

**FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENFERMAGEM  
MESTRADO EM ENFERMAGEM  
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: ENFERMAGEM E SAÚDE**

**JUCÉLI MÁRCIA HENDGES SPARVOLI**

**PREVALÊNCIA E FATORES ASSOCIADOS AO ANTICORPO CONTRA  
O VÍRUS DA HEPATITE “C” EM PACIENTES COM DIABETES  
MELLITUS TIPO 2 ATENDIDOS NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DR.  
MIGUEL RIET CORRÊA JR. – RIO GRANDE, RS**

**Rio Grande, dezembro de 2004**

**FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENFERMAGEM  
MESTRADO EM ENFERMAGEM  
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: ENFERMAGEM E SAÚDE**

**PREVALÊNCIA E FATORES ASSOCIADOS AO ANTICORPO CONTRA  
O VÍRUS DA HEPATITE “C” EM PACIENTES COM DIABETES  
MELLITUS TIPO 2 ATENDIDOS NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DR.  
MIGUEL RIET CORRÊA JR. – RIO GRANDE, RS**

**JUCÉLI MÁRCIA HENDGES SPARVOLI**

**Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Enfermagem da Fundação Universidade Federal do Rio Grande, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Enfermagem – Área de Concentração: Enfermagem e Saúde.**

**ORIENTADORA: Dra. Ana Luiza Muccillo Baisch  
CO-ORIENTADOR: Dr. Raúl Mendoza Sassi**

**Rio Grande, dezembro de 2004**

Rio Grande, 14 de dezembro de 2004.

JUCÉLI MÁRCIA HENDGES SPARVOLI

PREVALÊNCIA E FATORES ASSOCIADOS AO ANTICORPO CONTRA O  
VÍRUS DA HEPATITE “C” EM PACIENTES COM DIABETES MELLITUS  
TIPO 2 ATENDIDOS NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DR. MIGUEL RIET  
CORREA JR. – RIO GRANDE, RS

Esta dissertação foi submetida ao processo de avaliação pela Banca Examinadora para a obtenção do Título de:

Mestre em Enfermagem

E aprovada na sua versão final em 14/12/2004, atendendo às normas da legislação vigente da Fundação Universidade Federal do Rio Grande, Programa de Pós-Graduação em Enfermagem, Área de Concentração: Enfermagem e Saúde.

---

Profª. Dra. Marta Regina Cezar-Vaz – Coordenadora do Programa

BANCA EXAMINADORA:

---

Profª. Dra. Ana Luiza Muccillo Baisch – Presidente (FURG)

---

Profª. Dra. Themis Reverbel da Silveira (UFRGS)

---

Profª. Dra. Hedi Crecência Heckler de Siqueira (FURG)

---

Prof. Dr. Ivaldir Sabino Dalbosco (FURG)

Dedico esta Dissertação de Mestrado ao amado esposo Antonio e ao meu filho Luiz Antonio, que são a razão dos meus dias.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a **Deus**, nosso regente maior, por ter me permitido a realização deste trabalho e pelo presente de ter me dado um filho maravilhoso, Luiz Antonio, que nasceu durante este mestrado.

Aos meus Pais, **Castillo** e **Lourdes**, pelo exemplo de caráter, amor, coragem e determinação para enfrentar todos os obstáculos da vida.

Aos meus irmãos, **Jarbas** e **Geruza**, pelo carinho, amizade e apoio.

Ao meu esposo, **Antonio**, meu mestre na vida e na arte da Medicina, companheiro de todos os dias, de todas as horas e de todos os momentos. Obrigada pelo teu amor, compreensão e incentivo. Sem o teu estímulo esta caminhada teria sido muito mais difícil.

À minha orientadora, **Profa. Dra Ana Luíza Muccillo-Baisch**, pela disponibilidade, pela dedicação e auxílio, sempre me orientando a encontrar o melhor caminho nos momentos cruciais.

Ao meu co-orientador, **Prof. Dr. Raúl Mendoza Sassi**, pela paciência em conduzir esta aprendiz, sempre pronto a discutir as dúvidas e a corrigir meus erros.

À **Profa. Dra. Maria Cristina Flores Soares** e ao **Prof. Dr. Tabajara Lucas de Almeida**, pelo auxílio na análise estatística dos dados.

Aos **professores e ao Programa de Pós-Graduação em Enfermagem**, por terem me acolhido e em todos os momentos me incentivado a prosseguir com o exemplo de amor à pesquisa.

Aos **colegas** do curso de Pós-Graduação, pelo companheirismo e amizade.

À **Fundação Universidade Federal do Rio Grande** pela oportunidade de ter realizado este trabalho, nesta instituição que é o berço da minha formação profissional.

À **CAPES**, pela concessão de bolsa de estudos que muito me auxiliou na realização desta obra.

Ao **Centro Integrado de Diabetes do Hospital Universitário**, onde realizei a coleta dos dados. Gostaria que este agradecimento se estendesse a toda a equipe, às secretárias, residentes e a todos os estagiários.

Ao **Prof. Dr. Ivaldir Sabino Dalbosco**, chefe do Centro Integrado de Diabetes, sem o qual este estudo não se teria tornado realidade. Seu exemplo é motivação constante. Muito obrigada.

À doutoranda **Daniela de Oliveira C. Camacho**, que muito colaborou para a conclusão deste trabalho.

Ao técnico de hemoterapia **William P. R. Ayres**, pela disponibilidade e precisão das informações fornecidas.

A **cada paciente** envolvido neste estudo. Minha gratidão.

“A face escura da doença veio à luz [...] O que era fundamentalmente invisível subitamente se oferece ao brilho do olhar”.

MICHEL FOUCAULT

## RESUMO

Prevalência e fatores associados ao anticorpo contra o vírus da hepatite “C” em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 atendidos no Hospital Universitário Dr. Miguel Riet Corrêa Jr. – Rio Grande, RS

A hepatite C e o diabetes mellitus tipo 2 apresentam substancial morbidade, complicações devastadoras e mortalidade significativa. A prevalência do diabetes mellitus tipo 2 está aumentando exponencialmente, adquirindo características epidêmicas. A prevalência global da hepatite C crônica é estimada em 3%. No Brasil, a prevalência da infecção varia de 0,9 a 2,8%. O vírus da hepatite C pode ser transmitido parenteralmente e, raramente, por relação sexual. O anti-VHC é o marcador utilizado para seu rastreamento. Esta infecção causa primariamente doença hepática. A epidemia da hepatite C ampliou sua dimensão quando foram constatadas diversas manifestações extra-hepáticas. Recentemente, a possibilidade da associação da hepatite C com o diabetes mellitus tipo 2 tem despertado muito interesse. Contudo, a existência desta associação ainda desperta polêmica. Disso surgiu a necessidade de estudos experimentais, epidemiológicos e clínicos. Realizamos um estudo prospectivo observacional em 454 pacientes com diabetes mellitus tipo 2, atendidos no Centro Integrado de Diabetes do Hospital Universitário Dr. Miguel Riet Corrêa Jr., em Rio Grande, RS. Nesta amostra avaliamos a prevalência do anti-VHC, assim como numa subamostra que preenchia os principais critérios para doação de sangue, denominada “diabéticos-doadores”. Foram submetidos a questionário-padrão sobre dados demográficos, epidemiológicos e clínicos com relação à hepatite C e diabetes mellitus tipo 2. Comparamos dados epidemiológicos, clínicos e da terapêutica entre pacientes diabéticos tipo 2 anti-VHC positivo e negativo. Características da amostra global: média de idade 57,37 anos; sexo masculino 35,24% e brancos 88,33%. Os dados demográficos não foram significativamente diferentes entre os diabéticos anti-VHC positivo e negativo. A prevalência global de anti-VHC em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 foi de 7,27%. Nos “diabéticos-doadores” a prevalência foi de 6,31%. Foram transfundidos 23,34% dos pacientes; 0,44% foram usuários de drogas endovenosas e 1,76% relataram hepatite após os 10 anos de idade. A história de transfusão e de hepatite após os 10 anos foi significativamente associada com maior prevalência do anti-VHC nos diabéticos. Nos transfundidos, a prevalência do anti-VHC foi elevada: 16,04%. Naqueles com história de hepatite, a prevalência foi de 6,06%, ao passo que nos que não apresentaram esse dado foi de somente 1,42%. Em relação ao número de hospitalizações e cirurgias, não houve associação com a prevalência do anti-VHC mesmo com o aumento progressivo desses procedimentos. Em relação à terapia empregada, estratificou-se em: 1) somente dieta; 2) antidiabéticos orais; 3) somente insulina e 4) antidiabéticos orais e insulina. Nos diabéticos mais graves, naqueles que usavam somente insulina, encontrou-se uma prevalência elevada do anti-VHC: 17,30%. Se o paciente relatava simultaneamente transfusão e usava insulina, verificou-se a elevada positividade de 25%. Assim, nosso estudo verificou uma elevada prevalência do anti-VHC em pacientes diabéticos. Em particular, em pacientes transfundidos e usuários de insulina como tratamento exclusivo, a prevalência alcançou valores extremamente significativos. A coexistência de duas doenças com graves perspectivas, que numa eventual associação podem se potencializar mutuamente, exigirá uma progressiva atenção e um trabalho multidisciplinar para enfrentar esse grande problema de saúde pública.

**PALAVRAS-CHAVE:** hepatite C, diabetes mellitus, manifestações extra-hepáticas do vírus C.



## ABSTRACT

Prevalence and associated factors to the anti-VHC in patients with type 2 diabetes mellitus attending Hospital Universitário Miguel Riet Corrêa Jr. - Rio Grande, RS.

Hepatitis C virus infection and type 2 diabetes mellitus are important public health issues. They are leading causes of morbidity and mortality. Worldwide, type 2 diabetes mellitus is increasing substantially. Hepatitis C affects up to 3% of the world population. Hepatitis C affects 0,9% to 2,8% at the Brazilian population. Hepatitis C virus is transmitted primarily through percutaneous routes and, rarely, by sexual contact. Serological tests for anti-HCV are made for routine screening. Besides hepatic disease, recent evidence links C virus with a number of diverse diseases, including type 2 diabetes mellitus. However, a genuine link between these two conditions is polemic. To assess the relationship between type 2 diabetes mellitus and hepatitis C virus we studied 454 type 2 diabetic patients attending the outpatient diabetic unit in the “Centro Integrado de Diabetes” from “Hospital Universitário Dr. Miguel Riet Corrêa Jr.”, in Rio Grande, RS, Brazil. We divided the diabetic patients in two groups according to their HCV antibody status; and we also analyzed patients for the following variables: age, sex, race, treatment of diabetes (e. g. diet; oral agents; only insulin; oral agents and insulin), previous blood transfusions, intravenous drug addiction, hospital admissions, major surgery procedures and hepatitis history after the age of 10. We did not observe any difference for age, sex and race between diabetics according to their HCV antibody status. Previous blood transfusion (23,34%), intravenous drug addiction (0,44%) and hepatitis history after the age of 10 (1,76%) were found in these patients. Anti-HCV was detected in 33 diabetic patients (7,27%). When we excluded patients with previous blood transfusion in the previous year, hepatitis history after the age of 10 and intravenous drug addiction, anti-HCV was detected in 27 diabetic patients (6,31%). Previous blood transfusion and hepatitis history after the age of 10 were related to high anti-HCV (16,04% and 6,06%). We did not observe any difference on hospital admissions and major surgery procedures. We observed differences between anti-HCV positive and anti-HCV negative in terms of mode of treatment: diabetics using only insulin have the highest prevalence: 17,30%. Amongst the diabetics who use insulin and simultaneously had previous blood transfusions, the anti-HCV positive prevalence was 25%. Thus, we observed a high prevalence of anti-HCV positive in our type 2 diabetic population. Due to the high prevalence and the worldwide distribution of HCV infection and type 2 diabetes mellitus, this association may have an important impact on the public health and preparing a complete team of health care workers must be of paramount importance.

KEY WORDS: C hepatitis, diabetes mellitus, extrahepatic manifestations of C virus.

## RESUMEN

Prevalencia y factores asociados al anticuerpo contra el virus de la hepatitis C en pacientes com diabetes mellitus tipo 2 atendidos en Hospital Universitario Dr. Miguel Riet Correa Jr. – Rio Grande, RS.

La hepatitis C (VHC) y la diabetes mellitus tipo 2 (DMII) son grandes problemas de salud pública. Presentan una morbilidad substancial, complicaciones devastadoras y mortalidad significativa. La prevalencia de la DMII está aumentando exponencialmente, adquiriendo características epidémicas. La prevalencia global de VHC crónica está estimada en 3%. En el Brasil, la prevalencia de infección varía entre 0,9 y 2,8%. El virus de la hepatitis C puede ser transmitido por vía parenteral y raramente, por contacto sexual. El anti-VHC es un marcador utilizado para su rastreamiento. Esta infección causa primariamente enfermedad hepática, La epidemia de VHC amplió su dimensión cuando se constataron diversas manifestaciones extra-hepáticas. Recientemente, la posibilidad de asociación entre el VHC con la DMII ha despertado mucho interés. Con todo, la existencia o no de esta asociación es aún polémica. De esto surgió la necesidad de realizar estudios experimentales, epidemiológicos y clínicos. Realizamos un estudio prospectivo observacional con 454 pacientes con DMII, atendidos en el Centro Integrado de Diabetes del Hospital Universitario Dr. Miguel Riet Corrêa Jr., en Rio Grande, RS, Brasil. En esta muestra evaluamos la prevalencia del anti-VHC, así como una submuestra que cumplía los principales criterios para donar sangre, denominada “diabéticos donadores”. Fueron sometidos a un cuestionario padrón con datos demográficos, epidemiológicos, clínicos con relación a la VHC y la DMII. Comparamos datos demográficos, epidemiológicos, clínicos y terapéuticos entre pacientes diabéticos tipo 2 anti VHC positivos y negativos. Características de la muestra global: edad media 57,37 años; sexo masculino 35,24% y blancos 88,33%. Los datos demográficos no fueron significativamente diferentes entre los diabéticos anti-VHC positivo y negativo. La prevalencia global de anti-VHC en pacientes con DMII fue de 7,27%. En los “diabéticos donadores” la prevalencia fue 6,31%. Fueron transfundidos 23,34% de los pacientes; 0,44% eran usuarios de drogas inyectables y 1,76% relataron hepatitis después de los 10 años de edad, La historia transfusional y de hepatitis después de los 10 años se asoció significativamente con una mayor prevalencia de anti-VHC. En los transfundidos, la prevalencia de anti-VHC foi alta: 16,04%. En aquellos con historia de hepatitis la prevalencia fue de 6,06%, mientras que en los que no presentaban esta característica fue de apenas 1,42%. Con relación al número de hospitalizaciones y cirugías, no hubo asociación con la prevalencia del anti-VHC, mismo con el aumento progresivo de estos procedimientos. En relación con la terapéutica instituida, se estratificó en: 1) solo dieta; 2) antidiabéticos orales; 3) solo insulina y 4) antidiabéticos orales e insulina. En los diabéticos más graves, aquellos que usaban solo insulina, se encontró una prevalencia elevada de anti-VHC: 17,30%. Si el paciente relatava simultáneamente transfusión sanguínea y usaba insulina, la prevalencia se elevaba a 25%. Nuestro estudio verificó una alta prevalencia del anti-VHC en pacientes diabéticos. En particular, en pacientes transfundidos y usuarios de insulina como tratamiento exclusivo, la prevalencia alcanzó valores extremadamente altos. La coexistencia de dos enfermedades con graves perspectivas, que en una eventual asociación pueden mutuamente potencializarse, exigirá una progresiva atención y un trabajo multidisciplinar para enfrentar este gran problema de salud pública.

Palabras claves: hepatitis C, diabetes mellitus, manifestaciones extra-hepáticas del virus C.

## LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Prevalência do anti-VHC positivo em relação à transfusão .....	73
Gráfico 2 – Prevalência do anti-VHC positivo em relação aos homens transfundidos.....	74
Gráfico 3 – Prevalência do anti-VHC positivo nas mulheres em relação à transfusão.....	74
Gráfico 4 – Prevalência do anti-VHC positivo em relação à história de hepatite após os 10 anos de idade .....	75
Gráfico 5 – Prevalência do anti-VHC positivo em relação ao tratamento do DM2.....	76
Gráfico 6 – Prevalência do anti-VHC em transfundidos e usuários de insulina.....	77
Gráfico 7 – Relação do uso de insulina com o anti-VHC.....	77

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Critérios diagnósticos para glicemia de jejum alterada e tolerância à glicose diminuída.....	61
Tabela 2 – Características demográficas da amostra global.....	69
Tabela 3 – Características epidemiológicas e clínicas da amostra global.....	70
Tabela 4 – Tratamento para DM2 da amostra global.....	70
Tabela 5 – Comparação entre as características demográficas nos pacientes DM2 anti-VHC positivo e anti-VHC negativo.....	71
Tabela 6 – Prevalência do anti-VHC na amostra geral e no grupo de “diabéticos-doadores”.....	72
Tabela 7 – Comparação epidemiológica e clínica entre os pacientes anti-VHC positivo e anti-VHC negativo.....	73
Tabela 8 – Comparação em relação à forma de tratamento dos pacientes anti-VHC positivo e anti-VHC negativo.....	76
Tabela 9 – Modelo de regressão logística aplicada a dados a respeito dos pacientes DM2..	78

## ABREVIATURAS

- AIDS – Síndrome da imunodeficiência adquirida
- ALT – alanino-aminotransferase
- Anti-VHA – Anticorpo contra o vírus da hepatite A
- Anti-VHC – Anticorpo contra o vírus da hepatite C
- ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária
- CDC – Centers for Disease Control and Prevention
- cDNA – DNA complementar
- CM – Crioglobulinemia mista
- DM1 – Diabetes mellitus tipo 1
- DM2 – Diabetes mellitus tipo 2
- DNA – Ácido desoxirribonucléico
- EIA – Enzyme immunoassay
- FURG – Fundação Universidade Federal do Rio Grande
- GNMP – Glomerulonefrite membranoproliferativa
- HIV – Vírus da imunodeficiência humana
- HVB – Vírus da hepatite B
- IHF – Insuficiência hepática fulminante
- LACEN – Laboratório Central de Saúde Pública
- LIA – Line immunoassay
- MODY – Maturity onset diabetes of young
- NHANES – National health and nutrition examination survey
- OMS – Organização Mundial da Saúde
- PCR – Reação em cadeia da polimerase
- PCT – Porfíria cutânea tarda
- PNVH – Programa Nacional para Prevenção e Controle das Hepatites Virais
- QV – Qualidade de vida
- RIBA – Recombinant immunoblot assay
- RNA – Ácido ribonucléico
- RNA-VHC – ácido ribonucléico do vírus C da hepatite

RO – Razão de Odds

SUS – Sistema Único de Saúde

TNF $\alpha$  – Fator de necrose tumoral alfa

TSH – Hormônio tiro-estimulante

UDEV – Uso de drogas endovenosas ou usuário de drogas endovenosas

UNESCO – Organização das Nações Unidas para Educação, Ciência e Cultura

VHA – Vírus da hepatite A

VHC – Vírus da hepatite C

## SUMÁRIO

RESUMO.....	8
ABSTRACT.....	9
RESUMEN .....	10
LISTA DE GRÁFICOS.....	11
LISTA DE TABELAS.....	12
ABREVIATURAS.....	13
<b>1 – INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA DO ESTUDO.....</b>	<b>18</b>
1.1 – Biologia do vírus da hepatite C.....	22
1.2 – Genótipos.....	22
1.3 – Patogênese.....	24
1.4 – Epidemiologia.....	25
1.4.1 – Transfusão de sangue e produtos do sangue.....	26
1.4.2 – Hemodiálise.....	26
1.4.3 – Usuários de drogas endovenosas.....	27
1.4.4 – Etilismo.....	28
1.4.5 – Tatuagem e outras penetrações através da pele.....	28
1.4.6 – Transmissão sexual.....	28
1.4.7 – Homossexualismo.....	29
1.4.8 – Disseminação intrafamiliar.....	30
1.4.9 – Transmissão vertical.....	30
1.4.10 – Presidiários e VHC.....	31
1.4.11 – Infecção esporádica.....	31
1.4.12 – Transmissão potencial no ambiente cirúrgico.....	32
1.4.13 – Procedimentos odontológicos.....	33
1.5 – Prevalência.....	33
1.6 – Incidência.....	34
1.7 – Diagnóstico laboratorial da hepatite C.....	36
1.7.1 – Anti-VHC.....	35

1.7.2 – RNA-VHC .....	37
1.7.3 – Genotipagem do VHC.....	38
1.8 – História natural da hepatite C.....	39
1.8.1 – Dificuldades para determinar a história natural da hepatite C.....	39
1.8.2 – O papel da fibrose na história natural da hepatite C.....	40
1.8.3 – A questão da evolução para cirrose.....	40
1.8.4 – A questão da evolução dos pacientes com cirrose compensada.....	41
1.9 – Qualidade de vida e a hepatite C.....	42
1.9.1 – Conceito de qualidade de vida.....	42
1.9.2 – Prejuízo da qualidade de vida pelo VHC e DM2.....	43
1.10 – Políticas de Saúde e hepatite C.....	46
1.11 – Quadro clínico.....	49
1.11.1 – Hepatite aguda.....	49
1.11.2 – Insuficiência hepática fulminante.....	49
1.11.3 – Hepatopatia crônica.....	50
1.12 – Morbidade e custos nos cuidados à hepatite C.....	51
1.13 – Manifestações extra-hepáticas.....	52
1.13.1 – Crioglobulinemia mista.....	52
1.13.2 – Glomerulonefrite membranoproliferativa.....	53
1.13.3 – Porfíria cutânea tarda.....	53
1.13.4 – Doença tireoideana auto-imune.....	54
1.13.5 – Linfoma não-Hodgkin.....	54
1.13.6 – Outras manifestações extra-hepáticas.....	55
1.14 – Diabetes mellitus tipo 2 como manifestação extra-hepática do VHC.....	56
1.14.1 – Agentes infecciosos e o diabetes mellitus.....	56
1.14.2 – Conceito de diabetes mellitus.....	57
1.14.3 – Classificação do diabetes mellitus.....	57
1.14.4 – Principais formas clínicas do diabetes mellitus.....	58
1.14.4.1 – Diabetes mellitus tipo 1.....	58
1.14.4.2 – Diabetes mellitus tipo 2.....	59
1.14.4.3 – Outros tipos específicos de diabetes mellitus.....	60



1.14.5 – Critérios diagnósticos para o diabetes mellitus.....	61
1.14.6 – Associação do diabetes mellitus com o VHC.....	62
<b>2 – OBJETIVOS.....</b>	<b>65</b>
2.1 – Objetivo principal.....	65
2.2 – Objetivos secundários.....	65
<b>3 – MATERIAL E MÉTODOS.....</b>	<b>66</b>
3.1 – Delineamento do estudo.....	66
3.2 – Local de realização.....	66
3.3 – Casuística.....	66
3.4 – Métodos.....	67
3.5 – Análise estatística.....	68
<b>4 – RESULTADOS.....</b>	<b>69</b>
4.1 – Análise descritiva.....	69
4.2 – Análise bivariada.....	70
4.3 – Análise multivariada.....	78
<b>5 – DISCUSSÃO.....</b>	<b>79</b>
<b>6 – CONCLUSÕES.....</b>	<b>92</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>94</b>
<b>ANEXOS</b>	
Anexo 1 – Questionário-padrão .....	109
Anexo 2 – Consentimento livre e esclarecido do participante .....	110

## 1 – INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

A hepatite C é um dos principais problemas de saúde pública do mundo em nossos dias (CONSENSUS PANEL, 1999). Seu estudo ganhou renovado interesse científico ao ser evidenciada a alta taxa de cronicidade e o número crescente de manifestações extra-hepáticas reconhecidas (COELHO et al., 2001).

A prevalência global da hepatite C crônica é estimada em 3%. No Brasil, a prevalência da infecção varia de 0,9 a 2,8% de acordo com a região estudada – mais elevada na região Sudeste e menor na região Norte, acarretando morbidade e mortalidade significativas. Calcula-se que existam cerca de 175 milhões de portadores crônicos do vírus C da hepatite (VHC) no mundo, dos quais estima-se que dois a quatro milhões nos Estados Unidos da América, cinco milhões na Europa Ocidental e, apesar de dados coletados pouco abrangentes, cerca de quatro milhões no Brasil (COELHO et al., 2001; MEHTA et al., 2003; SHERLOCK; DOOLEY, 2002; TOLEDO JR.; LARA, 2002). Taxas de prevalência de infecção pelo VHC mais elevadas também estão relacionadas aos chamados grupos de risco: hemofílicos, pacientes submetidos a hemodiálise, politransfundidos, recém-nascidos de portadoras do vírus e usuários de drogas endovenosas (UDEV) (COELHO et al., 2001).

O vírus da hepatite C é a principal causa de hepatite não-A, não-B pós-transfusional e esporádica em todo mundo. O VHC pode ser transmitido por via parenteral através de transfusões sangüíneas, uso de drogas EV, tatuagens, acidentes com agulhas contaminadas e, mais raramente, por transmissão sexual. No período de 1960 a 1991, de cada 100 indivíduos receptores de produtos de sangue 5 a 15% infectaram-se com o VHC. Com a introdução dos testes de triagem para infecção pelo VHC, a transmissão pelos produtos do sangue foi reduzida para próximo de zero. Nos Estados Unidos, 40% dos pacientes com infecção aguda e crônica têm como principal fator de risco identificado o uso de drogas EV. A infecção

esporádica, sem fator de risco identificado, responde por até 40% dos casos de infecção pelo VHC (COELHO et al., 2001).

VHC é o responsável por cerca de 20% dos casos de hepatite aguda, 70% dos casos de hepatite crônica, 40% dos casos de cirrose em estágio final, 60% dos casos de hepatocarcinoma e 30% dos transplantes hepáticos. Atualmente, é a mais freqüente indicação de transplante hepático. A incidência de novas infecções sintomáticas foi estimada em 1-3 por 100.000 pessoas anualmente. A incidência real é, obviamente, muito maior, já que a maioria dos casos é assintomática (MEDEIROS FILHO et al., 2001; SHERLOCK; DOOLEY, 2002).

No Brasil, os poucos dados disponíveis dão idéia do impacto das hepatites virais sobre a população brasileira. Os bancos de sangue identificaram no ano 2000, cerca de 12.600 portadores do vírus B da hepatite (HVB) e 13.000 portadores do VHC entre dois milhões de doadores (TOLEDO JR.; LARA, 2002).

A infecção pelo VHC causa primariamente doença hepática (ALTER et al., 1992; TONG et al., 1995), mas a possibilidade de manifestações extra-hepáticas pela presença do VHC foi sugerida pela primeira vez em 1990 (PASCUAL et al., 1990), e posteriormente associada a diversas síndromes extra-hepáticas mediadas imunologicamente (GUMBER; CHOPRA, 1995; JOHNSON et al., 1993; ZEIN et al., 2000), sendo de muito interesse, pela elevada prevalência na população, a associação com o diabetes mellitus tipo 2 (DM2) (ALLISON et al., 1994; FRASER, 1996; GRIMBERT et al., 1996; KNOBLER et al., 2000; MASON et al., 1999; MEHTA et al., 2002, 2003; OZYILKAN et al., 1994; SIMÓ et al., 1996; ZEIN et al., 2000). Entretanto, nem todos os autores concordam com essa associação (MANGIA et al., 1998).

Por outro lado, o diabetes mellitus é um importante e crescente problema de saúde pública para todos os países, independentemente do seu grau de desenvolvimento. A prevalência do diabetes, em especial o tipo 2, está aumentando de forma exponencial, adquirindo características epidêmicas em vários países. Para o ano de 2025, as projeções indicam que o número de indivíduos com diabetes será em torno de 300 milhões, dos quais 75% serão em países em desenvolvimento. Nos países desenvolvidos, o aumento ocorrerá principalmente nas faixas etárias mais avançadas, decorrente do aumento da expectativa de vida e do crescimento populacional; nos países em desenvolvimento, o aumento será observado em todas as faixas etárias, principalmente no grupo etário de 45 a 64 anos, em que sua prevalência deverá triplicar, duplicando nas faixas etárias de 20-44 anos e de 65 anos ou mais (KING et al., 1998).

As marcantes diferenças na prevalência do diabetes entre diversos países e grupos étnicos, mesmo quando os fatores socioeconômicos são levados em consideração, indicam que outros fatores de risco devem estar envolvidos. Resultados recentes de estudos transversais e de coortes sugerem que os fatores de risco para o desenvolvimento do DM2 são os mesmos, independentemente de a população ter baixo ou alto risco para desenvolver essa doença. Esses achados abrem novas perspectivas para a sua prevenção, ou seja, a identificação de fatores de risco é essencial para a implementação de programas de prevenção primária (FRANCO, 2004).

O Estudo Multicêntrico sobre a Prevalência do Diabetes no Brasil (MALERBI et al., 1992), realizado em nove capitais brasileiras, na população de 30 a 69 anos, demonstrou que as taxas mais elevadas foram encontradas nas cidades das regiões Sul e Sudeste do Brasil; entretanto, mesmo nas cidades das regiões Norte e Nordeste, a magnitude da prevalência é comparável à de países desenvolvidos.

Pelo fato do diabetes estar associado a maiores taxas de hospitalizações, a maiores necessidades de cuidados médicos, à maior incidência de doenças cardiovasculares e cerebrovasculares, cegueira, insuficiência renal e amputações não-traumáticas de membros inferiores, pode-se prever o ônus que o aumento do número de diabéticos representará para os sistemas de saúde dos países latino-americanos, a grande maioria ainda com grande dificuldades no controle de doenças infecciosas (FRANCO, 2004).

Considerando a complexidade da interação entre doenças de tal magnitude e gravidade, particularmente quando interagindo sobre a sociedade humana, que se encontra completamente despreparada para enfrentá-las, torna-se evidente a necessidade da criação de equipes multidisciplinares para lutarem contra todos os malefícios oriundos dessa conjunção danosa. Nesse contexto, verifica-se que os profissionais envolvidos devem ter uma formação generalista, humanista, crítica e reflexiva. O profissional, tanto médico como enfermeiro, deve atuar com base no rigor científico e intelectual, pautado em princípios éticos. O profissional deverá ser capaz de conhecer e – intervir sobre – os problemas/situações de saúde-doença oriundos da gênese fermentada pelas doenças graves que abordamos nesta dissertação. O profissional necessita conhecer o perfil epidemiológico nacional dessas enfermidades, mas com ênfase na região de atuação, identificando as dimensões biopsicossociais dos seus determinantes (CONSELHO NACIONAL DE EDUCAÇÃO, 2001). A equipe multidisciplinar, idealmente, deve ser capacitada a atuar, com senso de responsabilidade social e compromisso com a cidadania, agindo como promotora da saúde

integral do ser humano. Sabe-se que as doenças crônicas, como o DM2 e a hepatite C crônica, ocasionam graves suplícios aos indivíduos, que necessitam de todo o apoio possível. Adicionalmente, os profissionais da saúde, particularmente os médicos e os enfermeiros, devem estar aptos a desenvolver ações de prevenção, promoção, proteção e reabilitação da saúde, tanto em nível individual como coletivo. Esse tipo de atitude torna-se ainda mais importante quando reconhecemos o problema que afetará tanto o indivíduo como a coletividade quando permeados pelo DM2 e pela hepatite C. Em particular os profissionais devem levar em conta que a responsabilidade da atenção à saúde não se encerra com o ato técnico, mas sim com a resolução do problema de saúde, tanto no âmbito individual como no coletivo. Num país de dimensões continentais como o nosso, qualquer atitude planejada, para a atuação da equipe multidisciplinar, que envolva o trabalho harmonioso entre enfermeiros e médicos, deve compreender a política de saúde no contexto das políticas sociais, reconhecendo os perfis epidemiológicos das populações. Por esse motivo, tão fundamental, em nosso trabalho objetivamos perquirir alguns aspectos epidemiológicos do entrecruzamento dessas duas graves entidades nosológicas.

Atualmente, apesar de existirem evidências da associação entre a infecção pelo VHC e o DM2, ainda são insuficientes os estudos para se concluir que esse vírus cause o DM2. Embora a maioria das evidências sugira que a infecção pelo VHC antecede o DM2, também é possível que, simplesmente, pessoas com diabetes estejam com risco aumentado de adquirir este agente infeccioso devido às freqüentes intervenções hospitalares e ao uso diário de seringas. Para verificar se a infecção pelo VHC causa a DM2, necessita-se estabelecer uma relação temporal (MEHTA et al., 2003).

Outrossim, a realidade epidemiológica das hepatites virais deve ser bastante diversa nas diferentes regiões brasileiras, sendo necessário maior conhecimento desta para melhor planejamento de estratégias de prevenção e assistência (TOLEDO JR.; LARA, 2002).

Assim, dadas as nossas peculiaridades étnicas e as freqüências relativas dos diferentes genótipos do VHC e levando em consideração as elevadas prevalências da hepatite C crônica e do diabetes mellitus e a substancial morbidade, complicações devastadoras a longo prazo e mortalidade causadas por essas doenças, parece-nos de importância fundamental a análise da relação dessas entidades.

## 1.1 – Biologia do vírus da hepatite C

O VHC foi identificado em 1989 a partir da clonagem do genoma viral de uma partícula do DNA complementar (cDNA) do plasma de chimpanzés infectados com fator VIII humano contaminado (CHOO et al., 1989). Em seguida, o genoma viral foi totalmente seqüenciado e muitas de suas propriedades estruturais e funcionais foram estabelecidas. O VHC é um vírus envelopado esférico de aproximadamente 50nm de diâmetro (PURCELL, 1997). É um vírus RNA da família Flaviridae de hélice única e polaridade positiva, com 9401 nucleotídeos (FANG et al., 1997). O VHC apresenta uma freqüência elevada de mutações espontâneas que determinam considerável heterogeneidade genômica. Assim, existem regiões desse genoma que apresentam alta variabilidade e sofrem novas mutações diante da pressão imunológica do hospedeiro. Portanto, o VHC sofre muitas mutações aleatórias, levando à formação de “quasiespécies”, as quais confundem o sistema imunológico do hospedeiro, culminando com o escape viral à resposta imunológica do hospedeiro. Desse modo, o VHC existe dentro de um indivíduo como uma mistura de seqüências virais intimamente relacionadas, mas heterogêneas (SHERLOCK; DOOLEY, 2002).

As “quasiespécies” mostram diferentes sensibilidades ao interferon. Uma heterogeneidade menor aumenta a resposta ao tratamento antiviral, porque existem menos variantes para evadir a vigilância imunológica e assim sobreviver ao tratamento antiviral (KOIZUMI et al., 1995). Adicionalmente, acontecem mutações induzidas pela terapia, permitindo ao VHC escapar aos efeitos antivirais (HASSOBA et al., 1999). O grau de diversidade é relacionado à progressão da doença hepática (HONDA et al., 1994).

## 1.2 – Genótipos

Uma heterogeneidade dos genomas é observada entre diferentes amostras do VHC, um resultado da acumulação de mutações durante a evolução dos vírus. Esta diversidade conduziu à classificação em “genótipos”, baseada no relacionamento genético. Assim, a partir da seqüência de nucleotídeos, foram identificados em todo o mundo onze genótipos, designados por algarismo arábicos em ordem da descoberta, e mais de 100 subtipos de VHC, designados

por letras, também em ordem de descoberta, segundo a nomenclatura atualmente adotada (CHAN et al., 1992), o que demonstra a diversidade genética desse vírus (ROBERTSON et al., 1998). Destes, seis são considerados os genótipos principais. Os outros genótipos não são rotineiramente identificados. Os genótipos maiores apresentam 66 a 69% de semelhança entre si, e os subtipos relacionados, 77 a 80% (CHOO et al., 1989).

A distribuição dos genótipos é variável conforme a região geográfica. No Ocidente predominam os genótipos 1, 2 e 3, enquanto na África predominam os genótipos 4 e 5. Os genótipos 4 e 6 são encontrados na Ásia e no Oriente Médio (BUKH et al., 1995; SHERLOCK; DOOLEY, 2002).

Investigações feitas em São Paulo e no Rio de Janeiro demonstraram a predominância dos genótipos 1, 3 e 2 (BASSIT et al., 1994; STUYVER et al., 1995). O genótipo 1 foi o mais comum entre pacientes em hemodiálise e hemofílicos no estado de Minas Gerais. Entretanto, o segundo genótipo mais frequentemente observado entre os hemofílicos foi o genótipo 3, e para os pacientes em hemodiálise, foi o genótipo 2 (BUSEK et al., 2002; OLIVEIRA, G.C. et al., 1999). Esta prevalência não é diferente daquelas previamente relatadas desse mesmo estado e dos estados mais ao norte do Brasil (Acre, Pará, Amazonas), além de Bahia, Rio de Janeiro e São Paulo, com uma predominância do genótipo 1, seguido pelo genótipo 3 (MARTINS et al., 1998; OLIVEIRA, M. L. A. et al., 1999; PEREIRA et al., 2002).

Na região Sul do Brasil, o genótipo 3 foi o mais prevalente, seguido pelos genótipos 1 e 2 (KRUG et al., 1996). Uma alta prevalência do genótipo 3 também foi observada no estado do Ceará, entretanto pode ter sido causada por transmissão nosocomial, já que os 10 pacientes testados foram de uma unidade de hemodiálise (OLIVEIRA, M. L. A. et al., 1999). Resumindo os resultados, verifica-se que a distribuição dos genótipos do VHC na população brasileira anti-VHC positiva é similar àquela encontrada na Europa ocidental e nos Estados Unidos, com uma maior frequência do genótipo 1, seguida pelo genótipo 3 (SCHREIER et al., 1996).

A principal diferença clínica entre os genótipos está na resposta à terapia antiviral. A resposta sustentada ao alfa-interferon isolado ou em combinação com a ribavirina é marcadamente menor para o genótipo 1 do que para os genótipos 2 e 3 (BRECHOT, 1994). As sugestões de que o genótipo 1b resultaria em doença hepática mais grave não foram confirmadas (POYNARD et al., 1997). Cirrose foi observada em infecções de todos os genótipos conhecidos e existe pouca evidência de variantes completamente não-patogênicas (DUSHEIKO et al., 1994). Alguns autores (McGUINNESS et al., 1996) verificaram que o genótipo 1b tem, na média, uma maior carga viral intra-hepática, em comparação com os

outros genótipos, mas não encontraram uma associação entre a carga viral e uma doença hepática mais severa.

### 1.3 – Patogênese

Os anticorpos produzidos em resposta ao VHC não conferem imunidade nem ocasionam a eliminação deste agente infeccioso. Os mecanismos de persistência do vírus e lesão hepatocelular não são bem conhecidos. Acredita-se que a infecção viral pode produzir lesão celular por efeito citopático direto ou imuno-mediado. O VHC não tem DNA intermediário, e dessa forma não pode integrar-se ao genoma do paciente (HOUGHTON et al., 1991), não sendo considerado um vírus tipicamente oncogênico.

A persistência viral é considerada o grande problema no manejo da infecção pelo VHC. Pode resultar de diversos mecanismos, dois dos quais já estão estabelecidos. Em primeiro lugar, a coexistência de mutantes (as quasiespécies), representa, como vimos, um mecanismo viral eficiente de escape da resposta do sistema imune do hospedeiro; segundo, o vírus infecta células do sistema imune que representam um sítio privilegiado de replicação que não pode ser alcançado por células T específicas. O envolvimento de células linfóides nos primeiros estágios da infecção pelo VHC pode promover especulações sobre o padrão biológico de disseminação extra-hepática (linfonodos, glândulas salivares, rins e vasos sanguíneos). A disseminação das células linfóides infectadas pelo VHC é capaz de manter um reservatório mutável e extenso do vírus. Dessa forma, sítios extra-hepáticos podem atuar como fonte contínua de reinfecção de hepatócitos (DAMMACO et al., 1998).

Existe correlação da gravidade da lesão hepática com a viremia. Níveis muito altos e lesão hepática muito grave são vistos depois de transplante hepático em pacientes com VHC. Uma doença hepática mais grave pode ser verificada com um inóculo viral grande, como na transfusão sanguínea, do que com um inóculo pequeno, como no usuário de droga intravenosa (SHERLOCK; DOOLEY, 2002).

A resposta imune ao VHC é fraca, como demonstrado por repetidos aumentos da ALT acompanhadas por aumentos do RNA do VHC (LAI et al., 1993). A imunossupressão reduz os níveis de transaminases, embora a viremia aumente (KAGAWA et al., 1993). Existem



evidências sugerindo que células T citotóxicas intralobulares perpetuam a injúria hepática (KOZIEL et al., 1993).

Assim, existem evidências para citotoxicidade hepática na infecção crônica pelo VHC. A resposta imune também foi claramente documentada, mas é menos claro quanto da resposta é protetora e quanto dela é lesiva na infecção crônica (SHERLOCK; DOOLEY, 2002).

#### **1.4 – Epidemiologia**

O VHC estava bem adaptado para emergir no mundo do final do século XX. Transmitido primariamente através de rotas percutâneas, ele se valeu de duas epidemias emergentes: uma epidemia de drogas ilícitas injetáveis utilizadas nos países industrializados e uma epidemia de injeções sem cuidados de segurança, particularmente nos países em desenvolvimento, tornadas possíveis pelo uso incrementado de terapias parenterais e o declínio nos preços dos equipamentos para injeção verificado após a Segunda Guerra Mundial. Naturalmente, existem variações na epidemiologia de país para país, mas, numa escala global, pode-se dizer que a infecção pelo VHC expandiu-se grandemente de meados para o final do século XX (ARMSTRONG, 2003).

Alguns investigadores detectaram RNA do VHC em quase todos os fluidos corporais. Entretanto, ele é encontrado mais freqüentemente e em maior concentração no sangue. A presença do RNA-VHC nem sempre indica infectividade; na verdade, o VHC está inativo na bile e, portanto, nas fezes (THOMAS, 2001).

Os fatores de risco associados com a hepatite aguda nos Estados Unidos são: injeção atual ou passada de drogas, transfusões prévias, trabalho na área da saúde, contato no ambiente familiar, contato sexual e baixa situação socioeconômica (ALTER, 1995).

Acredita-se que o genótipo 1 do VHC emergiu nos Estados Unidos durante os anos 60 e 70 do século XX, coincidente com a epidemia de abuso da heroína, e no Japão, na metade daquele século (TANAKA et al., 2002), quando o VHC rapidamente se disseminou devido a procedimentos terapêuticos inseguros e à epidemia de uso de anfetamina que se espalhou após o final da Segunda Guerra Mundial (YOSHIZAWA, 2002).

Conseqüentemente, em nossos dias, o VHC é considerado a principal causa de hepatite não-A não-B pós-transfusional e esporádica no mundo (COELHO et al., 2001).

#### 1.4.1 – Transfusão de sangue e produtos do sangue

No período de 1960 a 1991, 5 a 15% dos pacientes transfundidos se infectaram com o VHC. Com a introdução dos testes de triagem, particularmente os testes de segunda geração para o anti-VHC, a transmissão pelos produtos do sangue foi acentuadamente reduzida, com grande redução na incidência da hepatite pós-transfusional (GONZALEZ et al., 1995). Na cidade do Rio Grande, a testagem regular para o anti-VHC nos bancos de sangue foi introduzida em 1994 (comunicação pessoal). Existem registros, realizados há pouco tempo, em diferentes populações (BALASEKARAN et al., 1999; FLAMM et al., 1998; McMAHON et al., 2004; MOHSEN, 2001), nos quais a transfusão de sangue foi identificada como o risco para a exposição ao VHC em 14 a 25% do conjunto de pessoas contaminadas.

Atualmente, o risco de transmissão do VHC por transfusão sanguínea em países do primeiro mundo é de 1:2700.000 (COELHO et al., 2001). São necessários estudos adicionais para se estimar a incidência da hepatite pós-transfusional em diferentes áreas geográficas com altas ou baixas prevalências do VHC entre os doadores.

Indivíduos talassêmicos, devido às transfusões de sangue repetidas, têm uma prevalência de anti-VHC entre 10 e 50% (SHERLOCK; DOOLEY, 2002). A imunoglobulina anti-rhesus D causou grandes epidemias de VHC na Irlanda (POWER et al., 1995) e na Alemanha (DITTMANN et al., 1991). Nos hemofílicos, a prevalência de infecção pelo VHC varia de 53 a 89% em vários países, e no Brasil são observadas taxas de infecção de até 87,3% (COELHO et al., 2001). Pacientes com hipogamaglobulinemia primária desenvolveram hepatite C depois de tratamento com imunoglobulina contaminada (BJORO et al., 1994; YAP et al., 1994).

#### 1.4.2 – Hemodiálise

Em geral, a prevalência de anti-VHC entre pacientes recebendo diálise é ao redor de 30%, mas ela pode variar de 0% (IBARRA et al., 1995) a mais de 75% (FABRIZI et al.,

1994; HADIWONDOWO et al., 1994). Um estudo realizado em 2304 centros de diálise nos Estados Unidos encontrou uma prevalência geral de menos de 10% (TOKARS et al., 1996).

Entre pacientes hemodialisados anti-VHC negativos existem relatos de uma proporção pequena mas substancial de indivíduos positivos para o RNA-VHC, geralmente variando de 2 a 4% . Isso pode ocorrer devido a uma falta de sensibilidade do teste para pesquisa do anticorpo ou pode refletir um estado de portador “silencioso”, o qual pode ser mais comum nesses pacientes devido à imunossupressão (CHAN et al., 1993; KUHNS et al., 1994).

Pacientes em hemodiálise adquirem o VHC não somente em transfusões sanguíneas, mas também por técnicas de diálise negligentes (OKUDA et al., 1995).

#### 1.4.3 – Usuários de drogas endovenosas

Os usuários de drogas endovenosas (UDEV), ao compartilharem seringas e agulhas, atualmente representam a maioria dos novos casos de contaminação por VHC nos Estados Unidos (MURPHY et al., 2000). Os estudos têm demonstrado que entre os UDEV a mais forte associação com a presença do VHC é a duração do uso de drogas injetáveis (BOLUMAR et al., 1996; GARFEIN et al., 1996). Em quase todos os casos, a idade também está associada, mas somente devido à relação com a duração do uso das drogas. Por outro lado, existem evidências crescentes de que, pelo menos em alguns lugares e em algumas vezes, novos UDEV estão em elevado risco de contrair o VHC. Num estudo em Baltimore, as prevalências variaram entre 50% em UDEV que estavam utilizando drogas havia menos de quatro meses e 75% naqueles que usavam havia entre cinco e oito meses (GARFEIN et al., 1996). Outra associação importante da soropositividade para o VHC entre os UDEV é a exposição ao vírus da hepatite B (HBV). Verificou-se que UDEV com anticorpos para o VHC têm maior probabilidade de ter VHB (BOLUMAR et al., 1996). O uso de cocaína intranasal pode também estar associado à transmissão do VHC, já que usuários relatam compartilhamento do instrumental utilizado ou contaram ter tido epistaxe durante o uso ou observaram epistaxe em outros usuários (ALTER et al., 1997).

#### 1.4.4 – Etilismo

Uma prevalência aumentada de VHC em relação à população em geral foi encontrada em pessoas com história de etilismo, podendo chegar até 18,4% do grupo estudado (MENDENHALL et al., 1993). Foi demonstrado que isso pode ser devido a uma história de uso de drogas endovenosas em muitas pessoas com etilismo, mesmo que essa história resida num passado distante (MENDENHALL et al., 1993). Num estudo (BEFRITS et al., 1995), 58% dos pacientes etilistas VHC positivos tinham história de uso de drogas injetáveis, comparados a 2% de etilistas VHC negativos. Verificou-se que em pacientes com etilismo e VHC positivos, 21% foram classificados como tendo doença hepática grave, comparados a 7% de etilistas VHC negativos (BEFRITS et al., 1995).

#### 1.4.5 – Tatuagem e outras penetrações através da pele

A tatuagem, o “piercing” corporal, a acupuntura e a eletrólise foram implicadas como fatores de risco de transmissão do VHC. A tatuagem requer penetração do epitélio, sangramento, reutilização de equipamento e mergulhar novamente o equipamento na solução de corantes. Conseqüentemente, existe o potencial de transmissão da infecção de cliente para cliente, do operador para o cliente e de cliente para o operador. Com outras formas de penetração da pele, a possibilidade de transmissão de cliente a cliente existe particularmente quando agulhas ocas são empregadas e quando o equipamento de “piercing” é compartilhado (ALTER et al., 1997; MAcDONALD et al., 1996).

#### 1.4.6 – Transmissão sexual

A via sexual de transmissão do VHC é bastante incomum em indivíduos homossexuais ou heterossexuais com parceiros estáveis, mas pode ser responsável por até 10 a 20% dos casos de infecção em indivíduos com múltiplos parceiros (COELHO et al., 2001). A promiscuidade sexual foi definida como ter sexo com uma prostituta, história de doença sexualmente transmitida ou mais de cinco parceiros por ano (ALTER et al., 1997). Num estudo espanhol (ESTEBAN et al., 1989), somente 6% dos contatos heterossexuais de

usuários de drogas injetáveis eram positivos. A pesquisa do RNA-VHC foi negativa em 94 maridos de mulheres com o VHC, que contraíram a infecção com imunoglobulina contaminada, e somente três dos seus 231 filhos foram positivos (MEISEL et al., 1995). A prevalência do VHC em prostitutas foi de 6%, e em heterossexuais atendidos numa clínica de doenças sexualmente transmitidas foi de 4% (SHERLOCK; DOOLEY, 2002). Assim, práticas sexuais seguras são recomendadas para todos os indivíduos promíscuos, mas pessoas envolvidas em relações monogâmicas de longa data não necessitam trocar suas práticas sexuais (ALTER, et al., 1997; SHERLOCK; DOOLEY, 2002).

Deve ser lembrado que rupturas na barreira mucosa, tais como aquelas que ocorrem em relações traumáticas, ou com úlceras genitais, podem aumentar o risco de transmissão sexual (THOMAS, 2001). Recomenda-se o uso de preservativos durante a relação sexual com paciente RNA-VHC positivo, quando o indivíduo infectado for mulher no período menstrual (SILVERMAN et al., 1994). Adicionalmente, pacientes co-infectados com o HIV parecem transmitir o VHC mais facilmente para seus parceiros (THOMAS, 2001).

#### 1.4.7 – Homossexualismo

Embora alguns estudos tenham encontrado prevalências maiores do que a esperada de soropositividade entre homossexuais masculinos, acredita-se que na verdade a maior associação se deva a uma história de uso de drogas injetáveis. Por exemplo, num estudo de 735 homens homossexuais ou bissexuais, verificou-se que 4,6% tinham VHC (OSMOND et al., 1993). Esse estudo concluiu que uma história de UDEV e transfusão de sangue foi significativamente associada com positividade para VHC. Além disso, nessa amostra, uma vez que a história de UDEV foi levada em consideração, o número de parceiros sexuais não teve relação com a soropositividade para VHC. Numa coorte de homossexuais masculinos, 7,6% tinham VHC, entretanto somente infecção por HIV e UDEV nos seis meses anteriores permaneceram significativamente associados com a presença de anti-VHC numa análise multivariada, mas não o comportamento sexual (BODSWORTH et al., 1996). Entre 435 homossexuais masculinos recrutados de uma clínica de doenças sexualmente transmitidas (DST), 25% daqueles que relataram UDEV e 5% daqueles sem UDEV foram anti-VHC positivos; e numa análise multivariada, somente o UDEV foi significativamente associado com a positividade para o VHC (BUCHBINDER et al., 1994).

#### 1.4.8 – Disseminação intrafamiliar

Nos Estados Unidos, Alter et al. (1997) avaliaram a possibilidade de transmissão para contatos familiares em 85 parceiros sexuais, 47 crianças e 6 parentes de doadores de sangue positivos para o anti-VHC. Entre os parceiros sexuais, 11% tinham anti-VHC positivo, mas todos tiveram fatores de risco parenteral independentes. Similarmente, 11% das crianças tiveram o anti-VHC positivo, mas quatro crianças foram consideradas como tendo o anticorpo positivo devido a uma transferência passiva pela mãe, a quinto tinha um fator de risco parenteral independente. Finalmente, dois dos seis parentes foram anti-VHC positivos, mas ambos tiveram exposições parenterais reconhecidas. Os autores concluíram que a transmissão familiar do VHC é provavelmente rara.

Entretanto, apesar de se considerar rara a disseminação intrafamiliar, já foram relatados casos com a mesma cepa do VHC (KIYOSAWA et al., 1994). Assim, embora a transmissão intrafamiliar ou casual seja altamente improvável, os pacientes com VHC devem manter feridas recobertas, não devem compartilhar lâminas, escovas de dentes ou objetos que possam estar contaminados com sangue (THOMAS, 2001).

#### 1.4.9 – Transmissão vertical

Em 5672 mulheres grávidas no Norte da Itália, a prevalência de anti-VHC foi de 0,7%, maior do que a observada entre doadores de sangue da mesma área (0,2%), todavia o uso de drogas injetáveis foi de longe o principal fator de risco para a infecção pelo VHC, resultando num risco significativamente maior do que no grupo controle (MARRANCONI et al., 1994). Nos Estados Unidos, verificou-se que 75 de 1700 mulheres grávidas consecutivamente analisadas eram positivas para o VHC, e descobriu-se que, significativamente, nelas era mais provável obter-se uma história de uso de drogas injetáveis (LEIKIN et al., 1994). Bebês nascidos de mães anti-VHC positivo usualmente têm o anticorpo circulando por seis meses, presumivelmente devido a transferência passiva, mas o RNA-VHC é negativo (SHERLOCK; DOOLEY, 2002).

A transmissão vertical é infreqüente (OHTO et al., 1994), podendo ser aumentada por infecção materna concomitante com o HIV (ZANETTI et al., 1995). No entanto, acredita-se

que não há evidências que determinem evitar a gravidez e a amamentação nas mulheres com VHC (MAST; ALTER, 1997), já que o leite materno não transmite o VHC (MANZINI et al., 1995). Contudo, há uma recomendação no sentido de se evitar o risco de transmissão através da amamentação nos casos de mulheres nutrizes com doença hepática sintomática pelo vírus C, sobretudo quando a mãe abriga uma carga viral alta (KUMAR; SHAHUL, 1998). Enfim, a decisão sobre a amamentação deve ser individualizada e baseada em uma discussão informativa entre o profissional de saúde e a mãe interessada (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 1998).

#### 1.4.10 – Presidiários e VHC

Presidiários e indivíduos que estão ingressando nas prisões apresentam uma alta prevalência de VHC, em geral devido ao fato de uma elevada proporção ser UDEV. Em Valência, na Espanha, 45% dos prisioneiros em 1991 tinham o VHC, mas entre os UDEV 90% eram soropositivos, enquanto somente 14% dos não-UDEV eram positivos (ANON et al., 1995).

#### 1.4.11 – Infecção esporádica

A infecção esporádica, sem fator de risco aparente, responde por até 40% dos casos de infecção pelo VHC (COELHO et al., 2001). A hepatite C é muito menos infecciosa do que a hepatite B. A passagem de grandes quantidades de material infeccioso é necessária para ocorrer a transmissão (SHERLOCK; DOOLEY, 2002). A infecção inaparente pode se originar em situações aparentemente inocentes, tais como o compartilhamento de lâminas de barbear e escovas de dente. Nesse contexto, deve-se recomendar que sejam tomadas precauções relativas às atividades que envolvem o contato com sangue proveniente destas lâminas e escovas (ALTER, 1997).

#### 1.4.12 – Transmissão potencial no ambiente cirúrgico

Existe um exemplo de caso comprovado de transmissão paciente-paciente do VHC num ambiente cirúrgico, na Austrália. A investigação de um grupo de cinco pacientes com VHC, todos os quais tinham realizado procedimentos cirúrgicos na mesma sessão e no mesmo local, chegou à conclusão de que quatro deles foram infectados de um deles, embora a real maneira da transmissão não tenha sido determinada (CHANT et al., 1994).

Existe relato segundo o qual o VHC foi transmitido de um cirurgião cardiovascular para cinco pacientes, em Barcelona, entre 1988 e 1994. A cepa viral foi a mesma em todos os casos. O cirurgião relatou uma incidência geral de 20 injúrias percutâneas por 100 procedimentos, mas a injúria mais comum, e a única que se acreditou ter sido a mais provavelmente envolvida na transmissão do VHC, ocorreu durante o procedimento de amarrar os fios durante o fechamento do esterno (ESTEBAN et al., 1996). Diversos estudos em diferentes locais relataram taxas maiores do que as esperadas de soropositividade para o VHC entre cirurgiões, embora estas taxas, em geral, tenham sido menores do que aquelas para o VHB. Vinte e sete por cento de 2887 cirurgiões de 21 hospitais de áreas de moderada a alta incidência de AIDS participaram de uma pesquisa anônima e voluntária a respeito dos vírus de transmissão sanguínea, e verificou-se que 7 (0,9%) tinham anti-VHC. Os autores concluíram que o VHB representava o maior risco de infecção para o cirurgião, seguido pelo VHC e pelo HIV (PANLILIO et al., 1995). Num estudo na Argentina, as especialidades que tiveram as maiores taxas de soropositividade para o VHC foram hemodiálise, obstetrícia, cirurgia e os intensivistas (FRIDER et al., 1994). Nos Estados Unidos, os cirurgiões em maior risco foram os residentes e os que trabalhavam em obstetrícia e ginecologia. Os fatores de risco que contribuíram foram cirurgia do trauma, procedimentos ortopédicos de emergência, pacientes com grandes perdas de sangue, procedimentos longos e segurar tecidos com a mão enquanto realiza a sutura (PATZ; JODREY, 1995).

Nos Estados Unidos, estimou-se que o risco de um cirurgião adquirir a doença a partir de uma exposição percutânea é de 0,3 a 0,4% para o HIV, 6 a 30% para o VHB e 2,7 a 10% para o VHC, e que as taxas de contato com sangue variam, particularmente com o tipo de cirurgia, mas podem atingir 11,9 por 100 horas na sala cirúrgica (PATZ; JODREY, 1995).

Acredita-se que as chances de contágio de um indivíduo que tenha se acidentado com uma agulha com sangue de um paciente com RNA do VHC sejam de 3 a 10% (MITSUI et al.,



1992; SODEYAMA et al., 1993). Existe a possibilidade de transmissão devido a respingo de sangue na conjuntiva (IPPOLITO et al., 1998).

#### 1.4.13 – Procedimentos odontológicos

Um estudo (PIAZZA et al., 1995) avaliou a contaminação ambiental de cirurgias dentárias pelo VHC. Foram acompanhados 35 pacientes com hepatite crônica C durante seu tratamento odontológico: 328 amostras foram colhidas dos instrumentos e superfícies depois do tratamento a que foram submetidos. Vinte amostras (6,1%) foram positivas para o RNA-VHC. Os autores concluíram que “estes dados indicam que existe contaminação extensa pelo VHC em cirurgias dentárias em pacientes anti-VHC positivos e que se a esterilização e a desinfecção forem inadequadas existe risco de transmissão do vírus para indivíduos susceptíveis”.

Os dentistas têm risco de adquirir o VHC, presumivelmente do sangue e da saliva de seus pacientes. Cirurgiões da cavidade oral estão em risco particularmente elevado (KLEIN et al., 1991).

### 1.5 – Prevalência

A infecção pelo VHC é considerada cosmopolita, mas apresenta ampla variação da prevalência e depende das características epidemiológicas da população estudada (ALTER, 1997; WASLEY; ALTER, 2000).

Os índices de soropositividade ao anti-VHC encontrados em doadores de sangue permitem traçar-se um perfil estimado da prevalência do VHC na população adulta em diversos países.

O VHC está presente em 0,01% a 2% dos doadores de sangue no mundo (ALTER, 1995; SHAKIL et al., 1995). Numa revisão (HEINTGES; WANDS, 1997) que compilou dados oriundos de estudos conduzidos em doadores de sangue de diversos países, a prevalência do anti-VHC no Brasil foi de 1,1 a 2,7%. A prevalência na Alemanha foi de

0,25% (HOLZBERGER et al., 1992), 0,46% na Inglaterra (CRASKE et al., 1993) e 3,27% no Norte da Itália (BELLAVITA et al., 1994).

Nos Estados Unidos, os dados mais citados são os derivados do III National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), onde, em 21000 civis testados para o VHC, 1,8% tinham o anti-VHC; destes, 74% tinham o RNA-VHC detectável no sangue. Projetando esses números para a população norte-americana, temos que 3,9 milhões foram infectados pelo vírus C, dos quais 2,7 milhões estão com infecção crônica. Esse estudo demonstrou que existe significativa variação demográfica na prevalência do VHC (ALTER et al., 1999). Num estudo em veteranos americanos (BRIGGS et al., 2001), a prevalência foi de 18%. Num estudo em prisioneiros americanos, feito no momento em que ingressavam no sistema prisional, verificou-se o anti-VHC em 39% dos homens e em 54% das mulheres (RUIZ et al., 1999).

O Egito parece ter a mais elevada prevalência entre os doadores de sangue (ABDEL-WAHAB et al., 1994). Acredita-se que os elevados percentuais encontrados no Egito devem-se a práticas inseguras de injeção durante um programa de erradicação da esquistossomose (FRANK et al., 2000). Naquele país, encontrou-se uma prevalência de 12% em crianças em escolas rurais, 22,1% em recrutas do exército e em 16,4% das crianças com hepatoesplenomegalia (ABDEL-WAHAB et al., 1994). Num estudo epidemiológico de base populacional, na Índia (CHOWDHURY et al., 2003), verificou-se que 0,87% dos indivíduos eram anti-VHC positivos. A prevalência variou de 0,31% em pessoas com menos de 10 anos de idade até 1,85% naquelas com mais 60 anos. Não se verificou diferença entre homens e mulheres. Os autores concluíram que, embora menor que as prevalências relatadas nos países ocidentais, o reservatório total do vírus é significativo e exige medidas de saúde pública, incluindo medidas de educação para a saúde, para limitar a magnitude do problema.

## **1.6 – Incidência**

É muito difícil de estimar-se acuradamente a incidência de novas infecções pelo VHC. Isso ocorre porque muitos pacientes com infecção aguda pelo VHC são assintomáticos e assim não se apresentam para o diagnóstico. Também ocorre uma subnotificação dos casos pelos profissionais de saúde. Adicionalmente, indivíduos com alto risco de infecção podem não ter pronto acesso a cuidados de saúde adequados, diminuindo a probabilidade de diagnóstico no

momento adequado para determinar infecções adquiridas recentemente. Devido a essas limitações, enumerar os casos relatados de hepatite aguda C significativamente subestima a verdadeira incidência da hepatite C (KIM, 2002).

Considerando estes problemas, o Centers for Disease Control and Prevention (CDC) realizou estudos utilizando modelos matemáticos para estimar a incidência passada do VHC. O modelo indicou que, nos Estados Unidos, a incidência anual de infecção aguda pelo VHC diminuiu de uma média de 230.000 casos novos por ano durante a década de 1980 a 1989 para 38.000 casos novos por ano na década seguinte (WILLIAMS, 1999).

O número de pessoas com infecção associada à transfusão de sangue diminuiu significativamente depois da introdução de recomendações para selecionar doadores de sangue “mais seguros”, em meados dos anos 1980, e declinou mais ainda com a instituição do rastreamento com anti-VHC nos doadores de sangue. Acrescente-se que práticas mais seguras no uso de agulhas entre os usuários de drogas também contribuiu para a diminuição da incidência de novos casos (WILLIAMS, 1999).

Pode-se esperar que a redução na incidência de novos casos possa eventualmente contribuir para uma redução na prevalência da infecção pelo VHC. Realmente, um relato baseado em doadores de sangue de cinco centros de doação nos Estados Unidos indica que a prevalência de infecção pelo VHC já pode estar em declínio naquele país (GLYNN et al., 2000). Entre 1992 e 1996, período em que 1.100.000 pessoas que doavam sangue pela primeira vez foram testadas, a prevalência da infecção pelo vírus C diminuiu de 0,6% para 0,4% ( $p < 0,01$ ). Entre os mesmos doadores de sangue, a prevalência de hepatite B permaneceu inalterada em 0,2%. A redução antecipada na prevalência foi corroborada por um relato do CDC, o qual projetou que, seguindo um pico no meio dos anos 90, levemente acima de 2,0%, a prevalência da infecção gradualmente diminuiria para 1,0% por volta de 2030 (ARMSTRONG et al., 2000).

Embora a incidência da infecção pelo VHC possa estar diminuindo, a prevalência de doença hepática causada pelo VHC está em aumento. Isso ocorre devido ao fato de que existe um significativo retardo, freqüentemente de 20 anos ou mais, entre o início da infecção e as manifestações clínicas da doença hepática. O CDC projeta um aumento de quatro vezes no número de pessoas com infecções de longa duração, aquelas com 20 anos ou mais, entre 1990 e 2015 (ARMSTRONG et al., 2000).

## 1.7 – Diagnóstico laboratorial da hepatite C

O diagnóstico da infecção pelo vírus C pode ser feito pela detecção de anticorpos (anti-VHC) e pela detecção do seu RNA (RNA-VHC).

### 1.7.1 – Anti-VHC

A detecção de anticorpos para o vírus C pode ser feita utilizando-se os testes imunoenzimáticos (EIA), a aglutinação ou o Imunoblot (RIBA). Os testes anti-VHC (EIA) são os mais utilizados na prática médica, por serem de baixo custo, fácil execução, automatizados e confiáveis. A acurácia desses testes vem melhorando desde sua introdução no mercado em 1989 (KOOG et al., 1989). Os testes de primeira geração possuíam apenas um antígeno alvo (C100-3) do VHC e apresentavam baixa sensibilidade (70-80%) e baixa especificidade (90%). Isso ocasionava um número indesejável de resultados falsos-positivos e falsos-negativos. Nesses casos, os testes confirmatórios (RIBA) eram muito necessários, especialmente em populações de baixa prevalência para o VHC. Em 1992, foi introduzido o anti-VHC de segunda geração (anti-VHC EIA-2), que incorporou novos antígenos do vírus C (NS 3 e NS 4) ao teste, tornando-o mais sensível (95%) e específico (99%). Também o período de “janela imunológica”, que é o momento da exposição ao vírus C até a detecção dos anticorpos, foi encurtado de oito para seis semanas (ALTER, 1992). Em 1994, tornou-se disponível um novo teste de terceira geração que trouxe uma pequena melhora à geração anterior, que já era excelente (BARRERA et al., 1995). O anti-VHC (EIA-3) tem sensibilidade e especificidade de 99% e diminuiu a “janela imunológica” para quatro semanas (VRIELINK et al., 1997). A falta de especificidade permanece geralmente inexplicada, mas foi associada com hiperglobulinemia, soro positivo para o fator-reumatóide, soro de pessoas recentemente vacinadas para influenza e pessoas com sífilis presente ou no passado (SONMEZ et al., 1997).

Os testes confirmatórios servem para definir se um teste anti-VHC EIA positivo é verdadeiro ou não. Utilizam o método de RIBA ou *line immuno assay* (LIA), que verifica a reatividade contra peptídios do genoma do VHC. Na prática, reservamos o uso do RIBA para confirmar apenas os testes anti-VHC positivos de populações de baixa prevalência para o VHC, como doadores de sangue e pacientes com aminotransferases normais sem fatores de

risco para hepatite C. Nos casos em que a probabilidade de o indivíduo ter hepatite C for elevada, o anti-VHC (EIA) tem valor preditivo acima de 90%, de modo que acrescenta pouco confirmar pelo RIBA. Se necessitarmos de confirmação, teremos melhor relação custo/benefício se solicitarmos o RNA-VHC pelo método PCR (COELHO et al., 2001).

Deve-se destacar que o anti-VHC (EIA) é adequado para rastreamento de rotina, particularmente de doadores de sangue; todavia é menos satisfatório para pacientes em hemodiálise e imunocomprometidos (SHERLOCK; DOOLEY, 2002).

A presença do anti-VHC pode ser devida a infecção em curso, aguda ou crônica, ou a infecção pregressa, o que pode ser distinguido através da detecção do RNA-VHC por PCR. Nas infecções agudas, autolimitadas, o anti-VHC, usando-se o EIA, pode ser detectado logo após o aparecimento dos sintomas, média de zero a sete semanas (MATTSSON et al., 1992). Persiste nos casos que evoluem para hepatite crônica (SILVA et al., 1994). Destaque-se que o intervalo antes da soroconversão pode ser prolongado e o anti-VHC pode não ser detectável em alguns pacientes infectados, e que podem ocorrer resultados falsos-positivos, principalmente em populações com baixa prevalência da infecção (SILVA et al., 1994).

### 1.7.2 – RNA-VHC

Os testes de biologia molecular para a determinação do RNA-VHC detectam as partículas virais e não somente os anticorpos contra esse vírus. Esses métodos nos permitem estabelecer com elevada acurácia a presença do vírus C no corpo do paciente, e hoje fazem parte da rotina diagnóstica desses casos.

A presença do RNA-VHC indica infecção em curso, aguda ou crônica, correlacionando-se com infectividade, replicação viral e doença em nível hepático (ALBERTI et al., 1992; FARCI et al., 1991).

O RNA do vírus C pode ser detectado por PCR tão cedo quanto uma a três semanas após infecção pelo vírus C. Na doença aguda autolimitada, sua presença é transitória, em geral por menos de quatro meses, permanecendo positivo se houver evolução para forma crônica (FARCI et al., 1991).

Durante muito tempo, os níveis de alanina aminotransferase foram utilizados como um indicador de doença ativa. No entanto, como se verificou em muitos casos, esta correlação

não é perfeita (ALBERTI et al., 1992). A confirmação da presença do RNA do vírus por PCR continua sendo, até hoje, a única maneira de se definir se há infecção atual e de avaliar infectividade e replicação viral. A detecção do RNA-VHC é utilizada para confirmar o diagnóstico de infecção em curso, principalmente na ausência de quadro clínico e/ou laboratorial sugestivo, para verificar a resposta ao tratamento, considerando-se que o clareamento completo do vírus seja o objetivo final do tratamento (DAVIS; LAU, 1995; FARCI et al., 1991), para avaliar pacientes com hepatite crônica soronegativos (ALBERTI et al., 1992), avaliar infecção em recém-nascidos de mães infectadas, estabelecer o diagnóstico em imunocomprometidos (hemodiálise, HIV, transplantados), estabelecer o diagnóstico diferencial de cura da hepatite C e infecção presente em pacientes com anti-VHC positivo e aminotransferases normais, controle da cura da hepatite C ao final do tratamento e verificação da resposta sustentada no 6.º e 12.º mês após o término do tratamento (COELHO et al., 2001).

Os testes de biologia molecular podem ser qualitativos ou quantitativos. Os testes qualitativos avaliam a presença do RNA-VHC, sem mensurá-lo. Os resultados informam apenas se há ou não partículas virais na amostra colhida. São testes muito sensíveis, detectando a partir de 10 a 100 genomas virais/ml. Os testes quantitativos nos permitem quantificar a carga viral na hepatite C. A quantificação do VHC está indicada em pacientes que sejam candidatos ao tratamento. A carga viral é um dos principais índices prognósticos de resposta ao tratamento e de que a queda precoce durante o tratamento é preditiva de resposta mantida. Não há correlação entre a carga viral e o valor das aminotransferases e parece não haver correlação com a gravidade da lesão histológica (COELHO et al., 2001).

### 1.7.3 – Genotipagem do VHC

Como vimos, o vírus C engloba uma família heterogênea com pelo menos seis genótipos diferentes e numerosos subtipos. Essas diferenças são importantes na epidemiologia, diagnóstico e tratamento da hepatite C. A genotipagem do VHC exige uma metodologia cara, trabalhosa e que requer familiaridade com o método. As atuais indicações para a solicitação de genotipagem são restritas aos pacientes candidatos a tratamento. Sabemos que a possibilidade de resposta ao tratamento é maior nos genótipos 2 e 3 em comparação aos genótipos 1, particularmente o 1b, e o genótipo 4 (DAVIS; LAU, 1997).

## 1.8 – História natural da hepatite C crônica

Um ponto de muita preocupação para um estudioso de qualquer doença, particularmente se ela tem um forte componente de cronicidade, é definir sua história natural. O conhecimento do prognóstico a longo prazo da doença é profundamente importante tanto para o paciente como para o médico. O paciente necessita da informação para seus planos futuros, assim como para ajudá-lo na avaliação das opções de tratamento. O médico necessita da informação para ser capaz de informar ao paciente das conseqüências, assim como para estabelecer a necessidade do tratamento, sua urgência e sua gravidade. Claramente, quanto mais sério o prognóstico, mais desejoso estará o médico de recomendar tratamento, mesmo que seja apenas moderadamente efetivo e mesmo se associado com efeitos colaterais potencialmente graves (SEEF, 2002).

### 1.8.1 – Dificuldades para determinar a história natural da hepatite C

A maioria das pessoas que desenvolvem a hepatite aguda C não estão conscientes desse fato, e como conseqüência o início da doença é raramente identificado, a não ser através de suposições baseadas em situações potenciais de exposição. A progressão da hepatite aguda para a hepatite crônica tradicionalmente é definida como a persistência de níveis aumentados de aminotransferases por seis meses ou mais. Atualmente, mais apropriadamente, esta progressão se define pela persistência do VHC no sangue por mais de seis meses. O insucesso no clareamento do vírus ocorre em 54% a 86% dos casos de hepatite aguda C (SEEF, 2002). A transição da hepatite aguda para a crônica ocorre quase sempre na ausência de sintomas. A partir de então, a fase crônica, que evolui ao longo de décadas, culmina, eventualmente, em alguns dos indivíduos infectados, no desenvolvimento claro de doença hepática em estágio final, determinada essencialmente pelo desenvolvimento de cirrose. Em outros indivíduos, a fase crônica persistirá até que a morte surja por outra causa. A evolução para a cirrose também ocorre, geralmente sem sintomas. Adicionalmente, a presença da cirrose pode permanecer ignorada até que o fígado esteja suficientemente comprometido para acontecer a evolução para a fase de descompensação hepática. A descompensação pode ocorrer precocemente, ou mais freqüentemente, vários anos após a cirrose ter sido reconhecida. A história natural da hepatite crônica C pode ser influenciada por diversos fatores que podem

influenciar sua evolução. Entre esses fatores estão incluídos o tratamento antiviral atualmente disponível, o fato de que a transmissão de infecções virais como o vírus da hepatite B, o vírus da imunodeficiência humana e o alcoolismo pesado sejam acompanhantes comuns entre subgrupos específicos de indivíduos infectados (SEEF, 2002). Levando em consideração todos esses itens, não deveria ser surpreendente a dificuldade de se alcançar um acordo a respeito das conseqüências a longo prazo da infecção crônica pelo VHC e que essas dificuldades tenham criado controvérsia a respeito da verdadeira história natural da hepatite C. Alguns pesquisadores descrevem uma evolução freqüente para doença hepática em estágio terminal ou carcinoma hepatocelular (GORDON et al., 1993; NIEDERAU et al., 1998; TONG et al., 1995; YANO et al., 1996), ao passo que outros consideram menos comuns estes resultados (DI BISCEGLIE et al., 1991; KORETZ et al., 1993; MATTSON et al., 1993). Contudo, é provável que ambas as visões estejam corretas, sendo a variabilidade dependente das diferenças no estágio da doença e nos tipos de populações estudadas (SEEF, 2002).

#### 1.8.2 – O papel da fibrose na história natural da hepatite C

O item primário de preocupação para pacientes com hepatite crônica C, assim como para muitas outras formas de doença hepática crônica, é a ocorrência e a lenta evolução da fibrose durante muitos anos, culminando com a cirrose. Embora a histopatologia hepática em pessoas com hepatite crônica C mostre tanto inflamação como fibrose, é esta última o fator de maior preocupação. A inflamação certamente desempenha um papel na evolução da fibrose, mas a sua presença não tem efeito direto no bem-estar do paciente. Por outro lado, a hipertensão portal, assim como outras características da insuficiência hepática, bem como a necessidade de transplante hepático e a progressão para o hepatocarcinoma, raramente ocorrem na ausência de cirrose. Assim, a história natural é um reflexo da fibrose e de sua progressão (SEEF, 2002).

#### 1.8.3 – A questão da evolução para cirrose

A freqüência de evolução para cirrose difere de acordo com a estratégia usada para adquirir a informação. Assim, segundo Seef (2002) a freqüência média de desenvolvimento



de cirrose foi de 42% para os estudos retrospectivos, 11% para os estudos prospectivos e 2,1% para os estudos retrospectivo-prospectivos de coorte. Como se explicam tão grandes variações? A resposta está no método de estudo, na duração do seguimento e na população selecionada para o estudo. Assim, parece que os estudos retrospectivos concentraram-se em pessoas com doença já bem estabelecida e, freqüentemente, com doenças mais graves devido a serem pacientes encaminhados para centros especializados. Já os estudos prospectivos focaram em casos de hepatite C resultantes de transfusões, mas as durações dos seguimentos foram insuficientes para fornecer dados completos de resultados da infecção crônica. Por outro lado, os estudos retrospectivo-prospectivos tiveram a vantagem, em geral, de estudar populações heterogêneas, de idades e sexos diferentes. As taxas de progressão mais baixas foram entre as pessoas afetadas jovens e, particularmente, do sexo feminino. Isto sugere que a progressão da doença hepática é altamente variável e parece ser influenciada, ao menos em parte, por certas características do hospedeiro, tais como o tempo da infecção e, possivelmente, o sexo (SEEF, 2002).

#### 1.8.4 – A questão da evolução dos pacientes com cirrose compensada

Num estudo italiano (BENVEGNÙ et al., 2004) publicado recentemente, uma grande coorte de pacientes cirróticos inicialmente compensados foi acompanhada de 1986 a 1996, de seis em seis meses. Durante um seguimento mediano de 93 meses, verificou-se que 31,1% dos pacientes VHC positivos e 53,3% dos co-infectados VHC e VHB desenvolveram no mínimo uma complicação. Em geral, a complicação mais freqüente foi o desenvolvimento de carcinoma hepatocelular (20,8%), ascite (19,5%), hemorragia gastrointestinal (4,5%) e encefalopatia hepática (1,9%). Óbito por doença hepática ocorreu em 18,6% dos casos e em 70,7% destes foi devido ao carcinoma hepatocelular. Esses pacientes foram monitorados por ecografias periódicas, permitindo o diagnóstico precoce de pequenos tumores. Os autores comentaram que os estudos iniciais indicando que a complicação mais freqüente seria o aparecimento da ascite poderiam ter subestimado pequenos carcinomas hepatocelulares que teriam precedido e precipitado a ascite, o que foi visto freqüentemente durante esse estudo (BENVEGNÙ et al., 2004).

## 1.9 – Qualidade de vida e a hepatite C

Dentro da visão de um atendimento integral e multidisciplinar ao paciente, o reconhecimento da importância da análise e da preservação da qualidade de vida (QV) tornou-se um dos aspectos mais importantes no âmbito da saúde e áreas correlacionadas. A consciência de que doenças crônicas e potencialmente graves como a hepatite C e o diabetes mellitus podem afetar profundamente a QV desses pacientes revela a importância deste tópico.

### 1.9.1 – Conceito de qualidade de vida

Entende-se que o conceito de qualidade de vida (QV) é a condição da existência do ser humano referida aos modos de viver em sociedade, isto é, dentro dos limites que são colocados em cada momento histórico para se viver o cotidiano. Também deve satisfazer as exigências e demandas que esse cotidiano cria para as pessoas que compõem a sociedade. A não-satisfação das exigências e demandas do “seu modo de andar a vida quotidianamente” constituirá o sofrimento que se quer reverter ou evitar (PADILHA; SOUZA, 1999).

O termo QV é usado em vários setores da sociedade e campos de estudos: saúde, filosofia, política, cidadania, religião, economia, cultura, entre outros. Porém, os seus conceitos são diversos. Pode-se entender QV por um conjunto harmonioso e equilibrado de realizações em todos os níveis, como: saúde, trabalho, lazer, sexo, família, desenvolvimento espiritual. Também se pode empregar o conceito de que QV é a sensação de bem-estar do indivíduo, proporcionada pela satisfação das coisas objetivas (renda, emprego, objetos possuídos, qualidade de habitação) e de condições subjetivas (segurança, privacidade, reconhecimento, afeto) (SOUZA; GUIMARÃES, 1999).

Para a OMS, a saúde não é o centro da qualidade de vida. Avaliar QV é avaliar dimensões. A OMS, em 1994, através de seu Grupo de Qualidade de Vida, definiu que QV é a percepção do indivíduo de sua posição na vida no contexto da cultura e sistemas de valores nos quais ele vive e em relação aos seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações (THE WHOQOL GROUP, 1994).

### 1.9.2 – Prejuízo da qualidade de vida pelo VHC e DM2

Em relação à hepatite C, além da preocupação com a possível evolução da doença, os pacientes com resultado positivo para o anti-VHC sofrem pressões sociais, conjugais e familiares que afetam seu bem-estar (SINGER; YOUNOSSI, 2001), gerando sofrimento. Além disso, esta epidemia é encarada de forma pouco abrangente pelas forças governamentais e pela própria sociedade, deixando desamparados os portadores da doença. E isso, sem dúvida, compromete o bem-estar dessas pessoas, que sofrem os sintomas psíquicos e físicos da própria doença e são vítimas da discriminação social e da falta de recursos necessários para diagnóstico, acompanhamento e tratamento.

Buscando quantificar o comprometimento da existência e do bem-estar desses indivíduos, diversos questionários de QV (BAYLISS et al., 1998) foram usados extensivamente (BONKOVSKY; WOOLLEY, 1999; CARITHERS et al., 1996; DAVIS et al., 1994; FOSTER et al., 1998; WARE et al., 1999) para estudar o impacto da presença do vírus C nestas pessoas.

A questão da QV nos pacientes com o VHC revela-se muito interessante, pois existe algum desacordo quanto ao prognóstico dos pacientes com hepatite crônica C. Alguns sugerem que a maioria dos pacientes com hepatite crônica C terão uma duração de vida normal e não sofrerão conseqüências desta doença (ALTER et al., 1997). Por outro lado, os resultados de diversos grandes estudos desafiam a percepção de que a infecção pelo VHC é uma “doença assintomática”, com acordo geral de que a QV é significativamente reduzida em pacientes infectados, independentemente da severidade da doença hepática (BONKOVSKY; WOOLLEY, 1999; CARITHERS et al., 1996; DAVIS et al., 1994; FOSTER et al., 1998; WARE et al., 1999). Mesmo pacientes sem cirrose demonstram reduções que se manifestam tanto em aspectos mentais como físicos nos domínios da QV (FOSTER et al., 1998). Estas reduções foram julgadas social e clinicamente relevantes (WARE et al., 1994).

Num estudo (FORSTER et al., 1998), a QV foi mais baixa nos pacientes com o VHC do que naqueles com o VHB. Nessa casuística, a piora na QV não foi relacionada com o modo de aquisição do vírus, por exemplo, a história prévia do uso de drogas endovenosas.

O impacto do diagnóstico e a ansiedade resultante podem afetar a QV, como foi demonstrado num estudo pequeno (RODGER et al., 1999) em que pacientes que não sabiam do seu diagnóstico relataram um prejuízo menor na QV do que aqueles que conheciam que

estavam infectados com o VHC. Contudo, os pacientes com VHC, que desconheciam sua situação de portadores do vírus, tiveram escores piores em três escalas do questionário aplicado do que os controles normais.

Parece provável que a própria infecção pelo VHC seja associada com sintomas que prejudiquem a QV do paciente (FOSTER et al., 1998). O mecanismo é desconhecido, mas pode implicar a liberação de citocinas inflamatórias ou a infecção de leucócitos (BOUFARD et al., 1992; FOSTER et al., 1998).

Comparados com pacientes em depressão, uma doença com morbidade física e mental bem documentada, os pacientes com hepatite C obtiveram escores similares nos domínios que mediam primariamente o funcionamento físico e a saúde geral, mas foram claramente menos afetados nas medidas de funcionamento mental e bem-estar (BAYLISS et al., 1998).

Foi observado que uma terapia bem-sucedida com interferon estava associada com melhora na QV, e a extensão da melhora era diretamente relacionada com a melhora bioquímica e com a erradicação sustentada do VHC do sangue. Os autores comentaram que, como em muitas doenças crônicas, algo da melhora subjetiva vista nos pacientes recebendo interferon poderia ter ocorrido porque os pacientes estavam conscientes da melhora em sua doença, conforme visto pelos exames laboratoriais e informados pelos seus médicos e outros profissionais da saúde envolvidos no atendimento desses pacientes (BERNSTEIN et al., 2002; BONKOVSKY; WOLLEY, 1999). A melhora na QV nos pacientes tratados com interferon também foi obtida naqueles com doença hepática avançada (BERNSTEIN et al., 2002).

Em geral, os resultados demonstraram um comprometimento forte no funcionamento social, sugerindo que o mal-estar generalizado experimentado pelos pacientes com VHC predominantemente os afeta em suas atividades de relacionamento (BAYLISS et al., 1998).

Um estudo italiano (MARCHESINI et al., 2001) muito bem-delineado avaliou a QV em 544 cirróticos. Esses autores reportaram um prejuízo na QV quando compararam os cirróticos com os italianos normais. Os indicadores de severidade da doença (escore de Child-Pugh e ascite) e sintomas como câibras e prurido tiveram um impacto negativo na QV. O gênero, a etiologia da doença hepática, a presença de co-morbidades e a duração da doença tiveram um impacto adicional pequeno. Destaque-se que os pacientes mais jovens tiveram um prejuízo na QV maior do que os mais velhos, quando comparados com os controles. A maioria das áreas da vida diária foi afetada pelos problemas de saúde percebidos; isso foi principalmente verdadeiro para empregos pagos e vida sexual nos homens e vida no lar e vida social para as mulheres.

Consolidou-se a importância do aconselhamento psicológico nos pacientes cirróticos com problemas na saúde mental. Além disso, foi interessante observar que sintomas normalmente pouco valorizados pelos clínicos, como as câibras e o prurido (os médicos se preocupam mais com as hemorragias, a ascite e a encefalopatia hepática) foram consistentemente citados pelos pacientes como prejudiciais a sua QV, tanto quanto as outras complicações mais graves do ponto de vista do médico. Esse aspecto revela o potencial para diferenças entre problemas importantes para os pacientes e problemas tradicionalmente enfatizados pelos clínicos. Reconhecer essas diferenças torna-se crítico quando se planejam intervenções com a intenção de melhorar os resultados clínicos, a satisfação e o bem-estar dos pacientes.

A redução na QV dos pacientes com VHC pode ser maior do que em pacientes com hipertensão arterial sistêmica sem evidência de lesão em órgão-alvo como insuficiência cardíaca congestiva ou insuficiência renal (BAYLISS et al., 1998; CARITHERS et al., 1996). Foi importante a comparação com a hipertensão arterial sistêmica, pois foi verificado nos pacientes com hepatite C um perfil de saúde diferente e geralmente mais pobre, sugerindo que esta hepatite poderia não ser uma doença “silenciosa” como a hipertensão (BAYLISS et al., 1998).

Torna-se interessante destacar que a diminuição na QV constatada na hepatite C é comparável ou mais grave do que aquela para uma amostra representativa de DM2 (BAYLISS et al., 1998; CARITHERS et al., 1996; WARE et al., 1994). Um dos mais intrigantes achados da pesquisa sobre QV é a associação relativamente fraca entre o estado objetivo de saúde do indivíduo e sua QV subjetiva. Aparentemente, a saúde em si mesma não garante felicidade, assim como nos diabéticos não o faz um bom controle glicêmico. Estudos pesquisando a relação entre o controle do diabetes e o bem-estar subjetivo encontraram correlações fracas (SONNAVILLE et al., 1998; WEINBERGER et al., 1994), embora existam evidências para sugerir que pacientes sofrendo de complicações relacionadas ao diabetes, na média, reportassem níveis menores de QV, quando comparados com pacientes sem complicações secundárias (KLEIN et al., 1998).

A relação entre QV e o controle glicêmico nos diabéticos é complexa. Basicamente, quatro combinações podem ser observadas. Enquanto alguns pacientes experimentam boa QV em conjunção com bom controle glicêmico (A), outros relatam QV satisfatória apesar de um controle glicêmico inadequado (B). Pacientes no último grupo (B) podem “negar” a sua DM, permitindo-se (ao menos temporariamente) gozar a vida sem se preocupar a respeito do seu diabetes e do tratamento. Em alguns pacientes, existe uma má QV apesar de um bom controle metabólico (C). Isso pode estar relacionado com a sobrecarga de manejar o diabetes

cotidianamente. Também pode ser consequência de outros estresses da vida não relacionados ao DM. Um mau controle glicêmico e má QV (D) podem coincidir em pacientes, com frequência afetando negativamente ambos os aspectos e sendo tanto causa como efeito de um controle inadequado do diabetes (SNOEK, 2000).

Quando se observam os problemas com a QV enfrentados pelos pacientes com o VHC e pelos pacientes com DM2, aparentes quando os pacientes necessitam se defrontar com cada uma dessas enfermidades isoladamente, pode-se facilmente calcular a pesada repercussão da associação destas duas entidades no bem-estar do indivíduo.

O modelo biomédico tradicional de saúde, o qual forma a base do ensino e da prática médica tradicional, enfatiza os resultados clínicos, bioquímicos, fisiológicos e moleculares. Entretanto, os mais recentes modelos psicossociais de saúde enfatizam resultados socioeconômicos tais como a QV e a utilização dos recursos. Embora os resultados tradicionais possam ser mais importantes para os clínicos e os investigadores clínicos, os pacientes estão mais preocupados a respeito do seu bem-estar e o impacto da doença e dos tratamentos relacionados em sua QV (TESTA; SIMONSON, 1996; YOUNOSSE; GUYATT, 1998; YOUNOSSE, 1999; WILSON; CLEARY, 1995).

Desse modo, atualmente está claro que uma abordagem integrada nos cuidados de saúde, que privilegie uma atuação multidisciplinar dos diferentes profissionais da saúde, envolvendo, por exemplo, médicos, enfermeiros, psicólogos e nutricionistas, fornece uma avaliação e um atendimento mais completo e acurado aos pacientes.

### **1.10 – Políticas de Saúde e a hepatite C**

Segundo Toledo Jr. e Lara (2002), inquestionavelmente as hepatites virais, principalmente as formas crônicas da hepatite B e C, provocam grande morbimortalidade sobre a população brasileira. Assim, foi criado, em 5 de fevereiro de 2002, o Programa Nacional para a Prevenção e o Controle das Hepatites Virais (PNHV).

Essa iniciativa visa a implantar o Programa Nacional para a Prevenção e o Controle das Hepatites Virais, com ações no âmbito da promoção, prevenção e assistência à saúde, de forma articulada entre o Ministério da Saúde, Secretarias de Saúde dos Estados e do Distrito Federal e Secretarias Municipais de Saúde, e integrando as ações da Secretaria de Políticas de

Saúde, Secretaria de Assistência à Saúde, Fundação Nacional de Saúde e Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

Esse programa tem como objetivos específicos:

- 1 – Conhecer a realidade epidemiológica das hepatites virais no Brasil.
- 2 – Realizar diagnóstico situacional da rede de assistência laboratorial e ambulatorial.
- 3 – Sensibilizar os gestores estaduais e municipais para o problema das hepatites virais.
- 4 – Articular programas de colaboração com organismos internacionais na busca de financiamento para implementação de ações específicas do Programa.
- 5 – Sensibilizar e articular ações com as entidades profissionais de classe e as sociedades médicas de especialidades.
- 6 – Sensibilizar comunicadores em todos os níveis.
- 7 – Sensibilizar a população em geral.
- 8 – Articular ações com as organizações da sociedade civil.
- 9 – Capacitar recursos humanos, em todos os níveis de complexidade, para realização de ações de promoção da saúde, prevenção e assistência às hepatites virais.
- 10 – Definir e implementar estratégias de prevenção às hepatites virais.
- 11 – Adequar a rede de assistência laboratorial e ambulatorial à demanda das hepatites virais.
- 12 – Elaborar e manter atualizado o Consenso Brasileiro para Tratamento das Hepatites Virais.

Do ponto de vista de política de saúde, além de conhecer a realidade epidemiológica das hepatites virais, é necessário identificar a rede assistencial instalada e sua capacidade de atendimento. Não existe no Brasil uma rede formal de atendimento a pacientes portadores de hepatites virais. Atualmente esses pacientes são avaliados em ambulatórios de hepatologia e infectologia, principalmente ligados a instituições de ensino. Os exames laboratoriais são realizados nos laboratórios da própria instituição ou nos Laboratórios Centrais de Saúde Pública (LACENs). Avaliação semiqualitativa realizada com profissionais de referência mostrou que a rede existente está aquém da necessidade e que todos os serviços trabalham com demanda reprimida de consultas e com grande dificuldade na realização de exames, mesmo os menos complexos, como sorologias por ELISA. O PNHV iniciou trabalho de avaliação quantitativa desses serviços. Foram identificados 140 laboratórios públicos (municipais e universitários), além dos 27 LACENs, que realizam exames sorológicos e/ou de biologia molecular para HIV. Foi enviado questionário quantitativo para avaliação da capacidade instalada e potencial de cada serviço. Foram identificados também 156

ambulatórios públicos ou conveniados ao SUS que atendem pacientes portadores de hepatites virais.

Está sendo avaliado também, junto à Diretoria de Atenção Básica, a cobertura da atenção básica em cada UF. O cruzamento dessas três fontes de dados, epidemiologia, capacidade operacional e cobertura da atenção básica, permitirá o planejamento estratégico do PNHV, com a otimização dos recursos disponíveis e o reforço estrutural onde for necessário.

A sensibilização dos gestores estaduais e municipais é estratégia essencial para a implementação de qualquer programa de saúde pública no SUS. O envolvimento dos gestores não se resume à demonstração da gravidade do problema e seu impacto sobre a população ou das possíveis vantagens de participação em um programa federal. Esse processo deve ser visto como algo mais amplo, associado a uma política global de promoção da saúde, em que se busque mais que o apoio institucional para a implementação de ações. Deve-se buscar o comprometimento verdadeiro das instituições e a articulação entre os diferentes segmentos da sociedade, públicos e privados, com o objetivo mais amplo do que apenas ações de prevenção e assistência.

As parcerias com agências financiadoras internacionais têm-se mostrado de grande importância no financiamento de projetos de estruturação, sustentabilidade e prevenção. O PNHV tem mantido contato com a UNESCO para avaliação de projetos comuns que possam ser desenvolvidos principalmente na área de prevenção.

A promoção da saúde tem despontado como a opção de controle dos problemas de saúde através do entendimento mais amplo da situação, que extrapola o pensamento meramente biomédico. Através da integração das ações de prevenção, educação, recuperação e reabilitação, este “novo” conceito de promoção da saúde busca integrar os diferentes setores da sociedade, em seus respectivos papéis, com políticas intersetoriais. Talvez este seja o grande paradigma da saúde pública neste século. A mudança do foco da atenção ao paciente, procurando alternativas ao pensamento biomédico clássico, centrado na doença, em busca de políticas mais comprometidas com a qualidade de vida.

São identificados quatro diferentes públicos-alvo que devem ser sensibilizados pelo problema das hepatites virais com objetivo de maior participação, integração e sustentabilidade em longo prazo do PNHV. São eles: os gestores estaduais e municipais, os profissionais de saúde, os comunicadores em geral e as organizações da sociedade civil.

Como se vê, o PNHV apresenta-se como um plano de largo alcance e significado, contudo sua implantação está ainda em fase embrionária e muito se necessita evoluir para concretizar seus objetivos.



## 1.11 – Quadro clínico

### 1.11.1 – Hepatite aguda

A hepatite C aguda frequentemente não é reconhecida clinicamente. Quando se manifesta, embora sua sintomatologia possa ser semelhante à das outras hepatites, a apresentação clínica tende a ser mais leve e anictérica (FERREIRA; SILVEIRA, 1997). Sintomas como fadiga, perda de apetite, emagrecimento e icterícia ocorrem em menos de 30% dos casos (HOOFNAGLE, 1997). O período de incubação é usualmente de 6 a 10 semanas (com uma variação de 2 a 21 semanas) e é mais curto depois de um inóculo grande, tal como o que se segue a uma administração de um fator VIII infectado (LIM et al., 1991). Numa série de 86 casos consecutivos de hepatite pós-transfusional (ALTER, 1995b), verificou-se que a maioria dos pacientes teve uma doença muito leve e nenhum teve uma enfermidade aguda protraída e grave. O VHC pode se apresentar como uma hepatite aguda clássica indistinguível dos casos agudos pelo VHA e pelo VHB. Nos pacientes que evoluem para a cura, as transaminases retornam ao normal e o RNA-VHC torna-se indetectável. Os anticorpos contra o VHC diminuem progressivamente, mas permanecem detectáveis por muitos anos (COELHO et al., 2001).

### 1.11.2 – Insuficiência hepática fulminante

A insuficiência hepática fulminante (IHF) pelo VHC documentada é extremamente rara, embora o VHC seja considerado o agente etiológico de um considerável número de casos de IHF previamente classificados como indeterminados (VILADOMIU et al., 1992), e quando ocorre, usualmente aparece em indivíduos imunossuprimidos (FARCI et al., 1996). O mecanismo pelo qual ocorre permanece obscuro. Séries relatadas de IHF de causa indeterminada demonstraram uma prevalência de RNA-VHC variável. Foi sugerido que diferenças nas populações de pacientes ou nos fatores de risco poderiam explicar as

incidências discordantes do VHC na IHF entre as diferentes casuísticas (VILLAMIL et al., 1995).

### 1.11.3 – Hepatopatia crônica

Dentre todos os vírus conhecidos relacionados às hepatites, o VHC é o que apresenta maior probabilidade de cronificação. Nessa condição, as transaminases podem permanecer normais ou apresentar aumentos leves a moderados. Apesar de o VHC ser um agente de baixa infectividade e replicação lenta, cerca de 80% dos pacientes evoluem com hepatite crônica e, destes, 20% desenvolverão cirrose (COELHO et al., 2001).

Um estudo americano (TONG et al., 1995) demonstrou que o intervalo médio entre a transfusão de sangue e o desenvolvimento de cirrose e carcinoma hepatocelular é de 20,6+–10,1 e 29,3+–11,5 anos, respectivamente. A maioria desses pacientes são assintomáticos, e a hepatite C é descoberta por acaso durante a doação de sangue ou na avaliação de ALT elevada. Cerca de 10 a 20% dos casos de hepatite C já se apresentam como cirrose no momento do diagnóstico. Os fatores que promovem a progressão para a cronicidade foram agrupados (SEEF, 1997) em fatores relacionados ao vírus (dose viral, carga viral e quasiespecies); relacionados ao hospedeiro (idade, raça, sexo) e outros (álcool, coinfeção viral, ambiente, fumo). A idade é um fator que parece influenciar a evolução. Foi relatado (SEEF, 1994) que a infecção por VHC nos indivíduos com mais do que 55 anos estava associada com uma mortalidade aumentada. A idade também pode desempenhar um papel naqueles já cronicamente infectados e pode estar associada com o declínio clínico que pode acontecer depois da segunda década após o contágio (SEEF, 1997). A coinfeção com o HIV causa um aumento na progressão para doença hepática e está associada com níveis aumentados de viremia do VHC (CRIBIER et al., 1995).

Há três espectros de comportamento da infecção crônica pelo VHC: hepatite crônica com transaminases normais, hepatite crônica leve e hepatite crônica moderada a grave. O primeiro grupo representa 25% dos pacientes com hepatite C crônica; são frequentemente assintomáticos, e 90% apresentam evidências de hepatite crônica leve na biópsia hepática. Apresentam ALT persistentemente normal, anti-VHC positivo e pesquisa do RNA-VHC positivo. A evolução para cirrose é rara e o prognóstico parece ser favorável (COELHO et al., 2001).

O segundo grupo de pacientes representa aproximadamente 50% dos casos de hepatite crônica pelo VHC, com elevações discretas ou flutuantes da ALT e lesão necroinflamatória discreta na biópsia, na presença ou não de fibrose. Os pacientes são freqüentemente assintomáticos ou queixam-se de fadiga e apresentam lenta evolução com baixo risco de desenvolvimento de cirrose. O terceiro grupo representa 25% dos casos de hepatite crônica pelo VHC, com hepatite de moderada a grave. O exame físico é pobre e os pacientes são freqüentemente assintomáticos ou apresentam fadiga que não se correlaciona com a gravidade da lesão. Embora os pacientes com hepatite crônica moderada a grave apresentem geralmente níveis altos de ALT, os níveis de ALT não são considerados fator de mau prognóstico isoladamente. A biópsia hepática mostra lesões necroinflamatórias importantes, fibrose e até cirrose. Esse padrão é mais freqüente em pacientes idosos, portadores de imunodeficiências e alcoólatras. O risco de desenvolvimento de cirrose é alto (COELHO et al., 2001).

A evolução da cirrose pode ser silenciosa por muitos anos, manifestando-se inicialmente com sintomas da hipertensão portal ou da insuficiência hepática numa fase tardia da doença. Nos pacientes com cirrose, a mortalidade relacionada a complicações da hipertensão portal, insuficiência hepática ou carcinoma hepatocelular é de 2 a 5% ao ano. A incidência anual de carcinoma hepatocelular varia de 3 a 10% (COELHO et al., 2001). Um estudo (BENVEGNÙ et al., 1994) acompanhou 290 pacientes cirróticos consecutivos por 46,3±21,4 meses. O carcinoma hepatocelular desenvolveu-se em 32 pacientes (11%).

A cirrose pelo VHC em fase avançada constitui uma das maiores indicações de transplante hepático (COELHO et al., 2001).

### **1.12 – Morbidade e custos nos cuidados à hepatite C**

Como a hepatite C crônica tem uma história natural prolongada, e somente uma relativa minoria de afetados requerem cuidados médicos continuados para sua doença, é difícil estimar a magnitude da morbidade em nível populacional. Pacientes com estágio avançado da hepatopatia podem se apresentar clinicamente com hipertensão portal e descompensação clínica, manifestadas por ascite, encefalopatia hepática ou hemorragia gastrointestinal. Essas complicações usualmente requerem internação hospitalar e, eventualmente, transplante hepático. Assim, dados relacionados com pacientes encaminhados para transplante hepático devido à hepatopatia em estágio terminal ou por carcinoma

hepatocelular refletem os graus mais severos de morbidade associada ao VHC (KIM, 2002). Entre 1990 e 2000, o número de transplantes devido a cirrose pelo VHC aumentou em cinco vezes. Nos Estados Unidos, em 1998, os custos estimados com as despesas hospitalares dos pacientes com hepatite C ultrapassaram um bilhão de dólares, sendo que naquele ano foram gastos 530 milhões de dólares com o tratamento antiviral (KIM, 2002).

### **1.13 – Manifestações extra-hepáticas**

A auto-imunidade pode ser observada na hepatite crônica, em particular na hepatite C. Nenhum outro vírus hepatotrópico desempenha uma interação tão importante e variada com o sistema imune (MANNIS; RAMBUSCH, 1999).

A possibilidade de manifestações extra-hepáticas pela presença do VHC foi indicada pela primeira vez em 1990 (PASCUAL et al., 1990) e posteriormente associada a diversas síndromes extra-hepáticas mediadas imunologicamente (GUMBER; CHOPRA, 1995; JOHNSON et al., 1993; ZEIN et al., 2000; ZIGNEGO; BRECHOT, 1999). A maioria dessas síndromes são associadas com estados auto-ímmes ou linfoproliferativos e podem estar relacionadas à possibilidade de que o VHC consiga se replicar em células linfóides (OKUDA et al., 1999; ZIGNEGO et al., 1995).

#### **1.13.1 – Crioglobulinemia mista**

A crioglobulinemia essencial pode ser dividida em três tipos (tipo I, tipo II, tipo III). Os últimos dois são sumariados como crioglobulinemia mista (CM) e um achado comum nesses casos é o aparecimento do fator reumatóide (MANNIS; RAMBUSCH, 1999).

As crioglobulinas podem ser encontradas em até metade das pessoas com infecção pelo vírus C, e os crioprecipitados usualmente contêm grandes quantias de antígenos do VHC e anticorpos (AGNELLO et al., 1992). O VHC é um vírus linfotrópico e uma persistente estimulação do sistema imune pelo vírus parece ser a responsável pelo aparecimento da crioglobulinemia mista nos infectados (MANNIS; RAMBUSCH, 1999). Somente uma

pequena fração das pessoas afetadas (10 a 15%) tem doença sintomática (HORCAJADA et al., 1999). Esses sintomas são frequentemente relacionados à vasculite e consistem em fraqueza, artralgias e púrpura. Os casos mais severos são associados com glomerulonefrite membranoproliferativa (HORCAJADA et al., 1999; MANNNS; RAMBUSCH, 1999) e com o envolvimento de nervos e cérebro (HECKMANN et al., 1999). O VHC é a causa principal da crioglobulinemia mista essencial (tipo II da crioglobulinemia) com até 90% das pessoas afetadas tendo viremia do VHC. Uma vez que testes falsos-negativos para o anti-VHC são comuns nesses pacientes, deve ser realizado um teste por PCR do RNA do VHC para o diagnóstico (AGNELLO et al., 1992). Não existe uma associação forte entre a CM e um tipo especial de genótipo de VHC. Além disso, uma resposta do VHC e da CM ao interferon sustenta o papel etiológico do vírus (MANNNS; RAMBUSCH, 1999).

#### 1.13.2 – Glomerulonefrite membranoproliferativa

Inicialmente, Rollino et al. (1991) descreveram a associação da glomerulonefrite membranosa por imunocomplexo em pacientes com infecção crônica pelo VHC.

Em 1993, foram identificados oito pacientes com glomerulonefrite membranoproliferativa (GNMP) associada a hepatite C e os efeitos positivos do interferon. Houve redução da proteinúria, mas efeitos variáveis na função renal. Todos os pacientes tinham hipocomplementenemia (JOHNSON et al., 1993). No Japão, até 60% dos casos de GNMP podem estar associados com o VHC (YAMABE et al., 1993). Nos anos seguintes, estudos adicionais (EL-SERAG et al., 2002) apoiaram essa associação em alguns pacientes, todavia a patogênese dessa associação ainda não está elucidada (MANNNS; RAMBUSCH, 1999).

As mais freqüentes manifestações clínicas iniciais descritas têm sido hipertensão arterial sistêmica, hematúria microscópica e proteinúria variável, atingindo níveis de síndrome nefrótica (superiores a 3,5g/dia) em dois terços dos casos (JOHNSON et al., 1994) e raramente insuficiência renal (COHEN, 2000).

#### 1.13.3 – Porfíria cutânea tarda

Esta é a forma mais freqüente da porfiria. Caracteriza-se pela deficiência de atividade da uroporfirinogênio-descarboxilase, apesar de sua concentração normal. A existência dessa alteração enzimática é condição essencial, mas não suficiente, para as manifestações clínicas. Outros fatores extrínsecos interferem com a expressão da doença através da alteração da atividade dessa enzima, sendo os mais freqüentemente envolvidos o abuso de álcool, uso de estrógenos, distúrbios do metabolismo do ferro e lesões hepáticas, incluindo a induzida pelo VHC. O VHC desempenha um papel de revelador da doença (COHEN, 2000).

Na primeira publicação, o anti-VHC foi encontrado em 76% dos pacientes sofrendo de porfiria cutânea tarda (PCT), mas em somente 1 a 4% dos controles (FARGION et al., 1992). Parece haver um gradiente Norte-Sul na Europa para esta associação, uma vez que a prevalência dos marcadores na Europa setentrional foi baixa, 8% (MURPHY et al., 1993; STOLZEL, 1995). Por outro lado, um estudo espanhol (NAVAS et al., 1995) diagnosticou RNA-VHC nas biópsias hepáticas de todos os pacientes com PCT, ao passo que somente 45% desses pacientes demonstraram o RNA-VHC no soro. Nos Estados Unidos encontrou-se até 50% de VHC na PCT (BONKOVSKY et al., 1998).

#### 1.13.4 – Doença tireoideana auto-imune

A primeira informação de disfunção da tireóide devido a influência da terapia com interferon em pacientes com hepatite crônica tem cerca de 15 anos (MANNIS; RAMBUSCH, 1999). Durante a terapia com interferon, foi observada a indução de auto-anticorpos, principalmente contra a tireóide peroxidase, em pacientes com predisposição genética. Estes anticorpos são principalmente transitórios. Além disso, a função tireoideana pode estar alterada (MARCELLIN et al., 1991; MANNIS; RAMBUSCH, 1999). Embora tenha sido observada alteração bifásica da função tireoideana (hipertireoidismo seguido por hipotireoidismo e vice-versa), a doença de Graves clássica com anticorpos estimulantes de receptor-TSH e hipertireoidismo é extremamente rara. Entretanto, ainda não está claro se o VHC desempenha um papel patogênico nessas doenças tireoideanas (MANNIS; RAMBUSCH, 1999).

#### 1.13.5 – Linfoma não-Hodgkin

Uma maior incidência de linfoma não-Hodgkin também foi observada na infecção pelo VHC, tanto na presença como na ausência da crioglobulinemia mista (SILVESTRI et al., 1996; ZUCKERMAN et al., 1997; EL-SERAG et al., 2002). Esta correlação não é vista em todas as áreas; não é conhecido se essa diferença é causada por fatores virais ou por fatores dos hospedeiros (LAUER; WALKER, 2001). Verificou-se que na evolução de uma crioglobulinemia mista ligada ao VHC, o risco de aparecer um linfoma não-Hodgkin de tipo B pode alcançar 35% após 10 anos (POZZATO et al., 1994). Um estudo canadense (RASUL et al., 1999) encontrou, entre pacientes com uma crioglobulinemia mista ligada ao VHC, anomalias na medula óssea em 57% dos casos, e destes, 13% tinham um linfoma não-Hodgkin totalmente assintomático.

Os linfomas não-Hodgkin de células B, em pacientes infectados com VHC, apresentaram uma localização extranodal no início e somente uma fraca associação com outras doenças auto-imunes (DE VITA et al., 1997). Um estudo americano controlado, em pacientes com linfoma B, encontrou uma grande frequência de indivíduos contaminados (22%), e em 60% destes foi notado um fator de risco para contaminação para o VHC com anterioridade média de 15 anos (ZUCKERMAN et al., 1997). Não existe um genótipo predominante (COHEN, 2000).

A ligação da proteína E2 do VHC ao CD81, molécula expressa na superfície celular e considerada a responsável pela penetração do VHC na célula, é capaz de induzir a ativação continuada de linfócitos B, independentemente da presença de replicação viral intracelular (PILERI et al., 1998). Esta estimulação, ao longo de vários anos, seria então a responsável pelo surgimento do linfoma não-Hodgkin em pacientes geneticamente predispostos e/ou expostos a fatores ambientais adjuvantes (ZIGNEGO; BRECHOT, 1999).

#### 1.13.6 – Outras manifestações extra-hepáticas

Outras doenças foram relacionadas ao VHC, incluindo o líquen plano e a “síndrome seca” (HADDAD et al., 1992; TANEI et al., 1995). Entretanto, foi difícil estabelecer um papel fisiopatológico claro (LAUER; WALKER, 2001). Por outro lado, estudos histológicos revelaram uma infiltração linfocelular em 57% dos pacientes infectados com o VHC, e um estudo imuno-histoquímico das glândulas salivares menores apóiam a observação do desenvolvimento de sialoadenite auto-imune (COLL et al., 1997; HADDAD et al., 1992).

Foi observado (KANAZAWA et al., 2003) que a infecção crônica pelo VHC poderia acelerar o declínio na função pulmonar em pacientes que já tenham doença pulmonar obstrutiva crônica.

#### **1.14 – Diabetes mellitus tipo 2 como manifestação extra-hepática do VHC**

Considera-se muito interessante e importante, pela elevada prevalência na população, a associação do VHC com o DM2 (ALLISON et al., 1994; FRASER, 1996; GRIMBERT et al., 1996; KNOBLER et al., 2000; MASON et al., 1999; MEHTA et al., 2002, 2003; OZYILKAN et al., 1994; SIMÓ et al., 1996; ZEIN et al., 2000). Já em relação ao diabetes tipo 1, como veremos a seguir, diversos agentes virais foram relacionados, mas não o VHC.

##### **1.14.1 – Agentes infecciosos e o diabetes mellitus tipo 1**

Acredita-se que agentes infecciosos, em particular os vírus, possam participar da gênese do diabetes, em especial diabetes mellitus do tipo 1 (DM1). As principais associações descritas são com coxsackie-vírus, rubéola congênita, enterovírus e rotavírus. Há relatos de associação com os vírus da caxumba, da mononucleose infecciosa e com citomegalovírus. Nos Estados Unidos, a rubéola congênita se associa com o desenvolvimento de diabetes em cerca de 20% dos indivíduos afetados. Há relatos de detecção do genoma de citomegalovírus em até um quinto dos pacientes afetados por DM1 (SCHECHTER; GUIMARÃES-WALKER, 2004).

A infecção viral do pâncreas poderia induzir DM 1 através de dois mecanismos: inflamação e destruição direta das células beta ou indução de resposta auto-imune. Acredita-se que a participação de infecções virais na gênese do diabetes mais provavelmente seja por um processo auto-imune, embora os mecanismos envolvidos não sejam inteiramente conhecidos. Em um estudo realizado na Finlândia (LONNROT et al., 2000), infecções por enterovírus foram detectadas em 57% dos casos e em 31% dos controles nos meses precedentes ao aparecimento de auto-anticorpos contra as células beta do pâncreas. Existem estudos que sugerem que infecção por coxsackie-vírus poderia acelerar processo auto-imune previamente iniciado (SERREZE et al., 2000). Também foi descrita a associação entre a soroconversão por rotavírus e o desenvolvimento de anticorpos contra células pancreáticas.



Os autores sugeriram que a infecção por esse vírus poderia desencadear ou exacerbar um processo auto-imune em crianças geneticamente susceptíveis (HONEYMAN et al., 2000).

Assim, como se vê, a idéia da associação de vírus com o diabetes já tem diversas sugestões, particularmente, de maneira mais clara, para o DM1.

#### 1.14.2 – Conceito de diabetes mellitus

O diabetes mellitus é uma síndrome de etiologia múltipla, decorrente da falta de insulina e/ou da incapacidade da insulina de exercer adequadamente seus efeitos. Caracteriza-se por hiperglicemia crônica com distúrbios do metabolismo dos carboidratos, lipídios e proteínas. As conseqüências do diabetes mellitus a longo prazo incluem danos, disfunção e falência de vários órgãos, especialmente rins, olhos, nervos, coração e vasos sanguíneos. Com freqüência os sintomas clássicos (perda inexplicada de peso, polidipsia e poliúria) estão ausentes, porém poderá existir hiperglicemia de grau suficiente para causar alterações funcionais ou patológicas por um longo período antes que o diagnóstico seja estabelecido. Antes do surgimento de hiperglicemia mantida, acompanhada do quadro clínico clássico do DM, a síndrome diabética passa por um estágio de distúrbio do metabolismo da glicose, caracterizado por valores glicêmicos situados entre a normalidade e a faixa diabética (CONSENSO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2000).

#### 1.14.3 – Classificação do diabetes mellitus

Com os novos conhecimentos relacionados à fisiopatologia da síndrome diabetes mellitus, a possibilidade do uso de novas técnicas como as que levaram à melhor compreensão da sua base imunológica e ao descobrimento de novas susceptibilidades genéticas, juntamente com a melhor compreensão do papel do meio ambiente e do estilo de vida, essa síndrome é classificada hoje de acordo com os fatores etiológicos peculiares envolvidos no aparecimento de cada uma das suas doenças. A classificação apresentada foi adotada pelo Consenso da Sociedade Brasileira de Diabetes (2000):

### I. Diabetes do tipo 1:

- a. Auto-imune
- b. Idiopático

### II. Diabetes do tipo 2

### III. Outros tipos específicos:

- A. Defeitos genéticos na função da célula beta
- B. Defeitos genéticos na ação da insulina
- C. Doenças do pâncreas exócrino
- D. Endocrinopatias
- E. Induzido quimicamente ou por drogas
- F. Infecções
- G. Formas incomuns de diabetes imunomediado
- H. Outras síndromes genéticas associadas ao DM

### IV. Diabetes gestacional

#### 1.14.4 – Principais formas clínicas do diabetes mellitus

As duas principais formas de diabetes mellitus em incidência, prevalência e importância clínica são as doenças diabetes tipo 1 e tipo 2.

##### 1.14.4.1 – Diabetes mellitus tipo 1

O diabetes mellitus tipo 1 é a principal doença endócrina e a principal forma de diabetes diagnosticada na infância e na juventude. Suas principais características são: necessidade diária de insulina exógena no tratamento, com controle metabólico lábil, grande oscilação na glicemia e grande tendência a desenvolver cetoacidose e coma. No momento do diagnóstico, a maioria dos pacientes já tem cerca de 85% das células beta pancreáticas destruídas, o que explica a sua insulinopenia, com grande labilidade glicêmica no controle e dependência diária da aplicação de insulina. Os termos diabetes infanto-juvenil e insulino-

dependente não devem mais ser usados para evitar confusões, pois esse tipo de diabetes pode aparecer também na idade adulta, e, por outro lado, qualquer tipo de diabetes na classificação do Consenso da Sociedade Brasileira de Diabetes (2000) pode se tornar um diabetes insulino-dependente (OLIVEIRA, 2004).

A incidência do diabetes tipo 1 vem crescendo em diversas regiões do mundo, mas em certas regiões da Europa Central e Oriental o aumento é ainda mais rápido e está acontecendo principalmente abaixo dos quatro anos de idade (ATKINSON; EISENBARTH, 2001). Crianças que sofreram múltiplas infecções durante os primeiros anos de vida são associadas a menor incidência de diabetes tipo 1. Por outro lado, o aumento do risco para diabetes tipo 1 foi verificado em crianças protegidas das infecções, em razão dos cuidados no jardim-da-infância e na pré-escola (OLIVEIRA, 2004). Assim, surgiu uma nova teoria baseada na ação modificadora da idade sobre a influência da infecção no desenvolvimento do sistema imune da criança. Dessa forma, o meio ambiente pode interagir, promovendo ou atenuando doenças durante os diferentes estágios do desenvolvimento da criança, e seus efeitos são dependentes do tempo e da quantidade de exposição (SERREZE et al., 2000).

Concluindo, esse novo modelo pode explicar em parte o dramático aumento da incidência do diabetes tipo 1 verificado nos últimos 30 anos na Europa, acompanhado no mesmo período por crescente incremento da oferta de cuidados de saúde e melhorias sanitárias (ATKINSON; EISENBARTH, 2001).

Assim, apesar de não ser o tema dessa dissertação, mas sendo útil como associação de raciocínios, também o diabetes tipo 1 parece ter uma relação estreita com a questão dos agentes infecciosos, particularmente os virais. No entanto, a literatura não registra trabalhos de associação do VHC com o diabetes tipo 1, ao contrário da literatura em crescimento sobre a relação do VHC com o diabetes tipo 2.

#### 1.14.4.2 – Diabetes mellitus tipo 2

Anteriormente chamada diabetes mellitus não-insulino-dependente ou diabetes estável do adulto, essa forma de diabetes vem da associação de forte predisposição genética e familiar com o estilo de vida e os fatores ambientais do indivíduo. A eclosão clínica é muito comum entre aqueles que apresentam colaterais diretos com diabetes em suas famílias (pais, tios, avós, irmãos) e que vivem em ambiente favorecedor da obesidade e do estresse. Caracteriza-se por apresentar resistência à ação da insulina, que pode preceder o aparecimento do quadro

clínico, e uma deficiência relativa de insulina que se acentua com o decorrer dos anos de evolução da doença. Um terceiro fator agravante, sempre associado, é o aumento da produção hepática de glicose, decorrente das duas primeiras alterações. A maioria dos pacientes é obesa, o que por si só já é uma causa de resistência à insulina, ou muitos, se não preenchem critérios para obesidade pelo índice de massa corporal, têm aumento de gordura predominantemente na região abdominal. O aumento da gordura intra-abdominal ou visceral é uma causa conhecida de insulino-resistência, e, com o passar do tempo, costuma agregar no seu portador fatores de risco para doença cardiovascular, como hipertensão arterial, dislipidemia, microalbuminúria e fatores favorecedores da coagulação e trombose (OLIVEIRA, 2004). Esses fatores de risco, somados à intolerância à glicose, fomentam a doença cardiovascular nessas pessoas com diabetes tipo 2, e em cerca de 80% das vezes as levarão ao óbito (LAAKSO; LEHTO, 1997). A cetoacidose é menos comum em comparação com o DM tipo 1 e pode ocorrer em associação com situação de estresse para o organismo, como infecção ou o uso de um medicamento hiperglicemiante. A hiperglicemia geralmente se desenvolve de forma gradual, e nos estágios iniciais não é suficiente para promover o aparecimento dos sintomas clássicos. Assim, o paciente pode permanecer com a doença sem diagnóstico por vários anos e, como consequência, desenvolver uma complicação que muitas vezes é detectada no momento do diagnóstico do diabetes mellitus tipo 2. Com o passar dos anos, o controle metabólico vai se tornando mais difícil entre muitos dos pacientes com DM2, levando à necessidade de combinação de drogas orais com mecanismos de ação diferentes no tratamento, e por fim, à introdução da insulina. Isso ocorre devido ao fato de que o paciente está em um estágio evolutivo em que produz pouco hormônio insulina e, portanto, necessita de sua reposição diária (OLIVEIRA, 2004).

#### 1.14.4.3 – Outros tipos específicos de diabetes mellitus

Existem causas menos frequentes de diabetes, entre as quais sobressai o Maturity Onset Diabetes of Young (MODY), que é uma forma de diabetes na criança e no jovem com até 25 anos de idade cujo comportamento clínico é muito semelhante ao do diabetes do tipo 2 e que responde ao tratamento com dieta e/ou drogas orais. Destacam-se ainda o diabetes gestacional, as doenças do pâncreas exócrino que cursam com pancreatite crônica, como o alcoolismo, as doenças endócrinas (acromegalia, Cushing, glucagonoma, feocromocitoma, hipertireoidismo, somatostatina, aldosteronoma) e o diabetes após uso de drogas (OLIVEIRA, 2004).

### 1.14.5 – Critérios diagnósticos para diabetes mellitus

Os critérios diagnósticos adotados (CONSENSO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2000) são os seguintes:

1. Sintomas de diabetes mais glicemia casual  $\geq 200\text{mg/dl}$  ( $11,1\text{mmol/l}$ ).  
glicemia casual: realizada em qualquer hora do dia, independente do horário da última refeição.
2. Glicemia de jejum  $\geq 126\text{mg/dl}$  ( $7,0\text{mmol/l}$ ). Jejum de oito horas, uma noite.
3. Glicemia duas horas pós-sobrecarga com 75g de glicose  $\geq 200\text{mg/dl}$ .

O diagnóstico deve sempre ser confirmado com a realização de teste no dia seguinte (escolher um dos critérios anteriores), a menos que a hiperglicemia e os sintomas sejam óbvios. Para estudos epidemiológicos, a estimativa de diabetes deve se basear em glicemia de jejum  $\geq 126\text{mg/dl}$ . Essa recomendação é feita com o objetivo de padronizar e também facilitar o trabalho de campo, particularmente quando o teste oral de tolerância à glicose é de difícil execução e excessivamente dispendioso (OLIVEIRA, 2004).

É reconhecido um grupo intermediário de indivíduos em que os níveis glicêmicos não preenchem os critérios para o diagnóstico de diabetes, no entanto são muito altos para serem considerados normais. As categorias de “glicemia de jejum alterada” e “tolerância à glicose diminuída” são apresentadas na tabela 1, a seguir.

**Tabela 1 – Critérios diagnósticos para glicemia de jejum alterada e tolerância à glicose diminuída**

Categorias	Jejum	2h após 75g glicose
Normal	$\leq 110\text{mg/dl}$	$< 140\text{mg/dl}$
Glicemia de jejum alterada	$> 110$ e $< 126\text{mg/dl}$	$< 140\text{mg/dl}$
Tolerância à glicose diminuída	$< 126\text{mg/dl}$	$\geq 140$ e $< 200\text{mg/dl}$

Adaptado do Consenso Brasileiro de Diabetes, 2000.

Em novembro de 2003, o “Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus” da American Diabetes Association sugeriu que o ponto de corte para o diagnóstico de “tolerância à glicose diminuída em jejum” fosse reduzido para 100mg%. Portanto, essa situação seria redefinida como uma glicemia de jejum entre 100 e 125mg% (THE EXPERT COMMITTEE ON THE DIAGNOSIS AND CLASSIFICATION OF DIABETES MELLITUS, 2003).

#### 1.14.6 – Associação do diabetes mellitus com o VHC

Na verdade, uma associação entre cirrose e anormalidades do metabolismo da glicose já fora reconhecida há mais de 30 anos (CRUEZFELDT et al., 1970). Condições como a hemocromatose e o alcoolismo, as quais conduzem à cirrose, são reconhecidas como associadas com o diabetes mellitus (SOTIROPOULOS et al., 1999). A progressão para DM2 em pacientes cirróticos é uma consequência de diversos mecanismos, que incluem: hiperinsulinemia, resistência à insulina, uma resposta de estresse relacionada à cirrose estabelecida e uma captação hepática reduzida de glicose (CARONIA et al., 1999).

Uma associação entre a infecção pelo VHC e o DM2 foi observada em um estudo feito em 1994. Nesse estudo (ALLISON et al., 1994), de 100 pacientes com cirrose, 50% daqueles com cirrose por VHC tinham diabetes, em comparação com somente 9% dos pacientes com cirrose não relacionada com o VHC. Desde então, diversas evidências vêm sugerindo uma possível ligação entre a infecção pelo VHC e uma prevalência do DM2 maior do que aquela antecipada em pacientes com doenças hepáticas em geral (CARONIA et al., 1999). Um estudo egípcio mostrou que a prevalência do DM2 era duas vezes maior nos pacientes que tinham infecção por VHC, comparados com aqueles que não tinham, e relatou que as pessoas infectadas com VHC e DM2 mais provavelmente necessitariam de insulina (EL-ZAYADI et al., 1998). Mason et al. (1999), em uma análise retrospectiva de 1117 pacientes com hepatite crônica viral, observaram que a infecção pelo vírus da hepatite C e a idade eram fatores preditivos independentes para diabetes. Nesse grupo, 21% dos pacientes infectados pelo VHC eram diabéticos, enquanto apenas 12% dos pacientes com hepatite pelo vírus B (VHB) apresentavam a mesma doença. Esse grupo também demonstrou que o diabetes mellitus associado com a infecção pelo VHC pode ter uma fisiopatogênese mista. Foi observado um alto nível de insulina, consistente com resistência à insulina. Além disso, a resposta da

insulina estava subnormal nesse grupo, sugerindo também a presença de uma disfunção de células beta. O genótipo 2a foi observado em 29% dos pacientes diabéticos versus 3% do grupo controle (MASON et al., 1999). Outros autores (CARONIA et al., 1999; HADZIYANNIS; KARAMANOS, 1999) também relataram uma maior prevalência do genótipo 2a. Por outro lado, Knobler et al. (2000), diferentemente, encontraram associação do DM2 com o genótipo 1b do VHC. A série de Mason et al. (1999) sugere que a relação entre DM2 e o VHC é altamente dependente da extensão da hepatopatia e que a prevalência do diabetes correlaciona-se com o escore de Child-Pugh.

Além disso, numa demonstração da complexidade do problema, Mangia et al. (1998) concluíram que não existia associação entre infecção crônica por VHC e DM2 em pacientes hospitalizados não-cirróticos, e a prevalência nesse grupo foi comparável à prevalência esperada na população em geral na Itália. Um estudo sobre as manifestações extra-hepáticas da hepatite C entre veteranos americanos masculinos (EL-SERAG et al., 2002) não encontrou associação estatisticamente significativa com o DM2. Nesse estudo, uma maior parte dos infectados com o VHC tinha porfiria cutânea tarda, vitiligo, líquen plano, glomerulonefrite membranoproliferativa e crioglobulinemia. Não houve diferença significativa na prevalência de tireoidite, síndrome de Sjögren, linfoma Hodgkin ou linfoma não-Hodgkin. Entretanto, o linfoma não-Hodgkin tornou-se significativo depois do ajuste para a idade. Knobler et al (2000) argumentam que as discrepâncias entre os estudos podem ser explicadas por diferenças étnicas, frequências diferentes dos genótipos do VHC e duração ou severidade da doença hepática.

Por outro lado, um recente estudo experimental japonês (SHINTANI et al., 2004) utilizou um modelo de camundongos transgênicos para o gene do core VHC. Quando esses animais foram comparados com os controles, verificou-se que os transgênicos tinham uma marcada resistência à insulina, assim como níveis basais de insulina mais elevados. Alimentados com uma dieta rica em gordura, desenvolveram diabetes, o que não aconteceu aos controles. Os autores concluíram que a capacidade da insulina em diminuir a glicemia estava reduzida nos transgênicos, assim como foi observado nos pacientes com hepatite crônica C. Esses resultados forneceram uma sugestão experimental direta da contribuição do VHC no desenvolvimento da resistência à insulina na infecção humana por esse vírus, o que finalmente poderá trazer como consequência o desenvolvimento do diabetes mellitus tipo 2 nesses pacientes.

Entre os pacientes infectados com o VHC, 13 a 33% desenvolverão DM2. O mecanismo permanece incerto, mas como o fator de necrose tumoral foi identificado como um mediador da resistência à insulina e ele é induzido pelo VHC, foi realizado um estudo (KNOBLER et al., 2003) em que se verificou que pacientes com resposta excessiva do fator de necrose tumoral seriam aqueles que desenvolveriam diabetes.

Assim, existem relatos cumulativos de diversas regiões geográficas demonstrando um aumento de duas a dez vezes na prevalência do DM2 em pacientes com infecção pelo VHC comparativamente com controles com doença hepática por outras etiologias (ALLISON et al., 1994; CARONIA et al., 1999; EL-ZAYADI et al., 1998; KNOBLER et al., 2000; MASON et al., 1998; ZEIN et al., 2000). Entretanto, um estudo não encontrou essa associação (MANGIA et al., 1998). Coletivamente esses estudos foram criticados pela heterogeneidade no estágio da doença hepática, assim como pela falta de pareamento pela idade, sexo, índice de massa corporal, condição socioeconômica e raça (MANGIA et al., 1998). Entretanto, a observação de prevalência aumentada de DM2 em pacientes com VHC também foi notada em populações mais homogêneas (BIGAM et al., 2000; LABROPOULOU-KARATZA et al., 1999).

Existem críticas adicionais (MASON; NAIR, 2003) aos estudos atualmente disponíveis, os quais incluem a incapacidade de determinar acuradamente uma relação temporal entre a infecção pelo VHC e o desenvolvimento do DM2 devido ao insidioso início de ambos os problemas. Além disso, foi sugerido que os pacientes diabéticos podem ter um risco adicional de desenvolver a infecção devido a uma exposição aumentada às intervenções médicas.

Contudo, apesar dessas preocupações, os achados razoavelmente consistentes de uma prevalência aumentada da infecção pelo VHC foram duplicados em algumas populações de diabéticos (MASON; NAIR, 2003). Isso nos estimulou a avaliar essa questão polêmica em nossa população. Além do mais, com toda a clareza esse questionamento reveste-se de coloração local, devido à conhecida influência de fatores étnicos e ambientais na variabilidade da presença do DM2 e do VHC nas diferentes populações.



## **2 – OBJETIVOS**

### **2.1 – Objetivo principal**

O objetivo principal do presente trabalho é determinar a prevalência do anti-VHC em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 atendidos no Centro Integrado de Diabetes do Hospital Universitário Dr. Miguel Riet Corrêa Jr.

### **2.2 – Objetivos secundários**

- A prevalência de anti-VHC numa subamostra de pacientes com DM2 que possuam os principais critérios (transusão sanguínea no último ano, história prévia de hepatite após os 10 anos de idade, uso de drogas endovenosas) para doação de sangue.
- Comparar dados epidemiológicos e clínicos entre pacientes DM2 com anti-VHC positivo e anti-VHC negativo.
- Verificar se nos pacientes diabéticos existem diferenças da prevalência do anti-VHC positivo de acordo com o tratamento instituído para o DM2.

### **3 – MATERIAL E MÉTODOS**

#### **3.1 – Delineamento do estudo**

Trata-se de um estudo prospectivo observacional que avalia a presença do anti-VHC em pacientes com DM2 e as correlações clínicas e epidemiológicas da associação do VHC com DM2.

#### **3.2 – Local da realização**

Todos os pacientes foram provenientes do Centro Integrado de Diabetes do Hospital Universitário Dr. Miguel Riet Corrêa Jr., da Fundação Universidade Federal do Rio Grande (FURG). Os exames laboratoriais foram executados pelo Laboratório do Hospital Universitário.

#### **3.3 – Casuística**

Foram estudados 454 pacientes com DM2 (“amostra global”) atendidos na rotina do Centro Integrado de Diabetes, no período de junho a outubro de 2002, os quais não sabiam serem portadores do vírus da hepatite C. Dessa “amostra global” foi retirada uma subamostra que atendia aos principais requisitos para serem aceitos como doadores de sangue

(“diabéticos-doadores”), ou seja, não ter recebido transfusão sanguínea no último ano, não ter história de uso de drogas endovenosas, não ter história de hepatite após os 10 anos de idade. Esses critérios de exclusão são utilizados pelo banco de sangue de Rio Grande e obedecem a Resolução 343 da ANVISA (2002). A “amostra global” de diabéticos foi subdividida em duas amostras: diabéticos anti-VHC positivo e diabéticos anti-VHC negativo, e estas foram comparadas através de critérios demográficos, clínicos e epidemiológicos.

### 3.4 – Métodos

Todos os pacientes foram submetidos a um questionário-padrão (anexo 1), em que foram obtidos dados demográficos, clínicos e epidemiológicos com relação à hepatite C e ao DM2. Foram questionados: idade, sexo, raça, tipo de tratamento que o paciente estava realizando e fatores de risco como transfusão sanguínea prévia, número de internações hospitalares, número de cirurgias a que foram submetidos, uso de drogas endovenosas, história prévia de hepatite após os 10 anos de idade. Foram excluídos do estudo os pacientes diabéticos sem diagnóstico definido, os diabéticos tipo 1 (DM1), MODY, DM secundário a pancreatopatia ou DM gestacional. Foi observada a prevalência do anti-VHC nos diferentes grupos de tratamento para o DM2: somente dieta; uso de antidiabéticos orais; emprego de antidiabéticos orais mais insulina e uso isolado de insulina. Realizou-se uma comparação entre os dados relativos à transfusão de sangue e ao tipo de tratamento recebido para o DM2 e a prevalência de anti-VHC com relação aos sexos.

O teste sorológico utilizado em todos os pacientes para pesquisa do anti-VHC foi o Double Spot Test, imunoensaio de fase sólida. É um teste de *screening* para detecção qualitativa rápida do anti-VHC em soro ou plasma (especificidade 99% e sensibilidade 100%). Os testes positivos para o anti-VHC foram encaminhados para o Hospital de Clínicas de Porto Alegre, onde foram confirmados por ELISA de terceira geração.

Foi obtido consentimento livre e esclarecido de todos os participantes (anexo 2).

### 3.5 – Análise estatística

Os dados foram digitados inicialmente em um banco de dados construído no programa Excel e posteriormente traduzidos para um programa de estatística.

A análise estatística foi desenvolvida em três etapas. Na primeira, descritiva e para as variáveis numéricas, foram calculados as respectivas médias e desvios-padrões. A análise de variáveis categóricas consistiu no cálculo das respectivas proporções.

Na análise bivariada, e para a comparação das médias, foi utilizado o *t* de Student. A análise de variáveis categóricas empregou o teste do Qui-quadrado, ou, quando não era possível o uso deste, o Teste de Fisher.

Para estudar o efeito independente dos diversos fatores estudados que poderiam estar associados ao desfecho, foi utilizada a regressão logística, e os resultados foram expressos como Razões de Odds com seus respectivos intervalos de confiança de 95%.

Em todas as análises estatísticas foi utilizado como ponto de corte para considerar um resultado significativo um *p* menor que 0,05 em um teste bicaudal.

Com a finalidade de apresentar os diferentes resultados, foram confeccionadas tabelas e gráficos explicativos.

Nas análises, foram utilizados os programas estatísticos SPSS e Statistica 98.

## 4 – RESULTADOS

### 4.1 – Análise descritiva

Foram estudados 454 pacientes com DM2, cujas características demográficas estão representadas na tabela 2.

**Tabela 2 – Características demográficas da amostra global**

Características	Amostra global (n = 454)
Idade (anos)	57,37 ± 9,56
Sexo	
Masculino	35,24 (160)
Feminino	64,76 (294)
Raça	
Branco	88,33 (401)
Não-branco	11,67 (53)

Valores expressos como média ± desvio-padrão (dp) ou % (n).

Entre os homens, 144 eram brancos e 16 eram não-brancos; entre as mulheres, 257 brancas e 37 não-brancas.

As características epidemiológicas e clínicas averiguadas na amostra global estão descritas na tabela 3. Os tipos de tratamentos para DM2 a que eram submetidos os pacientes da amostra global estão demonstrados na tabela 4.

**Tabela 3 – Características epidemiológicas e clínicas da amostra global**

Características		Amostra global (n = 454)
Transfusão sanguínea		23,34 (106)
UDEV		0,44 (2)
História de hepatite após 10 anos		1,76 (8)
Hospitalizações	0	15,42 (70)
	1-4	56,60 (257)
	5-9	13,44 (61)
	10 ou +	14,54 (66)
Cirurgias	0	29,74 (135)
	1	34,36 (156)
	2	17,84 (81)
	3 ou +	18,06 (82)

Valores expressos em % (n).

**Tabela 4 – Tratamento para DM2 da amostra global**

Características		Amostra global (n = 454)
Dieta		9,25 (42)
Antidiabéticos orais		55,73 (253)
Insulina		11,45 (52)
Antidiabéticos orais e insulina		23,57 (107)

Valores expressos com % (n).

#### 4.2 – Análise bivariada

Quando realizamos a comparação das características demográficas entre os pacientes DM2 com anti-VHC positivo e com anti-VHC negativo verificamos que não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos (tabela 5). A média de idade nos com anti-

VHC positivo foi 54,78 anos, variando de 44 anos a 71 anos, com desvio padrão de 7,67, coeficiente de variação 14%. A média de idade nos pacientes com anti-VHC negativo foi de 57,78 anos, variando de 30 anos a 84 anos, com desvio padrão de 9,67, coeficiente de variação foi 16,8% (p=0,10).

**Tabela 5 – Comparação entre as características demográficas nos pacientes DM2 anti-VHC positivo e anti-VHC negativo**

Características	anti-VHC negativo	anti-VHC positivo	P
n	92,74 (421)	7,26 (33)	
Idade (anos)	57,57 ± 9,67	54,78 ± 7,67	0,10
Sexo			0,10
Masculino	90 (144)	10 (16)	
Feminino	94,22 (277)	5,78 (17)	
Raça			0,52
Branços	93,02 (373)	6,98 (28)	
Não-branços	90,57 (48)	9,43 (5)	

Valores expressos como média ± dp ou % (n).

Foram estudados 160 homens e 294 mulheres (tabela 2). Entre os homens, 10,0% eram anti-VHC positivo, e entre as mulheres, 5,78% eram anti-VHC positivo (p=0,10) (tabela 5). Nos pacientes com anti-VHC positivo, 51,5% eram mulheres e 48,5% eram homens. Nos pacientes com anti-VHC negativo, 65,8% eram mulheres e 34,2% eram homens.

Foram estudados 401 brancos e 53 não-brancos (tabela 2). Entre os brancos, a prevalência de anti-VHC foi de 6,98%, e entre os não-brancos, 9,43% (p=0,52) (tabela 5). Entre os anti-VHC positivo, 84,8% eram brancos e 15,2% eram não-brancos. Entre os anti-VHC negativo, 88,6% eram brancos e 11,4% eram não-brancos.

Em nossa casuística, a prevalência global de anti-VHC positivo em pacientes com DM2 foi de 7,27%. Quando excluimos os 26 pacientes que não atendiam aos principais critérios para doação de sangue (transusão de sangue no último ano, história prévia de hepatite após os 10 anos, uso de drogas endovenosas), formando a amostra de “diabéticos-doadores”, encontramos uma prevalência de anti-VHC positivo de 6,31% (p= 0,66) (Tabela 6).

**Tabela 6 – Prevalência do anti-VHC na amostra geral e no grupo de “diabéticos-doadores”**

	n	anti-VHC negativo	anti-VHC positivo
DM2	454	92,73 (421)	7,27 (33)
“DM2 doadores”	428	93,69 (401)	6,31 (27)
Valores expressos com % (n).		p= 0,66 (Teste de Fisher)	

Na tabela 7, demonstramos a comparação entre os pacientes anti-VHC negativo e os anti-VHC positivo em relação a transfusão sanguínea, UDEV, história de hepatite após os 10 anos de idade, hospitalizações e cirurgias. Verificamos que somente a transfusão sanguínea teve significado estatístico. Em relação a UDEV, o pequeno número de indivíduos que referiu esse hábito não possibilitou análise.

**Tabela 7 – Comparação epidemiológica e clínica entre os pacientes anti-VHC positivo e anti-VHC negativo**

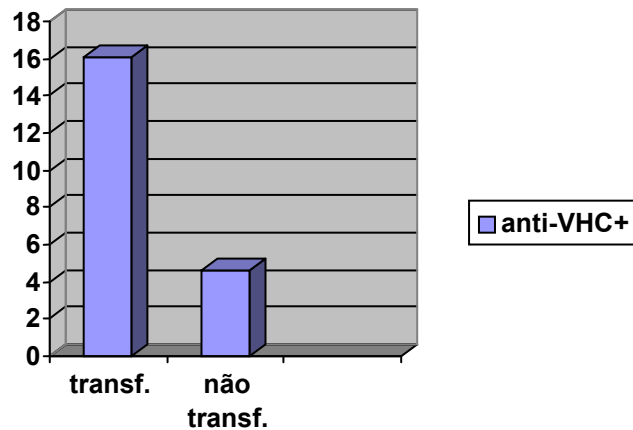
Características	anti-VHC negativo (n=421)	anti-VHC positivo (n=33)	P
Transfusão			0,0001
Transfundidos	83,96 (89)	16,04 (17)	
Não-transfundidos	95,40 (332)	4,60 (16)	
UDEV	(0)	(2)	
História de hepatite após 10 anos	75 (6)	25 (2)	0,05
Hospitalizações			0,66
0	94,28 (66)	5,72 (4)	
1-4	93,38 (240)	6,62 (17)	
5-9	91,80 (56)	8,20 (5)	
10 ou +	89,40 (59)	10,60 (7)	
Cirurgias			0,55
0	94,81(128)	5,19 (7)	
1	91,66 (143)	8,34 (13)	
2	90,12 (73)	9,88 (8)	
3 ou +	93,90 (77)	6,10 (5)	

Valores expressos em % (n).



Em relação à transfusão sanguínea, verificou-se que 4,60% dos pacientes DM2 sem história de transfusão tinham anti-VHC positivo, e que 16,04% daqueles com história de transfusão tinham anti-VHC positivo ( $p=0,0001$ ),  $RO= 3,96$  (tabela 7 e gráfico 1).

**Gráfico 1 – Prevalência do anti-VHC positivo em relação à transfusão**

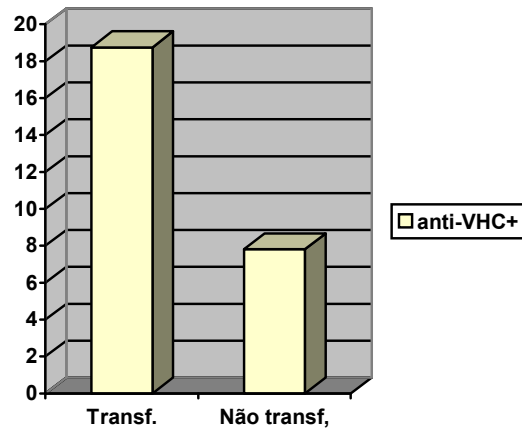


Ao analisar a história de transfusão entre a amostra global de diabéticos, verificou-se que 23,34% tinham sido transfundidos (tabela 3), e que entre os anti-VHC positivo 51,51% foram transfundidos, ao passo que entre os anti-VHC negativo 21,14% tinham sido transfundidos ( $p=0,0001$ ).

Nos pacientes do sexo masculino verificou-se que 20% haviam sido transfundidos. Nos pacientes do sexo masculino anti-VHC positivo, 37,55% haviam sido transfundidos, e naqueles anti-VHC negativo, 18,05% ( $p=0,065$ ).

Nos pacientes que não fizeram transfusão, a prevalência de anti-VHC positivo foi 7,81%; ao passo que nos transfundidos a prevalência foi de 18,75% ( $p=0,065$ ),  $RO=2,7$  (gráfico 2).

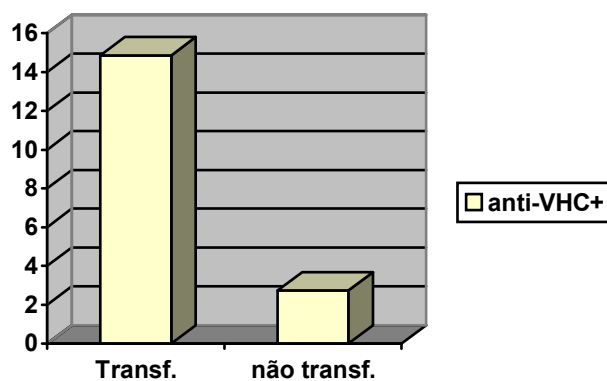
**Gráfico 2 – Prevalência do anti-VHC positivo em relação aos homens transfundidos**



Nos pacientes do sexo feminino, verificou-se que 25,17% haviam sido transfundidos. Nos pacientes do sexo feminino anti-VHC positivo, 64,7% haviam sido transfundidos, e naqueles anti-VHC negativo, 22,74% tinham sido transfundidos ( $p=0,0001$ ).

Nas pacientes que não fizeram transfusão, a prevalência do anti-VHC positivo foi de 2,72%, ao passo que naquelas transfundidas a prevalência foi de 14,86% ( $p=0,0001$ ), RO= 6,23 (Gráfico 3).

**Gráfico 3 – Prevalência do anti-VHC positivo nas mulheres em relação à transfusão**



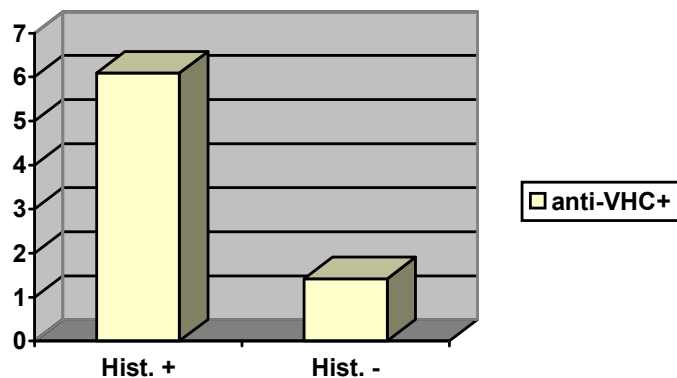
Comparando a prevalência do anti-VHC positivo quanto ao sexo dos pacientes que realizaram transfusão, a prevalência foi de 18,75% nos homens e 14,86% nas mulheres ( $p=0,62$ ).

Ao se comparar a prevalência de indivíduos transfundidos nos pacientes anti-VHC positivo nos dois sexos, obteve-se 37,55% nos homens e 64,7% nas mulheres ( $p=0,13$ ).

Em relação ao uso de drogas endovenosas verificou-se que 6,1% (2/33) dos pacientes com anti-VHC positivo relataram ter sido UDEV, ao passo que nenhum (0/421) dos anti-VHC referiram ter sido UDEV (tabela 7).

Em relação a história de hepatite após os 10 anos de idade, verificou-se que 6,06% entre os anti-VHC positivo relataram esse antecedente, enquanto entre os anti-VHC negativo a porcentagem foi de 1,42% ( $p=0,05$ ), RO=4,5 (gráfico 4).

**Gráfico 4 – Prevalência do anti-VHC positivo em relação a história de hepatite após os 10 anos de idade**



Em relação às hospitalizações, verificou-se que 70 pacientes (15,42%) nunca haviam sido internados (tabela 3) e que 384 (84,58%) haviam sido hospitalizados. Entre estes, 257 pacientes (56,60% do total) haviam sido internados de uma a quatro vezes, 61 pacientes (13,44%) haviam sido internados de cinco a nove vezes e 65 pacientes (14,54%) haviam sido internados 10 ou mais vezes (tabela 3). A prevalência de anti-VHC encontrada nos diferentes grupos foi, respectivamente, de 5,72%, 6,62%, 8,20% e 10,60% ( $p=0,66$ ) (tabela 7).

Em relação ao número de cirurgias, verificou-se que 135 pacientes (29,74%) nunca haviam sido submetidos a cirurgia, 156 (34,36%) haviam sido submetidos a uma cirurgia, 81 pacientes (17,84%) haviam sido submetidos a duas cirurgias e 82 (18,06%) haviam sido

submetidos a três ou mais cirurgias (tabela 3). A prevalência do anti-VHC positivo nos diferentes grupos foi, respectivamente, de 5,18%, 8,33%, 9,87% e 6,09% ( $p=0,55$ ) (tabela 7).

Em relação ao tratamento (tabela 4) verificou-se que 42 pacientes (9,25%) realizavam somente dieta para diabetes, 253 pacientes (55,73%) tratavam-se com antidiabéticos orais, 107 pacientes (23,57%) tratavam-se com antidiabéticos orais e insulina, e 52 pacientes (11,45%) usavam somente insulina (tabela 8). A prevalência de anti-VHC positivo encontrada nos diferentes grupos está expressa na tabela 8 e no gráfico 5.

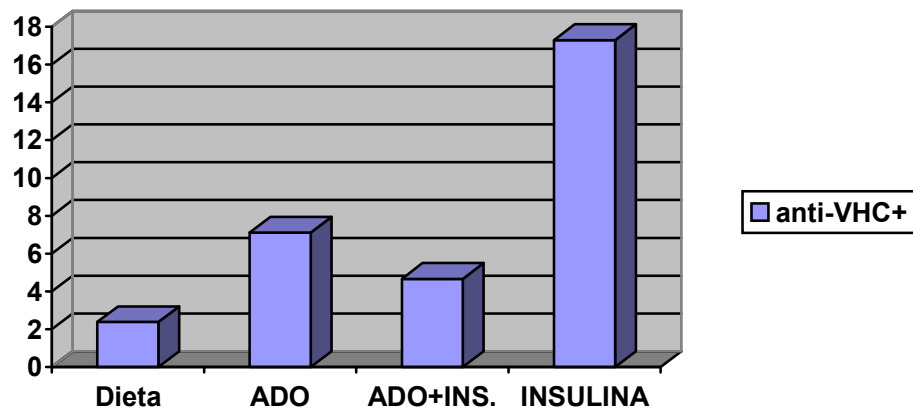
**Tabela 8 – Comparação em relação à forma de tratamento dos pacientes anti-VHC positivo e anti-VHC negativo**

Características	anti-VHC negativo (n=421)	anti-VHC positivo (n=33)
Dieta	97,62 (41)	2,38 (1)
Antidiabéticos orais	92,88 (235)	7,12 (18)
Insulina	82,70 (43)	17,30 (9)
Antidiabéticos orais e insulina	95,33 (102)	4,67 (5)

Valores expressos em % (n).

$p=0,016$  (teste de Qui-quadrado)

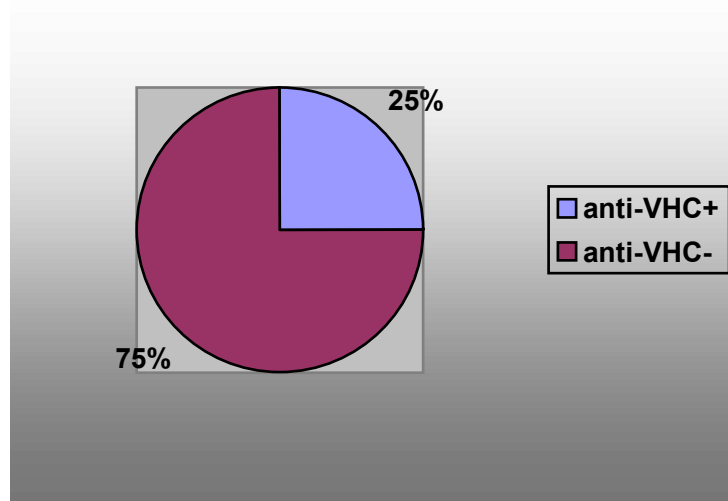
**Gráfico 5 – Prevalência do anti-VHC positivo em relação ao tratamento do DM2**



A prevalência do anti-VHC positivo nos pacientes que usavam somente insulina foi de 18,52% nos homens e 16,0% nas mulheres ( $p=0,80$ ).

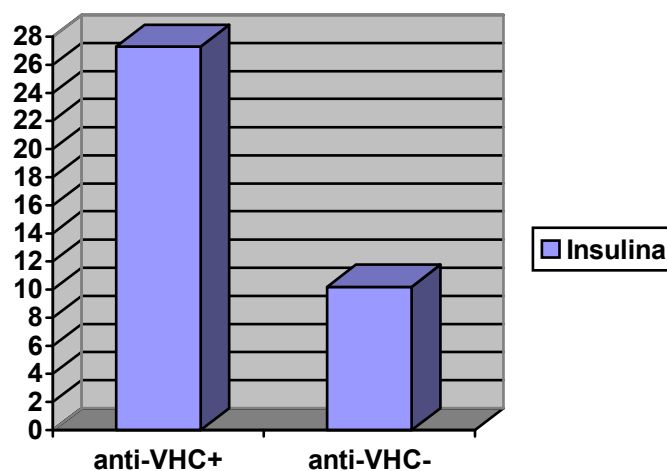
Associando a história de transfusão sanguínea com o tratamento exclusivamente com insulina, verificou-se que 16 pacientes enquadravam-se nesses critérios; desses, quatro (25%) tinham anti-VHC positivo (gráfico 6).

**Gráfico 6 – Prevalência do anti-VHC positivo em transfundidos e usuários de insulina**



Por outro lado, nos pacientes anti-VHC negativo, 10,21% usavam exclusivamente insulina, ao passo que nos anti-VHC positivo 27,27% necessitavam usar exclusivamente insulina ( $p=0,016$ ) (gráfico 7).

**Gráfico 7 – Uso de insulina conforme a positividade para o anti-VHC**



### 4.3 – Análise multivariada

Nesta etapa da análise, foi avaliado o efeito independente dos diversos fatores de risco para a presença do anti-VHC, mediante o uso da Regressão Logística. O modelo de predição incluiu sexo, cor, idade, história de hepatite após os 10 anos de idade, número de hospitalizações, número de cirurgias, uso de insulina e transfusão sanguínea. Os dois UDEV foram retirados do modelo, porque ambos são anti-VHC positivo, o que não permitiu análise estatística, permanecendo, assim, um n=452.

**Tabela 9 – Modelo de Regressão Logística para os fatores associados à presença de anti-VHC em pacientes DM2. (n=452)**

Fator	RO	IC 95%	P
Sexo			
Feminino	1		0,24
Masculino	1,62	0,72-3,6	
Raça			
Branco	1		0,74
Não-branco	1,19	0,42-3,43	
Idade	0,96	0,96-1,00	0,06
História de hepatite após os 10 anos	4,3	0,76-24,08	0,09
Hospitalizações	1,04	0,92-1,18	0,49
Cirurgias	0,92	0,69-1,21	0,56
Insulina	3,04	1,21-7,6	0,017
Transfusão sanguínea	3,94	1,79-8,68	0,001

Conforme se observa na tabela 9, após o ajuste permaneceram associados ao desfecho as variáveis uso exclusivo de insulina e história de transfusão sanguínea (RO 3,04 e 3,94, respectivamente). A história de hepatite após os 10 anos de idade, se bem apresentou um risco aumentado, o valor de p situou-se um pouco acima do valor de p pré-fixado.

## 5 – DISCUSSÃO

As infecções crônicas pelo VHC e o DM2 causam complicações devastadoras a longo prazo numa significativa minoria dos pacientes afetados. Uma possível ligação entre as duas entidades não seria surpreendente: a hepatite C crônica pode causar cirrose, a qual, através da resistência à insulina, predispõe os pacientes ao diabetes mellitus. Além do mais, ambas as doenças são comuns. E, como vimos, diversos estudos realizados no mundo sugerem que na verdade elas são intimamente relacionadas.

Qual é a evidência dessa relação? Do ponto de vista do hepatologista, o DM2 parece ser mais comum em pessoas com a hepatite C. Allison et al. (1994) verificaram que entre pacientes com cirrose esperando transplante, aqueles com VHC tinham probabilidade cinco vezes maior de ter DM2 do que os que não tinham VHC. Isso acontecia independente do sexo, do índice de massa corporal ou da severidade da doença hepática. Esses achados foram replicados nos pacientes com doença hepática de menor gravidade: aqueles com VHC teriam uma probabilidade quase três vezes maior de terem o DM2 do que os portadores do VHB ou de doença por álcool (GRIMBERT et al., 1996). Um estudo egípcio (EL-ZAYADI et al., 1998) mostrou que a prevalência do DM2 era o dobro nos pacientes com VHC do que naqueles que não tinham o vírus C.

Um grande estudo retrospectivo de 1332 pacientes italianos com cirrose encontrou DM2 presente em 23,6% daqueles com VHC e em 9,4% daqueles com hepatite B (CARONIA et al., 1999). Além disso, o DM2 foi intimamente correlacionado com a idade e a severidade da cirrose. Entretanto, somente um dos 70 pacientes com VHC sem cirrose tinha diabetes mellitus (CARONIA et al., 1999). Num estudo similar, em 1117 pacientes norte-americanos com hepatite crônica viral, a prevalência do DM2 foi maior naqueles com VHC do que nos

com VHB, 21% vs. 12%, respectivamente (MASON et al., 1999). Resultados similares foram relatados em casuísticas menores (KNOBLER et al., 2000; ZEIN et al., 2000).

Num estudo (BIGAM et al., 2000) feito em pacientes relacionados com transplante hepático para cirrose por VHC, 29% dos pacientes eram diabéticos antes do transplante, 37% eram diabéticos após um ano do transplante e 41% estavam diabéticos cinco anos pós-transplante. Estes resultados contrastaram marcadamente com aqueles dos pacientes cirróticos pelo VHB, em que apenas 6% eram diabéticos antes do transplante e 10% após um ano. Diabetes após 1 ano do transplante foi relacionado ao sexo masculino e a presença do VHC antes do transplante.

Num estudo feito por hematologistas (LABROPOULOU-KARATZA et al., 1999) verificou-se que a prevalência do DM2 era o quádruplo nos pacientes com talassemia e VHC, independente de cirrose, índice de massa corporal e sobrecarga de ferro. A idade, entretanto, foi importante.

Como se observa, nenhum desses estudos teve delineamento de tipo coorte, e, portanto, o que mostram é a associação entre essas duas patologias, a hepatite C e a DM2, não se podendo inferir, pela metodologia usada, uma relação de causa e efeito. O presente estudo olha o problema por uma perspectiva oposta, isto é, quão comum é a infecção pelo VHC no DM2, mas, igualmente aos outros estudos, não se pretende, com a metodologia aqui utilizada, estabelecer uma relação causal. A prevalência global que se verificou foi de 7,27%. Ao cotejar com diversos estudos realizados no mundo e no Brasil, verifica-se que essa prevalência pode ser considerada elevada. A prevalência global da hepatite C crônica é estimada em 3%. Na maioria dos países da América do Norte e Europa Ocidental, é descrita uma prevalência de 0,1 a 2%, enquanto no Norte da África a prevalência varia de 9,6 a 13,6%. No Brasil, a prevalência da infecção varia de 0,9 a 2,8% de acordo com a região estudada, mais elevada na região Sudeste e menor na região Norte (COELHO et al., 2001). Em nosso país, estudos representativos da população em geral são poucos e de abrangência limitada. Para hepatite C, apenas dois estudos de base populacional foram realizados, com prevalências variando de 1,4% a 1,5% (TOLEDO JR., LARA, 2002). Na maioria dos estudos, os dados utilizados são quase todos referentes a bancos de sangue com valores variando de 0,5% a 1,74% (ALMEIDA et al., 1998; PAROLIN et al., 1999; QUEIROGA et al., 2002). Deve-se enfatizar que em muitas pesquisas a prevalência do VHC na população estudada é comparada com aquela da população “geral” (GRAY et al., 1995; OZYILKAN et al., 1994; SANGIORGIO et al., 2000; SIMÓ et al., 1996). Os doadores de sangue são freqüentemente



usados como “população geral” para comparação, embora seja reconhecido que esse grupo possa subestimar a taxa verdadeira da soropositividade para o anti-VHC na população geral, devido ao processo de seleção restritivo para doação. Assim, comparativamente aos estudos de base populacional e aos de bancos de sangue brasileiros, a prevalência observada em nossa casuística de diabéticos é mais elevada. Mesmo quando utilizando critérios que permitiriam incluir a amostra como “doadores de sangue”, isto é, verificando a prevalência do anti-VHC em pacientes que não se enquadrassem nos principais critérios para exclusão da doação de sangue (transusão de sangue no último ano, história prévia de hepatite após os 10 anos de idade e uso de drogas endovenosas), a prevalência também foi elevada: 6,3%, valor não significativamente diferente da amostra global (tabela 6). Realizou-se esse tipo de abordagem, pois, como se viu, a grande maioria dos dados brasileiros a respeito da prevalência foi gerada nos bancos de sangue do país: a prevalência observada em Campina Grande (PB) foi de 0,68% (QUEIROGA, et al., 2002), 0,80% em Curitiba (PAROLIN, et al., 1999), 1,7% na Bahia (SANTANA, 1995) e 3,0% em Goiás (AIRES et al., 1995). No Rio Grande do Sul, a prevalência verificada em 37335 doadores de sangue voluntários do banco de sangue do Hospital Nossa Senhora da Conceição, durante o período de 1993 a 1994, foi de 1,74% (ALMEIDA et al., 1998). Em Rio Grande, em trabalho realizado no mesmo ano da coleta de nossa casuística, em 2002, a prevalência do anti-VHC positivo foi de 0,76% em 5125 doadores de sangue (HENDGES-SPARVOLI; SPARVOLI, 2004). No mundo, segundo Alter et al. (1997), a prevalência de hepatite C em doadores de sangue assintomáticos varia de 0,3% a 1,5%.

Estudos feitos por diabetologistas também correlacionaram as duas condições. Simó et al. (1996) verificaram em 176 pacientes com DM2 que a chance de se detectar o VHC era cinco vezes maior do que nos 6172 controles. Num estudo francês (RUDONI et al., 1999), o anti-VHC foi detectado em 3% de 259 pacientes com DM2. O grupo controle foi composto por 14.100 doadores de sangue e apenas 0,04% foram reagentes para o anti-VHC. Ozyilkan et al. (1994) constataram em pacientes diabéticos que 8% tinham anti-VHC positivo, uma prevalência maior do que a encontrada na população normal da Turquia. Numa casuística norte-americana (MASON et al., 1999), verificou-se que 4,2% de 594 pacientes com DM2 e 1,6% de 377 controles com doença tireoideana foram positivos para o anti-VHC. Destaque-se que nenhuma dessas séries relatou resultados de biópsia hepática, assim não se pode fazer uma análise a respeito da possível relação entre o DM2 e a gravidade da doença hepática.

Um estudo grego (SOTIROPOULOS et al., 1999) com 423 diabéticos com média etária de 63 anos determinou a positividade para o anti-VHC em 1,65%, uma prevalência

considerada baixa. Destaque-se que, na nossa amostra, com uma média de idade de 57,37 anos, a prevalência foi mais elevada. Além disso, aqueles autores (SOTIROPOULOS et al., 1999) comentam que não puderam estabelecer a população diabética como sendo de alto risco para o VHC, já que a prevalência do anti-VHC na população grega é de aproximadamente 2,0%. Contudo, quando isolaram os pacientes diabéticos com transaminases alteradas, a prevalência de anti-VHC positivo obtida foi de 6,9%. É interessante destacar que na nossa casuística a prevalência encontrada (7,27%) não foi influenciada por um direcionamento aos pacientes com transaminases alteradas e, evidenciando sua prevalência significativa, foi similar a essa casuística grega direcionada aos pacientes com transaminases alteradas (6,9%).

No estudo de El-Serag et al. (2002) com veteranos americanos, 34.204 infectados com VHC e 136.816 controles pareados pelo ano de internação foram pesquisados a respeito das manifestações extra-hepáticas da hepatite C. As associações foram examinadas numa análise multivariada que controlou idade, gênero, etnia e período de serviço militar. Os pacientes no grupo de casos eram mais jovens (45 vs. 57 anos) e havia mais frequência de não-brancos (39,6% vs. 26,3%). De modo interessante, o diabetes mellitus foi mais prevalente nos controles do que nos casos, mas não se verificou associação estatisticamente significativa depois que o ajuste por idade foi feito.

O estudo de Mehta et al. (2000) forneceu evidências fortes para a associação VHC e DM2. Ele demonstrou que pessoas com VHC tinham o triplo de chance de apresentar o DM2 do que aquelas sem a infecção. Verificaram que o abuso de álcool não parece ser a ligação entre as duas entidades e nem associação com o diabetes tipo 1. Neste estudo, nenhum dos pacientes foi submetido a biópsia, no entanto os pacientes com VHC e DM2 tinham uma contagem menor de plaquetas, sugerindo que existiriam mais pacientes cirróticos nesse grupo.

Em nossa casuística, apesar de um percentual maior da prevalência de anti-VHC entre os homens do que entre as mulheres (10,0% vs. 5,78%), não se verificou que essa diferença fosse estatisticamente significativa ( $p=0,10$ ). Outros estudos (SANGIORGIO et al., 2000; MURPHY et al., 2000; THULUVATH; JOHN, 2003) também não encontraram diferença entre os sexos. Já Alter et al. (1999) encontraram uma prevalência 20% maior nos homens do que nas mulheres no estudo NHANES.

Em relação à raça, a prevalência entre os brancos e entre os não-brancos não foi significativamente diferente (6,98% vs. 9,43%;  $p=0,52$ ). Contrariamente, no estudo NHANES (ALTER et al., 1999) verificou-se que os brancos não-hispânicos tiveram a prevalência mais baixa (1,5%) e os negros não-hispânicos a maior prevalência (3,2%). No trabalho de

Thuluvath e John (2003), foram comparados 97 cirróticos com VHC com 194 cirróticos por outras causas e procurou-se determinar a prevalência do DM2 pré e pós-transplante. Os autores verificaram que a idade, o sexo e a severidade da doença hepática foram similares em ambos os grupos, mas existiam mais negros no grupo com VHC (24 de 97; 25%), em comparação com os controles (16 de 194; 8%). A prevalência pré-transplante de DM2 foi maior no grupo VHC (19,6%) em comparação com os controles (11,5%) (RO=1,9). Os negros com VHC tiveram uma prevalência significativamente maior de DM2 pré-transplante (33%), comparativamente aos brancos com VHC (13,2%) e controles negros (6,3%). Entre os brancos, a prevalência do DM2 foi similar no grupo VHC (13,2%) e nos controles (11,9%). Esses autores verificaram por regressão logística que a raça negra foi um preditor independente para o desenvolvimento de DM2 de início recente. Eles consideram que a maior prevalência de DM2 nos pacientes com cirrose por VHC, em comparação com um grupo controle de cirrose por outras causas, deve-se a uma maior prevalência no DM2 em negros com infecção por VHC (THULUVATH; JOHN, 2003). Similarmente, num estudo inglês de pacientes com DM2 e aminotransferases anormais, 28% dos negros e 12% dos brancos tinham evidência de infecção pelo VHC. Deve-se destacar que nesse estudo o achado do VHC foi raro nos pacientes com aminotransferases normais (GRAY et al., 1995). Essa característica diferencia esse trabalho de nossa casuística, já que pesquisamos a prevalência global do anti-VHC nos pacientes diabéticos, não sendo a alteração das aminotransferases um critério seletivo. Uma reflexão interessante, comparativamente com nossa casuística, aparece ao analisarmos o estudo de Mehta et al. (2000). Quando aqueles autores analisaram o grupo inteiro, verificaram que a raça foi um fator preditivo de infecção pelo VHC. Contudo, isso desapareceu no subgrupo de análise dos indivíduos com mais de 40 anos com infecção pelo VHC, e nesse sentido lembramos que a média de idade em nossa casuística foi de 54,78 anos nos pacientes com anti-VHC positivo. Por outro lado, é interessante observar o que Thuluvath e John (2003) comentaram a respeito desse tópico específico do trabalho de Mehta et al. (2000): considerando que isso teria ocorrido talvez devido ao pequeno número de negros, aproximadamente 10 pacientes com VHC, no subgrupo com mais de 40 anos. Gostaríamos, nesse ponto, de recordar que em nossa amostra de 454 pacientes, apenas 53 eram não-brancos, e destes, cinco foram anti-VHC positivo. Contudo, como os achados da relação com a raça negra parecem intuitivos, já que ambos, a infecção pelo VHC e a raça negra, foram relatados como fatores de risco para o desenvolvimento do DM2 (ATKINSON; MACLAREN, 1994; CARONIA et al., 1999; MASON et al., 1998), poder-se-ia especular que se em nossa amostra participasse um maior número de não-brancos, talvez o número absoluto de não-brancos

contaminados se acentuasse, terminando por alcançar significado estatístico. Destaque-se que o pequeno número de não-brancos na amostra provavelmente tem relação com a proporcionalidade da distribuição de raças na população rio-grandina.

Thuluvath e John (2003) comentaram que uma possível explicação para a maior prevalência de diabetes é que o VHC talvez desmascare o DM2 nos negros, que já têm um risco maior de desenvolver o diabetes, através de uma interação entre genética, resistência à insulina, disfunção das células das ilhotas e hepatopatia.

Em nossa casuística verificamos que a transfusão sanguínea foi um elemento importante como fator de risco para os diabéticos contraírem a infecção. Na verdade, observou-se que os DM2 são frequentemente transfundidos (23,34%), e que, como seria de se esperar, a transfusão prévia aumentou significativamente (16,03% vs. 4,6%;  $p=0,0001$ ;  $RO=3,96$ ) o risco de o diabético ter sido contaminado com o VHC. Utilizando a análise de regressão logística, confirmou-se a importância da história de transfusão sanguínea, que permaneceu associada ainda após o ajuste para outras variáveis de confusão como idade, número de cirurgias ou hospitalizações. Numa população de nativos do Alaska, a razão de Odds (RO) para a transfusão de sangue como um risco de exposição ao VHC foi 2,63 (McMAHON et al., 2004). Por outro lado, em nossa casuística haviam sido transfundidos um número significativamente maior ( $RO= 3,96$ ) dos anti-VHC positivo do que dos anti-VHC negativo. E, realmente, em nossos dias está bem determinada a importância da transfusão sanguínea (McMAHON et al., 2004) na transmissão do VHC, e os politransfundidos são considerados um grupo de risco especial (COELHO et al., 2001). As investigações levadas a efeito depois da identificação do VHC e do desenvolvimento do instrumento sorológico para a detecção do anti-VHC demonstraram que 80 a 95% das hepatites que ocorreram em receptores de transfusão sanguínea nas duas décadas anteriores foram associadas com o VHC (AACH et al., 1991; TREMOLADA et al., 1991). Na Espanha, quando só era possível utilizar-se marcadores indiretos da contaminação (ALT elevada e a presença do anti-HBcAg), uma estratégia usada na década de 80 para evitar sangue contaminado pelo então chamado Vírus Não-A Não-B, a taxa de infecção pelo VHC em receptores de sangue era de 10,7%. Quando se passou a utilizar os testes de rastreamento de primeira geração, a taxa de infecção pelo VHC caiu para 1,5%, e depois da introdução dos testes de rastreamento de segunda e terceira geração, caiu para 0,86% (GONZALES QUINTELA et al., 1995). Em Taiwan (WANG et al., 1994) foi registrado que somente depois da introdução dos testes de rastreamento mais recentes a taxa de infecção pós-transfusional caiu para zero. Estudos mais

recentes (BALASEKARAN et al., 1999; FLAMM et al., 1998; MOHSEN, 2001) registraram que a transfusão de sangue foi identificada como um risco para a exposição ao VHC em 18 a 25% das pessoas contaminadas. Um estudo recente (McMAHON et al., 2004) em nativos do Alaska contaminados com o VHC encontrou em 14% dos indivíduos a história de transfusão de sangue. Naquela casuística, assim como na nossa, os autores verificaram que pessoas com uma história de transfusão de sangue mais provavelmente teriam o VHC do que aquelas sem tal história.

Quando se estratificou pelo sexo, foi verificado em nossa casuística que a transfusão como fator de risco pareceu ser mais importante entre as mulheres do que entre os homens (RO=6,23 vs. RO=2,7 respectivamente). Esses resultados podem indicar que entre os homens, além da transfusão, outros comportamentos de risco adquirem um caráter mais importante na transmissão do VHC comparativamente às mulheres. Pode-se especular quais seriam esses outros fatores de risco, eventualmente mais relacionados com o comportamento dos homens (UDEV?; promiscuidade?; etilismo?). Cabe ressaltar que o nosso estudo não permite qualquer conclusão nesse sentido; no entanto, comparando a prevalência do anti-VHC positivo entre homens e mulheres transfundidos, não se obteve diferença estatisticamente significativa ( $p=0,62$ ). A associação desses resultados aparentemente contraditórios nos provoca o seguinte raciocínio: o fator de risco transfusão é importante nos dois sexos, mas é mais pesadamente entre as mulheres do que entre os homens, cujos outros fatores de risco parecem alcançar uma representatividade maior do que entre as mulheres.

Em relação ao uso de drogas endovenosas, atualmente considerado como um dos principais fatores de risco na transmissão do VHC (MURPHY et al., 2000), verificou-se em nossa casuística uma prevalência muito baixa: apenas dois pacientes de toda a amostra relataram esse elemento. Coincidentemente ou não, os dois eram anti-VHC positivos. No estudo de Rudoni et al. (1999) de 259 diabéticos, nenhum paciente relatou UDEV. Contudo, atualmente está registrado que de todas as pessoas encaminhadas para clínicas devido ao diagnóstico do VHC, uma proporção variável mas alta fornece uma história de UDEV como a causa mais provável de sua exposição ao VHC. Num hospital de ensino norte-americano, 24% dos casos eram UDEV (WOODALL et al., 1994), assim como 43% numa clínica de gastroenterologia/hepatologia em Ottawa (SCULLY et al., 1993); 64% na Finlândia (POHJANPELTO, 1992); 51% dos pacientes encaminhados para uma clínica de hepatologia num hospital de Melbourne (STRASSER et al., 1995), e 60,1% dos nativos do Alaska contaminados pelo VHC (McMAHON et al., 2004). Na maioria desses estudos, a proporção

homens/mulheres foi alta, variando de 2,4:1 a 5:1, mas as proporções de indivíduos de ambos os sexos que eram UDEV foram comparáveis. Geralmente, também, nestes estudos, os soropositivos que eram UDEV eram mais jovens do que aqueles com história de transfusão de sangue. Explicações para esse pequeno registro de UDEV em nossa casuística (6,1% dos anti-VHC positivos e nenhum dos anti-VHC negativos) poderiam ser: uma faixa etária relativamente alta (54,78 anos nos positivos e 57,57 anos nos negativos) podendo-se cogitar que nesse grupo a exposição às drogas endovenosas tivesse sido realmente menor do que a verificada nos casos de contaminação nos últimos tempos ou uma natural inibição do paciente em revelar sua drogadição num ambiente universitário, onde mais de uma pessoa escutaria sua anamnese.

Em nosso trabalho, optamos por utilizar o critério determinado pela ANVISA (2002), para doação de sangue, de inquirir a história de hepatite após os 10 anos de idade. Esse critério parece-nos satisfatório por considerar que, segundo Silveira (2001), a colestase devida à infecção é adquirida pela criança de diversas maneiras e o número de agentes infecciosos que podem potencialmente causar icterícia é grande e torna a investigação da colestase neonatal onerosa, demorada e complexa. Assim, em nosso meio, mesmo em nossos dias, freqüentemente não é possível identificar os agentes causadores da colestase, contribuindo para o aumento da chamada “hepatite neonatal idiopática” (SILVEIRA, 2001). Acrescente-se que a transmissão vertical da hepatite C, ao contrário da hepatite B, é infreqüente (OHTO et al., 1994). Além disso, o Brasil é considerado um país de alta endemicidade para o vírus A (FERREIRA; SILVEIRA, 1997). Levantamentos realizados por Schatzmayr e Yoshida (1985) em cinco hospitais brasileiros mostraram que nas áreas urbanas a infecção pelo vírus A se instala em indivíduos jovens, devido às condições de higiene e saneamento básico deficientes. Atualmente, no Rio Grande do Sul, têm-se verificado prevalências baixas do anti-HVA (FERREIRA et al., 2002), talvez devido a uma melhora nas condições sanitárias na Região Sul do Brasil (FERREIRA et al., 1996). Recorde-se, contudo, que a nossa casuística é composta de indivíduos com idade média de 57,37 anos, que viveram sua infância num momento histórico do Brasil com condições sanitárias certamente muito mais precárias que as atuais. Portanto, muitos dos casos de “hepatite” que eventualmente esses indivíduos recordassem da sua mais tenra idade poderiam na verdade ser casos de icterícia de outra etiologia que não a viral e, quando realmente o diagnóstico de hepatite viral fora correto, mais provavelmente teria sido a hepatite A. Levantamos a hipótese, assim, de que o questionamento da história de hepatite após os 10 anos de idade tornaria essa informação mais

relevante para tentar prever a presença do anti-VHC nesses indivíduos. No entanto, em relação à história de hepatite após os 10 anos de idade, verificou-se em nosso estudo que um pequeno número de pacientes relatou esse antecedente (6,06% nos anti-VHC positivo e 1,42% nos anti-VHC negativo;  $p=0,05$ ), e apesar de obter uma tendência à significância, não se obteve significado estatístico no limite determinado. Igualmente, na análise por regressão logística não se verificou significado estatístico. Apesar de existir uma chance maior de o paciente que relate antecedentes de hepatite realmente ter uma maior probabilidade ( $RO=4,5$ ) de ser portador do anti-VHC, pode-se comentar que a inexistência de associação seria esperada. Isso ocorre porque essa relação, como vimos, é relativamente obscurecida pela presença de outros agentes virais como eventual causa dessa relatada hepatite prévia e pela dificuldade do diagnóstico diferencial há 40 ou mais anos (SILVA, 1995). Acrescente-se o fato de que a maioria das hepatites por vírus C são assintomáticas (COELHO et al., 2001), e isso impede, na grande maioria dos casos, a sua percepção pelo paciente. E quando se manifesta, a apresentação dos sintomas, que podem ser semelhantes aos das outras hepatites, tende a ser mais leve e anictérica (FERREIRA, SILVEIRA, 1999). Como se vê, a obtenção de uma história de hepatite que seja particularmente relevante para a prevalência do anti-VHC pode ser decepcionante.

No tocante às internações hospitalares, verificou-se uma alta taxa de hospitalizações em nossa casuística (84,5%). Contudo, quando comparamos as prevalências verificadas nos grupos identificados por um número crescente de internações, não foi observada uma diferença estatisticamente significativa ( $p=0,66$ ), ou seja, verificou-se que a prática médica de hospitalizar o paciente não aumentou a prevalência do anti-VHC, apesar de existirem pacientes (14,5%) que se internaram até mais de 10 vezes. Nossos dados estão de acordo com o estudo de Rudoni et al. (1999), que não encontrou diferenças entre os diabéticos anti-VHC positivos e os diabéticos anti-VHC negativos quanto a admissões hospitalares prévias e uso de aparelhos para coletas de sangue capilar nos dedos. Esses autores concluíram que essas práticas médicas não têm um papel na transmissão nosocomial do VHC em pacientes diabéticos. Comentaram que nos pacientes com diabetes mellitus tipo 1 não foram encontrados portadores do vírus C, apesar de essa população ser freqüentemente hospitalizada e usar a coleta de sangue capilar intensivamente. Diferentemente, Desenclos et al. (1998) descreveram transmissão nosocomial do VHC de paciente a paciente pelo uso de instrumentos para a coleta de sangue capilar durante a internação hospitalar em uma unidade para diabéticos.

Em relação ao número de cirurgias, quando comparamos as prevalências verificadas nos grupos identificados por um número crescente de procedimentos cirúrgicos não houve aumento significativo na prevalência do anti-VHC ( $p=0,55$ ). Assim, em nossa casuística, a prática médica de realizar procedimentos cirúrgicos não aumentou o risco de esses pacientes adquirirem o VHC. Entretanto, existem evidências indiretas de transmissão cirúrgica do VHC para pacientes, tanto do cirurgião para o paciente como de paciente para paciente, ao se identificar uma história de cirurgia como um fator de risco independente naqueles diagnosticados com essa infecção. Em Taiwan, entre 126 contatos familiares de 42 pacientes infectados com o VHC sem histórias de exposição parenteral, 21 (17%) foram VHC positivos, e histórias de transfusão sanguínea e cirurgia foram fatores significativamente associados com a infecção, sugerindo uma rota independente de infecção ao invés de contágio intrafamiliar nessas pessoas (CHANG et al., 1994). Está definido que o VHC pode ser transmitido num ambiente cirúrgico, entretanto a taxa em que isso ocorre numa determinada população de pacientes cirúrgicos é desconhecida, mas, claramente, baixa. Estudos europeus também encontraram uma história de cirurgia sem transfusão como um fator de risco independente de soropositividade para o VHC (BARCENA MARUGAN et al., 1992; SANTOS et al., 1994; SUAREZ et al., 1994). Os nossos dados evidentemente não descartam o risco de ocorrer o contágio pelo VHC num ambiente cirúrgico, mas, em nosso meio, se isso ocorre ou quando ocorre, certamente é numa taxa muito baixa.

Em relação ao tratamento, verificamos que os pacientes com DM2 que necessitam de uso exclusivo de insulina apresentavam maior prevalência de anti-VHC em comparação com as outras modalidades de tratamento (tabela 8), alcançando o expressivo valor de 17,30%. A análise de regressão logística confirmou a importância da informação de uso exclusivo de insulina. Esse achado está condizente com um trabalho egípcio (EL-ZAYADI et al., 1998) que relatou que as pessoas infectadas com o VHC e DM2 mais provavelmente necessitariam de insulina. Já Rudoni et al. (1999) não encontraram diferenças entre os diabéticos anti-VHC positivo e os diabéticos anti-VHC negativo em relação ao modo de tratamento. Um estudo grego (SOTIROPOULOS et al., 1999) não encontrou correlação da prevalência do anti-VHC com o tipo de diabetes, a duração do diabetes, o tipo de tratamento, o índice de massa corporal ou o controle glicêmico. Gostaríamos de destacar, no entanto, que a não-correlação com o tipo de tratamento pode ser devida ao pequeno número de pacientes positivos na amostra grega, apenas sete, e destes, apenas três estavam usando insulina isolada ou associada



aos antidiabéticos orais. Como vimos, na nossa amostra a associação foi demonstrada quando se estratificaram os pacientes que usavam isoladamente a insulina.

Sabe-se que com o passar dos anos o controle metabólico vai se tornando mais difícil entre muitos dos pacientes com DM2, o que exige a combinação de drogas orais com mecanismos de ação diferentes no tratamento e, por fim, a introdução da insulina. Isso acontece devido ao fato de que o paciente está em um estágio evolutivo em que produz pouco hormônio insulina e, portanto, necessita de sua reposição diária (OLIVEIRA, 2004). Ou seja, em nossa casuística, conforme o DM2 se apresenta mais grave, verifica-se uma maior prevalência do anti-VHC. Pode-se cogitar que a presença do VHC agravaria o DM2 ou que isso ocorreria devido a simples associação com a hepatopatia crônica, já que se sabe que os pacientes cirróticos têm resistência à insulina, o que por si só já poderia agravar o distúrbio metabólico. Adicionalmente, em nossa casuística, nos anti-VHC negativo 10,21% usavam exclusivamente insulina, ao passo que nos anti-VHC positivo 27,27% empregavam a insulina isoladamente ( $p=0,016$ ). Observa-se, assim, que, comparados aos pacientes anti-VHC negativo, praticamente o triplo dos pacientes com o anti-VHC positivo necessitam usar exclusivamente a insulina, o que reforçaria a sugestão de que a presença do VHC tornaria o DM2 mais grave.

Além disso, parece possível que o vírus C possa modificar o metabolismo da glicose, apesar de o mecanismo permanecer obscuro. Num pequeno estudo, pacientes com a infecção pelo VHC tiveram níveis menores de insulina plasmática e níveis menores de peptídeo-C do que aqueles sem o vírus (GRIMBERT et al., 1996). Outro estudo, nos quais a maioria dos pacientes VHC infectados não eram diabéticos, mostrou que dois fatores – sensibilidade à insulina e a primeira fase de secreção da insulina – eram negativamente associados com o escore da fibrose. De interesse, ambos os fatores melhoraram com o tratamento com o interferon (KONRAD et al., 2000). No estudo de Caronia et al. (1999) nos pacientes infectados pelo VHC, foi verificado um alto nível de insulina consistente com resistência à insulina. Além disso, a resposta da insulina estava subnormal nesse grupo, sugerindo também a presença de uma disfunção de células beta. Assim, esse grupo considera que nesses casos possa ocorrer uma fisiopatogênese mista. O trabalho de Knobler et al. (2003) verificou que existe uma marcada ativação do sistema do fator de necrose tumoral alfa ( $TNF\alpha$ ) nos pacientes com hepatite C e DM2. Estes autores especularam sobre a possibilidade de que a combinação de uma resposta imune peculiar ao VHC, a magnitude da resposta do  $TNF\alpha$  e fatores adicionais relacionados ao paciente poderiam ser os responsáveis pela associação entre o VHC e o DM2. Num estudo experimental (SHINTANI et al., 2004) com ratos transgênicos,

verificou-se que um nível elevado de fator de necrose tumoral alfa foi considerado como uma das bases da resistência à insulina nesses animais. A administração de um anticorpo antifator de necrose tumoral restituiu a sensibilidade à insulina.

Na verdade, como outras doenças idiopáticas heterogêneas, tanto o DM1 como o DM2 são provavelmente causados por uma interação complexa de fatores genéticos, ambientais e dietéticos (MASON; NAIR, 2003).

Em nossa casuística, quando associamos a história de transfusão sanguínea com o tratamento realizado pelos DM2 mais graves, ou seja aqueles que usavam exclusivamente a insulina, detectamos 16 pacientes que se enquadravam nesses dois critérios e verificamos que quatro deles (25%) tinham anti-VHC positivo. Vê-se claramente que, na anamnese dos pacientes diabéticos, a verificação da conjunção desses dois importantes fatores, a transfusão e o uso isolado de insulina, deve levantar, por parte do profissional de saúde, uma forte suspeita de que esse paciente possa estar contaminado pelo VHC.

Na verdade, os estudos epidemiológicos sugerem uma ligação entre o diabetes mellitus tipo 2 e a infecção pelo vírus C. Entretanto, a presença de fatores adicionais tais como obesidade, envelhecimento ou cirrose dificultam o estabelecimento de uma relação definitiva entre estas duas condições.

Na nossa casuística verificamos uma prevalência elevada do anti-VHC nos diabéticos estudados, mas este trabalho também padece da mesma dificuldade em estabelecer uma definitiva relação causal que os outros estudos realizados sobre o mesmo tema.

Assim, apesar de a maioria das evidências disponíveis na literatura indicar que há associação do VHC com o DM2 e que a infecção é anterior ao aparecimento do DM2, alguns autores aventam a simples possibilidade de que as pessoas com diabetes tenham risco aumentado de contrair o vírus C, devido às freqüentes intervenções hospitalares e ao uso diário de seringas, e sugerem, para o estabelecimento da infecção pelo VHC como agente causal da DM2, que uma relação temporal deve ser estabelecida (MEHTA et al., 2003).

Num trabalho prospectivo (MEHTA et al., 2003) caso-coorte, que examinou se pessoas que adquiriram DM2 mais provavelmente teriam tido antecedentes de infecção quando incluídos numa coorte de homens e mulheres nos Estados Unidos, a prevalência global de VHC nessa população foi de 0,8%. Entre 1084 adultos livres de diabetes no início do estudo, 548 desenvolveram diabetes ao longo de nove anos. No início do estudo, as pessoas foram classificadas como de baixo risco ou de alto risco para diabetes com base na idade e no

índice de massa corporal. Entre os indivíduos considerados de alto risco para o diabetes, aqueles com VHC tiveram uma probabilidade 11 vezes maior de desenvolver o diabetes do que os negativos para o VHC. Naqueles considerados de baixo risco, não foi constatado um aumento na incidência do diabetes entre os infectados com o VHC. Em conclusão, uma infecção preexistente pelo VHC pode aumentar o risco para DM2 em pessoas com fatores de risco reconhecidos para o diabetes.

Apesar de diversos pontos obscuros, a investigação da associação entre o VHC e o DM é altamente importante por diversas razões. Primeiro, ela representa um grande problema de saúde pública que afeta milhões de pessoas em todo o mundo. Um número ainda maior de pacientes pode ter intolerância à glicose antes de se tornarem claramente diabéticos (KONRAD et al., 2000; PETIT et al., 2001; SOUGLERI et al., 2001). Segundo, o DM pode afetar adversamente o curso da hepatite crônica C e ser associado com aumento na esteatose hepática e na fibrose (ADINOLFI et al., 2001; HOURIGAN et al., 1999; KNOBLER et al., 2000; KONRAD et al., 2000; PETIT et al., 2001). Estes pacientes podem responder menos à terapia com interferon (FABRIS et al., 1998) e podem ter uma prevalência aumentada de carcinoma hepatocelular (EL-SERAG et al., 2001, 2004; TAZAWA et al., 2002). Além disso, um estudo de coorte histórico, realizado no Rio Grande do Sul, que teve como fator principal em avaliação a presença do DM em 98 pacientes transplantados de fígado, verificou que a presença do DM pré-transplante foi mais freqüente nos pacientes com VHC. O DM pós-transplante foi mais freqüente nas cirroses por VHC e por álcool. Saliendo a gravidade do problema, o autor (MARRONI, 2001) concluiu que os pacientes que apresentam DM pré e pós-transplante ortotópico de fígado têm sua sobrevida diminuída a longo prazo quando comparados com os sem DM.

Assim, a perspectiva de uma epidemia em aumento de hepatite C, contribuindo para uma já crescente epidemia de diabetes mellitus tipo 2, certamente conduzirá a uma progressiva atenção de todos os profissionais da saúde para esse dilema.

## 6 – CONCLUSÕES

Concluimos que nos pacientes com DM2 atendidos no Centro Integrado de Diabetes do Hospital Universitário Dr. Miguel Riet Corrêa Jr., da FURG, a prevalência de anti-VHC pode ser considerada elevada, levando-se em conta prevalências descritas para a população geral e para os doadores de sangue, em diversas regiões do Brasil, incluindo a do Rio Grande do Sul e a do município do Rio Grande. Mesmo quando descartamos indivíduos com os principais critérios de exclusão para doação de sangue, a prevalência obtida foi pronunciada. Essa observação está de acordo com a maioria das pesquisas recentemente desenvolvidas, que revelaram uma associação entre a hepatite C e o DM2. Essa associação permanece polêmica, mas acreditamos que o crescente número de trabalhos científicos, nos quais esse se enquadra, está nos encaminhando para o reconhecimento deste evento.

Nos diversos dados demográficos, epidemiológicos e clínicos observados, constatamos a importância da história prévia de transfusão sanguínea em pacientes diabéticos. Em realidade, uma proporção importante dos diabéticos já havia sofrido transfusão. Esse elemento de anamnese revelou-se associado a uma prevalência particularmente elevada do anti-VHC, o que deve inserir esse questionamento como obrigatório no atendimento prestado a todos os pacientes diabéticos. A idade, o sexo, a raça, a história de antecedentes de hepatite, o número de hospitalizações e as cirurgias prévias não foram significativos para a associação com a prevalência do anti-VHC.

Foi muito interessante constatar uma prevalência do anti-VHC destacadamente alta nos diabéticos que necessitavam da insulina como tratamento exclusivo, dado não verificado em diabéticos com modalidades mais brandas da enfermidade. Acreditamos que isso sugere uma inter-relação de gravidade, provavelmente com ambas doenças, a hepatite C e o DM2, potencializando-se e usufruindo do seu poder prejudicial simultâneo de afetar o indivíduo. Essa característica se reveste de uma importância singular, já que, justamente nos pacientes

diabéticos mais graves, a prevalência do vírus C é muito significativa. Assim, além dos efeitos reconhecidos que as hepatopatias apresentam sobre o metabolismo da glicose, pode-se, talvez, entrever uma ação, antes desconhecida, do vírus C sobre as células beta do pâncreas, o que caracterizaria, com toda a propriedade, alguns casos de DM2 como legítimas manifestações extra-hepáticas desse vírus singular. Por outro lado, quando na anamnese o diabético revelar que realizou transfusão e ao mesmo tempo necessitar do uso de insulina como tratamento exclusivo, a prevalência do anti-VHC alcança níveis notáveis, praticamente atingindo um de cada quatro pacientes.

Concluimos que a associação entre a hepatite C e o DM2, apesar de ainda não definitivamente provada uma relação de causa e efeito, tem importância epidemiológica e clínica, e conseqüentemente, social e política. Nos próximos anos, com o crescimento previsto dessas duas epidemias, e a revelação desse cruzamento de danos conjugados, tornar-se-á importante um esforço multidisciplinar para o enfrentamento inevitável que se terá que realizar.

## REFERÊNCIAS

- AACH, R. D. et al. HCV infection in post-transfusion hepatitis. An analysis with first- and second-generation assays. **N. Engl. J. Med.**, v. 325, p. 1325-1329, 1991.
- ABDEL-WAHAB, M. F. et al. High seroprevalence of hepatitis C infection among risk groups in Egypt. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, v. 51, p. 563-566, 1994.
- ADINOLFI, L. E. et al. Steatosis accelerates the progression of liver damage of chronic hepatitis C patients and correlates with specific HCV genotype and visceral obesity. **Hepatology**, v. 33, p. 1358-1364, 2001.
- AGNELLO, V.; CHUNG, R. T.; KAPLAN, L. M. A role for hepatitis C virus infection in type II cryoglobulinemia. **N. Engl. J. Med.**, v. 327, p. 1490-1495, 1992.
- AIRES, R. S.; FREITAS, M. C. S.; ROSA, H. Correlação dos níveis de ALT com a prevalência de marcadores dos vírus das hepatites B e C em doadores de sangue do Hospital da Clínicas da UFG (Goiânia). **GED**, v. 14, p. 216-218, 1995.
- ALBERTI, A. et al. Hepatitis C viraemia and liver disease in symptom free individuals with anti-HCV. **Lancet**, v. 340, p. 697-698, 1992.
- ALLISON, M. E. et al. Evidence for a link between hepatitis C infection and diabetes mellitus in a cirrhotic population. **J. Hepatology**, v. 21, p. 1335-1339, 1994.
- ALMEIDA, P. R. L. et al. Prevalência e impacto histopatológico da infecção pelo vírus C em doadores de sangue. **GED**, v. 17, n. 4, p. 121-128, 1998.
- ALTER, H. J. et al. Hepatitis C in asymptomatic blood donors. **Hepatology**, v. 26, p. 29-35, 1997.
- ALTER, H. J. New kit on the block: evaluation of second-generation assays for detection of antibody to the hepatitis C virus. **Hepatology**, v. 15, p. 350-353, 1992.
- ALTER, H. J. To C or not to C: these are the questions. **Blood**, v. 85, p. 1681-1695, 1995.
- ALTER, M. J. Epidemiology of hepatitis C in the West. **Semin. Liver Dis.**, v. 15, p. 5-10, 1995.
- ALTER, M. J. Epidemiology of hepatitis C. **Hepatology**, v. 26, p. 62S-65S, 1997.
- ALTER, M. J. et al. The prevalence of hepatitis C in the United States, 1988 through 1994. **N. Engl. J. Med.**, v. 341, p. 556-562, 1999.

ALTER, M. J. Y. The natural history of community-acquired hepatitis C in the United States. The Sentinel Counties Chronic non-A, non-B Hepatitis Study Team. **N. Engl. J. Med.**, v. 327, p. 1899-1905, 1992.

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES. Hepatitis C virus infection. **Pediatrics**, v. 101, p. 481-485, 1998.

ANON, C. et al. The HCV among the prison population of Valencia. **Rev. Esp. Enferm. Dig.**, v. 87, p. 505-508, 1995.

ANVISA. Resolução RDC n. 343, de 13 de dezembro de 2002. **Diário Oficial da União**, Poder Executivo, 19 dez. 2002.

ARMSTRONG, G. L. Commentary: Modelling the epidemiology of the hepatitis C and its complications. **International Journal of Epidemiology**, v. 32, p. 725-726, 2003.

ARMSTRONG, G. L. et al. The past incidence of hepatitis C virus infection: implications for the future burden of chronic liver disease in the United States. **Hepatology**, v. 31, p. 777-782, 2000.

ATKINSON, M. A.; EISENBARTH, G. S. Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment. **Lancet**, v. 358, p. 221-229, 2001.

ATKINSON, M. A.; MACLAREN, N. K. The pathogenesis of insulin dependent diabetes mellitus. **N. Engl. J. Med.**, v. 331, p. 1428-1436, 1994.

BALASEKARAN, R. et al. A case-control study of risk factors for sporadic hepatitis C virus infection in the southwestern United States. **Am. J. Gastroenterol.**, v. 94, p.1341-1346, 1999.

BARCENA MARUGAN, R. et al. Prevalence and significance of the C virus antibody in chronic hepatopathy non related to B virus in alcoholics. **Rev. Esp. Enferm. Dig.**, v. 81, p. 112-116, 1992.

BARRERA, J. et al. Improved detection of anti HCV in post transfusion hepatitis by a third-generation ELISA. **Vox Sanguinis**, v. 68, p. 15-18, 1995.

BASSIT, L. et al. Genotype distributions of hepatitis C virus in São Paulo, Brazil: rare subtype found. **Hepatology**, v. 29, p. 994-995, 1999 (letter).

BAYLISS, M. et al. A questionnaire to assess the generic and disease-specific health outcomes of patients with chronic hepatitis C. **Qual. Life Res.**, v. 7, p. 39-55, 1998.

BEFRITS, R., et al. Chronic hepatitis C in alcoholic patients: prevalence, genotypes, and correlation to liver disease. **Scand. J. Gastroenterol.**, v. 30, p. 1113-1118, 1995.

BELLAVITA, P.; CELEGA, E.; MISIANI, R. Hepatitis C virus infection (letter). **Vox Sanguinis**, v. 66, p. 81, 1994.

BENVEGNO, L. et al. Concurrent hepatitis B and C virus infection and risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. A prospective study. **Cancer**, v. 74, p. 2442-2448, 1994.

BENVEGNÙ, L. et al. Natural history of compensated viral cirrhosis: a prospective study on the incidence and hierarchy of major complications. **Gut**, v. 53, p. 744-749, 2004.

BERNSTEIN, D. et al. Relationship of health-related quality of life to treatment adherence and sustained response in chronic hepatitis C patients. **Hepatology**, v. 35, p. 704-708, 2002.

BIGAM, D. L. et al. Hepatitis C-related cirrhosis: a predictor of diabetes after liver transplantation. **Hepatology**, v. 32, p. 87-90, 2000.

- BJORO, K. et al. Hepatitis C infection in patients with primary hypogammaglobulinemia after treatment with contaminated immune globulin. **N. Engl. J. Med.**, v. 331, p. 1607-1612, 1994.
- BODSWORTH, N. J. et al. HCV infection in a large cohort of homosexually active men-independent associations with HIV-1 and injecting drug use but not sexual behaviour. **Genitourin. Med.**, v. 72, p. 118-122, 1996.
- BOLUMAR, F. et al. Prevalence of antibodies to hepatitis C in a population of intravenous drug users in Valencia, Spain, 1990-1992. **Int. J. Epidemiol.**, v. 25, p. 204-209, 1996.
- BONKOVSKY, H. et al. Porphyria cutanea tarda, hepatitis C, and HFE mutations in North America. **Hepatology**, v. 27, p. 1661-1669, 1998.
- BONKOVSKY, H. L.; WOOLLEY, J. M. Reduction of health-related quality of life in chronic hepatitis C and improvement with interferon therapy. The Consensus Interferon therapy. The Consensus Interferon Study Group. **Hepatology**, v. 29, n. 1, p. 264-270, 1999.
- BOUFFARD, P. et al. Hepatitis C virus is detected in a monocyte/macrophage subpopulation of peripheral blood mononuclear cells of infected patients. **J. Infect. Dis.**, v. 166, p. 1276-1282, 1992.
- BRÉCHOT, C. Hepatitis C virus genetic variability: clinical implications. **Am. J. Gastroenterol.**, v. 89, S41-S49, 1994.
- BRIGGS, M. et al. Prevalence and risk factors for hepatitis C virus infection at an urban veterans administration medical center. **Hepatology**, v. 34, p. 1200-1205, 2001.
- BUCHBINDER, S. P. et al. HCV infection in sexually active homosexual men. **J. Infect.**, v. 29, p. 263-269, 1994.
- BUKH, J.; MILLER, R. H.; PURCELL, R. H. Genetic heterogeneity of hepatitis C virus: quasispecies and genotypes. **Sem. Liver Dis.**, v. 15, p. 41-63, 1995.
- BUSEK, S. U. et al. Hepatitis C and hepatitis B virus infection in different hemodialysis units in Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v. 97, p. 775-778, 2002.
- CARITHERS JR., R. L.; SUGANO, D.; BAYLISS, M. Health assessment for chronic HVC infection: results of quality of life. **Dig. Dis. Sci.**, v. 41, p. 75-80. 1996.
- CARONIA, S. et al. Further evidence for an association between non-insulin-dependent diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection. **Hepatology**, v. 30, n. 4, p. 1059-1063, 1999.
- CHAN, S.W. et al. Analysis of a new hepatitis C virus type and its phylogenetic relationship to existing variants. **J. Gen. Virol.**, v. 73, p. 1131-1141, 1992.
- CHAN, T. M. et al. Prevalence of HCV infection in hemodialysis patients: a longitudinal study comparing the results of RNA and antibody assays. **Hepatology**, v. 17, p. 5-8, 1993.
- CHANG, T. T. et al. Intrafamilial transmission of HCV: the important role of innaparent transmission. **J. Med. Virol.**, v. 42, p. 91-96, 1994.
- CHANT, K. et al. Investigation of a possible patient-to-patient transmission of hepatitis C in a hospital. **Public Health Bull.**, v. 5, p. 1-5, 1994.
- CHOO, Q. L. et al. Isolation of a cDNA clone derived from blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. **Science**, v. 244, p. 359-362, 1989.
- CHOWDHURY, A. et al. Hepatitis C virus infection in the general population: A community-based study in West Bengal, India. **Hepatology**, v. 37, p. 802-809, 2003.



- COELHO, H. S. M.; SOARES, J. A. S.; CHINDAMO, M. C. Hepatite pelo vírus C. In: MATTOS, A. A.; DANTAS, W. (ed.). **Compêndio de Hepatologia**. 2. ed. São Paulo: Fundação Byk, 2001. cap. 28. p. 487-500.
- COHEN, P. Les manifestations extra-hépatiques du virus de l'hépatite C. **Presse Med.**, v. 29, p. 209-214, 2000.
- COLL, J. et al. Immunohistochemistry of minor salivary gland biopsy specimens from patients with Sjögren's syndrome with and without hepatitis C infection. **Ann. Rheum. Dis.**, v. 56, p. 390-392, 1997.
- CONSELHO NACIONAL DE EDUCAÇÃO. Câmara de Educação Superior. Resolução CNE/CES 3/2001. **Diário Oficial da União**, Brasília, 2001, p. 37.
- CONSENSO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Diagnóstico e Classificação do Diabetes Mellitus e Tratamento do Diabetes Mellitus tipo 2. **Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.**, v. 44 (Supl.1), p. S8-S35, 2000.
- CONSENSUS PANEL. EASL consensus conference on hepatitis C. **J. Hepatol.**, v. 30, p. 956-960. 1999.
- CRASKE, J.; PAVER, W.K.; FARMER, D. An algorithm for confirming screen reactivity in blood donors in enzyme immunoassays for antibodies to hepatitis C virus. **J. Immunol. Methods**, v. 160, p. 227-235, 1993.
- CRIBIER, B. et al. High hepatitis C viraemia and impaired antibody response in patients coinfecting with HIV. **AIDS**, v. 9, p. 1131-1136, 1995.
- CRUEZFELDT, W., FREIRICH, H.; SICKINGER, K. Liver diseases and diabetes mellitus. In: POPPER, H.; SCHAFFNER, F. (ed.). **Progress in liver disease**. New York: Grune and Stratton, 1970. v. 3, p. 371-407.
- DAMMACCO, F.; GATTI, P.; SANSONNO, D. Hepatitis C virus infection, mixed cryoglobulinemia, and non-Hodgkin's lymphoma: an emerging picture. **Leuk. Lymphoma**, v. 31, p. 463-476, 1998.
- DAVIS, G. L. et al. Assessing health-related quality of life in chronic hepatitis C using the Sickness Impact Profile. **Clin. Ther.**, v. 16, p. 334-343, 1994.
- DAVIS, G. L.; LAU, J. Y. N. Choice of appropriate end points of response to interferon therapy in chronic hepatitis C virus infection. **J. Hepatol.**, v. 22 (suppl.1), p. 110-114, 1995.
- DAVIS, G. L.; LAU, J. Y. N. Factors predictive of a beneficial response to therapy of hepatitis C. **Hepatology**, v. 26, p. 122S-127S, 1997.
- DE VITA, S. et al. Characterization of overt B-cell lymphoma in patients with hepatitis C virus infection. **Blood**, v. 90, n. 2, p. 776-782, 1997.
- DESENCLOS, J. C. et al. Transmission nosocomiale du VHC documentée lors de l'investigation d'une épidémie hospitalière. **BEH**, v. 7, p. 25-27, 1998.
- DI BISCEGLIE, A. M. et al. Long term clinical and histopathological follow-up of chronic post-transfusion hepatitis. **Hepatology**, v. 14, p. 969-974, 1991.
- DITTMANN, S. et al. Long-term persistence of hepatitis C virus antibodies in a single source outbreak. **J. Hepatol.**, v. 13, p. 323-328, 1991.
- DUSHEIKO, G. et al. HCV genotypes: an investigation of type-specific differences in geographic origin and disease. **Hepatology**, v. 19, p. 13-18, 1994.

- EL-SERAG, B. I. et al. Extrahepatic manifestations of hepatitis C among United States male veterans. **Hepatology**, v. 36, p. 1439-1445, 2002.
- EL-SERAG, H. B.; RICHARDSON, P. A.; EVERHART, J. E. The role of diabetes in hepatocellular carcinoma: a case control study among United States veterans. **Am. J. Gastroenterol.**, v. 96, p. 2462-2467, 2001.
- EL-SERAG, H. B.; TRAN, T.; EVERHART, J. E. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. **Gastroenterology**, v. 126, n. 2, p. 460-468, 2004.
- EL-ZAYADI, A. R. et al. Association of chronic hepatitis C infection. **Trop. Gastroenterol.**, v. 19, n. 4, p. 141-144, 1998.
- ESTEBAN, J. I. et al. Hepatitis C virus antibodies among risk groups in Spain. **Lancet**, v. 2, p. 294-299, 1989.
- ESTEBAN, J. I. et al. Transmission of HCV by a cardiac surgeon. **N. Engl. J. Med.**, v. 334, p. 555-560, 1996.
- ESTEBAN, J. I. et al. Transmission of hepatitis C virus by a cardiac surgeon. **N. Engl. J. Med.**, v. 334, p. 555-560, 1996.
- FABRIS, C. et al. Relationship among hepatic inflammatory changes, circulating levels of cytokines, and response to IFN in chronic hepatitis C. **J. Interferon Cytokine Res.**, v. 18, p. 705-709, 1998.
- FABRIZI, F. et al. Incidence of seroconversion for HCV in chronic haemodialysis patients: a prospective study. **Nephrol. Dial. Transplant.**, v. 9, p. 1611-1615, 1994.
- FANG, J. W. S.; CHOW, V.; LAU, J. Y. N. Virology of hepatitis C virus. In: DAVIS, G. L. (ed.). **Clinics in liver disease**, v. 1, p. 493-514, 1997.
- FARCI, P. et al. Hepatitis C virus-associated fulminant hepatic failure. **N. Engl. J. Med.**, v. 335, p. 631-634, 1996.
- FARCI, P.; ALTER, H. J.; WONG, D. et al. A long term study of hepatitis C virus replication in non-A, non-B hepatitis. **N. Engl. J. Med.**, v. 325, p. 98-104, 1991.
- FARGION, S. et al. Hepatitis C virus and porphyria cutanea tarda: evidence of a strong association. **Hepatology**, v. 16, p. 1322-1326, 1992.
- FERREIRA, C. T. et al. Seroprevalence of Hepatitis A Antibodies in a Group of Normal and Down Syndrome Children in Porto Alegre, Southern Brazil. **BJID.**, v.6, p.225-231, 2002.
- FERREIRA, C. T. et al. Soroepidemiologia da hepatite A em dois grupos populacionais economicamente distintos de Porto Alegre. **GED**, v. 15, p. 85-90, 1996.
- FERREIRA, C. T.; SILVEIRA, T. R. Hepatites agudas. In: PARISE, E. R.; PORTA, G. (eds.). **Manual de diagnóstico e tratamento de doenças hepáticas (no paciente adulto e pediátrico)**, 1999, p. 1-9.
- FERREIRA, C. T.; SILVEIRA, T. R. Hepatites virais: atualização. **J. Pediatr.** (Rio de Janeiro), v. 73, p. 367-376, 1997.
- FLAMM, A. L.; PARKER, R. A.; CHOPRA, S. Risk factors associated with chronic hepatitis C virus infection: limited frequency of an unidentified source of transmission. **Am. J. Gastroenterol.**, v. 93, p. 597-600, 1998.

- FOSTER, G. R.; GOLDIN, R. D.; THOMAS, H. C. Chronic hepatitis C virus infection causes a significant reduction in quality of life in the absence of cirrhosis. **Hepatology**, v. 27, p. 209-212, 1998.
- FRANCO, J. L. Um problema de Saúde Pública – Epidemiologia. In: OLIVEIRA, J. E. P.; MILECH, A. (ed.) **Diabetes mellitus: clínica, diagnóstico, tratamento multidisciplinar**. São Paulo: Atheneu, 2004. p. 19-32.
- FRANK, C. et al. The role of parenteral antischistosomal therapy in the spread of hepatitis C virus in Egypt. **Lancet**, v. 355, p. 887-891, 2000.
- FRASER, G. M. et al. Diabetes mellitus is associated with chronic hepatitis C but not chronic hepatitis B infection. **Israel J. Med. Sci.**, v. 32, p. 526-530, 1996.
- FRIDER, B. et al. Prevalence of hepatitis C in health care workers investigated by 2<sup>nd</sup> generation enzyme-linked and line immunoassays. **Acta Gastroenterol Latinoam.**, v. 24, p.71-75, 1994.
- GARFEIN, R. S. et al. Viral infections in short-term injection drug users: the prevalence of the hepatitis C, hepatitis B, human immunodeficiency, and human T-lymphotropic viruses. **Am. J. Public Health**, v. 86, p. 655-661, 1996.
- GLYNN, S. A. et al. Trends in incidence and prevalence of major transfusion-transmissible viral infections in US blood donors. 1991 to 1996. Retrovirus Epidemiology Donor Study (REDS). **JAMA**, v. 284, p. 229-235, 2000.
- GONZALES QUINTELA, A. et al. HCV antibodies in alcoholic patients. **Rev. Clin. Esp.**, v. 195, p. 367-372, 1995.
- GONZALEZ, A. et al. Efficacy of screening donors for antibodies to the hepatitis C virus to prevent transfusion-associated hepatitis: final report of a prospective trial. **Hepatology**, v. 22, p. 439-445, 1995.
- GORDON, S.C. et al. The pathology of hepatitis C as a function of mode of transmission: blood transfusion versus intravenous drug abuse. **Hepatology**, v. 18, p. 1338-1343, 1993.
- GRAY, H. et al. High prevalence of hepatitis C infection in Afro-Caribbean patients with type 2 diabetes and abnormal liver function tests. **Diabet. Med.**, v. 12, p. 244-249, 1995.
- GRIMBERT, S. et al. High prevalence of diabetes mellitus in patients with chronic hepatitis C. A case-control study. **Gastroenterol. Clin. Biol.**, v. 20, p. 544-548, 1996.
- GUMBER, S. C.; CHOPRA, S. Hepatitis C: a multifaceted disease. Review of extra-hepatic manifestations. **Ann. Intern. Med.**, v. 123, n. 8, p. 615-620, 1995.
- HADDAD, J. et al. Lymphocytic sialadenitis of Sjögren's syndrome associated with chronic hepatitis C virus liver disease. **Lancet**, v. 339, p. 321-323, 1992.
- HADIWANDOWO, S. et al. Hepatitis B virus subtypes and HCV genotypes in patients with chronic liver disease or on maintenance hemodialysis in Indonesia. **J. Med. Virol.**, v. 43, n. 2, p. 182-186, 1994.
- HADZIYANNIS, S.; KARAMANOS, B. Diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection. **Hepatology**, v. 29, p. 604-605, 1999.
- HASSOBA, H. M. et al. Evolution of viral quasi species in interferon-treated patients with chronic C virus infection. **J. Hepatol.**, v. 31, p. 618-625, 1999.
- HECKMANN, J. G. et al. Neurological manifestations of chronic hepatitis C. **J. Neurol.**, v. 246, p. 486-491, 1999.

- HEINTGES, T.; WANDS, J. R. Hepatitis C virus: epidemiology and transmission. **Hepatology**, v. 26, p. 521-526, 1997.
- HENDGES-SPARVOLI, J. M.; SPARVOLI, A. C. Redução da prevalência do anti-HCV em doadores de sangue na cidade de Rio Grande-RS. **Gastren.**, v. 16, p. 181, 2004.
- HOLZBERGER, G. et al. Second generation anti-HCV test: seroprevalence in hemodialysis patients and blood donors. **Transplant. Proc.**, v. 24, p. 2648-2649, 1992.
- HONDA, M. et al. Degree of diversity of hepatitis C virus quasispecies and progression of liver disease. **Hepatology**, v. 20, p. 1144-1150, 1994.
- HONEYMAN, M. C. et al. Association between rotavirus infection and pancreatic islet autoimmunity in children at risk of developing type 1 diabetes. **Diabetes**, v. 49, n. 8, p. 1319-1324, 2000.
- HOOFNAGLE, J. H. Hepatitis C: the clinical spectrum of disease. **Hepatology**, v. 26 (Suppl. 1), p. S15-S20, 1997.
- HORCAJADA, J. P. et al. Mixed cryoglobulinemia in patients with chronic hepatitis C infection: prevalence, significance and relationship with different viral genotypes. **Ann. Med.**, v. 31, p. 352-358, 1999.
- HOUGHTON, M.; WEINER, A. J.; HAN, J. Molecular biology of the hepatitis C viruses: implication for diagnosis, development and control of viral disease. **Hepatology**, v. 14, p. 382-388, 1991.
- HOURIGAN, L. F. et al. Fibrosis in chronic hepatitis C correlates significantly with body mass index and steatosis. **Hepatology**, v. 29, p. 1215-1219, 1999.
- IBARRA, H. et al. HCV: results of detection in several high risks groups in the X region of Chile. **Rev. Med. Chil.**, v. 123, p. 439-444, 1995.
- IPPOLITO, G. et al. Simultaneous infection with HIV and hepatitis C following occupational conjunctival blood exposure. **JAMA**, v. 280, p. 28, 1998.
- JOHNSON, R. J. et al. Hepatitis C virus associated glomerulonephritis. Effect of interferon therapy. **Kidney Int.**, v. 46, p. 1700-1704, 1994.
- JOHNSON, R. J. et al. Membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection. **N. Engl. J. Med.**, v. 328, p. 465-470, 1993.
- KAGAWA, S. et al. Is hepatitis C virus cytopathic? **Lancet**, v. 341, p. 316-320, 1993.
- KANAZAWA, H.; HIRATA, K.; YOSHIKAWA, J. Accelerated decline of lung function in COPD patients with chronic hepatitis C virus infection: a preliminary study based on small numbers of patients. **Chest**, v. 123, p. 596-599, 2003.
- KIM, W. R. The burden of hepatitis C in the United States. **Hepatology**, v. 36, p. S30-S34, 2002.
- KING, H.; AUBERT, R. E.; HERMAN, W. H. Global burden of diabetes, 1995-2025. **Diabetes Care**, v. 21, p. 1414-1431, 1998.
- KIYOSAWA, K. et al. Transmission of hepatitis C in an isolated area in Japan: community-acquired infection. **Gastroenterology**, v. 106, p. 1596-1601, 1994.
- KLEIN, B. E. K.; KLEIN, R.; MOSS, S. E. Self-rated health and diabetes of long duration: the Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. **Diabetes Care**, v. 21, p. 236-240, 1998.

- KLEIN, R. S. et al. Occupational risk for hepatitis C virus infection among New York City dentists. **Lancet**, v. 338, p. 1539-1545, 1991.
- KNOBLER, H. et al. Increased risk of type 2 diabetes in noncirrhotic patients with chronic hepatitis C virus infection. **Mayo Clin. Proc.**, v. 75, p. 355-359, 2000.
- KOIZUMI, K. et al. Diversity of quasispecies in various diseases stages of chronic hepatitis C virus infection and its significance in interferon treatment. **Hepatology**, v. 22, p. 30-36, 1995.
- KONRAD, T. et al. Evaluation of factors controlling glucose tolerance in patients with HCV infection before and after 4 months therapy with interferon-alpha. **Eur. J. Clin. Invest.**, v. 30, p. 111-121, 2000.
- KOOG, H. et al. New assay for circulation antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. **Science**, v. 244, p. 362-364, 1989.
- KORETZ, R. L. et al. NANB post-transfusion hepatitis: looking back on the second decade. **Ann. Intern. Med.**, v. 119, p. 110-115, 1993.
- KOZIEL, M. J. et al. Hepatitis C virus-specific, cytotoxic T lymphocytes recognize epitopes in the core and envelope proteins of HCV. **J. Virol.**, v. 67, p. 7522-7526, 1993.
- KRUG, L. P. et al. Hepatitis C virus genotypes in Southern Brazil. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, v. 29, p. 1629-1632, 1996.
- KUHNS, M. et al. Detection of HCV RNA in hemodialysis patients. **J. Am. Soc. Nephrol.**, v. 4, p. 1491-1497, 1994.
- KUMAR, R. M.; SHAHUL, S. Role of breast-feeding in transmission of hepatitis C virus to infants of HCV-infected mothers. **J. Hepatol.**, v. 29, p. 1-7, 1998.
- LAAKSO, M.; LEHTO, S. Epidemiology of macrovascular disease in diabetes. **Diabetes Reviews**, v. 5, p. 294-315, 1997.
- LABROPOULOU-KARATZA, C. et al. High prevalence of diabetes mellitus among adult beta-thalassemic patients with chronic hepatitis C. **Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.**, v. 11, p. 1033-1036, 1999.
- LAI, M. Y. et al. Combination therapy of alfa-interferon and ribavirin in patients with chronic hepatitis C: an interim report. **Hepatology**, v. 18, p. 93A-97A, 1993.
- LAUER, G. M.; WALKER, B. D. Hepatitis C infection. **N. Engl. J. Med.**, v. 345, n. 1, p. 41-52, 2001.
- LEIKIN, E. L. et al. Epidemiologic predictors of HCV infection in pregnant women. **Obstet. Gynecol.**, v. 84, p. 529-534, 1994.
- LIM, S. G. et al. Hepatitis C antibody assay in a longitudinal study of haemophiliacs. **Br. J. Haematol.**, v. 78, p. 398-402, 1991.
- LONNROT, M. et al. Enterovirus infection as a risk factor for beta-cell autoimmunity in a prospectively observed birth cohort: the Finnish Diabetes Prediction and Prevention Study. **Diabetes**, v. 49, n. 8, p. 1314-1318, 2000.
- MACDONALD, M.; CROFTS, N.; KALDOR, J. Transmission of hepatitis C virus: rates, routes and cofactors. **Epidemiologic Rev.**, v. 18, n. 2, p. 137-148, 1996.
- MALERBI, D.; FRANCO, L. J. and the Brazilian Cooperative Group on the Study of Diabetes Prevalence. Multicenter study of the prevalence of diabetes mellitus and impaired

glucose tolerance in the urban Brazilian population aged 30-69 years. **Diabetes Care**, v. 15, p. 1509-1516, 1992.

MANGIA, A. et al. HCV and diabetes mellitus: evidence for a negative association. **Am. J. Gastroenterol.**, v. 93, p. 2363-2367, 1998.

MANNING, M. P.; RAMBUSCH, E. G. Autoimmunity and extrahepatic manifestations in hepatitis C virus infection. **J. Hepatol.**, v. 31 (Suppl. 1), p. 39-42, 1999.

MANZINI, P. et al. Human immunodeficiency virus infection as risk factor for mother-to-child hepatitis C virus transmission: persistence of anti-hepatitis C virus in children is associated with the mother's antihepatitis C immunoblotting patterns. **Hepatology**, v. 21, p. 328-332, 1995.

MARCELLIN, P. et al. Thyroid dysfunction induced by recombinant alpha interferon in patients with chronic hepatitis C: a prospective study. **Hepatology**, v. 14, p. 77A, 1991.

MARCHESINI, G. et al. Factors associated with poor health-related quality of life of patients with cirrhosis. **Gastroenterology**, v. 120, p. 170-178, 2001.

MARRANCONI, F. et al. Prevalence of anti-HCV and risk factors for HCV infection in healthy pregnant women. **Infection**, v. 22, p. 333-337, 1994.

MARRONI, C. A. **Diabetes melito como fator de risco em transplante ortotópico de fígado: seguimento a longo prazo.** Porto Alegre, 2001. Tese [Doutorado] – Programa de Pós-Graduação em Gastroenterologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

MARTINS, R. M.; VANDERBORGHT, B. O.; YOSHIDA, C. F. Hepatitis C virus genotypes among blood donors from different regions of Brazil. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v. 93, p. 299-300, 1998.

MASON, A. L. et al. Association of diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection. **Hepatology**, v. 29, n. 2, p. 328-333, 1999.

MASON, A.; NAIR, S. Is type II diabetes another extrahepatic manifestation of HCV infection? Editorial. **Am. J. Gastroenterol.**, v. 98, p. 243-246, 2003.

MAST, E. E.; ALTER, M. J. Hepatitis C. **Semin. Pediatr. Infect. Dis.**, v. 8, p. 1-7, 1997.

MATTSON, L.; SONNERBORG, A.; WEILAND, O. Outcome of acute asymptomatic NANB hepatitis: a 13-year follow-up study of hepatitis C virus markers. **Liver**, v. 13, p. 274-278, 1993.

MATTSSON, L.; GRILLNER, L.; WEILAND, O. Seroconversion to hepatitis C virus antibodies in patients with acute posttransfusion non-A, non-B, hepatitis in Sweden with a second generation test. **Scand. Infect. Dis.**, v. 24, p. 15-20, 1992.

McGUINNESS, P. H. et al. Intrahepatic hepatitis C RNA levels do not correlate with degree of liver injury in patients with chronic hepatitis C. **Hepatology**, v. 23, p. 676-687, 1996.

McMAHON, B. J. et al. Epidemiology and risk factors for hepatitis C in Alaska natives. **Hepatology**, v. 39, p. 325-332, 2004.

MEDEIROS FILHO, M. E. J.; ONO-NITA, K. S.; CARRILHO, J. F. Manifestações extra-hepáticas do vírus da hepatite C. In: MEDEIROS FILHO, M. E. J.; ONO-NITA, K. S.; CARRILHO, J. F. **Biblioteca de hepatites virais.** Permanyer, 2001. p. 5-7.

MEHTA, S. H. et al. Hepatitis C virus infection and incident type 2 diabetes. **Hepatology**, v. 38, n. 1, p. 50-56, 2003.

- MEHTA, S. H. et al. Prevalence of type 2 diabetes mellitus among persons with hepatitis C virus infection in the United States. **Ann. Intern. Med.**, v. 133, n. 8, p. 592-599, 2000.
- MEISEL, H. et al. Transmission of hepatitis C virus to children and husbands by women infected with contaminated anti-D immunoglobulin. **Lancet**, v. 345, p. 1209-1211, 1995.
- MENDENHALL, C. L. et al. Epidemiology of hepatitis C among veterans with alcoholic liver disease. The VA Cooperative Study Group 275. **Am. J. Gastroenterol.**, v. 88, p. 1022-1026, 1993.
- MITSUI, T. et al. Hepatitis C infection in medical personnel after needlestick accident. **Hepatology**, v. 16, p. 1109-1113, 1992.
- MOHSEN, A. H.; TRENT HCV STUDY GROUP. The epidemiology of hepatitis C in a UK healthy regional population of 5.12 million. **GUT**, v. 48, p. 707-713, 2001.
- MURPHY, A. et al. HCV infection in porphyria cutanea tarda. **Lancet**, v. 341, p. 1534-1535, 1993.
- MURPHY, E. L. et al. Risk factors for hepatitis C virus infection in United States blood donors. **Hepatology**, v. 31, p. 756-762, 2000.
- NAVAS, S. et al. Porphyria cutanea tarda and hepatitis C and B viruses infection: a retrospective study. **Hepatology**, v. 21, p. 279-284, 1995.
- NIEDERAU, C. et al. Prognosis of chronic hepatitis C: results of a large, prospective cohort study. **Hepatology**, v. 28, p. 1687-1695, 1998.
- OHTO, H. et al. Transmission of hepatitis C virus from mothers and infants. **N. Engl. J. Med.**, v. 330, p. 744-749, 1994.
- OKUDA, K. et al. Mode of hepatitis C infection not associated with blood transfusion among chronic haemodialysis patients. **J. Hepatol.**, v. 23, p. 28-33, 1995.
- OKUDA, M. et al. Differences in hypervariable region 1 quasispecies of hepatitis C virus in human serum, peripheral blood mononuclear cells, and liver. **Hepatology**, v. 29, p. 217-222, 1999.
- OLIVEIRA, G. C. et al. Hepatitis C virus genotypes in hemophiliacs in the State of Minas Gerais, Brazil. **Transfusion**, v. 39, p. 1194-1199, 1999.
- OLIVEIRA, J. E. P. Conceito, classificação e diagnóstico do diabetes mellitus. In: OLIVEIRA, J. E. P.; MILECH, A. (ed.). **Diabetes mellitus: clínica, diagnóstico, tratamento multidisciplinar**. São Paulo: Atheneu, 2004. p. 7-18.
- OLIVEIRA, M. L. A. et al. Distribution of HCV genotypes among different exposure categories in Brazil. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, v. 32, p. 279-282, 1999.
- OSMOND, D. H. et al. Comparison of risk factors for hepatitis C and hepatitis B virus infection in homosexual men. **J. Infect. Dis.**, v. 167, p. 66-71, 1993.
- OZYILKAN, E. et al. Increased prevalence of hepatitis C virus antibodies in patients with diabetes mellitus. **J. Intern. Med.**, v. 235, p. 283-285, 1994.
- PADILHA, M. I. C. S.; SOUZA, L. N. A qualidade de vida – reflexão de enfermeiras. **Texto Contexto Enfermagem**, Florianópolis, v. 8, n. 3, p. 11-26, 1999.
- PANLILIO, A. L. et al. Serosurvey of human immunodeficiency virus, hepatitis B virus, and HCV infection among hospital-based surgeons. Serosurvey Study Group. **J. Am. Coll. Sur.**, v. 180, p. 16-24, 1995.

- PAROLIN, M. B. et al. Estudo multicêntrico da prevalência de infecção pelo vírus da hepatite C em doadores de sangue na cidade de Curitiba, Brasil. **Arq. Gastroenterol.**, v. 36, n. 3, p. 117-121, 1999.
- PASCUAL, M. et al. Hepatitis C virus in patients with cryoglobulinemia type II (letter). **J. Infect. Dis.**, v. 162, p. 569, 1990.
- PATZ, J. A.; JODREY, D. Occupational health in surgery: risks extend beyond the operating room. **Aust. N. Z. J. Surg.**, v. 65, p. 627-629, 1995.
- PEREIRA, L. M. et al. Chronic hepatitis C infection: influence of the viral load, genotypes, and GBV-C/HGV coinfection on the severity of the disease in a Brazilian population. **J. Med. Virol.**, v. 67, p. 27-32, 2002.
- PETIT, J. M. et al. Risk factors for diabetes mellitus and early insulin resistance in chronic hepatitis C. **J. Hepatol.**, v. 35, p. 279-283, 2001.
- PIAZZA, M. et al. Detection of HCV-RNA by polymerase chain reaction in dental surgeries. **J. Med. Virol.**, v. 45, p. 40-42, 1995.
- PILERI, P. et al. Binding of hepatitis C virus to CD81. **Science**, v. 282, p. 938-941, 1998.
- POHJANPELTO, P. Risk factors connected with hepatitis C infections in Finland. **Scand. J. Infect. Dis.**, v. 24, p. 251-252, 1992.
- POWER, J. P. et al. Molecular epidemiology of an outbreak of infection with hepatitis C virus in recipients of anti-D immunoglobulin. **Lancet**, v. 345, p. 1211-1216, 1995.
- POYNARD, T. et al. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. **Lancet**, v. 349, p. 825-835, 1997.
- POZZATO, G. et al. Low-grade malignant lymphoma, hepatitis C virus infection, and mixed cryoglobulinemia. **Blood**, v. 84, p. 3047-3053, 1994.
- PURCELL, R. H. The hepatitis C virus: overview. **Hepatology**, v. 26, p. 11S-14S, 1997.
- QUEIROGA, M. L. A. et al. Frequência do anti-VHC em doadores de sangue de Campina Grande, Paraíba. **GED.**, v. 21, n. 6, p. 249-252, 2002.
- RASUL, I. et al. Detection of occult low-grade non Hodgkin's lymphoma in patients with chronic hepatitis C virus infection and mixed cryoglobulinemia. **Hepatology**, v. 29, p.543-547, 1999.
- ROBERTSON, B. et al. Classification, nomenclature, and database development for hepatitis C virus (HCV) and related viruses: proposals for standardization. **Arch. Virol.**, v. 143, p. 2493-2503, 1998.
- RODGER, A. J. et al. The impact of diagnosis of hepatitis C virus on quality of life. **Hepatology**, v. 30, p. 1299-1301, 1999.
- ROLLINO, C. et al. Hepatitis C virus infection and membranous glomerulonephritis. **Nephron**, v. 59, p. 319-320, 1991.
- RUDONI, S. et al. HCV infection and diabetes mellitus: influence of the use of finger stick devices on nosocomial transmission. **Diabetes Metab.**, v. 25, p. 502-505, 1999.
- RUIZ, J. D. et al. Prevalence and correlates of hepatitis C virus infection among inmates entering the California correctional system. **West J. Med.**, v. 170, p. 156-160, 1999.
- SANGIORGIO, L. et al. Increased frequency of HCV and VB infection in type 2 diabetic patients. **Diabetes Res. Clinical Practice**, v. 48, p. 147-151, 2000.



- SANTANA, N. **Significado do anti-VHC em doadores de sangue na cidade de Salvador.** Salvador, 1995. Dissertação [Mestrado] – Universidade Federal da Bahia.
- SANTOS, A. et al. Epidemiology of hepatitis C in central Portugal. Prevalence of anti-HCV in the population of the Coimbra District. **Acta Med. Port.**, v. 7 Suppl.1, p.S3-S8, 1994.
- SCHATZMAYR, H. G.; YOSHIDA, C. F. T. Hepatite A: uma visão global. **Moderna Hepatologia**, v. 10, p. 1-6, 1985.
- SCHECHTER, M.; GUIMARÃES-WALKER, A. P. Diabetes mellitus e doenças infecciosas. In: OLIVEIRA, J. E. P.; MILECH, A. (eds.) **Diabetes mellitus: clínica, diagnóstico, tratamento multidisciplinar.** São Paulo: Atheneu, 2004. p. 199-215.
- SCHREIER, E. et al. Genotypes of hepatitis C virus isolates from different parts of the world. **Arch. Virol.**, v. 11 (Suppl.), p. 185-193, 1996.
- SCULLY, L. J.; MITCHELL, S.; GILL, P. Clinical and epidemiologic characteristics of hepatitis C in a gastroenterology/hepatology practice in Ottawa. **Can. Med. Assoc. J.**, v. 148, p. 1173-1177, 1993.
- SEEF, L. B. Natural history of chronic hepatitis C. **Hepatology**, v. 36, p. S35-S46, 2002.
- SEEF, L. B. Natural history of hepatitis C. **Hepatology**, v. 26, p. 21-27, 1997.
- SEEF, L. B. The NHLBI Study Group. Mortality and morbidity of transfusion-associated type C hepatitis: an NHLBI Multi-centre Study. **Hepatology**, v. 20, p. 204A, 1994.
- SERREZE, D. V. et al. Acceleration of type 1 diabetes by a coxsakievirus infection requires a preexisting critical mass of autoreactive T-cells in pancreatic islets. **Diabetes**, v. 49, n. 5, p. 708-711, 2000.
- SHAKIL, A. O. et al. Volunteer blood donors with antibody to hepatitis C virus: clinical, biochemical and virologic and histological features. **Ann. Intern. Med.**, v. 3, p. 330-335, 1995.
- SHERLOCK, S.; DOOLEY, J. Hepatitis C Virus. In: SHERLOCK, S.; DOOLEY, J. **Diseases of the liver and biliary system.** 11. ed.. London: Blackwell Science, 2002. p. 305-319.
- SHINTANI, Y. et al. Hepatitis C virus infection and diabetes: direct involvement of the virus in the development of insulin resistance. **Gastroenterology**, v. 126, n. 3, p. 840-848, 2004.
- SILVA, A. E. et al. Diagnosis of chronic hepatitis C: comparison of immunoassays and the polymerase chain reaction. **Am. J. Gastroenterol.**, v. 89, p. 493-496, 1994.
- SILVA, C. S. Conceito, tipos de hepatites por vírus e evolução dos conhecimentos. In: SILVA, L. C. (ed.) **Hepatites agudas e crônicas.** 2. ed. São Paulo: Sarvier, 1995. cap. 1. p. 1-8.
- SILVEIRA, T. R. Icterícia na infância. In: MATTOS, A. A.; DANTAS, W. (ed.) **Compêndio de hepatologia.** 2. ed. São Paulo: Fundação Byk, 2001. cap. 14. p. 207-236.
- SILVERMAN, A. L. et al. HCV RNA is present in the menstrual blood of women with chronic hepatitis C infection. **Am. J. Gastroenterol.**, v. 89, p. 1201-1202, 1994.
- SILVESTRI, F. et al. Prevalence of hepatitis C virus infection in patients with lymphoproliferative disorders. **Blood**, v. 87, p. 4296-4301, 1996.
- SIMÓ, R. et al. High prevalence of hepatitis C virus infection in diabetic patients. **Diabetes Care**, v. 19, n. 9, p. 998-1000, 1996.
- SNOEK, F. J. Quality of life: a closer look at measuring patients's well-being. **Diabetes Spectrum**, v. 13, p. 24-34, 2000.

- SINGER, M. E.; YOUNOSSI, Z. M. Cost effectiveness of screening for hepatitis C virus in asymptomatic, average-risk adults. **Am. J. Med.**, v. 111, p. 614-621, 2001.
- SODEYAMA, T. et al. Detection of hepatitis C virus markers and hepatitis C virus genomic RNA after needlestick accident, **Arch. Intern. Med.**, v. 153, p. 1565-1570, 1993.
- SONMEZ, E. et al.; False-positive reaction between syphilis and hepatitis C infection. **Isr. J. Med. Sci.**, v. 33, p. 724-727, 1997.
- SONNAVILLE, J. J. J. et al. Well being and symptoms in relation to insulin therapy in type 2 diabetes. **Diabetes Care**, v. 6, p. 919-924, 1998.
- SOTIROPOULOS, A. et al. Low prevalence of hepatitis C virus infection in Greek diabetic patients. **Diabet. Med.**, v. 16, p. 250-252, 1999.
- SOUGLERI, M. et al. Chronic hepatitis C virus infection without cirrhosis induces insulin resistance in patients with alpha-thalassemia major. **Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.**, v.13, p.1195-1199, 2001.
- SOUZA, J. C.; GUIMARÃES, L. A. M. **Insônia e qualidade de vida**. Campo Grande: Ed. UCDB, 1999.
- STOLZEL, U. et al. Low prevalence of hepatitis C virus infection in porphyria cutanea tarda in Germany. **Hepatology**, v. 21, p. 1500-1503, 1995.
- STRASSER, S. I. et al. Risk factors and predictors of outcome in an Australian cohort with HCV infection. **Med. J. Aust.**, v. 162, p. 355-358, 1995.
- STUYVER, L. et al. Hepatitis C virus genotyping by means of 5' UR/core line probe assay and molecular analysis of untypeable samples. **Virus Res.**, v. 38, p. 137-157, 1995.
- SUAREZ, A. et al. A comparative analysis of blood donors with antibodies to the HCV, positivity for the hepatitis B surface antigen and hypertransaminasemia in Asturias. **Med. Clin. (Barc.)**, v. 103, p. 209-213, 1994.
- TANAKA, Y. et al. A comparison of the molecular clock of hepatitis C virus in the United States and Japan predicts that hepatocellular carcinoma incidence in the United States will increase over the next two decades. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, v. 99, p. 15584-15589, 2002.
- TANEI, R.; WATANABE, K.; NISHIYAMA, S. Clinical and histopathologic analysis of the relationship between lichen planus and chronic hepatitis C. **J. Dermatol.**, v. 22, p. 316-323, 1995.
- TAZAWA, J. et al. Diabetes mellitus may be associated with hepatocarcinogenesis in patients with chronic hepatitis C. **Dig. Dis. Sci.**, v. 47, p. 710-715, 2002.
- TESTA, M.; SIMONSON, D. Assessment of quality of life outcomes. **N. Engl. Med. J.**, v. 334, p. 835-840, 1996.
- THE EXPERT COMMITTEE ON THE DIAGNOSIS AND CLASSIFICATION OF DIABETES MELLITUS. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. **Diabetes Care**, v. 26, p. 3160-3167, 2003.
- THE WHOQOL GROUP. The development of the World Health Organization quality of life assessment instrument. In: ORLEY, J. et al. Quality of life assessment: international perspectives. Heidelberg: Springer Verlag, 1994. p. 41-60.
- THE WHOQOL GROUP. WHOQOL-BREF Introduction, administration, scoring and generic version of the assessment. Field trial version. In: ORLEY, J. December, 1996.

- THOMAS, D. L. Hepatitis C: epidemiologic quandaries. **Clin. Liver Dis.**, v. 5, p. 955-968, 2001.
- THULUVATH, P. J.; JOHN, P. R. Association between hepatitis C, diabetes mellitus, and race, a case-control study. **Am. J. Gastroenterol.**, v. 98, n. 2, p. 438-441, 2003.
- TOKARS, J. I. et al. National surveillance of dialysis associated diseases in the United States, 1993. **ASAIO J.**, v. 42, p. 219-229, 1996.
- TOLEDO JR, A. C. de C.; LARA, L. T. de R. **Programa Nacional de Hepatites Virais: avaliação da assistência às hepatites virais no Brasil/Ministério da Saúde, Secretaria de Políticas de Saúde, Programa Nacional de Hepatites Virais - Brasília: Ministério da Saúde, 2002.**
- TONG, M. J. et al. Clinical outcomes after transfusion-associated hepatitis C. **N. Engl. J. Med.**, v. 332, p. 1463-1466, 1995.
- TREMOLADA, F. et al. Antibody to HCV in post-transfusion hepatitis. **Ann. Intern. Med.**, v. 114, p. 277-281, 1991.
- VILADOMIU, L.; GENESCA, J.; ESTEBAN, J. L. Interferon-alpha in acute post-transfusion hepatitis C: a randomised controlled trial. **Hepatology**, v. 15, p. 767-769, 1992.
- VILLAMIL, F. G. et al. Detection of HCV with RNA polymerase chain reaction in fulminant hepatic failure. **Hepatology**, v. 22, p. 1379-1386, 1995.
- VRIELINK, H. et al. Performance of anti-hepatitis C virus enzyme-linked immunosorbent assays in donors patients. **Transfusion**, v. 37, p. 845-849, 1997.
- WANG, Y. J. et al. Incidence of post-transfusion hepatitis before and after screening for HCV antibody. **Vox Sanguinis**, v. 67, p. 187-190, 1994.
- WARE, J. E. J. et al. Health-related quality of life in chronic hepatitis C: impact of disease and treatment response. The Interventional Therapy Group. **Hepatology**, v. 30, n. 2, p. 550-555, 1999.
- WASLEY, A.; ALTER, M.J. Epidemiology of hepatitis geographic differences and temporal trends. **Semin. Liver Dis.**, v. 20, p. 1-16, 2000.
- WEINBERGER, M. et al. The relationship between glycemic control and health-related quality of life in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. **Med. Care**, v. 12, p. 1173-1181, 1994.
- WILLIAMS, I. Epidemiology of hepatitis C in the United States. **Am. J. Med.**, v. 107, p. 2S-9S, 1999.
- WILSON, I.; CLEARY, P. Linking clinical variables with health-related quality of life. **JAMA**, v. 273, p. 59-65, 1995.
- WOODALL, D.W.; GODENICK, M.; VALAINIS, G.T. Hepatitis C experience at a community teaching hospital. **J. Fam. Pract.**, v. 39, p. 257-261, 1994.
- YAMABE, H. et al. Hepatitis C virus (HCV) infection may be an important cause of membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN) in Japan (abstract). **J. Am. Soc. Nephrol.**, v. 4, p. 291, 1993.
- YANO, M. et al. The long term pathological evolution of chronic hepatitis C. **Hepatology**, v. 23, p. 1334-1340, 1996.

- YAP, P. L. et al. Hepatitis C virus transmission by intravenous immunoglobulin. **J. Hepatol.**, v. 21, p. 455-450, 1994.
- YOSHIZAWA, H. Hepatocellular carcinoma associated with hepatitis C virus infection in Japan: projection to other countries in the foreseeable future. **Oncology**, v. 62 (supl. 1), p. 8-17, 2002.
- YOUNOSSI, Z. Economic and quality of life outcomes in viral hepatitis. **Viral Hepatitis Rev.**, v. 5, p. 220-230, 1999.
- YOUNOSSI, Z.; GUYATT, G. Quality of life assessments in chronic liver disease. **Am. J. Gastroenterol.**, v. 93, p. 1037-1041, 1998.
- ZANETTI, A. R. et al. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. **Lancet**, v. 345, p. 289-294, 1995.
- ZEIN, N. N. et al. Prevalence of diabetes mellitus in patients with end-stage liver cirrhosis due to hepatitis C, alcohol, or cholestatic disease. **J. Hepatol.**, v. 32, p. 209-217, 2000.
- ZIGNEGO, A. L. et al. Hepatitis C virus infection of mononuclear cells from peripheral blood and liver infiltrates in chronically infected patients. **J. Med. Virol.**, v. 47, p. 58-64, 1995.
- ZIGNEGO, A. L.; BRECHOT, C. Extrahepatic manifestations of HCV virus infection: facts and controversies. **J. Hepatol.**, v. 31, p. 369-376, 1999.
- ZUCKERMAN, E. et al. Hepatitis C virus infection in patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma. **Ann. Intern. Med.**, v. 127, p. 423-428, 1997.

## ANEXOS

### ANEXO 1

#### Questionário-padrão

*1 – Nome:*

*2 – Procedência:*

*3 – Prontuário:*

*4 – Idade:*

*5 – Sexo:*

*6 – Raça: ( ) Branco ( ) Não-branco*

*7 – Dados clínicos:*

- a. Tratamento do DM2:
  - ( ) Somente dieta
  - ( ) Antidiabéticos orais
  - ( ) Insulina

( ) Antidiabético oral + insulina

**8 – Fatores de risco:**

- a. Transfusão sanguínea prévia: ( ) Sim ( ) Não  
Ano da transfusão:
- b. Internações hospitalares: (número)
- c. Procedimentos cirúrgicos: (número)
- d. Uso de drogas endovenosas: ( ) Sim ( ) Não

**9 – Anti VHC:**

- a. Positivo:
- b. Negativo:

**10 – História prévia de hepatite após os 10 anos de idade ? ( ) Sim ( ) Não**

**ANEXO 2**

**CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO DO PARTICIPANTE**

Pelo presente Consentimento Livre e Esclarecido, eu, -----  
-----, declaro que fui informado(a), de forma clara e detalhada, dos objetivos, da justificativa e da forma de trabalho desta pesquisa (Prevalência do Anti-HCV em pacientes com diabetes mellitus tipo 2).

Fui igualmente informado(a):

- Da garantia de requerer resposta a qualquer pergunta ou dúvida acerca dos assuntos relacionados ao trabalho;
- Da liberdade de retirar meu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do trabalho, sem que me traga qualquer prejuízo;
- Da segurança de que não serei identificado(a) e que se manterá o caráter confidencial das informações relacionadas a minha privacidade;
- De que serão mantidos todos os preceitos éticos e legais durante e após o término do trabalho;
- Do compromisso de acesso às informações em todas as etapas do trabalho, bem como dos resultados, ainda que isso possa afetar minha vontade de continuar participando.

Rio Grande, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2002.

---

Investigador

---

Participante