribuição dos pacientes anti-HIV reagentes de acordo com a presença ou não de sintomas relacionados ao trato gastrointestinal.

Entre os pacientes que apresentavam sintomas, a presença de náuseas em 55 deles (23,7%) foi o achado mais freqüente, seguido de queixa de diarréia em 24 (10,3%) e vômitos em 22 (9,5%) dos pacientes. Icterícia foi relatada por 4,3% dos pacientes, enquanto apenas 0,9% queixavam-se de hematêmese (Quadro 1).

Quadro 1: Principais sintomas relacionados às hepatites em pacientes anti-HIV reagentes (n=232).

SINTOMA	Nº	%
Náuseas	55	23,7
Diarréia	24	10,3
Vômitos	22	9,5
Icterícia	10	4,3
Hematêmese	02	0,9

Observando-se a tabela 3, notamos que 98 (42,2%) pacientes não apresentavam fígado palpável ao exame físico, enquanto 126 (54,3%) deles mostravam discreta hepatomegalia e apenas 08 (3,5%) apresentavam hepatomegalia importante. Vinte e nove (12,5%) pacientes apresentavam baço palpável ao exame físico.

Tabela 3: Tamanho do fígado e baço nos pacientes anti-HIV reagentes (n=232).

EXAME FÍSICO	FÍGADO	BAÇO
Palpação (cm)	nº (%)	nº (%)
Não palpável	98 (42,2)	203 (87,5)
0-3	126 (54,3)	26 (11,2)
>3	08 (3,5)	03 (1,3)
Total	232 (100,0)	232 (100,0)

Ao exame físico, 03 (1,3%) pacientes apresentavam-se ictéricos; 87 (37,5%) apresentavam adenomegalia e em 01 (0,4%) paciente foi possível encontrar sinais de hipertensão portal.

A dosagem de ALT foi realizada em todos os 232 pacientes, sendo qALT <= 1 em 140 (60,3%) e qALT > 1 em 92 (39,7%) pacientes. Entenda-se por qALT a relação ALT paciente/ALT normal.

A AST foi dosada em 231 pacientes estando acima do valor normal em 49 (21,2%) deles. Entre os pacientes que apresentavam AST elevada, 22 (44,9%) faziam uso de alguma medicação hepatotóxica. Entre os 182 pacientes que apresentavam AST dentro da normalidade, 55 (30,2%) faziam uso de medicamentos hepatotóxicos (p=0,05).

Em amostra de 212 pacientes foi realizada a dosagem de fosfatase alcalina e a mesma esteve normal em 195 (92%) e alterada em 17 (8%) pacientes. Destes 17 pacientes, dois estavam sendo tratados de tuberculose e em um paciente o diagnóstico de tuberculose foi feito dois meses após a coleta dos exames para nosso estudo. Dez destes 17 pacientes foram submetidos à ultrassonografia de abdome e em nenhum deles foi observada adenomegalia ou colestase.

A dosagem de bilirrubina total foi realizada em 162 pacientes estando alterada em 9 (5,6%) e normal em 153 (94,4%).

Dos 202 pacientes testados, a albumina estava abaixo do normal em 10 (5%) e dentro dos valores normais em 192 (95%). Entre os pacientes que apresentavam nível de albumina abaixo do normal, 05 (50%) deles pertenciam ao grupo IV da classificação do CDC para AIDS. A gamaglobulina estava aumentada em 131 (66,2%) e normal em 67 (33,8%) dos 198 pacientes analisados (Quadro 2).

Quadro 2: Resultados dos exames bioquímicos entre os indivíduos anti-HIV reagentes.

Exames	Alterados no. (%)	Normais no. (%)	Total de exames n (%)
ALT**	92 (39,7)	140 (60,3)	232 (100,0)
AST**	49 (21.2)	182 (78.8)	231 (100,0)
Fosfatase alcalina**	17 (8.0)	195 (92.0)	212 (100,0)
Bilirrubina total**	09 (5.6)	153 (94.4)	162 (100,0)
Albumina *	10 (5.0)	192 (95.0)	202 (100,0)
Gamaglobulinas **	131 (66.2)	67 (33.8)	198 (100,0)

* Alterado = níveis abaixo do valor considerado normal para o método

**Alterado = níveis acima do valor considerado normal para o método

A investigação de hepatite A foi realizada através da pesquisa de anticorpos das classes IgM e IgG. A IgM se mostrou reagente em 01 (0,6%) paciente investigado. Este paciente apresentava ALT normal, era assintomático e não referia hepatite no passado. A IgG anti-VHA esteve presente em 146 (93,6%) pacientes pesquisados, denotando infecção pregressa pelo VHA (Quadro 3). A maioria destes pacientes pertencia aos seguintes comportamentos de risco para a infecção pelo HIV: 35 (24%) eram usuários de drogas intravenosas, 27 (18,5%) contato real; 21 (14,4%) eram homossexuais e 16 (11%) eram heterossexuais promíscuos.

Quadro 3: Marcadores sorológicos para o VHA, VHB e VHC, isoladamente, entre os pacientes anti-HIV reagentes analisados.

Marcador sorológico	Reagentes n (%)	Não reagentes n (%)	Inconclusivos n (%)	Total no. (%)
VHA IgM	01 (0,6)	155 (99,4)	-	156 (100,0)
VHA IgG	146 (93,6)	10 (6,4)	-	156 (100,0)
HBsAG	12 (5,3)	211 (93,4)	03 (1,3)	226 (100,0)
anti-HBcAg	100 (44,2)	126 (55,8)	-	226 (100,0)
anti-HBsAg	79 (35,3)	145 (64,7)	-	224 (100,0)
anti-VHC	119 (53,8)	100 (45,2)	02 (1,0)	221 (100,0)

Em 226 pacientes foram pesquisados os marcadores sorológicos para o VHB (HBsAg , anti-HBcAg e anti-HBsAg, sendo que este último marcador não foi realizado em dois deles). Dos 226 pacientes avaliados, 12 (5,3%) apresentavam HBsAg reagente. Em 06 (50%) destes pacientes, a provável via de transmissão foi através de sangue, pois se tratavam de pacientes usuários de drogas intravenosas. Em 04 (33,3%) pacientes a provável via de transmissão foi a sexual e em 02 (16,7%) pacientes a transmissão poderia ter ocorrido por qualquer uma das vias pois os pacientes eram heterossexuais promíscuos mas também usuários de drogas intravenosas. Cem pacientes (44,2%) apresentavam anti-HBcAg reagente e entre os 224 pacientes testados, 79 (35,3%) apresentavam anti-HBsAg reagente (Quadro 3).

Um paciente (0,86%) apresentava o HBsAg como único marcador para hepatite B; 15 (12,9%) apresentavam apenas anti-HBsAg reagente e 25 pacientes apresentavam apenas o anti-HBcAg como marcador de infecção pelo vírus da hepatite B. Destes vinte e cinco pacientes, 17 (68%) pertenciam aos grupo II e III da classificação do CDC e 08 (32%) pertenciam ao grupo IV. Dentre estes pacientes, ainda, 12 (48%) pertenciam ao grupo de risco de usuários de drogas intravenosas e 03 (12%) eram homossexuais; 02 (8%) eram bissexuais, 02 (8%) pertenciam ao grupo de contacto real, 01(4%) ao grupo de transfusão comum, 01 (4%) era heterossexual promíscuo e 04 (16%) apresentavam mais de um comportamento de risco.

A sorologia para hepatite C foi realizada em 221 pacientes. Destes 221, 119 (53,8%) pacientes apresentaram-se reagentes para a pesquisa do anti-VHC , 100 (45,2%) foram não reagentes e em 02 (1.09%) pacientes o resultado foi inconclusivo (Quadro 3).

Considerando-se os pacientes que apresentavam apenas o marcador para hepatite B (aqui considerado o anti-HBcAg) ou apenas o marcador para hepatite C (anti-VHC), e com provável via de transmissão do HIV definida como sangue ou sexual, encontramos a seguinte distribuição (Tabela 4).

Tabela 4: Distribuição das sorologias para VHB e VHC em relação à provável via de transmissão do HIV (sangue ou sexual), nos casos em que o paciente apresentou somente uma destas sorologias positivas.

SOROLOGIA (+)	SANGUE	SEXUAL
AHBc	05 (15,6%)	26 (66,7%)
AVHC	27 (84,4%)	13 (33,3%)
Total	32 (100%)	39 (100%)

AHBC = anti-HBcAg

AVHC = anti - VHC

Existe associação estatística significativa entre os dois fatores, com p=0,001 (qui-quadrado). Pode-se dizer, ainda, que os pacientes com provável via de transmissão do HIV pelo sangue, têm um risco 10,8 vezes maior de apresentar a hepatite pelo vírus C.

A investigação para sífilis foi realizada em 223 pacientes, tendo o VDRL resultado não reagente em 182 (81,6%) destes. Foi reagente em títulos de 1/1 a 1/4 em 31 (13,9%) pacientes e mostrou-se igual ou maior que 1/8 em 10 (4,4%) (Tabela 5).

Tabela 5: Resultados do VDRL nos pacientes anti-HIV reagentes

VDRL	Reagente >=1/8	Reagente 1/1 - ¼	Não reagente	Total
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Número de pacientes	10 (4,4)	31 (13,9)	182 (81,6)	223 (100,0)

A sorologia para toxoplasmose foi realizada em 228 pacientes sendo que 46 (20,2%) apresentavam título de IgG maior ou igual a 1/4096 e em 87 (38,1%) este título foi menor que 1/4096. Noventa e cinco (41,7%) pacientes apresentavam IgG para toxoplasmose negativa (Tabela 6).

Tabela 6: Resultados dos testes sorológicos para toxoplasmose nos pacientes anti-HIV reagentes

Toxoplasmose IgG)	Reagente >=1/4096	Reagente <1/4096	Não reagente	Total
	n (%)	n (%)	n (%)	
número de pacientes	46 (20,2)	87 (38,1)	95 (41,7)	228(100)

Todos os pacientes investigados apresentaram pesquisa de IgM para toxoplasmose negativa.

A pesquisa de IgM para citomegalovirus foi realizada em 228 pacientes e se mostrou reagente em 5 (2,2%) e não reagente em 223 (97,8%) pacientes (Tabela 7).

Tabela 7: Resultados de anticorpos IgM para citomegalovírus nos pacientes anti-HIV reagentes.

Pesquisa de IgM anti CMV	Reagente	Não reagente	Total
	n (%)	n (%)	n (%)
número de pacientes	5 (2,2)	223 (97,8)	228 (100,0)

Entre os 232 pacientes do estudo, 77 (33,2%) referiam uso de algum medicamento hepatotóxico (Figura 6). A lista destes medicamentos, que podem, eventualmente, causar um aumento nos níveis de ALT, encontra-se no Anexo 2.

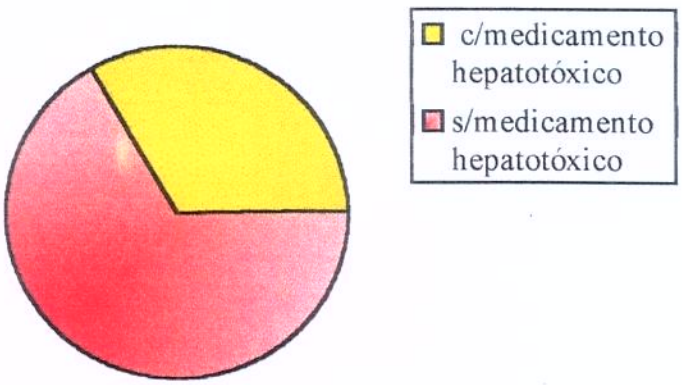

Figura 6: Distribuição dos pacientes anti-HIV reagentes de acordo com o uso ou não de medicamentos hepatotóxicos.

Em relação às dosagens de ALT, dos 232 pacientes estudados, 140 (60,3%) apresentavam qALT<=1 e 92 (39,7%) apresentavam qALT>1 (Figura 7).

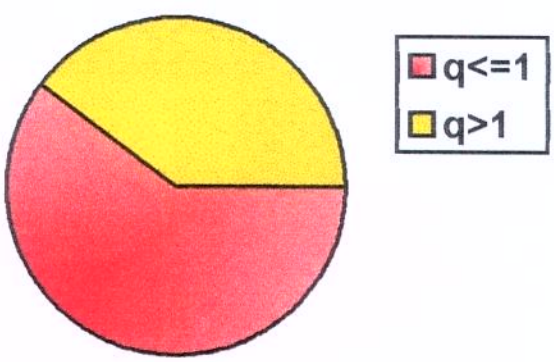

Figura 7: Distribuição dos pacientes anti-HIV reagentes de acordo com o valor de qALT.

Tabela 8: Relação entre provável agente de agressão hepática e o valor de qALT.

Fator de agressão hepática	qALT>1	qALT<=1	Total
VHB	02 (2,2%)	-	02 (0,9%)
VHC	27 (29,3%)	27 (19,3%)	54 (23,3%)
MEDICAMENTO	12 (13,0%)	17 (12,1%)	29 (12,5%)
DROGA	01 (1,1%)	01 (0,7%)	02 (0,9%)
ÁLCOOL	-	05 (3,6%)	05 (2,1%)
VHB+VHC	-	01 (0,7%)	01 (0,4%)
VHB+OUTRO	-	01 (0,7%)	01 (0,4%)
VHC+OUTRO	29 (31,5%)	20 (14,3%)	49 (21,1%)
2 OU MAIS FATORES NÃO VIRAIS	02 (2,2%)	05 (3,6%)	07 (3,0%)
NENHUM FATOR	05 (5,4%)	49 (35%)	54 (23,3%)
VHB + VHC + OUTRO	04 (4,4%)	03 (2,1%)	07 (3,0%)
TODOS	01 (1,1%)	-	01 (0,4%)
SOROLOGIA NÃO REALIZADA	09 (9,8%)	11 (7,8%)	20 (8,6%)
TOTAL	92 (100%)	140 (100%)	232 (100%)

droga = uso de maconha e(ou) cocaína (inalatória ou intravenosa) na época da coleta dos exames.

álcool = ingesta diária de bebida alcoólica

medicamento = uso de medicação hepatotóxica na época da coleta dos exames

Analisando a Tabela 8, entre os 92 pacientes que apresentavam qALT >1, encontramos que, em 05 (5,4%) deles não foi possível identificar nenhum dos fatores de agressão hepática investigados (VHB, VHC, uso de drogas ilícitas, uso de medicamento hepatotóxico ou ingesta diária de álcool). Destes cinco pacientes, um apresentava adenomegalia que depois mostrou tratar-se de Tbc ganglionar, um apresentava título de VDRL =1/128 e os outros três pacientes não apresentavam qualquer outra patologia diagnosticada. Também observamos que 42 apresentavam apenas um fator de agressão

hepática : 02 (2,7%) apresentavam apenas HBsAg reagente e 27 (29,3%) pacientes apenas anti-HCV reagente como marcador de hepatite viral; 01 (1,1%) referia uso de droga ilícita e 12 (13,0%) usavam algum medicamento hepatotóxico à época da coleta dos dados. Os demais pacientes apresentavam mais de um fator de agressão hepática : 29 (31,5%) destes pacientes apresentavam o VHC como um destes fatores; 04 (4,4%) apresentavam os VHB e VHC como dois destes fatores e 02 (2,2%) pacientes apresentavam dois ou mais fatores não virais como possíveis causas de hepatopatia. Em 09 (9,8%) dos pacientes a sorologia para VHB ou VHC não foi conclusiva (não realizada ou indeterminada) estando 05 deles sem resultado para VHB e 04 deles sem resultado para VHC. Um (1,1%) paciente apresentava todos os fatores investigados. Então, se considerarmos os pacientes com qALT >1 e que apresentavam algum marcador para hepatite viral, notamos que em 61 (66,3%) deles encontramos anti-VHC reagente e em 04 (4,4%) havia a co-infecção VHB e VHC.

Procurou-se estabelecer, através de um modelo de regressão logística, uma relação entre a presença de ALT alterado e os seguinte fatores: provável via de transmissão do HIV, sorologia para sífilis, sorologia para toxoplasmose, sorologia para citomegalovírus, uso de medicamento, marcadores de infecção pelo VHB e VHC, uso de drogas ilícitas, etilismo, raça, sexo, idade, presença de sintomas, adenomegalia e presença de fígado ou baço palpáveis. Os fatores que se mostraram mais significativos foram a sorologia positiva para toxoplasmose (p =0,0191), a presença de fígado palpável (p =0,0001) e a sorologia positiva para VHC (p = 0,0001).

Entre os pacientes que apresentavam qALT <= 1 (Tabela 8), 49 (35%) não apresentavam nenhum dos fatores de agressão hepática investigados. Em 11 (7,8%) pacientes a investigação de hepatite viral B e C não foi completa (em dois pacientes não havia resultado de sorologia para VHB , em sete não havia resultado para VHC e em dois pacientes faltaram resultados sorológicos para ambas as hepatites B e C). É possível observar, ainda, que em 50 (35,7%) pacientes foi possível identificar apenas um dos fatores de agressão hepática investigados, sendo em 27(19,3%) a presença do anticorpo para VHC, em 17 (12,1%) uso de medicamento hepatotóxico, em 01 (0,7%) uso de droga ilícita e 05 (3,6%) pacientes referiam etilismo. Em um (0,7%) paciente havia associação do VHB e um fator não viral e em 20 (14,3%) a associação VHC e um fator não viral. A co-infecção VHB

e VHC foi encontrada em 04 (2,8%) pacientes sendo que em 03 (2,1%) havia também um fator não viral presente. Cinco (3,6%) pacientes apresentavam dois ou mais fatores não virais de agressão hepática.

A ultra-sonografia de abdome foi realizada em 97 pacientes. Esta estava normal em 40 (41,2%) deles e encontrava-se alterada em 57 (58,8%) pacientes. As alterações mais freqüentes foram 31 (32%) hepatomegalia; 19 (19,6%) esplenomegalia; 06 (6,2%) alterações de parênquima sugestivas de esteatose; 06 (6,2%) adenomegalia abdominal; 06 (6,2%) litíase renal; 05 (5,1%) apresentavam sinais de doença hepática mais avançada - fígado com borda romba, parênquima heterogêneo, superfície irregular ou presença de ascite e 04 (4,1%) pacientes apresentavam lesões sugestivas de hemangioma hepático.

Foram realizadas 30 biópsias hepáticas. Vinte e seis pacientes (86,7%) pertenciam ao sexo masculino e 04 (13,3%) ao sexo feminino.

Os achados anatomo-patológicos estão apresentados na Tabela 9 e na Figura 8.

Tabela 9: Resultados dos exames anátomo-patológicos do fígado em 30 indivíduos infectados pelo HIV.

ANATOMO-PATOLÓGICO EM MATERIAL DE BIÓPSIA HEPÁTICA	n (%)
NORMAL	01 (3,3%)
HCA	17 (56,7%)
HCP	01 (3,3%)
COLESTÁTICA	03 (10%)
HEPATOCARCINOMA	01 (3,3%)
REACIONAL	06 (20%)
TBC	01 (3,3%)
TOTAL	30 (100%)

HCA = hepatite crônica ativa

HCP = hepatite crônica persistente

TBC = tuberculose

Como se nota na Tabela 9, apenas 01 (3,3%) paciente apresentou fígado considerado normal. Encontraram-se 18 (60%) pacientes com hepatites crônicas (ativa ou persistente).

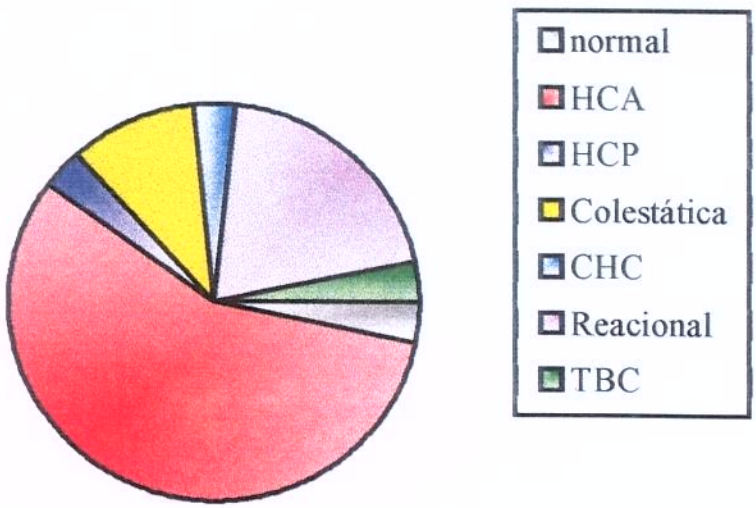

Figura 8: Distribuição dos resultados de exame anátomo-patológico em biópsias hepáticas de pacientes anti-HIV reagentes.

Dos 30 pacientes biopsiados, 07 (23,3%) apresentavam qALT <= 1 e 23 (76,6%) apresentavam qALT > 1. A tabela 10 mostra a correlação entre os achados anátomo-patológicos e o q ALT.

Tabela 10: Correlação entre achados anátomo-patológicos em material de biópsia hepática e lesão hepática determinada pelo qALT em pacientes anti-HIV reagentes.

ANAT. PATOL.	qALT<=1	qALT>1	TOTAL
	n (%)	n (%)	n (%)
NORMAL	01 (14,3)	0	01
HCA	03 (42,8)	14 (60,9)	17
HCP	0	01 (4,3)	01
COLESTÁTICA	0	03 (13,0)	03
CHC	0	01 (4,3)	01
REACIONAL	03 (42,8)	03 (13,0)	06
TBC	0	01 (4,3)	01
TOTAL	7 (100,0)	23 (100,0)	30

HCA = Hepatite crônica ativa

HCP = Hepatite crônica persistente

CHA = Hepatocarcinoma

TBC = Tuberculose

A pesquisa do anti-VHC foi realizado em 29 dos 30 pacientes biopsiados sendo reagente em 25 (86,2%) deles. Em 04 (13,8%), ele se mostrou negativo. Dos 20 pacientes que apresentaram anti-VHC reagente (com HBsAg não-reagente), 14 (70%) apresentaram características de hepatite crônica ativa no exame histopatológico. Foi realizado HBsAg em todos os pacientes biopsiados e 06 (20%) apresentavam o antígeno de superfície do VHB. Destes, 05 pacientes apresentavam co-infecção para os vírus B e C (03 apresentavam hepatite crônica ativa; 01 hepatite reacional e 01 paciente hepatocarcinoma) . Três pacientes submetidos à biópsia hepática apresentavam sorologias negativas para VHB e VHC (01 apresentou hepatite crônica persistente; o1 hepatite colestática e 01 hepatite reacional) (Tabela 11).

Tabela 11: Distribuição dos achados anátomo-patológicos de biópsias hepáticas de pacientes anti-HIV reagentes, de acordo com os resultados sorológicos para VHB e VHC.

ANAT. PATOL.	SOROLOGIAS			
	anti-VHC (+)	HBsAG (+)	Ambas (+)	Ambas (-)
NORMAL	01 (5%)	-	-	-
HCA	14 (70%)	-	03 (60%)	-
HCP	-	-	-	01 (33,3%)
COLEST.	01 (5%)	01 (100%)	-	01 (33,3%)
CHC	-	-	01 (20%)	-
REACIONAL	03 (15%)	-	01 (20%)	01 (33,3%)
TBC	01 (5%)	-	-	-
TOTAL	20 (100%)	01 (100%)	05 (100%)	03 (100%)

HCA = Hepatite crônica ativa

HCP = Hepatite crônica persistente

COLEST. = colestática

CHC = Hepatocarcinoma

TBC = Tuberculose

Em 13 (43,3%) pacientes submetidos à biópsia hepática, a provável via de contaminação do HIV foi a sangüínea; em 09 (30%), foi a via sexual e em 08 (26,7%) pacientes, havia mais de um fator de risco para infecção pelo HIV.

Entre os pacientes biopsiados, 15 (50%) referiam uso de medicamento hepatotóxico; 06 (20%) referiam ingesta de álcool e 06 (20%) referiam uso de droga ilícita na época da realização dos exames.

Reproduções de imagens de algumas alterações histológicas encontradas nas biópsias hepáticas dos pacientes anti-HIV reagentes podem ser encontradas no anexo 3.

O anexo 4 mostra as principais características dos pacientes submetidos à biópsia hepática, no que diz respeito ao sexo, idade, provável via de transmissão do HIV, resultados sorológicos das hepatites B e C e resultados dos exames histopatológicos.

5. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

A pandemia de AIDS, assim como em outros países, teve um impacto muito grande no Brasil fazendo com que o Ministério da Saúde criasse órgãos especiais para tentar conter o avanço do número de casos e, também, garantir uma assistência médica (incluídos aí acesso gratuito a exames e medicamentos extremamente caros) aos pacientes acometidos pelo vírus HIV.

Também a disciplina de Moléstias Infecciosas do HC-UNICAMP sentiu necessidade de reestruturar seu serviço de atendimento à população, diante do aumento do número de pacientes infectados pelo HIV, criando mais um ambulatório - de portadores do HIV. Este ambulatório visa, principalmente, o atendimento de pacientes infectados pelo HIV sem sinais de AIDS.

Com o desenvolvimento de testes laboratoriais para a detecção de anticorpos para a hepatite C, temos observado, em nossos ambulatórios, um número crescente de pacientes co-infectados pelo HIV e pelos vírus das hepatite B e C.

Neste estudo, avaliamos a presença de lesão hepática (através da elevação da ALT) e suas possíveis causas em 232 pacientes infectados pelo HIV no período de 1992 a 1995.

Encontramos uma relação masculino/feminino de 2,2 / 1 (Figura 1), o que é muito semelhante aos dados oficiais (BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO - PROGRAMA DST/AIDS - Secretaria de Estado da Saúde - SP, 1995; BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO - AIDS - Ministério da Saúde,1997). De acordo ainda com estes órgãos oficiais, a relação masculino/feminino passou de 4/1 em 1992 para 3/1 em 1995, mostrando uma mudança importante no perfil epidemiológico desta doença. No início da epidemia de AIDS, esta relação era de mais de dez homens para uma mulher com AIDS. Isto leva a implicações muito graves em termos de transmissão do HIV na atualidade, seja pelo maior risco de transmissão heterossexual, como também maior risco de transmissão vertical.

Entre os pacientes estudados, 87,1% eram brancos e apenas 12,9% nãobrancos (Figura 2), mas deve-se considerar que o Brasil é um país com uma miscigenação grande, o que pode levar a diferenças importantes, se comparados dados epidemiológicos encontrados em outros países..

A média de idade encontrada no estudo foi de 30,88 e tanto nos dados da Secretaria de Estado da Saúde (1995) quanto do Ministério da Saúde (1997) a faixa etária mais acometida pela AIDS encontra-se entre 20 e 40 anos, que constitui uma parcela da população economicamente ativa , importante para todos os países, em especial para aqueles em desenvolvimento. Quanto ao estado civil, 50,9% eram solteiros (Figura 3), o que pode ser um reflexo da faixa etária que tem sido acometida pela AIDS . Pelo exposto, consideramos ser a nossa população representativa no tocante a sexo e às faixas etárias avaliadas.

Dentre os pacientes estudados, 115 (49,5%) pertenciam ao grupo II da classificação do CDC (MMWR ,1987), 70 (30,2%) ao grupo III e apenas 47 (20,3%) ao grupo IV (Figura 4). A população analisada constituiu-se, então, em cerca de 80%, de pacientes sem sinais de infecções oportunistas.

A transmissão sexual, em nossa casuística, foi a forma de contágio do HIV em 50% dos pacientes estudados, sendo 13,4 % através de relações homossexuais, 5,2% através de contatos bissexuais e, se somados os contágios entre heterossexuais, ou seja, contacto real, heterossexual promíscuo e contacto suspeito, encontramos 31,4% dos pacientes apresentando este comportamento de risco (Tabelas 1 e 2). Segundo dados do Ministério da Saúde (1997), entre indivíduos maiores de 12 anos de idade, a transmissão sexual passou de 54,6% em 1992 para 53,4% em 1995. Apesar deste percentual ter se mantido, o fato ocorreu em virtude de um aumento do número dos casos entre heterossexuais (que passou de 18,3% em 1992 para 27,6% em 1995) e queda do número de casos entre homossexuais e bissexuais (23,5% e 12,8% em 1992 e 16,6% e 9,2 % em 1995 respectivamente).

A análise da Secretaria de Estado de Saúde (1995) mostra a transmissão sexual como forma de contágio da AIDS em 50% dos casos, percentual semelhante ao encontrado em nossa casuística.

A provável transmissão do HIV através do sangue ocorreu em 31,9% dos nossos pacientes. Segundo dados do Ministério da Saúde (1997), esta forma de contágio foi responsável por 28,3% dos casos em 1992 e 23,2% em 1995 sendo que, entre UDIV foi de 25,2% em 1992 e 20,5% em 1995. O uso de drogas injetáveis estava associado a cerca de 35% dos pacientes com AIDS, segundo dados da Secretaria de Estado da Saúde (1995). Em

nosso estudo, observamos 28,9% de UDIV (Tabelas 1 e 2). A baixa prevalência de transfundidos (2,6%) e de hemofílicos (0,4%) contaminados pelo HIV encontrada em nosso estudo (Tabela 2) aproxima-se também dos dados oficiais do Ministério da Saúde (1997) onde os transfundidos respondiam por 2,8% dos casos em 1992 e 2,4% em 1995. Os hemofílicos representavam 0,4% dos casos em 1992 e 0,3% em 1995. Em 1986, no Brasil, os transfundidos representavam 4,5% dos pacientes infectados pelo HIV e os hemofílicos 3,4% (Ministério da Saúde,1997). Estes números demonstram o resultado das ações de prevenção à AIDS instituídas desde 1986 nos Bancos de Sangue do país, com a exigência da realização compulsória do anti-HIV em todo sangue doado.

Numa tentativa de se determinar outros comportamentos que pudessem levar ao aparecimento de lesões hepáticas em indivíduos infectados pelo HIV, os pacientes foram interrogados quanto a antecedentes de cirurgias, transfusões (desde que realizadas após o diagnóstico do anti-HIV reagente), realização de tatuagens ou de procedimentos de acupuntura, bem como o hábito de receber injeções em farmácias. Nenhum destes fatores mostrou relação significativa com o aumento da ALT em nossa casuística ($p>0,05$).

O etilismo foi definido, para fins de questionário, como ingesta diária de álcool (independente da quantidade) e, nestas circunstâncias, 13,8% dos nossos pacientes referiam este hábito. Isto, porém, não apresentou relação significativa com o aumento de ALT ($p>0,05$). Este percentual é baixo, se comparado com outros estudos como o de GONÇALES Jr.(1998), que encontrou 40% de doadores anti-VHC reagentes, na região de Campinas, referindo etilismo. Isso se deve a diferentes critérios para a definição de etilismo. Também o uso de drogas ilícitas à época do estudo não mostrou relação com o aumento de ALT, fossem utilizadas por via intravenosa ou pela via inalatória ($p>0,05$).

Cerca de 28% dos pacientes estudados referiam algum tipo de sintomatologia que pudesse estar relacionada à lesão hepática (Figura 5). Como podemos ver no Quadro 1, náuseas e vômitos foram responsáveis por 33,2% destas queixas. Apenas 4,3% dos pacientes relataram icterícia (sendo que em apenas 1,3 % dos pacientes esta pode ser detectada no momento da consulta). Entre doadores de sangue anti-VHC reagentes, na região de Campinas, 2% referiam icterícia pregressa (GONÇALES Jr.,1998). Dois pacientes (0,9%) referiram quadro de hematêmese. Somente 15% dos pacientes referiam quadro de hepatite

no passado mas sem saber informar o agente etiológico. Entre doadores de sangue anti-VHC reagentes, 7% referiam quadro de hepatite no passado (GONÇALES Jr., 1998).

As hepatites virais parecem cursar, na maioria das vezes, assintomáticas ou com sintomas muito leves nos pacientes infectados pelo HIV, à semelhança do que ocorre com os pacientes soronegativos para o HIV. Com relação à hepatite A, alguns trabalhos demonstram que, para cada dez casos da doença em pessoas imunocompetentes, apenas 01 (10%) apresenta sintomas. A hepatite C, cursa com sintomas em cerca de 30% dos casos (HOOFNAGLE, 1997). Em estudo realizado por GONÇALES Jr., (1998) entre doadores anti-VHC reagentes e negativos para o anti-HIV, 94% dos pacientes no Hemocentro de Campinas eram assintomáticos e apenas 2% referiam icterícia pregressa.

Ao exame físico, 03 (1,3%) pacientes apresentavam-se ictéricos e apenas 01 (0,4%) apresentava sinais de hipertensão portal, demonstrando possível hepatopatia crônica mais avançada. Este pequeno número de pacientes com hepatopatia avançada, talvez seja reflexo da faixa etária dos pacientes estudados que é baixa.

Foi possível palpar o fígado em 57,8% dos pacientes e isto demonstrou haver associação estatisticamente significante com a presença de ALT elevada ($p<0,05$). O baço era palpável em cerca de 12% dos pacientes e isto não apresentou relação significativa com a presença de lesão hepática, determinada pela ALT elevada (Tabela 3). GONÇALES Jr., (1998) estudando 756 doadores de sangue anti-VHC reagentes, na região de Campinas, encontrou o fígado palpável em 54% deles e baço palpável em 5%. Quando na casuística predominam os casos de AIDS (com doenças oportunistas manifestas) este percentual de hepatomegalia pode ser maior, como os 72% encontrados por LEBOVICS *et al* (1985). O paciente infectado pelo HIV pode apresentar vários fatores, além dos vírus hepatotrópicos, como doenças oportunistas e uso de medicamentos hepatotóxicos, que podem acarretar o aparecimento de hepatoesplenomegalia.

Os parâmetros bioquímicos estudados, que poderiam estar alterados em casos de doença hepática, foram: alanina aminostransferase, aspartato aminotransferase fosfatase alcalina, bilirrubina total, albumina e gamaglobulinas (Quadro 2). Elevações nos níveis de ALT, denotando algum grau de agressão hepática é um achado muito freqüente nos pacientes infectados pelo HIV e no paciente com AIDS. Há vários fatores que poderiam ser responsáveis por estas alterações: uso de medicamentos hepatotóxicos; desnutrição; hipóxia; insuficiência cardíaca congestiva; hipotensão; procedimentos cirúrgicos; transfusões. Como o grupo de pacientes selecionados para nosso estudo pertenciam, em sua grande parte (aproximadamente 80%), aos grupos II e III da classificação do CDC , a maioria dos fatores acima citados foram descartados como possíveis causas de lesões hepáticas nestes pacientes.

A enzima aspartato aminotransferase encontra-se elevada nos casos de agressão hepática principalmente quando esta agressão é causada por alguma droga hepatotóxica. Dos 49 pacientes que apresentavam elevação dos níveis de AST, 22 (44,9%) usavam algum medicamento hepatotóxico, sendo esta relação estatisticamente significativa (p=0,05). A fosfatase alcalina estava elevada em 8,0% dos pacientes podendo isto ser decorrência da colestase que muitas vezes acompanha os quadros de hepatite, bem como de adenomegalia em nível de hilo hepático, muitas vezes secundária à tuberculose. Dos 17 pacientes com alteração de fosfatase alcalina, dois tinham diagnóstico de tuberculose e em um paciente, o diagnóstico foi feito dois meses após a coleta de sangue para nosso estudo.. A bilirrubina total estava elevada em 5,6% dos pacientes. A albumina estava abaixo dos níveis considerados normais em 5,0% dos pacientes estudados o que, em paciente com AIDS, é um achado comum tal o estado de desnutrição que muitos deles apresentam. Dos pacientes com albumina baixa 05 (50%) pertenciam ao Grupo IV da classificação do CDC, ou seja, já apresentavam infecções oportunistas. Talvez a presença do HIV e destas infecções sejam fatores importantes de hipoalbuminemia além da infecção pelos vírus B ou C entre os pacientes estudados. GONÇALES Jr. (1998), estudando doadores de sangue não infectados pelo HIV e anti-VHC reagentes, encontrou hipoalbuminemia em 6% deles.

Na nossa casuística, 66,2% dos pacientes infectados pelo HIV apresentavam elevação de gamaglobulinas. O achado de gamaglobulinas elevadas é muito freqüente entre pacientes com AIDS, devido à alta taxa de anticorpos que são produzidos no decorrer da infecção pelo HIV, podendo também se encontrar elevadas em alguns casos de hepatites crônicas, principalmente nas hepatites auto-imunes. GONÇALES Jr. (1998) encontrou elevação de gamaglobulinas em 40% de doadores de sangue anti-VHC reagentes.

DWORKIN *et al* (1987) encontrou anormalidades bioquímicas relacionadas à lesão hepática, logo no início da doença, em 90% dos pacientes com AIDS, sendo que 84% deles eram usuários de drogas intravenosas e 90% usavam algum tipo de droga hepatotóxica. Segundo CAPPELL (1991), mais de 25% dos pacientes que são soropositivos para o HIV têm doença hepática e a prevalência aumenta para 50% naqueles com AIDS. Dos 232 pacientes de nosso estudo, 92 (39,7%) apresentaram níveis de ALT acima do valor normal (Figura 7). Para tentarmos identificar as possíveis causas destas alterações bioquímicas em indivíduos infectados pelo HIV , foram realizadas, em nosso estudo, sorologias para os vírus das hepatites A, B e C nesta população, além de sorologias para sífilis, toxoplasmose e citomegalovirus e de investigação sobre o uso de medicamentos hepatotóxicos, etilismo e uso de drogas ilícitas à época da coleta dos exames..

Como podemos notar no Quadro 3, dos 156 pacientes em quem se investigou a presença de anticorpo para vírus da hepatite A, 146 (93,6%) apresentavam IgG anti-VHA presente no soro, revelando uma alta freqüência de infecção pregressa por este vírus entre estes pacientes. Alta prevalência do anti-VHA IgG também é encontrada entre pessoas adultas não-infectadas pelo HIV em países subdesenvolvidos. Isto também vale para o Brasil pois vários estudos realizados entre crianças já demonstraram alta prevalência de infecção prévia pelo vírus da hepatite A. PANUTTI *et al* (1985) encontrou anticorpo anti-VHA reagente em 100% de crianças acima de oito anos de idade, na cidade de São Paulo. Além disto, há maior risco de infecção pelo VHA entre homossexuais masculinos (COREY & HOLMES, 1980) e usuários de drogas intravenosas (SCHEUTZ, SKINHOJ, MARK, 1983), grupos de alto risco para a infecção pelo HIV.

Um paciente (0,6%), no nosso estudo, apresentou pesquisa de anti-VHA IgM reagente . Ele não apresentava sintomas de hepatite e as transaminases eram normais. Consideramos tratar-se de falso positivo pois, nestes casos agudos, as transaminases costumam estar elevadas.

Como os pacientes infectados pelo HIV têm um risco maior de se tornarem portadores crônicos do HBsAg e de sofrerem reativação de uma doença crônica, as pessoas com comportamento de risco para o HIV têm um risco maior de adquirirem hepatite B . Como podemos observar no Quadro 3, o HBsAg foi reagente em 12 (5,3%) dos 226 pacientes testados. Esta prevalência de positividade para o HBsAg é aproximadamente três vezes maior quando comparada à encontrada entre doadores de sangue do Hemocentro do HC-UNICAMP(GONÇALES Jr. *et al,* 1993). Com relação à possível forma de contaminação do HIV , entre estes 12 pacientes: 06/12 (50,0%) eram usuários de drogas intravenosas; 02/12 (16,7%) homossexuais; 01/12 bissexual (8,3%); 01/12 (8,3%) heterossexual promíscuo e 02/12 (16,7%) apresentavam mais de um comportamento de risco. Outros estudos, em diversas regiões, também mostraram alta taxa de prevalência do HBsAg entre pacientes infectados pelo HIV. HOMANN *et al* (1991), na Dinamarca, estudando principalmente homossexuais, encontraram uma prevalência de 8% de HBsAg reagente. TOR *et al* (1990), na Espanha, encontraram 13% de usuários de drogas intravenosas positivos para HBsAg, 5% entre homossexuais masculinos e 2% entre parceiras sexuais de usuários de drogas intravenosas, sendo que estes valores se assemelhavam entre pacientes infectados e não-infectados pelo HIV. RUSTGI *et al* (1984) relataram uma prevalência de 10% de presença de antígeno de superfície do VHB entre pacientes com AIDS. A prevalência do HBsAg, entre usuários de drogas intravenosas, poderia variar de país para país dependendo da prevalência de hepatite B na região e de fatores como distribuição de seringas e agulhas estéreis para os drogaditos.

Em nossa população, o anti-HBcAg foi reagente em 44,2% dos 226 pacientes testados (Quadro 3). No Hemocentro - Campinas, o anti-HBcAg encontra-se reagente em 11% dos doadores (GONÇALES Jr. *et al*, 1993).

Não encontramos diferença significativa ($p>0,05$), quando comparadas as prevalências de anti-HBcAg reagentes entre usuários de drogas intravenosas e homossexuais (40% e 44% respectivamente), mas, quando se analisa a relação entre os positivos para o anti-HBcAg e as formas de transmissão sexual ou sanguínea para o HIV, aqueles pacientes que se contaminaram através da via sexual têm uma prevalência significativamente maior deste marcador de infecção para o VHB, do que aqueles que se contaminaram através de sangue ($p<0,05$)(Tabela 4). Estes dados assemelham-se aos encontrados por TOR *et al* (1990) no que se refere aos usuários de drogas intravenosas (44%), mas são muito inferiores ao encontrado entre homossexuais masculinos (81%). Neste trabalho, estas porcentagens eram semelhantes entre pacientes positivos e negativos para o anti-HIV. Talvez isto possa ser explicado pelas diferentes populações avaliadas, uma vez que existem grandes diferenças entre os diversos países e, mesmo diferenças regionais, em países de dimensões continentais como o Brasil, no que diz respeito à prevalência de infecção pelo vírus da hepatite B . Por outro lado, estes resultados refletem a importância da transmissão sexual do VHB. Alguns pacientes podem apresentar o anti-HBcAg como único marcador para hepatite B. Isso poderia ser decorrência de níveis indetectáveis de HBsAg pelos métodos habituais; estágio de janela imunológica da infecção pelo vírus B ; incapacidade de produção do anti-HBsAg determinado por fatores genéticos; perda do anti-HBsAg decorrente de infecção antiga; aquisição passiva do anti-HBcAg através do uso de drogas; interferência de outros vírus como A e C ou resultado falso-positivo (LEVINE, VLAHOV, NELSON, 1994). Na nossa casuística, 25 pacientes anti - HIV reagentes apresentavam apenas o anti-HBcAg como marcador de infecção pelo VHB. Este percentual poderia estar associado a alterações na imunidade humoral presentes nesta população. Alguns pacientes infectados pelo HIV não produziriam, então, o anti-HBsAg durante a infecção pelo vírus da hepatite B, ficando apenas com o anti-HBcAg como marcador sorológico. Destes 25 pacientes, 48% eram UDIV. Em trabalho de revisão, LEVINE *et al* (1994) encontraram este padrão atípico de sorologia para hepatite B variando de 10,7% entre usuários de drogas intravenosas da Inglaterra e 35,1% na Itália.

O anti-HBsAg apresentou-se reagente em 35,3% dos 224 pacientes testados no nosso estudo (Quadro 3). Esta prevalência é baixa se comparada aos 65% obtidos por HOMANN *et al* (1991) entre pacientes infectados pelo HIV e, na sua maioria homossexuais.

TOR *et al* (1990) encontraram 88% de positividade para o anti-HBsAg entre usuários de drogas intravenosas; 70 % entre homossexuais e 26% entre parceiras sexuais de usuários de drogas intravenosas. Entre os pacientes avaliados no nosso estudo, 15 apresentavam apenas o anti-HBsAg como marcador de infecção pregressa pelo VHB. Eles não foram indagados sobre vacinação prévia para hepatite B, mas é pouco provável que isto tenha ocorrido já que, à época do estudo, não havia qualquer programa de imunização para hepatite B no nosso país.

No nosso estudo, a análise estatística mostrou não haver relação significativa entre a presença de marcadores para infecção pelo VHB e elevação de ALT ($p>0,05$).

Em nossa casuística, dos 221 pacientes testados 53,8% apresentaram sorologia reagente para o vírus C (Quadro 3). A prevalência para o anti-VHC entre doadores de sangue voluntários do Hemocentro-Campinas é de 2,6% (Gonçales Jr *et al*, 1993). Comparando a positividade para o anti-VHC entre pacientes com diferentes formas de contaminação para o HIV verificamos que, aqueles cuja transmissão do HIV se deu provavelmente pelo sangue têm uma prevalência muito maior de positividade para o anti-VHC (87,3%) quando comparados com aqueles cuja transmissão do HIV se deu provavelmente através de relação sexual (21,3%). Esta diferença mostrou-se estatisticamente significante ($p<0,05$) (Tabela 4). Especificando um pouco mais estes fatores de risco, a prevalência de anti-VHC foi de 90,6% (58/64) entre UDIV; 3,7% (1/27) entre homossexuais; 43,5% (10/23) entre aqueles que referiam ser heterossexuais promíscuos e 20,5% (08/39) entre parceiros sexuais de pessoas infectadas pelo HIV (não homossexuais masculinos). Em estudo realizado por GONÇALES Jr. *et al* (1992), também na região de Campinas, as prevalências do anti-VHC entre pacientes anti-HIV reagentes foram muito semelhantes nos UDIV (96%) mas foram maior entre homossexuais (5,4%) e menores entre os heterossexuais promíscuos (18,7%). THOMAS *et al* (1994), estudando pacientes infectados pelo HIV, não usuários de drogas injetáveis, encontraram uma prevalência de 9,7% de anti-VHC reagente (o que é muito maior se comparado aos 0,4% encontrados em banco de sangue na mesma região). Este mesmo estudo mostra que, diferente do que ocorre com o HIV e o VHB, a história pregressa de úlcera genital ou relação anogenital não aumenta o risco de transmissão do VHC. Porém, este risco era maior entre homens que não

usavam condon ou referiam gonorréia e entre mulheres que referiam ter mantido relação sexual com mais de um parceiro um mês antes da entrevista. Também EYSTER, *et al* (1991), estudando parceiras sexuais de pacientes hemofílicos politransfundidos, encontraram uma transmissão cinco vezes maior do VHC, quando ocorria transmissão concomitante do HIV, sugerindo que o HIV pudesse ser um co-fator para a transmissão sexual do VHC. Na nossa casuística, os heterossexuais que referiam promiscuidade apresentaram maior prevalência de anti-VHC em relação aos homossexuais (43,5% vs 3,7%). Vários trabalhos discutem a interpretação do resultado da sorologia para hepatite C no paciente infectado pelo HIV. Nestes pacientes, a sorologia para o vírus C da hepatite poderia se apresentar falsamente positiva devido aos altos níveis de anticorpos circulantes (McNAIR *et al*, 1992 ; SHERMAN *et al*, 1991; McHUTCHINSON, J.G. *et al*, 1991) mas, por outro lado, também poderia se apresentar falsamente negativo nos casos de AIDS avançada, em virtude da queda na produção de anticorpos que pode ocorrer nesta situação, podendo ocorrer um fenômeno de 'sororeversão' (CHAMOT *et al*, 1990). Muitos dos estudos que tratavam de falsos positivos foram realizados com o EIA 1 para VHC. Há, entretanto, trabalhos mostrando a boa correlação que existe entre o anti-VHC (EIA 2) e o PCR para o vírus C nestes pacientes.

GRETCH (1997) demonstrou que, em grupos altamente prevalentes para o anti-VHC, cerca de 93% daqueles que são positivos para o anti-VHC pelo EIA-2, serão reagentes pelo RIBA-2 e 85% das amostras reagentes ao RIBA-2 apresentam-se positivas na pesquisa do RNA do VHC pelo teste de PCR. QUAN *et al* (1993) também demonstraram haver uma boa correlação entre a presença do anticorpo para vírus C (EIA-2) e PCR positivo para este vírus, entre pacientes anti-HIV reagentes.

A presença do anti-VHC mostrou ter relação estatisticamente significante com a elevação da ALT ($p<0,05$) nos pacientes estudados. Esta correlação também foi encontrada em outros estudos (SHERMAN *et al*, 1991 ; QUAN *et al*, 1993).

As sorologias positivas para sífilis e CMV não mostraram relação significativa ($p>0,05$) quando comparadas em níveis de ALT elevadas. Apesar disto, estas são doenças muito freqüentes entre pacientes infectados pelo HIV e devem ser investigadas. A sífilis recente, tanto na sua forma primária quanto secundária, pode cursar com elevação dos níveis, tanto das aminotransferases quanto da fosfatase alcalina (HSU *et al*,1995).

A infecção pelo CMV pode cursar com elevação discreta de enzimas hepáticas (HSU *et al*,1995) mas, pincipalmente, no paciente infectado pelo HIV, costuma haver o comprometimento de outros órgãos. A sorologia para toxoplasmose, quando considerados níveis de IgG >= 4.096 mostrou algum grau de significância com elevação de ALT. Mas, como níveis elevados de IgG não denotam, necessariamente, toxoplasmose em atividade, nós desconsideramos estes resultados. Todos os pacientes apresentavam IgM não reagente para toxoplasmose (Tabelas 5, 6 e 7).

O uso de drogas hepatotóxicas, relatado por 33,2% dos pacientes (Figura 6), não se mostrou significativo ($p>0,05$) quando relacionado com o aumento nos níveis de ALT. Esta porcentagem deve variar dependendo do estágio de doença em que se encontram os pacientes de cada estudo. Os trabalhos, que melhor avaliaram a relação entre o uso de drogas hepatotóxicas e lesão hepática, são aqueles que estudaram pacientes com imunossupressão mais severa pelo HIV, em quem são administradas grandes quantidades de medicamentos, em virtude das doenças oportunistas (DWORKIN *et al*, 1987; LEBOVICS *et al*, 1988).

O estudo ultra-sonográfico é muito importante em pacientes com hepatopatias porque ele pode orientar sobre o melhor procedimento para se esclarecer o diagnóstico - biópsia, tomografia computadorizada, colangiopancreatografia, etc. As alterações no paciente infectado pelo HIV vão variar de acordo com o grau de imunossupressão, já que, à medida que esta aumenta, ampliam-se os riscos para o aparecimento de doenças oportunistas e neoplasias. No nosso estudo, nós encontramos 32% de hepatomegalia, 19,6% de esplenomegalia, 6,3% de alterações sugestivas de esteatose, 6,2% de adenomegalia abdominal, 5,1% de alterações sugestivas de cirrose hepática e 4,1 % de alterações sugestivas de hemangioma hepático. GRUMBACH *et al* (1989) encontraram, em pacientes com AIDS, 41% de hepatomegalia, parênquima hiperecóide em 45,5%, hipoecóide em 9% e normal em 45,5%, além de massas focais hiperecóides em 9% dos pacientes. Ainda neste trabalho foi realizada uma correlação entre os achados ultra-sonográficos e alterações histopatológicas. Nos pacientes com AIDS, as lesões hiperecóides podem representar cirrose, hepatite crônica ou esteatose mas, podem também, indicar a presença de granuloma hepático. O padrão hipoecóide, mais raro de ser encontrado, pode refletir hepatite aguda devido à necrose, edema ou infiltrado inflamatório dentro do lóbulo hepático. As lesões

focais, na sua grande maioria, indicam a presença de hemangioma, linfoma, abcessos piogênicos, por fungos ou micobactérias. Em casos de espessamento da parede da vesícula biliar deve-se investigar sempre infecção por CMV ou *Cryptosporidium.*

Foi realizada biópsia hepática em 30 dos nossos pacientes. Em 56,7% das biópsias foi encontrada hepatite crônica ativa, em 20% hepatite reacional e em 10% hepatite colestática (Tabela 9). Os demais achados foram 3,3% normal, 3,3% hepatite crônica persistente, 3,3% hepatocarcinoma e 3,3% tuberculose (Figura 8). Dos pacientes que apresentavam sorologia positiva para vírus C e que foram biopsiados, 70% apresentavam hepatite crônica ativa (Tabela 11). Isto demonstra a importância de se realizar a biópsia hepática nos pacientes infectados pelo HIV e com sorologia positiva para o VHC.

A avaliação de trabalhos da literatura, quanto a resultados de biópsia hepática, em pacientes anti-HIV reagentes revela uma mudança nos achados histopatológicos ao longo do tempo. Nos trabalhos iniciais havia um grande número de achados relacionados às infecções oportunistas, uma vez que predominavam, nestes estudos, pacientes em estado avançado de imunossupressão (GLASGOW *et al*, 1985; KAHN *et al*, 1986 ; DWORKIN *et al*,1987).

Nos trabalhos mais recentes, onde se avaliam pacientes sem sinais de AIDS, os achados se assemelham aos encontrados em pacientes com VHC e negativos para o HIV (GONÇALES Jr., 1998), onde predominam as alterações mais relacionadas à ação de vírus hepatotrópicos, como hepatite crônica ativa e cirroses hepática (AREIAS & LOPES, 1992).

Quando se avaliam os resultados de biópsias hepáticas em pacientes com hepatite B e infectados pelo HIV, alguns trabalhos têm mostrado lesões menos agressivas, se comparadas àquelas encontradas em pacientes soronegativos para o HIV (GOLDIN *et al*, 1990). Isto demonstra o papel do sistema imune na infecção pelo VHB na gênese das lesões hepáticas.

Com relação ao VHC, os mecanismos de injúria hepatocelular ainda não estão muito bem esclarecidos. A ocorrência de doença mais severa associada à imunossupressão, encontrada em alguns estudos, sugerem um efeito citopático acentuado do VHC, mas é

provável que mecanismos imunopatogênicos também estejam envolvidos (ZYLBERBERG & POL, 1996).

Somente avaliações prospectivas, com seguimento clínico, laboratorial e histopatológico, permitirão um melhor conhecimento das especificidades e da evolução das hepatites virais nos indivíduos anti-HIV reagentes. Por enquanto, são muitas as suposições e ainda escasso o conhecimento sobre a história natural das hepatites virais nestes pacientes.

Nosso estudo tentou mostrar aspectos epidemiológicos, clínicos, laboratoriais e histopatológicos das hepatites, em pacientes infectados pelo HIV, no Serviço de Moléstias Infecciosas do HC-UNICAMP. Estes resultados poderão ajudar a delinear estratégias diagnósticas em pacientes anti-HIV positivos que apresentem sinais de hepatopatias.

Esperamos também, que este trabalho sirva de estímulo para estudos sobre a evolução das hepatites nos pacientes infectados pelo HIV, bem como estudos sobre a abordagem terapêutica nestes pacientes.

Os novos medicamentos contra o HIV, fazendo aumentar a sobrevida e melhorando a qualidade de vida dos pacientes com relação a este vírus, obrigam-nos a obter respostas no que concerne à melhor forma de abordagem e condução das doenças crônicas do fígado que agora se apresentarão, como consequência da co-infecção entre HIV e vírus hepatotrópicos.

6. CONCLUSÃO

1. Os pacientes infectados pelo HIV, sem sinais de AIDS, e com hepatites B ou C, apresentaram-se, na maioria das vezes, assintomáticos (apenas 1,3% dos pacientes no nosso estudo apresentaram-se ictéricos) e, em sua imensa maioria, não apresentaram sinais de hipertensão portal ou insuficiência hepática. Isto é semelhante ao que ocorre com pacientes soronegativos para o HIV;

2. A presença de hepatomegalia, em 57,8% dos pacientes anti-HIV reagentes, associou-se a elevações de ALT neste estudo. Estas elevações foram as alterações bioquímicas mais freqüentemente encontradas, estando presente em cerca de 40% dos pacientes anti-HIV reagentes avaliados;

3. A maioria (cerca de 94%) dos pacientes investigados apresentava exame sorológico positivo (IgG) para hepatite pelo vírus A, denotando alto percentual de infecção pelo VHA entre os mesmos;

4. Os principais agentes etiológicos encontrados, e que poderiam ser a causa de hepatites nos pacientes infectados pelo HIV, foram: o VHC em 53,8%; o uso de medicamento hepatotóxico em 33,2%; o etilismo em 13,8%; a hepatite pelo vírus B em 5,3%. Quando analisados os níveis de ALT, a positividade do VHC foi o fator que mostrou associação estatística. Por isso, nos pacientes infectados pelo HIV e com sinais bioquímicos de hepatopatia, concluímos deva ser este agente sempre investigado;

5. A análise das relações entre a presença de hepatites virais e as prováveis formas de contágio do HIV mostrou que, entre os pacientes que se contaminaram com sangue (especialmente entre UDIV), o principal agente causador de hepatite parece ser o VHC . Entre aqueles cuja transmissão do HIV se processou, provavelmente, pela via sexual, o VHB assumiu uma importância maior. Isso indicaria uma transmissão mais importante do VHC através do sangue nesta população e um maior risco de aquisição da hepatite pelo vírus B, nos pacientes que adquiriram o HIV pela via sexual.

6. Os principais diagnósticos histopatológicos, nas biópsias hepáticas de pacientes infectados pelo HIV, foram: HCA em 56,7%; hepatite reacional em 20%; hepatite colestática em 10%; hepatocarcinoma em 3,3%; tuberculose em 3,3%; HCP em 3,3% e fígado dentro dos padrões de normalidade em 3,3% dos pacientes. Como a maioria apresentava anti-VHC reagente, estes achados refletem, provavelmente, a ação deste vírus nestes pacientes.

7. SUMMARY

HIV infected subjects present a lot of infections and they are at risk for virus hepatitis, specially due to the similarities transmission. The aim of this study was to analyze clinical, laboratory and histologic abnormalities of hepatitis in HIV infected subjects.

We have studied 232 HIV seropositive subjects, most of them with no signs of AIDS. In 116 (50%) of them, the way of transmission was by sexual intercourse and in 74 (31,9%) subjects the transmission of HIV occured by blood , specially among intravenous drug users.

Only 66 (28,4%) subjects presented some gastrointestinal symptom and 03 (1,3%) presented jaundice during physical examination. The liver was palpable in 57,8% of the subjects and very rarely hepatic insufficiency or portal hypertension was observed..

The alkaline phosphatase , bilirubin and albumin levels were normal in more than 90% of the subjects. Hypergammaglobulinemia was found in 131 (66,2%) subjects. The AST levels were elevated in 49(21,2%) subjects. Statistically, a significant correlation was observed between the AST levels increase and the ingestion of potentially hepatotoxic drugs (p=0,05). The ALT levels were elevated in 39% of the subjects.

In our study, VHA IgG antibodies were detected in 155 (99,4%) subjects, 12 (5,3%) subjects were HBsAg positive, 100(44,2%) were anti-HBcAg positive and 119 (53,8%) subjects were anti-HCV positive.

Relationship was statistically significant between HIV blood transmission and the positivity for anti-HCV ($p<0,05$). Otherwise, there was a significant positive correlation between the positivity of anti-HBcAg and HIV sexual transmission ($p<0,05$). We could demonstrate statistically significant relationship between the presence of anti-HCV and the elevation of ALT ($p<0,05$).

The histologic findings in liver biopsies have shown a predominance of chronic active hepatitis in these subjects (56,7%).

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AREIAS, J.& LOPES, I - Influence of HIV infection in chronic hepatitis C in intravenous drug addicts. **Hepatology, 16:**195A - 602,1992.

BIGGAR, R.J.; GOEDERT, J.J.; HOOFNAGLE, J. - Accelerated loss of antibod hepatitis B surface antigen among immunodeficient homosexual men infected with HIV. **N.Engl.J.Med., 316**:630-631,1987 (letter).

BODSWORTH, N.; DONOVAN, B.; NIGHTINGALE, B.N. - The effect of concurrent human immunodeficiency virus infection on chronic hepatitis B: a study of 150 homosexual men. **J. Infect. Dis., 160**(4):577-582,1989.

BODSWORTH, N.J.; COOPER, D.A.; DONOVAN,B. - The influence of human immunodeficiency virus type 1 infection on the development of the hepatitis B virus carrier state. **J. Infect. Dis., 163**:1138-1140, 1991.

BONACINI, M. - Hepatobiliary complications in patients with human immunodeficiency virus infection. **Am. J. Med., 92**:404-411,1992.

BONACINI, M.; GOVINDARAJAN, S.; REDEKER, A.G. - Human immunodeficiency virus infection does not alter serum transaminases and hepatitis B virus (HBV) DNA in homosexual patients with chronic HBV infection. **Am. J. Gastroenterol., 86**(5):570-573,1991.

BRASIL. Ministério da Saúde. Coordenação Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis e AIDS. Boletim epidemiológico. Semana Epidemiológica 36 a 48, 1997.

BRION, J.P.; PELLOUX, H.; LE MARC'HADOUR, F.; STAHL, J.P.; VILDE, J.L.; MICOUD, M. - Acute toxoplasmic hepatitis in a patient with AIDS. **Clin. Infect. Dis.,15:**183-184,1992.

CAPPELL, M.S. - Hepatobiliary manifestations of the acquired immune deficiency syndrome. **Am. J. Gastroenterol., 86:**1-15,1991.

CHAMOT, E.; HIRSCHEL, B.; WINTSCH, J.; ROBERT, C.F.; GABRIEL, V.; DEGLON, J.J.; YERLY, S.; PERRIN, L.- Loss of antibodies against hepatitis C virus in HIV-seropositive intravenous drug users. **AIDS, 4**(12):1275-1277,1990.

CHERUBIN, C.E.; ROSENTHAL, W.S.; STENGER, R.E.; PRINCE, A.M.; BADEN, M.; STRAUSS, R.; MCGINN, T.G. - Chronic liver disease in asymptomatic narcotic addicts. **Ann. Intern. Med., 76**:391-395,1972.

CHOO, Q. L.; KOU, G.; WEINER, A.J.; OVERBY, L.R.; BRADLEY, D.W.; HOUGHTON,M. - Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. **Science, 244**: 359-362, 1989.

COREY, L. & HOLMES, K.K. - Sexual transmission of hepatitis A in homosexual men. **N.Engl.J.Med., 302**:435-438,1980.

DORRUCCI, M.; PEZZOTTI, P.; PHILLIPS, A.N.; LEPRI, A.C.; REZZA, G. - Coinfection of hepatitis C virus with human immunodeficiency virus and progression to AIDS. **J. Infect. Dis., 172**:1503-1508,1995.

DWORKIN,B.M.;STAHL,R.E.;GIARDINA,M.A.;WORMSER,G.P.;WEISS,L.;JANKOSKI ,R.;ROSENTHAL,W.S. - The liver in acquired immune deficiency syndrome: emphasis on patients with intravenous drug abuse. **Am. J. Gastroenterol.,82(3)**:231-236,1987.

ESKILD, A.; MAGNUS, P.; PETERSEN, G.; SOHLBERG, C.; JENSEN, F.; KITTELSEN, P.; SKAUG, K. - Hepatitis B antibodies in HIV-infected homosexual men are associated with more rapid progression to AIDS. **AIDS, 6**(6):571-574,1992.

EYSTER, M.E.; ALTER, H.J.; ALEDORT, L.M.; QUAN, S.; HATZAKIS, A.; GOEDERT, J.J. - Heterosexual co-transmission of hepatitis C virus (HCV) and human immunodeficiency virus (HIV). **Ann. Intern. Med., 115**:764-768, 1991.

EYSTER, M.E.; FRIED, M.W.; Di BISCEGLIE, A.M.; GOEDERT, J. - Increasing hepatitis C virus RNA levels in hemophiliacs: relationship to human immunodeficiency virus infection and liver disease. **Blood, 84**:1020-1023, 1994.

GLASGOW, B.J.; ANDERS, K.; LAYFIELD, L.J.; STEINSAPIR, K.D.; GITNICK, G.L.; LEWIN, K.J. - Clinical and pathologic findings of the liver in the acquired immune deficiency syndrome (AIDS). **Am. J. Clin. Pathol., 83**:582-588, 1985.

GOLDIN, R.D.; FISH, D.E.; HAY, A.; WATERS, J.A.; MCGARVEY, M.J.; MAIN, J.; THOMAS, H.C. - Histological and immunohistochemical study of hepatitis B virus in human immunodeficiency virus infection. **J. Clin. Pathol., 43:**203-205,1990.

GONÇALES Jr., F.L. - **Avaliação clínico-epidemiológica prospectiva de candidatos a doadores de sangue anti-HCV reagentes**. Campinas, 1998. Título de Professor Livre - docente.UNICAMP.

GONÇALES JR., F.L.; AOKI, F,H.; PAVAN, M.H.P.; MONTEIRO, D.T.; ABREU, W.B.; SOUZA, C.A.; SANTOS, R.J.M.; GONÇALES, N.S.L. - Prevalence of hepatitis C virus antibodies in patients HIV-1 positive according of sexual behavior and drug addiction. VIII Internacional Conference on AIDS - III STD World Congress. Amsterdam July, 1992.

GONÇALES Jr., F.L..; BOCCATO, R.S.B.S.; PEDRO, R.J.; PAPAIORDANOU, P.M.O.; SOUZA, C.A.; GONÇALES, N.S.L.; PELLEGRINO Jr., J. - Prevalências do HBsAg, do anti-HBc e do anti-HCV na população de candidatos a doadores de sangue do Hemocentro-Campinas. **Rev. Inst. Med.Trop. São Paulo, 35**:45-51,1993.

GUARDA, L.A.; LUNA, M.A.; SMITH JR., J.L.;MANSELL, P.W.A.; GYORKEY, F.; ROCA, A.N. - Acquired immune deficiency syndrome: postmortem findings. **Am. J. Clin. Pathol., 81**(5):549-557,1984.

GRETCH, D.R. - Diagnostic tests for hepatitis C. **Hepatology, 26** (Suppl) 43S, 1997.

GRUMBACH, K.; COLEMAN, B.G.; GAL,A.A.;ARGER, P.H.; MINTZ, M.C.; ARENSON, R.L.; AQUINO, L. - Hepatic and biliary tract abnormalities in patients with AIDS. **J.Ultrasound. Med., 8:**247-254, 1989.

HADLER, S.C.; JUDSON, F.N.; O'MALLEY, P.M.; ALTMAN, N.L.; PENLEY, K.; BUCHBINDER, S.; SCHABLE, C.A.; COLEMAN, P.J.; OSTROW, D.N.; FRANCIS, D.P. - Outcome of hepatitis B virus infection in homosexual men and its relation to prior human immunodeficiency virus infection. **J. Infect. Dis., 163**:454-459, 1991.

HASAN, F.A.; JEFFERS,L.J.; WELSH, S.W.; REDDY, K.R.; SCHIFF, E.R.- Hepatic involvement as the primary manifestation of Kaposi's sarcoma in the acquired immune deficiency syndrome. **Am. J. Gastroenterol., 84**(11):1449-1451,1989.

HOMANN, C.; KROGSGAARD, K.; PEDERSEN, C.; ANDERSSON, P.; NIELSEN, J.O. High incidence of hepatitis B infection and evolution of chronic hepatitis B infection in patients with advanced HIV infection. **J. Acquir.Immune Defic. Syndr., 4**:416-420,1991.

HOOFNAGLE, J.H. - Hepatitis C: the clinical spectrum of disease. **Hepatology, 26** (suppl 1):155-205,1997.

HORVATH, J. & RAFFANTI, S.P. - Clinical aspects of the interactions between human immunodeficiency virus and the hepatotropic viruses. **Clin. Infect. Dis., 18:**339-347,1994.

HOUSSET, C.; POL, S.; CARNOT, F.; DUBOIS, F.; NALPAS, B.; HOUSSET, B.; BERTHELOT, P.; BRECHOT, C. - Interactions between human immunodeficiency virus-1, hepatitis delta virus and hepatitis B virus infections in 260 chronic carriers of hepatitis B virus. **Hepatology, 15**:578-583,1992.

HSU, H.H.;FEINSTONE, S.M.; HOOFNAGLE, J.H. - Acute viral hepatitis. Mandell, Douglas and Bennett's. Principle and practice of infectious diseases. 4a. Edição. New York. Churchill Livingstone. 1995, 1136-1151. Vol.I.

KAHN, S.A.; SALTZMAN, B.R.; KLEIN, R.S.; MAHADEVIA, P.S.; FRIEDLAND, G.H.; BRAANDT, L.J. - Hepatic disorders in the acquired immunedeficiency syndrome: a clinical and pathological study. **Am. J. Gastroenterol., 81**(12):1145-1148,1986.

KAKAMU,S.; YATA,K.; KASHIO,T. - Immunoregulatory T-cell function in acute and chronic liver disease. **Gastroenterology, 79**:613-619,1980.

KAVIN, H.; JONAS, R.B.; CHOWDHURY, L.; KABINS, S. - Acalculous cholecystitis and cytomegalovirus infection in the acquired immunodeficiency syndrome. **Ann. Intern. Med., 104**:53-54,1986.

KOBLIN, B.A.; TAYLOR, P.E.; RUBINSTEIN, P.; STEVENS, C.E. - Effect of duration of hepatitis B virus infection on the association between human immunodeficiency virus type-1 and hepatitis B viral replication. **Hepatology, 15**:590-592,1992.

KREEK, M.J.; DES JARLAIS, D.C.; TREPO, C.L.; NOVIK, D.M.; ABDUL-QUADER, A.; RAGHUNATH, J. - Contrasting prevalence of delta hepatitis markers in parenteral drug abusers with and without AIDS. - **J. Infect.Dis.,162**:538-541,1990.

KROGSGAARD, K.; LINDHARDT, B.O.; NIELSEN, J.O.; ANDERSSON, P.; KRYGER, P.; ALDERSHVILE, J.; GERSTOFT, J.; PEDERSEN, C. - The influence of HTLV-III infection on the natural history of hepatitis B virus infection in male homosexual HBsAg carriers. **Hepatology, 7**(1):37-41,1987.

LAFON, M.E. & KIRN, A. - Human immunodeficiency virus infection of the liver. **Semin. Liver Dis., 12**(no.2):197-204,1992.

LEBOVICS, E.; DWORKIN, B.M.; HEIER, S.K.; ROSENTHAL, W.S. - The hepatobiliary manifestations of human immunodeficiency virus infection. **Am. J. Gastroenterol., 83**:1-7, 1988.

LEBOVICS, E.; THUNG, S.N.; SCHAFFNER, F.; RADENSKY, P.W. - The liver in the acquired immunodeficiency syndrome: a clinical and histologic study. **Hepatology, 5**(2):293-298,1985.

LEVINE, O.S.; VLAHOV, D.; NELSON, K.E. - Epidemiology of hepatitis B virus infections among injecting drug users: seroprevalence, risk factors, and viral interactions. - **Epidemiol. Rev.,16**:418-436,1994.

LEWIS, J.H.; WINSTON, B.J.; GARONE, M.A.; FARHOOD, A. - The liver in AIDS: a clinico-pathologic correlation [abstract] .**Gastroenterology, 88**:1675-1985.

LICHTENSTEIN, D.R.; MAKADON, H.J.; CHOPRA, S. - Fulminant hepatitis B and delta virus coinfection in AIDS. **Am. J. Gastroenterol., 87**:1643-1647,1992.

LISSEN, E.; SANCHEZ-QUIJANO, A.; LEAL, M.; PINEDA, J. A.; REY, C.; TORRONTERAS, R.; PEREZ-ROMERO, M.; ABAD, M.A.; ALTER, H.J. - Sexual transmission of HCV and posible role of coexistent HIV infection in the index cases. **J. Hepatol., 13** (Suppl.2): S44, 1991.

MARTIN, P.; DI BISCEGLIE, A.M.; KASSIANIDES, C.; LISKER-MELMAN, M.; HOOFNAGLE, J.H. - Rapidly progressive Non-A, Non-B hepatitis in patients with human immunodeficiency virus infection. **Gastroenterology, 97:**1559-1561, 1989.

McHUTCHINSON, J.G.; POLITO, A.; PERSON, J.L.; GOVINDARAJAN, S.; VALINLUCK, B.; DINELLO, R.; QUAN, S.; REDEKER, A.G. - Assessment of hepatitis C antibody tests in homosexual men with hyperglobulinemia. **J. Infect. Dis., 164**:217-218,1991.

McNAIR, A.N.B.; JANICE, M.R.C.P.; THOMAS, H.C. - Interactions of the Human Immunodeficiency Virus and the Hepatotropic Viruses. **Semin. Liver. Dis., 12**(no.2):188-196,1992.

MELBYE, M.; BIGGAR, R.J.; WANTZIN, P.; KROGSGAARD, K.; EBBESEN, P.; BECKER, N.G. - Sexual transmission of hepatitis C virus: cohort study (1981-9) among European homosexual men. **B. M. J., 301**:210-212,1990.

MMWR, **35:** 334-339, 1986.

MOESTRUP, T.; HANSSON, B.G.; WIDELL, A.; NORDENFELT, E.; HAGERSTRAND, I. - Long term follow up of chronic hepatitis B virus infection in intravenous drug abusers and homosexual men. **B. M. J., 292**:854-857,1986.

MONNO, L.; ANGARANO, G.; SANTANTONIO, T.; MILELLA,M.; CARBONARA, S.; FIORE, J.R.; FICO, C.; ASTORE, G. - Lack of HBV and HDV replicative activity in HBsAg-positive intravenous drug addicts with immune deficiency due to HIV. **J. Med. Virol., 34:**199-205,1991.

NOVICK, D.M.; FARCI, P.; CROXSON, T.S.; TAYLOR, M.B.; SCHNEEBAUM, C.W.; LAI, M.E.; BACH, N.; SENIE, R.T.; \\\\GELB, A.M.; KREEK, M.J. - Hepatitis D virus and human immunodeficiency virus antibodies in parenteral drug abusers who are hepatitis B surface antigen positive. **J. Infect. Dis., 158:**795-803,1988.

OUATTARA, S.A.; MEITE, M.; ARON, Y.; AKRAN, V.; GODY, M.; MANLAN, L.K.; DE-THE, G. - Increase of the prevalence of hepatitis B virus surface antigen related to immunodeficiency inherent in acquired immune deficiency syndrome (AIDS). **J. Acquir. Immune. Defic. Syndr., 3**:282-286,1990.

PANNUTI, C.S.; MENDONÇA, J.S.; CARVALHO, M.J.M.; OSELKA, G.W.; AMATO NETO, V. - Hepatitis A antibodies in two socioeconomically distinct populations of São Paulo, Brazil. **Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo., 27**:162-164, 1985.

PERRILLO, R.P.; REGENSTEIN,F.G.; ROODMAN, S.T. - Chronic hepatitis B in asyntomatic homosexual men with antibody to the human immunodeficiency virus. **Ann.Intern.Med.,105**:382-383,1986.

POBLETE, R.B.; RODRIGUEZ, K.; FOUST, R.T.; REDDY, K.R.; SALDANA, M.J. - Pneumocystis carinii hepatitis in the acquired immunodeficiency syndrome. **Ann. Intern. Med., 110**(9):737-738,1989.

QUAN, C.M.;KRAJDEN, M.; GRIGORIEW, G.A.; SALIT, I.E. - Hepatitis C virus infection in patients infected with the human immunodeficiency virus. **Clin. Infect. Dis., 17:**117-119,1993.

RECTOR JR., W.G.; GOVINDARAJAN, S.; HORSBURGH JR., C.R.; PENLEY, K.A.; COHN, D.L.; JUDSON, F.N. - Hepatic inflammation hepatitis B replication, and cellular immune function in homosexual males with chronic hepatitis B and antibody to human immunodeficiency virus. **Am. J. Gastroenterol.,83**(3):262-266,1988.

REICHERT, C.M.; O'LEARY, T.J.; LEVENS, D.L.; SIMRELL, C.R.; MACHER, A.M. - Autopsy pathology in the acquired immunedeficiency syndrome. **Am. J. Pathol.,112**(3):357-382,1983.

RIZZETTO, M.; CANESE, M. G.; ARICÓ, S.;CRIVELLI, O.; TREPO, C.; BONINO, F.; VERME, G. - Immunofluorescence detection of new antigen-antibody sistem (delta/antidelta) associated to hepatitis B virus in liver and in serum of HBsAg carriers. **Gut, 18**: 997-1003, 1977.

RUSTGI, V.K.; HOOFNAGLE, J.H.; GERIN, J.L.; GELMANN, E.P.; REICHERT, C.M.; COOPER,, J.N.; MACHER, A.M. - Hepatitis B virus infection in the acquired immunodeficiency syndrome. **Ann.Intern.Med.,101**:795-797,1984.

SCHARSCHMIDT, B.F.; HELD, M.J.; HOLLANDER, H.H.; READ, A.E.; LAVINE, J.E.; VEEREMAN, G.; MCGUIRE, R.F.; THALER, M.M. Hepatitis B in patients with HIV infection: relationship to AIDS and patient survival. **Ann. Intern. Med., 117**:837-838, 1992.

SCHEUTZ, F.; SKINHOJ, P.; MARK, I. - Viral hepatitis among parenteral drug addicts attending a Danish addiction clinic. **Scand. J. Infect. Dis., 15**:139-143,1983.

Secretaria de Estado da Saúde - S.P. - Boletim Epidemiológico - Programa DST/AIDS, 1995.

SHERMAN, K.E.; FREEMAN, S.; HARRISON, S.; ANDRON, L. - Prevalence of antibody to hepatitis C virus in patients infected with the human immunodeficiency virus. **J. Infect. Dis.,163**:414-415,1991.

SOLOMON, R.E.; KASLOW, R.A.; PHAIR, J.P.; LYTER, D.; VISSCHER, B.; LYMAN, D.; VANRADEN, M.T.; GERIN, J. - Human immunodeficiency virus and hepatitis delta virus in homosexual men. **Ann. Intern. Med., 108**:51-54,1988.

SOLOMON, R.E.; VANRADEN, M.; KASLOW, R.A.; LYTER, D.; VISSCHER, B.; FARZADEGAN, H.; PHAIR, J. - Association of hepatitis B surface antigen and core antibody with acquisition and manifestations of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection. **Am. J. Public. Health., 80**:1475-1478,1990.

THOMAS, D.L.; CANNON, R.O.; SHAPIRO, C.N.; HOOK III,E.W.; ALTER, M.J.; QUINN, T.C. - Hepatitis C, hepatitis B, and human immunodeficiency virus infection among non-intravenous drug-using patients attending clinics for sexually transmitted diseases. **J. Infect. Dis., 169**:990-995, 1994.

TOR, J.; LLIBRE, J.M.; CARBONELL, M.; MUGA,R.; RIBERA, A.; SORIANO, V.; CLOTET, B.; SABRIÁ, M.; FOZ, M. - Sexual transmission of hepatitis C and its relation with hepatitis B virus and HIV. **B. M. J., 301:**1130-1133, 1990.

TRENT-MILLS, C.T.; LEE, E.; PERRILLO, R. - Relationship between histology, aminotransferase levels, and viral replication in chronic hepatitis B. **Gastroenterology, 99:**519-524,1990.

TWU, S.J.; DETELS, R.; NELSON, K.; VISSCHER, B.R.; KASLOW, R.; PALENICEK, J.; PHAIR, J. - Relationship of hepatitis B virus infection to human immunodeficiency virus type 1 infection. **J. Infect. Dis., 167:**299-304,1993.

WRIGHT, T.L.; HOLLANDER, H.; PU, X.; HELD, M.J.; LIPSON, P.; QUAN, S.; POLITO, A.; THALER, M.M.; BACCHETTI, P.; SCHARSCHM, B.F. - Hepatitis C in HIV-infected patients with and without a prevalence and relationship to patientsurvival. **Hepatology, 20**:1152-1155, 1994.

WIELAND, K.K.& CIRANOWICZ, M. - Physician's drug hand book. 6a. edição. Springhouse, Pennsylvania, 1995.

ZYLBERBERG, H.& POL, S. - Reciprocal interactions between human immunodeficiency virus and hepatitis C virus infection. **Clin. Infect. Dis., 23**:1117-1125,1996.

9. ANEXOS

Identificação

Nome_____ HC__/__/__-__ Sexo____

Cor___ DN__/__/__ Idade_____ Estado Civil_____ GR_____

Classificação___

Endereço_____

Ano Diagnóstico_____

Sintomas ( ) : Náuseas ( ) Vômito ( ) Icterícia ( ) Diarréia ( ) Ins.Hep. ( )

Hábitos: Etilismo ( ) Drogas ( ) Inalatória ( ) EV ( ) Grupo ( )

Qual (droga) _____ Medicamentos ( ) Cite _____

Antecedentes: Hepatite ( ) Transf 1 ( ) Transf 2 ( ) Cirurgia 1 ( ) Cirurgia 2 ( )

Acupuntura 1 ( ) Tatuagem 1 ( ) Tatuagem 2 ( ) Injeção 1 ( ) Injeção 2 ( )

Exame Físico:

Icterícia ( ) Adenomegalia ( ) Hip. Portal ( )

Fígado : Não palpável ( ) 0-3 cm ( ) > 3 cm ( )

Baço : Não palpável ( ) 0-3 cm ( ) > 3 cm ( )

Exames:

Data	F.alc.	AST	ALT	Album	Gama	AP	BD	BI	BT

Sorologias:

HBsAg ( ) aHBs ( ) aHBc ( ) aVHC ( ) VDRL _____ CMV ( ) VHAIgM ( )

VHAIgG( ) Toxo IgM _____ Toxo IgG _____

Ultra-sonografia _____

Biópsia hepática _____

Imunohistoquímica _____

Medicamentos que podem elevar os níveis de ALT (WIELAND & CIRANOWICZ, 1995) e que estavam sendo utilizados pelos pacientes anti-HIV reagentes na época da coleta de exames bioquímicos.

ACETAMINOFEM
ACiCLOVIR
ÁCIDO ACETIL SALICÍLICO
ÁCIDO FOLÍNICO
AMINOFILINA
BIPERIDENO
BROMETO DE N-BUTILESCOPOLAMINA
CARBAMAZEPINA
CARBONATO DE LÍTIO
CEFALEXINA
CETOCONAZOL
CIMETIDINA
CIPROFLOXACINO
CLONAZEPAM
CLORIDRATO DE AMILORIDA E HIDROCLOROTIAZIDA
CLORIDRATO DE FLAVOXATO
CLORIDRATO DE LINCOMICINA
CLORIDRATO DE LOPERAMIDA
CLORIDRATO DE TIZANIDINA
CLORPROPAMIDA
CLORTALIDONA
DAPSONA
DEXAMETASONA
DIAZEPAM

DICLOFENACO

DIDANOSINA

DIGOXINA

DIPIRONA E CLORIDRATO DE DIFENIDRAMINA

DIPROPIONATO DE BECLOMETASONA

DISSULFIRAM

FENITOÍNA

FENITOÍNA

FLURAZEPAM

HALOPERIDOL

HIDROCLOROTIAZIDA

HIDRÓXIDO DE ALUMÍNIO E HIDRÓXIDO DE MAGNÉSIO

INSULINA

ISONIAZIDA

LEVOMEPROMAZINA

LEVONORGESTREL E ETINILESTRADIOL

LEVONORGESTREL E PROGESTERONA

LEVONORGESTREL E VALERATO DE ESTRADIOL

LORAZAPAM

MALEATO DE DEXTROCLOROFENIRAMINA

MALEATO DE ENALAPRIL

METILDOPA

NAPROXENO

NAPSILATO DE PROPOXIFENO

NIFEDIPINA

NYSTATINA

PAMOATO DE IMIPRAMINA

PARACETAMOL , CLORIDRATO DE FENILPROPANOLAMINA E MALEATO DE CLORFENIRAMINA

PARACETAMOL E FOSFATO DE CODEÍNA

PENTAMIDINA

PIRAZINAMIDA

PIRIDOXINA

PIRIMETAMINA

PROPERICIAZINA

RANITIDINA

RIFAMPICINA

SULFADIAZINE

SULFAMETOXAZOL E TRIMETOPRIMA

SULFATO DE TERBUTALINA

TETRACICLINA

ZIDOVUDINA

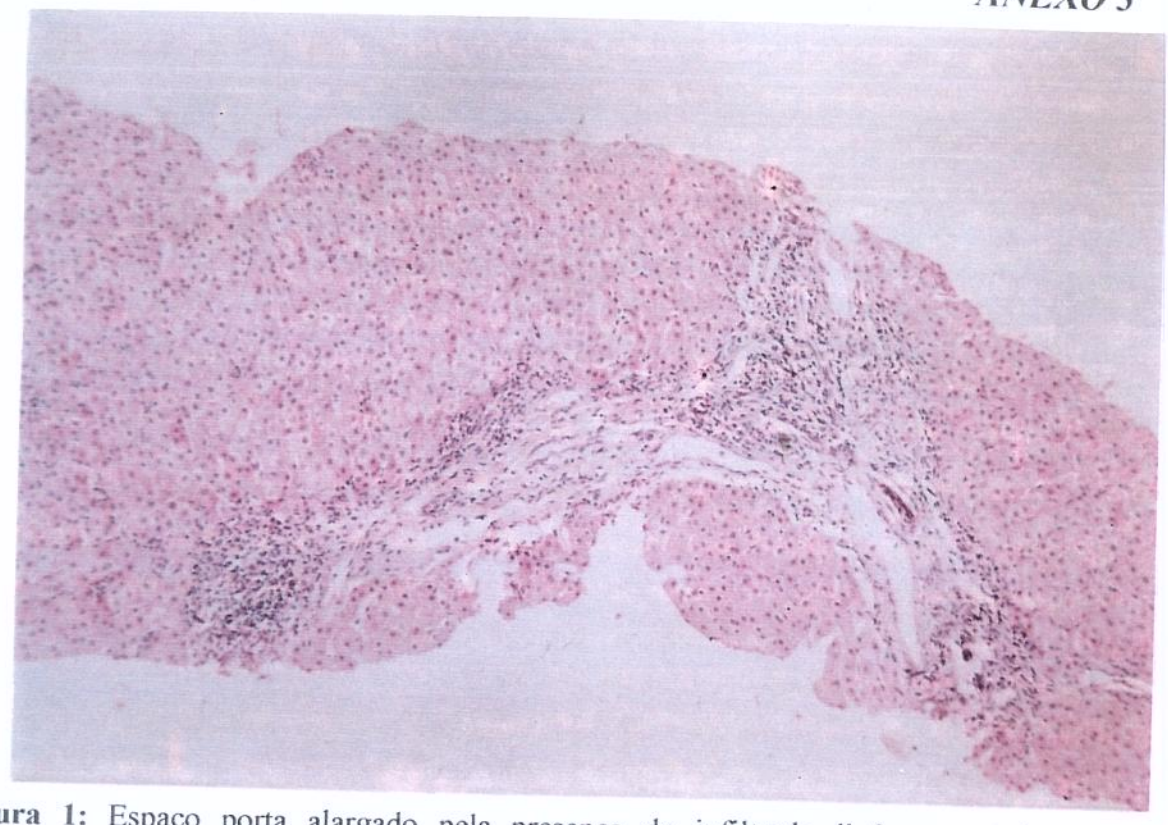

Figura 1: Espaço porta alargado pela presença de infiltrado linfomononuclear, com destruição da placa limitante, caracterizando um quadro de hepatite crônica ativa. Coloração de hematoxilina-eosina (x 100).

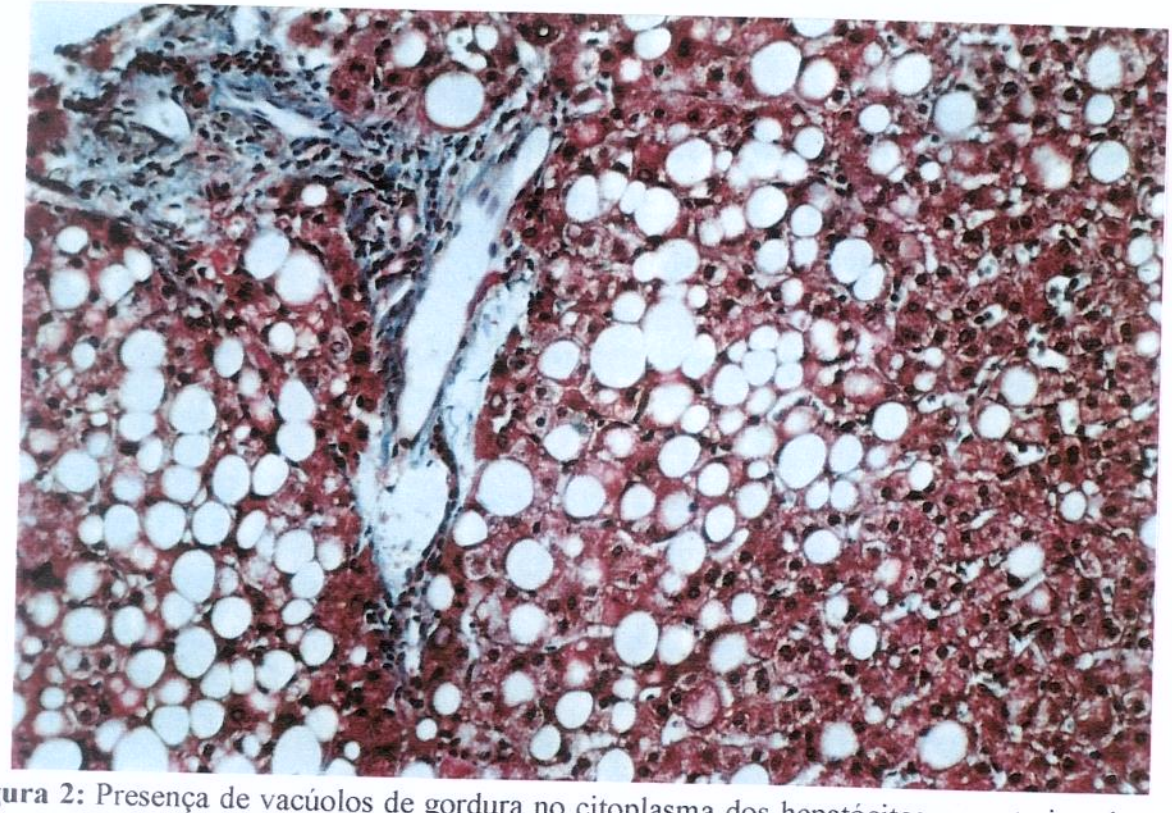

Figura 2: Presença de vacúolos de gordura no citoplasma dos hepatócitos, caracterizando a esteatose, achado freqüente na infecção pelo VHC. Coloração de Masson (x 200).

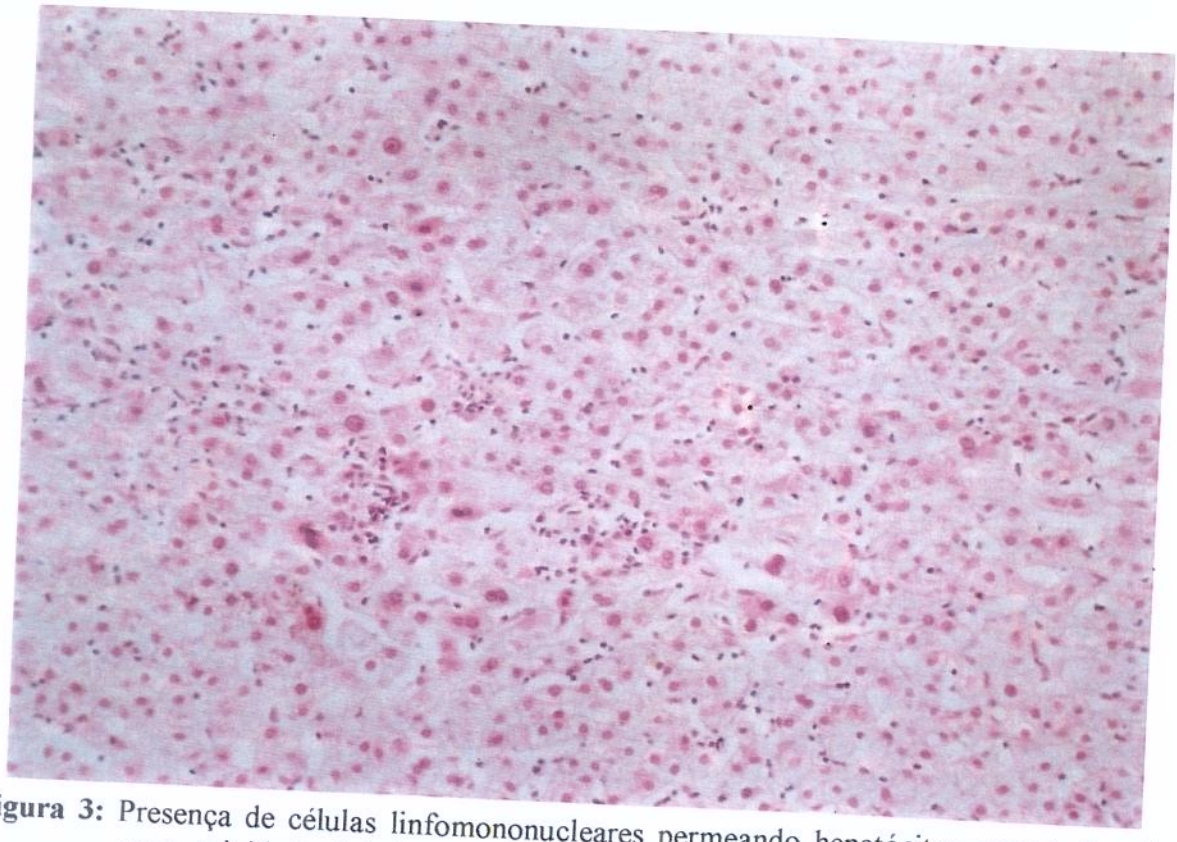

Figura 3: Presença de células linfomononucleares permeando hepatócitos, caracterizando uma atividade lobular, freqüentemente encontrada na infecção pelo VHC. Coloração de hematoxilina-eosina (x 200).

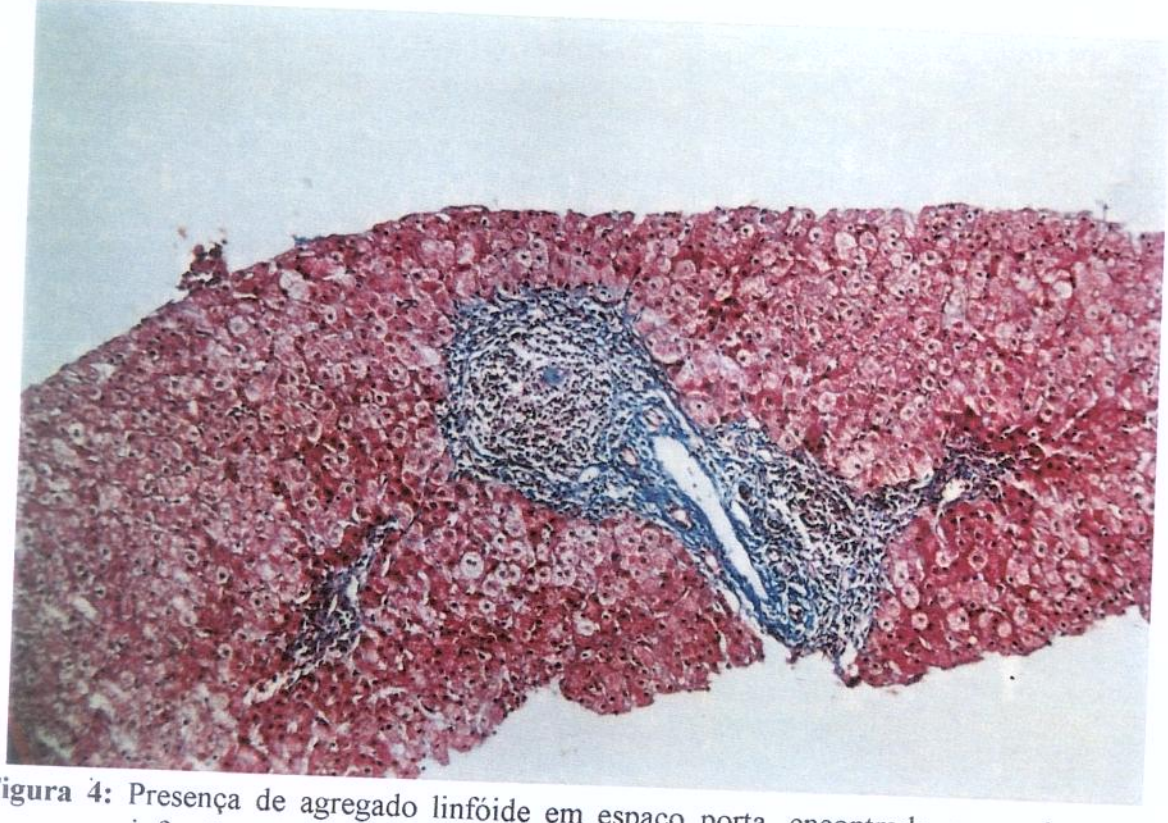

Figura 4: Presença de agregado linfóide em espaço porta, encontrado em paciente com infecção pelo VHC. Coloração de Masson (x 100).

Nome	HBsAg	VHC	qALT	A.P.	G.R.	Perls	Ziehl-N.	Grocott	Etil.	Med.	Droga	I.H.	idade	sexo
A.S.F.	N	R	>1	REAC	C.S.	(-)			(-)	(+)	(-)		41	F
A.R.	N	R	>1	COLEST	D	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		18	M
C.E.M.	R	R	<=1	REAC	D	(+)	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	+	35	M
C.C.O.	N	R	>1	REAC	D		(-)	(-)	(+)	(-)	(-)		33	M
D.C.F.	N	R	>1	HCA	HP	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	(+)		24	M
E.C.	R	R	>1	HCA	HP/D	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)	(+)	+	25	M
E.S.	N	R	<=1	NL	B/Tc	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)		30	M
E.T.	N	R	>1	HCA	Creal	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		31	F
F.R.B.	N	R	>1	HCA	D	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		20	M
G.M.D.	N	R	>1	HCA	HP	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		31	M
G.S.S.	R	R	>1	CHC	D		(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	-	25	M
G.B.C.	N	N	>1	COLEST	H	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)		25	M
G.E.F.	R	R	<=1	HCA	D	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	+	33	M
J.R.S.S.N	N	R	>1	HCA	HP/D	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		40	M
J.R.F.	N		<=1	REAC.	H		(-)	(-)	(-)	(+)	(-)		28	M
J.O.	N	R	>1	HCA	B	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)		47	M
J.C.B.	N	N	>1	HCP	B	(+)	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)		35	M
M.L.S.N	N	R	>1	HCA	B/D	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)		29	M
M.S.	N	R	>1	HCA	D	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)		24	M
M.A.P.	N	R	>1	REAC	D/CR	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)		29	M
M.A.O.D	R	R	<=1	HCA	HP/D	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)		33	F
N.A.S	R	N	>1	COLEST	HP	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	-	28	M
N.M.F.	N	R	>1	HCA	HP/D	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		25	M
O.P.R.	N	R	>1	HCA	D	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)	(-)		29	M
P.C.J.F.	N	R	<=1	HCA	D	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		28	M
R.Z.	N	R	>1	TBC	D		(+)	(-)	(-)	(+)	(+)		23	M
S.S.L.	N	N	<=1	REAC.	D		(-)	(-)	(-)	(+)	(+)		21	M
S.M.F.A.	N	R	>1	HCA	D		(-)	(-)	(-)	(+)	(-)		43	M
S.A.C.S.	N	R	>1	HCA	D	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)		35	F
W.H.O.	N	R	>1	HCA	B/D	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)		32	M