

CLÁUDIA ALEXANDRA PONTES IVANTES

**ESTUDO DA INFECÇÃO PELO VÍRUS DA HEPATITE C
EM PACIENTES TRANSPLANTADOS DE MEDULA ÓSSEA
COM SOBREVIDA SUPERIOR A 10 ANOS**

Dissertação apresentada como requisito parcial
à obtenção do grau de Mestre. Curso de Pós-
Graduação em Medicina Interna, Setor de
Ciências da Saúde, Universidade Federal do
Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Pasquini

Co-orientadores: Prof.^a Dr.^a Heda Amarante
Prof. Dr. Sérgio Ossamu Ioshii

CURITIBA

2002



Ministério da Educação
Universidade Federal do Paraná
Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna
= Mestrado e Doutorado =

PARECER

PARECER CONJUNTO dos Professores **Dra. Edna Strauss, Dra. Marion Burger e Dr. Ricardo Pasquini** sobre a Dissertação de Mestrado em Medicina Interna da Universidade Federal do Paraná, elaborada por **Cláudia Alexandra Pontes Ivantes**, intitulada: “**ESTUDO DA EVOLUÇÃO DA INFECÇÃO PELO VIRUS DA HEPATITE C EM PACIENTES TRANSPLANTADOS DE MEDULA ÓSSEA COM SOBREVIDA SUPERIOR A 10 ANOS**”.

A Banca Examinadora considerou que **Cláudia Alexandra Pontes Ivantes** apresentou trabalho adequado para Dissertação de Mestrado e o defendeu com segurança e propriedade nas arguições que lhe foram feitas, atribuindo-lhe: **Conceito "A"**, correspondente ao **Grau "10"**, sendo pois unanimemente recomendado à Universidade Federal do Paraná que lhe seja concedido o título de **MESTRE EM MEDICINA** e a publicação da Dissertação em veículo de divulgação conveniente, depois de incorporadas as sugestões apresentadas no decurso das arguições.

Curitiba, 17 de dezembro de 2002.

Profa. Dra. Edna Strauss

Profa. Dra. Marion Burger

Prof. Dr. Ricardo Pasquini

Aos meus pais, pela minha formação e incentivo.

Ao meu marido, pela compreensão.

Ao meu filho Leonardo, por estarmos juntos nesta fase.

A Deus, por tudo.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Ricardo Pasquini, chefe do Serviço de Transplante de Medula Óssea do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, pela orientação e exemplo.

À Prof. Dr.^a Heda Amarante, pela co-orientação, amizade, carinho e apoio em todos os momentos da minha vida pessoal e profissional, sem o que este trabalho não teria sido possível.

Ao Prof. Dr. Sérgio Ioshii, pela co-orientação e revisão das lâminas de biópsia hepática.

À Dr.^a Eliane Ribeiro Carmes, pela colaboração no desenho do estudo, questionamentos, interesse e tempo dispendido.

À Dr.^a Maria Lúcia Pedroso, pelo auxílio constante.

Ao Dr. George McDonald, pela revisão do projeto e sugestões.

À Dr.^a Dominique Muzzillo, pela anuência para a realização da pesquisa no Ambulatório do Serviço de Transplante de Medula Óssea.

Ao Setor de Biologia Molecular do LACEN e à Sueli Nakatani, pela realização da técnica de PCR.

Ao Laboratório de Sorologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná e à Dr.^a Margaret Ono, pela execução das sorologias.

Ao Laboratório de Imunogenética do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná e à Dr.^a Noemi Farah Pereira, pela estocagem do soro.

Aos Funcionários do Ambulatório do Serviço de Transplante de Medula Óssea do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná.

À Ângela da Matta Silveira Martins, pela análise estatística.

À bibliotecária Lígia Kraemer, pela conferência dos dados bibliográficos.

À Léia Rachel Castellar, pela formatação da tese.

À Prof.^a Antônia Schwinden, pela revisão de português.

À Roche Diagnostics, pelo apoio financeiro na execução do projeto.

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS	vi
LISTA DE QUADROS	vii
LISTA DE FIGURAS	viii
LISTA DE GRÁFICOS	viii
LISTA DE ABREVIATURAS	ix
RESUMO	xi
ABSTRACT	xii
1 INTRODUÇÃO	1
2 REVISÃO DA LITERATURA	3
2.1 O VÍRUS DA HEPATITE C (VHC)	3
2.2 DIAGNÓSTICO DA INFECÇÃO PELO VHC	5
2.3 EPIDEMIOLOGIA DA INFECÇÃO PELO VHC	8
2.4 HISTÓRIA NATURAL	10
2.5 HISTOLOGIA DA HEPATITE C	12
2.6 O FÍGADO E O TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA (TMO)	13
2.6.1 Doença Venoclusiva (DVO)	14
2.6.2 Colestase Causada por Ciclosporina A (CSA)	14
2.6.3 Colangite Lenta	15
2.6.4 Doença do Enxerto Contra Hospedeiro (DECH) Aguda	15
2.6.5 Doença do Enxerto Contra Hospedeiro (DECH) Crônica	16
2.6.6 Infecções Hepáticas	16
2.6.7 Hepatotoxicidade por Drogas	17
2.6.8 Hepatotoxicidade por Nutrição Parenteral Total (NPT)	17
2.6.9 Hemossiderose Hepática	17
2.7 VÍRUS DA HEPATITE C (VHC) E TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA (TMO)	18
3 CASUÍSTICA E MÉTODOS	21
3.1 PACIENTES E MÉTODOS	21
3.2 METODOLOGIA ESTATÍSTICA	23

4	RESULTADOS	24
5	DISCUSSÃO	39
6	CONCLUSÕES	46
	REFERÊNCIAS	47
	APÊNDICES	
1	QUESTIONÁRIO DE AVALIAÇÃO DE FATORES DE RISCO PARA A CONTAMINAÇÃO PELO VHC, HISTÓRIA DE INGESTÃO DE ÁLCOOL E DE USO DE MEDICAMENTOS	52
2	AVALIAÇÃO LABORATORIAL E EXAME FÍSICO DOS PACIENTES ANALISADOS	54
3	DADOS RELATIVOS AO TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA DOS PACIENTES ANALISADOS	56
4	PROFISSÃO ATUAL DOS PACIENTES VHC POSITIVOS ESTUDADOS	57

LISTA DE TABELAS

1	ANTÍGENOS DO VHC RELACIONADOS AOS TESTES DIAGNÓSTICOS	6
2	PREVALÊNCIA DE SOROLOGIA POSITIVA PARA O VHC EM CANDIDATOS À DOAÇÃO DE SANGUE NA AMÉRICA LATINA.....	9
3	PREVALÊNCIA DE SOROLOGIA POSITIVA PARA O VHC EM CANDIDATOS À DOAÇÃO DE SANGUE NO BRASIL	10
4	PACIENTES SUBMETIDOS A TMO NO HC-UFPR ENTRE 1979 E 1990.....	24
5	DISTRIBUIÇÃO DA SOROLOGIA PARA O VHC	24
6	RESULTADO DE PCR E RIBA EM AMOSTRAS DE PACIENTES COM EIA POSITIVO OU INDETERMINADO	26
7	CONJUNTO DE ETIOLOGIAS RELACIONADAS À HEPATOPATIA.....	34

LISTA DE QUADROS

1	DISTRIBUIÇÃO DAS VARIÁVEIS CLÍNICO-DEMOGRÁFICAS	27
2	AVALIAÇÃO DA INGESTÃO DE ÁLCOOL E USO ATUAL DE MEDICAMENTOS.....	29
3	AVALIAÇÃO CLÍNICA	29
4	DISTRIBUIÇÃO DAS VARIÁVEIS LABORATORIAIS E ACHADOS ECOGRÁFICOS.....	30
5	AVALIAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA.....	32
6	AVALIAÇÃO HISTOLÓGICA DE BIÓPSIA HEPÁTICA DOS PACIENTES TRANSPLANTADOS DE MEDULA ÓSSEA E VHC POSITIVOS.....	34
7	PESQUISA DE AUTO-ANTICORPOS	35
8	AVALIAÇÃO DO GRAU DE FIBROSE.....	36
9	ESTATÍSTICA DESCRITIVA DO GRAU DE FIBROSE NOS GRUPOS DE ESTUDO	37

LISTA DE FIGURAS

1 ORGANIZAÇÃO GENÔMICA DO VHC	4
2 FLUXOGRAMA DO GRUPO DE PACIENTES ANALISADOS	25
3 CIRROSE HEPÁTICA	33
4 SIDEROSE HEPÁTICA.....	33

LISTA DE GRÁFICOS

1 RESULTADO DA PCR DE AMOSTRAS DE PACIENTES COM EIA POSITIVO OU INDETERMINADO.....	26
2 RESULTADO DA PCR E RIBA DE AMOSTRAS DE PACIENTES COM EIA POSITIVO OU INDETERMINADO.....	26
3 PROGRESSÃO DA FIBROSE HEPÁTICA EM RELAÇÃO AO TEMPO DE TMO	38

LISTA DE ABREVIATURAS

AAS	anemia aplástica severa
ALT	alanino aminotransferase
anti-HBc	anticorpo anticore do vírus da hepatite B
anti-HBe	anticorpo contra o antígeno “e” do vírus da hepatite B
anti-HBs	anticorpo contra o antígeno de superfície do vírus da hepatite B
anti-VHC	anticorpo contra o vírus da hepatite C
AST	aspartato aminotransferase
b-DNA	“branched” DNA
BU	bussulfam
CFA	ciclofosfamida
CHC	carcinoma hepatocelular
CMV	citomegalovírus
CTLF	capacidade total de ligação do ferro
DECH	doença do enxerto contra hospedeiro
DVO	doença venoclusiva
EIA	método imunoenzimático
EUA	Estados Unidos da América
FA	fosfatase alcalina
FDA	“Food and Drug Administration”
FHCRC	Fred Hutchinson Cancer Research Center
GGT	gama-glutamil transpeptidase
HBeAg	antígeno “e” do vírus da hepatite B
HBsAg	antígeno de superfície do vírus da hepatite B
HC-UFPR	Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná
HNANB	hepatite não-A, não-B
ISF	índice de saturação do ferro
LIPA	“line probe assay”

LLA	leucemia linfocítica aguda
LMA	leucemia mielóide aguda
LMC	leucemia mielóide crônica
MTX	metotrexato
NPT	nutrição parenteral total
PCR	reação em cadeia da polimerase
RIBA	“recombinant immunoblot assay “
TMO	transplante de medula óssea
VHB	vírus da hepatite B
VHC	vírus da hepatite C

RESUMO

A prevalência da infecção pelo vírus da hepatite C (VHC) em pacientes que foram transplantados de medula óssea antes de 1991 varia significativamente dependendo da população estudada e esta infecção pode modificar a evolução destes indivíduos. Como contribuição para o conhecimento da história natural da hepatite C em transplantados de medula óssea, este estudo teve como objetivos determinar a prevalência de sorologia positiva para o VHC em pacientes vivos com dez anos ou mais de sobrevida após o transplante de medula óssea (TMO) no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (HC-UFPR), definir a taxa de progressão anual da fibrose hepática nestes indivíduos e identificar a presença de cirrose nos pacientes desta população que apresentaram sorologia positiva para o VHC. Entre 1979 e 1990, 259 pacientes foram submetidos a transplante de medula óssea no HC-UFPR e 91 estavam vivos em março de 2000. Destes, 80 pacientes faziam acompanhamento ambulatorial no serviço de TMO e haviam feito sorologia para hepatite C pelos métodos EIA de segunda ou de terceira geração. O resultado foi positivo em 39 pacientes (48,8%), indeterminado em 1 paciente e negativo em 40 (50%). Dos 40 pacientes com sorologia positiva ou indeterminada para o VHC, 31 fizeram a pesquisa do RNA viral por meio da reação em cadeia da polimerase (PCR) sendo identificado viremia em 25 (80,6%) dos casos. Os indivíduos com sorologia positiva ou indeterminada para o VHC foram convidados a comparecer à consulta médica para responder ao segundo e terceiro objetivos. Vinte e dois (55%) destes compareceram. Dezesesseis pacientes (72,7%) eram do sexo masculino, a média de idade foi de $37,8 \pm 9,2$ anos, todos foram submetidos a transplante alogênico e o tempo de doença até a realização do TMO foi de 12 meses (mediana). Durante o internamento todos os pacientes receberam várias transfusões de sangue ou hemoderivados (mediana de 207 unidades transfundidas). Dos 22 indivíduos estudados, 12 (54,5%) concordaram com a realização de biópsia hepática percutânea, sendo diagnosticada fibrose hepática em diferentes estádios em 10 pacientes, atividade inflamatória periportal de grau 1 ou 2 em 11 pacientes e siderose hepática em 10. A taxa anual de progressão da fibrose hepática encontrada foi de 0,156 UF/ano (mediana), o que nos permite calcular um tempo médio de 25,6 anos para progressão da fibrose até cirrose hepática nos pacientes submetidos a transplante de medula óssea e com sorologia positiva para o VHC. Dentre os pacientes avaliados, 3 (13,6%) já apresentavam cirrose hepática. Em um deles o diagnóstico foi confirmado por achados ecográficos e nos demais por estudo histopatológico.

ABSTRACT

Prevalence of infection by the hepatitis C virus (HCV) in patients who underwent a bone marrow transplant before 1991 significantly varies depending on the population that was studied, and may alter the evolution of those patients. As a contribution to understanding the natural history of hepatitis C in bone marrow transplanted patients, this study aimed at determining the prevalence of the HCV antibody in patients who were alive ten or more years after BMT at Hospital de Clínicas of the Federal University of Paraná (HC-UFPR); at defining the annual progression rate of hepatic fibrosis in those patients; and at identifying cases of cirrhosis among those who had the positive HCV antibody. Between 1979 and 1990, 259 patients had a bone marrow transplant at HC-UFPR, and 91 were alive in March, 2000. Of those, 80 were followed-up at the TMO outpatient service, and were included in the study after having been scanned for serum HCV antibodies through a second or third generation EIA method. The result was positive for 39 patients (48,8%), undetermined for 1 patient and negative for 40 (50%). Of the 40 patients who were HCV positive or undetermined, 31 were tested for viral RNA through the polymerase chain reaction (PCR) method, and the result was positive in 25 (80,6%) of the cases. The positive or undetermined HCV were called for a medical appointment to check the second and third objectives of the study, and 22 (55%) came to the appointment. Sixteen patients (72,7%) were male, the mean age was $37,8 \pm 9,2$ years, all of them had an allogeneic transplant, and the time elapsed from disease to BMT was 12 months (median). While hospitalized, all patients received several blood or blood products transfusion (median of 207 units transfused). Of the 22 patients studied, 12 (54,5%) agreed to have a percutaneous liver biopsy, and hepatic fibrosis at different stages was diagnosed in 10 patients, grade 1 or 2 periportal inflammatory activity in 11 patients, and hepatic siderosis in 10. The hepatic fibrosis annual progression rate was 0.156 UF/year (median), enabling us to calculate an average period of 25.6 years for the fibrosis to progress to cirrhosis of the liver in the HCV positive BMT patients. Among the patients assessed, 3 (13.6%) already had cirrhosis of the liver. One of them had the diagnostic confirmed through imaging findings, and the others through histopathological analysis.

1 INTRODUÇÃO

A identificação do vírus da hepatite C (VHC) em 1989 por pesquisadores da Chiron Corporation permitiu o reconhecimento do vírus responsável pela maioria das hepatites não-A, não-B (HNANB) pós-transfusionais (CHOO et al., 1989), hoje considerada a principal causa de hepatopatia crônica e de indicação de transplante hepático nos grandes centros.

O rastreamento do VHC em doadores de sangue começou a ser realizado em 1991 nos Estados Unidos (EUA). No Brasil, apenas em 02 de dezembro de 1993, por meio de uma portaria de número 1.376 do Ministério da Saúde, publicada no Diário Oficial, foi estabelecida a obrigatoriedade do teste para a pesquisa de hepatite C em doadores de sangue (BRASIL, 1993).

A prevalência da infecção pelo VHC em pacientes que foram transplantados de medula óssea antes de 1991, varia de 4,8% a 70% dependendo da população estudada (STRASSER, MCDONALD, 1999 a). A presença do vírus pode modificar a história natural desses indivíduos, a curto prazo, aumentando o risco de doença venoclusiva (DVO) grave e a suscetibilidade à doença do enxerto contra hospedeiro (DECH). Com a recuperação da imunidade celular, poderão ocorrer hepatite grave e insuficiência hepática fulminante (STRASSER et al., 1999 a). A longo prazo, os indivíduos infectados poderiam ter uma doença hepática crônica com curso acelerado levando à cirrose e ao desenvolvimento de carcinoma hepatocelular (CHC) mais rapidamente que portadores do vírus que não tenham sido submetidos ao transplante (STRASSER et al., 1999 a).

Projeções sobre esses riscos têm-se baseado em relatos de caso e estudos de pacientes com hepatite C e sobrevida ao redor de 10 anos, alguns deles diferindo significativamente quanto à importância do VHC na morbidade pós-transplante de medula óssea -TMO (STRASSER et al., 1999 a; LOCASCIULLI et al., 1995; LJUNGMAN et al., 1995; AKIYAMA et al., 1997) .

Hoje, com mais de 30 anos de história mundial do TMO, complicações como a hepatite C em pacientes com sobrevida longa passaram a ser objeto de especial atenção.

Em Curitiba, o Serviço de TMO do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (HC-UFPR) foi inaugurado em 1979. Desde então, mais de 1.300 transplantes já foram realizados. Este Serviço é responsável por 50% dos transplantes alogênicos do território nacional e presta atendimento a pacientes de cidades vizinhas e de outros estados.

Com vistas a colaborar com informações qualitativas e quantitativas a este Serviço e contribuir para o conhecimento da história natural da hepatite C em transplantados de medula óssea, este estudo tem os seguintes objetivos:

1. determinar a prevalência do anticorpo contra o VHC em pacientes vivos com dez anos ou mais de sobrevida após o TMO no HC-UFPR;
2. definir a taxa de progressão anual da fibrose hepática nestes indivíduos;
3. identificar a presença de cirrose hepática nos pacientes submetidos a TMO há 10 anos ou mais e com sorologia atualmente positiva para o VHC.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 O VÍRUS DA HEPATITE C (VHC)

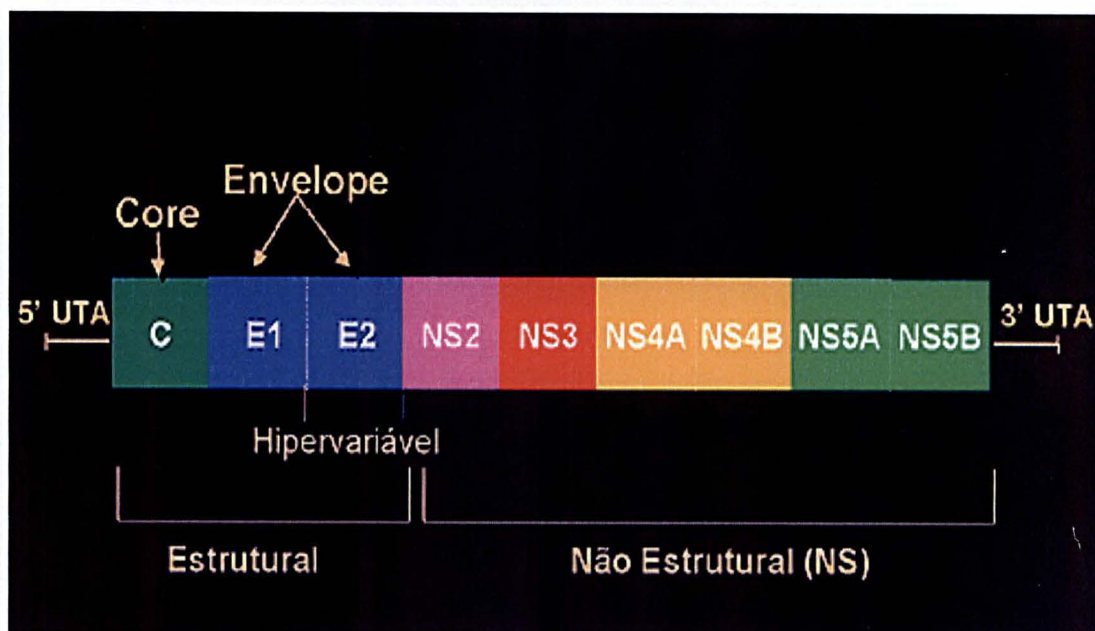
O termo HNANB passou a ser empregado a partir da década de 1970, ao reconhecer-se que muitos casos de hepatite pós-transfusional não estavam relacionados aos vírus da hepatite A ou B ou a outros como o citomegalovírus (CMV) ou o vírus Epstein-Barr (HOUGHTON et al., 1991).

Choo et al., membros da Chiron Corporation, em artigo publicado no Science em abril de 1989, revolucionaram o conhecimento sobre o principal causador das HNANB pós-transfusionais (CHOO et al., 1989). Os autores, empregando técnicas de biologia molecular, conseguiram reproduzir em laboratório uma proteína do agente causal desta hepatite obtida pela fusão do ácido nucleico extraído do plasma de um chimpanzé portador de HNANB pós-transfusional com um veículo de expressão genética. Este material genético híbrido, artificial, foi introduzido em células procariotas e eucariotas (*E. coli* e *S. cerevisiae*), possibilitando com que fossem produzidas grandes quantidades desta proteína, que passou a ser chamada de c-100-3. A partir daí, foi possível o desenvolvimento de métodos imunológicos para a detecção de anticorpos anti-c-100-3 no soro.

O agente viral responsável por 80 a 90% das HNANB pós-transfusionais foi então denominado de VHC, apresentando características biológicas peculiares que o diferenciam dos outros agentes virais hepatotrópicos (HOUGHTON et al., 1991). Trata-se de um vírus RNA simples, membro da família *Flaviviridae* e pertencente ao gênero *Hepacivirus*, formado por cerca de 9600 nucleotídeos. Apresenta uma região terminal 5' não-codificante altamente conservada, composta por 324 a 340 nucleotídeos. Após a região 5' inicia-se uma ampla região aberta para leitura que codifica uma proteína de pouco mais de 3000 aminoácidos. Quando clivada, dá origem a proteínas estruturais, que formam a partícula viral, e não-estruturais, envolvidas na replicação viral. As proteínas estruturais do VHC são compostas pelas

proteínas do “core”, altamente conservadas, e por duas proteínas do envelope, E1 e E2. As não-estruturais compreendem várias proteases (NS2, NS3, NS4 e NS5), uma helicase (NS3) e uma RNA-polimerase RNA dependente (NS5). Finalmente, segue-se a extremidade 3' não-codificante (HOUGHTON et al., 1991) - figura 1.

FIGURA 1 - ORGANIZAÇÃO GENÔMICA DO VHC



Uma característica importante do vírus é sua heterogeneidade genética, resultante da pressão do sistema imune humoral do hospedeiro, que determina a caracterização de diversos genótipos do vírus, com diferentes subtipos. Considera-se estar diante de um genótipo quando se encontra variabilidade de 31-35% na seqüência de bases (BUKH, MILLER, PURCELL, 1995). A variabilidade responsável pela diversidade genética do vírus predomina na região do envelope E2.

Um consenso na nomenclatura para a classificação genotípica do vírus foi proposto por Simmonds et al. e aceito mundialmente. Classifica-se, então, em seis grandes grupos representados por números e divididos em subtipos a, b e c, de acordo com a ordem de descobrimento (SIMMONDS et al., 1993).

Os resultados do acúmulo de mutações de 1-9% na seqüência de bases que ocorrem na evolução do vírus, as chamadas “quasispecies” (BUKH, MILLER, PURCELL,

1995), são representados por uma população heterogênea de vírus infectando um mesmo indivíduo.

2.2 DIAGNÓSTICO DA INFECÇÃO PELO VHC

Vários métodos para diagnóstico do VHC foram desenvolvidos com base no conhecimento da estrutura viral e podem ser divididos em detecção de anticorpos contra proteínas do vírus e detecção do RNA viral.

Os testes de detecção de anticorpos compreendem métodos imunoenzimáticos (EIA) e ensaios contra proteínas recombinantes e/ou sintéticas por meio da técnica de imunomarcagem (RIBA).

O método EIA – simples e rápido –, aprovado pelo “Food and Drug Administration” (FDA) em 1990, é utilizado para triagem sorológica, apropriado para rastreamento em populações de risco e é recomendado como teste inicial para pacientes com hepatopatia (SEEFF, HOOFNAGLE, 2002). A princípio, esse teste era realizado por meio da detecção de anticorpos contra o antígeno c-100-3 recombinante, o primeiro a ser identificado no processo de clonagem do VHC (KUO et. al., 1989). No entanto, o uso isolado desse antígeno resultou em baixa sensibilidade e especificidade devido a reações cruzadas com a enzima superóxido dismutase, empregada no processo de clonagem do vírus. Os testes de segunda e terceira geração, atualmente empregados, fazem uso de vários antígenos de regiões estruturais e não-estruturais do VHC, como os antígenos c-22-3, c-33, c-100 e NS5. A utilização de um maior número de antígenos aumentou a sensibilidade e especificidade do ensaio. O teste de terceira geração apresenta uma sensibilidade maior que 99% e especificidade de 99% (SEEFF, HOOFNAGLE, 2002), o que evita a necessidade de um exame RIBA confirmatório, particularmente naqueles indivíduos com fator de risco para o VHC. Como teste baseado na detecção de anticorpos, tem limitações em casos de infecção aguda e em indivíduos imunossuprimidos. Portanto, um resultado positivo para o VHC pelo método EIA indica a presença de anticorpos contra o vírus, o que não implica necessariamente

em viremia atual. Um teste EIA negativo é suficiente para excluir o diagnóstico de infecção crônica pelo VHC em pacientes imunocompetentes.

O método RIBA foi desenvolvido como teste complementar para pacientes que apresentaram anti-VHC EIA de primeira geração positivo e permanece útil quando do rastreamento em larga escala de produtos sangüíneos. Baseia-se na imobilização de antígenos específicos do VHC em fita de nitrocelulose, identificando-se contra qual antígeno do vírus se dá a reatividade do soro testado. São consideradas positivas as amostras com reatividade contra dois ou mais antígenos. Os testes RIBA de terceira geração utilizam os antígenos recombinantes (c-33-c e NS5), peptídeos sintéticos dos nucleocapsídeos (c-22) e o NS4 (c-100-3). Um teste RIBA positivo significa presença de anticorpo contra o VHC e apresenta boa correlação com PCR (DAVIS, 1999; PEDROSO, 1993). Entretanto, pode permanecer positivo em indivíduos com infecção pregressa e sem viremia atual (MEDINA, SHIFF, 1995; DAVIS, 1999) - tabela 1.

TABELA 1 - ANTÍGENOS DO VHC RELACIONADOS AOS TESTES DIAGNÓSTICOS

	EIA-1	EIA-2	EIA-3	RIBA-3
5-1-1 (NS4)				
C-100-3 (NS3-4)	X			X
C-33-C (NS3)				X
C-200 (C-100/C-33)		X	X	
C-22 (core)		X	X	X
NS5			X	X

FONTE: DAVIS, G. L. Hepatitis C. In: SCHIFF, E. R.; SORREL, M. F.; MADDREY, W. C. (Ed.). **Shiff's diseases of the liver**. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1999. p.804.

A detecção do RNA viral pode ser qualitativa ou quantitativa. As técnicas quantitativas atualmente mais utilizadas são as de reação em cadeia da polimerase (PCR) e do DNA ramificado ou "branched" DNA (b-DNA). A técnica qualitativa de PCR consiste em extrair o RNA do soro ou plasma, realizar técnicas de transcrição reversa para gerar um fragmento de DNA complementar, amplificar exponencialmente seqüências específicas de nucleotídeos e detectá-los por

diferentes métodos. É considerado o melhor teste confirmatório e o mais sensível (MEDINA, SHIFF, 1995; DAVIS, 1999) e apresenta um limite de detecção de 50UI/mL de soro. O VHC-RNA torna-se detectável 1 a 2 semanas após a contaminação tendo como vantagem sua positividade precoce. Um único resultado positivo para VHC por PCR qualitativa confirma a presença de viremia, mas um único teste negativo não afasta completamente uma possível viremia (SEEFF, HOOFNAGLE, 2002).

A quantificação do RNA viral é importante na avaliação da resposta ao tratamento. Não está indicada para se confirmar ou excluir o diagnóstico de hepatite C. Este teste pode ter papel prognóstico, já que pacientes com baixos níveis de replicação viral têm maior chance de resposta favorável ao tratamento (POYNARD et al.). A quantificação pode ser realizada por técnica de PCR ou por b-DNA sendo a de PCR mais utilizada. A sensibilidade estimada do teste é de 1.000 cópias/mL (FERRAZ, OLIVEIRA, 2000).

A técnica de b-DNA, ao contrário da PCR, não amplifica a molécula a ser detectada, e sim o sinal que mostra a presença dessa molécula no soro testado. A sensibilidade estimada deste teste é de 200.000 cópias/mL (DAVIS, 1999).

A genotipagem do VHC tem sido útil na definição de estratégia de tratamento, uma vez que indivíduos com genótipos mais favoráveis podem ser tratados por seis meses, enquanto portadores do genótipo 1 deverão receber tratamento por 12 meses (POYNARD et al., 2000). A técnica utilizada para determinação de genótipos tem sido o “line probe assay” (LIPA) em que cada padrão de linhas de reatividade define um determinado genótipo.

Portanto, o rastreamento para detecção do VHC é realizado pelo método EIA de segunda ou terceira geração. Se positivo, poderá ser complementado por RIBA e/ou PCR qualitativo, sendo a realização da pesquisa do RNA viral o procedimento com melhor custo-benefício já que também nos possibilita conhecer o estado de viremia do paciente.

2.3 EPIDEMIOLOGIA DA INFECÇÃO PELO VHC

Estudos epidemiológicos mostram que as formas mais eficientes de transmissão do VHC se dão mediante transfusão de sangue e hemoderivados, por transplante de órgãos de doadores infectados e pela prática de compartilhar seringas e agulhas entre usuários de drogas injetáveis (ALTER, 1994; HEINTGES, WANDS, 1997). Os demais meios de transmissão e de contágio são a hemodiálise, acidentes pérfuro-cortantes com material contaminado em profissionais de área de saúde, relação sexual e transmissão vertical mãe-criança. Porém, menos da metade dos pacientes com hepatite C têm uma história de exposição evidente.

A prevalência de sorologia positiva para o VHC em candidatos à doação de sangue na América Latina é apresentada na tabela 2 (CARRILHO, SILVA, 1995). O Brasil e a Nicarágua apresentam os maiores índices de doadores positivos com 1,6 e 1,7%, respectivamente. Com relação às diferentes regiões brasileiras, a Norte tem a maior prevalência de doadores anti-VHC positivos seguida da região Centro-Oeste, como demonstra a tabela 3 (CARRILHO, SILVA, 1995). Nos EUA, 0,6% dos doadores de sangue apresentam sorologia positiva para o VHC (HEINTGES, WANDS, 1997).

Na população mundial, a prevalência de hepatite C difere de região para região (SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOLOGIA, 2002). Na maioria dos países da Europa Ocidental e América do Norte, varia de 0,1% a 2,0%, enquanto em determinadas áreas do Mediterrâneo este percentual alcança 2,9% da população. As maiores taxas são as observadas na África, com percentuais que variam de 6,0% a 12,5%. Nos EUA, a prevalência de sorologia positiva para o VHC é de 1,8%, o que corresponde a aproximadamente 3,9 milhões de pessoas (ALTER et al., 1999). No Brasil estima-se que 1,5 a 2% da população seja portadora desse agente viral, ou seja, aproximadamente 3 milhões de pessoas (SILVA et al., 2001).

Estudos recentes revelam uma distribuição geográfica diferenciada quanto aos subtipos do VHC, predominando os subtipos 1a e 1b nos EUA, Japão, Europa e

América Latina, enquanto os subtipos 2a e 2b tem uma distribuição universal. O subtipo 3a é observado com maior prevalência em países da América do Sul e em menor grau na Europa e EUA. O subtipo 4 é endêmico no Egito, Gabão e em países do Oriente Médio e o subtipo 6 predomina em doadores de sangue, nativos de Hong Kong (DAVIS, 1999).

Após ter sido instituído o rastreamento de doadores de sangue realizando-se a dosagem de transaminase pirúvica, a sorologia para hepatite B e para hepatite C, a taxa de soroconversão para anti-VHC passou a ser de 0,03% por unidade de sangue transfundida e de 1,6% no TMO. Antes do rastreamento, a taxa era de 0,4% por unidade transfundida e de 14% no TMO (NOROL et al., 1994).

A transmissão sexual do VHC tem sido relatada. Estudos nos EUA e Europa demonstraram baixas taxas de exposição (0% - 6,3%) em parceiros heterossexuais de indivíduos com infecção crônica pelo VHC (HEINTGES, WANDS, 1997; CAPELLI et al. 1997).

TABELA 2 - PREVALÊNCIA DE SOROLOGIA POSITIVA PARA O VHC EM CANDIDATOS À DOAÇÃO DE SANGUE NA AMÉRICA LATINA

PAÍS	N.º DE CASOS	PORCENTAGEM
Argentina	106.306	0,8
Brasil	7.557	1,6
Costa Rica	450	0,0
Chile	2.000	0,9
El Salvador	500	1,2
Guatemala	500	0,6
Honduras	500	0,8
México	9.566	1,0
Nicarágua	530	1,7
Venezuela	22.427	0,7
Uruguai	10.127	0,6

FONTE: CARRILHO, F. J.; SILVA, L. C. Epidemiologia. In: SILVA, L. C. (Ed.). **Hepatites Agudas e Crônicas**. São Paulo: Sarvier Editora de Livros Médicos Ltda, 1995. p. 73-95.

TABELA 3 - PREVALÊNCIA DE SOROLOGIA POSITIVA PARA O VHC EM CANDIDATOS À DOAÇÃO DE SANGUE NO BRASIL

REGIÃO	N.º DE CASOS	PORCENTAGEM
Sul		
PR (Londrina)	1.500	0,6
Sudeste		
SP (São Paulo)	2.097	1,3
SP (Campinas)	13.247	2,6
RJ	7.557	1,6
Centro-Oeste		
GO	2.350	2,2
Nordeste		
BA (urbana)	800	1,2
Norte		
AM	113	3,5
AM	342	8,2

FONTE: CARRILHO, F. J.; SILVA, L. C. Epidemiologia. In: SILVA, L. C. (Ed.). **Hepatites Agudas e Crônicas**. São Paulo: Sarvier Editora de Livros Médicos Ltda, 1995. p. 73-95.

Com relação à transmissão vertical (mãe-criança), esta ocorre em 6% dos casos e está relacionada com os altos títulos do VHC-RNA na circulação materna (ALTER, 1994).

2.4 HISTÓRIA NATURAL

Complexa, a história natural da infecção pelo VHC tem sido extensivamente estudada.

O tempo entre o início da infecção pelo VHC até o desenvolvimento de doença hepática significativa é muito longo (DI BISCEGLIE, 2000; KIYOSAWA et al., 1990; TONG et al., 1995; KENNY-WALSH, 1999). Kiyosawa et al. relataram em seu trabalho que o intervalo entre transfusão de sangue e o diagnóstico de CHC era de aproximadamente 29 anos e entre transfusão de sangue e cirrose, de 21,2 anos (KIYOSAWA et al., 1990).

Estudo realizado com 704 mulheres infectadas com VHC a partir de um lote contaminado de imunoglobulina usado na Irlanda em 1977 e 1978 demonstrou que após 17 anos, 98% das pacientes que foram submetidas à biópsia hepática

apresentavam evidências de inflamação, apenas 51% apresentava algum grau de fibrose e 2,4% tinham cirrose demonstrável (KENNY-WALSH, 1999). Tong et al. publicaram em 1995 um estudo com 131 pacientes com hepatite C crônica pós-transfusional em que 51,1% dos indivíduos apresentavam cirrose após 20 anos de infecção e 5,3% tinham CHC após 28 anos (TONG et al., 1995).

Fatores que têm sido citados como aceleradores da progressão para cirrose incluem a idade por ocasião da infecção, o sexo masculino e o consumo excessivo de álcool (DI BISCEGLIE, 2000; SERFATY et al., 1997).

Pacientes com infecção aguda pelo VHC apresentam níveis de transaminases relativamente altas. Aproximadamente 3/4 dos infectados têm níveis de alanino aminotransferase (ALT) 15 vezes maior que o limite da normalidade. O VHC-RNA está presente no sangue logo após a exposição e permanece detectável durante todo o período de infecção. Sintomas ocorrem em menos de 30% dos pacientes e geralmente são leves. Os mais comuns são anorexia, perda de peso, dor abdominal, mialgia, artralgia e fadiga (DAVIS, 1999).

Estudos prospectivos têm demonstrado uma evolução para hepatite crônica com viremia e transaminase elevada em 85% dos casos. A grande maioria dos pacientes com hepatite crônica cursa com elevação assintomática dos níveis de transaminases e não tem sinais físicos de doença hepática. Apenas 6% deles apresentam doença sintomática, sendo que a fadiga é o sintoma mais comum (DAVIS, 1999; DI BISCEGLIE, 2000).

A morbidade e mortalidade relacionadas à hepatopatia são significativas nos pacientes com cirrose confirmada por biópsia hepática. Porém, naqueles com cirrose compensada a mortalidade é baixa antes do primeiro episódio de descompensação ou início de disfunção de síntese. A descompensação é mais comumente manifesta pelo desenvolvimento de ascite ou sangramento de varizes esofágicas. Nestes pacientes, a sobrevida é de aproximadamente 50% em 5 anos. A disfunção de síntese isolada, sem outras complicações da cirrose, tem menos impacto na sobrevida. Porém, o tempo de protrombina elevado é sinal de mau

prognóstico com redução de 39% da sobrevivência em 10 anos. CHC é uma complicação da infecção pelo VHC, apesar de muito raramente ocorrer na ausência de cirrose (DAVIS, 1999).

2.5 HISTOLOGIA DA HEPATITE C

As alterações típicas da hepatite C aguda incluem degeneração e necrose de hepatócitos, infiltração de células inflamatórias no parênquima e espaços-porta e esteatose microvesicular de hepatócitos, semelhantes aos achados em outras etiologias de hepatite aguda. Além disso, o espaço-porta apresenta denso agregado linfóide e lesão inflamatória de ductos biliares (DAVIS, 1999).

Na hepatite crônica pelo VHC predominam as alterações necro-inflamatórias portais e periportais, acompanhadas por agregados linfóides e esteatose macrovesicular em graus variados. Para avaliação qualitativa e quantitativa das alterações, a Sociedade Brasileira de Patologia publicou em 1999 o consenso nacional sobre classificação histopatológica das hepatites. Segundo este, devem ser analisados separadamente os distúrbios arquiteturais na forma de estádios de fibrose, e as alterações de natureza necro-inflamatória, oferecendo uma graduação de atividade das lesões em curso que devem ser subcompartimentalizadas em portais, periportais e lobulares ou parenquimatosas.

Foi padronizada uma avaliação com graus que variam de 0 a 4, tanto para estadiamento quanto para cada componente da atividade necro-inflamatória. Com relação as alterações estruturais, considera-se grau 0 para arquitetura lobular normal, grau 1 para expansão fibrosa de espaços-porta, grau 2 para expansão fibrosa portal com septos porta-porta, grau 3 quando há preservação apenas parcial da arquitetura lobular com septos porta-porta e porta-centro, podendo ser vistos esboços de nódulos e grau 4 para cirrose, plenamente identificada à biópsia ou predomínio de áreas nodulares em relação a lóbulos remanescentes. O infiltrado inflamatório portal é quantificado em grau 0 quando há raros linfócitos portais, grau 1

para aumento discreto do número de linfócitos, grau 2 para aumento moderado, grau 3 para aumento acentuado e grau 4 para aumento muito acentuado do número de linfócitos portais. Na ausência de lesões da interface espaço-porta/parênquima, a atividade periportal é considerada grau 0, grau 1 quando há extravasamento de linfócitos para a interface, não caracterizando a presença de necrose em saca-bocados, grau 2 na presença de necrose em saca-bocados discreta, grau 3 com necrose em saca-bocados moderada e grau 4 com necrose em saca-bocados em extensas áreas de muitos espaços-porta. Quando os hepatócitos apresentavam-se normais, atribui-se grau 0 a atividade parenquimatosa, grau 1 quando há alterações discretas de hepatócitos, grau 2 para necrose focal de hepatócitos circundados por agregados linfo-histiocitários em numerosos sítios, grau 3 para necrose focal de hepatócitos circundados por agregados linfo-histiocitários em muitos sítios, associada a áreas limitadas de necrose confluyente e grau 4 quando associado aos achados atribuídos ao grau 3, há necrose confluyente extensa (GAYOTTO et al., 2000).

2.6 O FÍGADO E O TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA (TMO)

Complicações hepáticas em transplantados de medula óssea são uma causa importante de morbidade e mortalidade. Com frequência, várias etiologias estão presentes simultaneamente.

Nas primeiras quatro semanas após o TMO é mais comum a DVO. Entre o 20.º e o 100.º dia aparecem as infecções e a DECH aguda. Após o 100.º dia, a hepatite viral e a DECH crônica. A hepatotoxicidade por drogas, a nutrição parenteral total (NPT) e os efeitos da sepse e dos distúrbios circulatórios são sempre diagnósticos diferenciais em qualquer fase após o TMO (STRASSER, MCDONALD, 1999 a; STRASSER, MCDONALD, 1999 b; SHUHART, MCDONALD, 1994).

2.6.1 Doença Venoclusiva (DVO)

É causada pela ação da quimioterapia ou associação da quimioterapia com a radioterapia. Ocorre em 10-60% dos pacientes durante as primeiras semanas após o TMO. Varia em gravidade de uma doença leve e reversível a doença fatal. É definida pela síndrome clínica de hepatomegalia dolorosa, retenção de líquido com ganho de peso e elevação de bilirrubina sérica que se segue à terapia citoablativa, na ausência de outras justificativas para estes sinais e sintomas (STRASSER, MCDONALD, 1999 b; SHUHART, MCDONALD, 1994).

Sugere-se que o evento inicial na patogênese seja a lesão do endotélio dos sinusóides e poros que conectam os sinusóides à luz das vênulas hepáticas terminais, com conseqüente ativação da cascata de coagulação e obstrução sinusoidal levando a obliteração total ou parcial de pequenas vênulas intra-hepáticas (STRASSER, MCDONALD, 1999 b).

As alterações histopatológicas incluem necrose centrolobular hemorrágica e diminuição concêntrica da luz das vênulas hepáticas terminais por depósito subendotelial de material fibrilar, hemácias fragmentadas e restos celulares. Os sinusóides circunjacentes apresentam-se congestionados e os hepatócitos centrolobulares pálidos e com áreas de necrose. Em doença mais avançada, a luz das vênulas é obliterada parcial ou totalmente por fibrose de forma concêntrica, sendo esta a lesão histopatológica mais característica da DVO (STRASSER, MCDONALD, 1999 a).

2.6.2 Colestase Causada por Ciclosporina A (CSA)

Pacientes com DECH hepática aguda podem ter uma eliminação prejudicada da CSA, com aumento nos níveis séricos de alguns metabólitos, o que poderá agravar uma disfunção hepática preexistente (STRASSER, MCDONALD, 1999 b).

2.6.3 Colangite Lenta

É uma ocorrência comum nas primeiras semanas após o TMO. Caracteriza-se por uma elevação leve a moderada de bilirrubinas e fosfatase alcalina (FA) em um paciente febril. O efeito colestático da infecção bacteriana é mediado diretamente por ação de endotoxinas. As alterações histológicas são mínimas e observa-se somente colestase intra-hepática com dilatação e estase de bile nos ductos biliares (STRASSER, MCDONALD, 1999 b).

2.6.4 Doença do Enxerto Contra Hospedeiro (DECH) Aguda

Ocorre em 30-70% dos transplantados alogênicos. No fígado, células T reconhecem como estranhos os antígenos de histocompatibilidade maior e menor, assim como moléculas de adesão expressas em células do epitélio biliar. A ativação de células inflamatórias e a produção de citocinas desencadeiam as manifestações clínicas e histológicas. Em pacientes recebendo profilaxia imunossupressora, o início geralmente ocorre após o dia +15 (STRASSER, MCDONALD, 1999 b).

A DECH hepática com freqüência acompanha manifestações cutâneas ou intestinais da doença. Apresenta-se clinicamente como erupção cutânea eritematosa e máculo-papular, diarreia volumosa, desconforto abdominal, anorexia e náusea. Ocorre um aumento gradual dos níveis séricos de bilirrubina, de FA acima de 20 vezes o limite da normalidade e das transaminases, superior a 10 vezes o limite da normalidade (STRASSER, MCDONALD, 1999 a).

Os achados característicos à biópsia hepática incluem infiltração linfocítica de pequenos ductos biliares com pleomorfismo nuclear. Raramente se observam células epiteliais necróticas. Com a evolução da doença, há destruição dos pequenos ductos biliares e redução absoluta no número de ductos verdadeiros (ductopenia). Portanto, os pacientes apresentam um epitélio anormal dos ductos biliares e colestase (SHULMAN et al., 1998). Mais de 50% dos pacientes com a DECH aguda irão desenvolver a forma crônica.

Pasquini observou que a sobrevida dos pacientes com DECH leve foi de 73% comparada a 33% nos graus moderado e grave (PASQUINI, 1991).

2.6.5 Doença do Enxerto Contra Hospedeiro (DECH) Crônica

É uma das causas comuns de disfunção hepática após o dia +100. As alterações bioquímicas típicas consistem de elevação de FA, 5 a 15 vezes o limite superior da normalidade, e de elevação nos níveis de bilirrubina total. Os pacientes podem apresentar-se assintomáticos ou com prurido, fadiga e perda de peso. Os achados histológicos característicos incluem colestase, lesão de pequenos ductos biliares e um grau variável da inflamação portal. Estes dois últimos achados também são vistos em infecções crônicas pelo VHC, dificultando um diagnóstico diferencial histológico (SHUHART, MCDONALD, 1994).

2.6.6 Infecções Hepáticas

Não são incomuns após o TMO e seu diagnóstico é difícil pela prevalência de outras doenças como DVO e DECH.

As infecções fúngicas ocorrem nas primeiras semanas na fase de granulocitopenia severa enquanto as hepatites virais são mais freqüentes após o dia +40. Infecções bacterianas são raras. A mais comum infecção fúngica se faz pela *Cândida sp.* Geralmente ocorre em doentes com doença fúngica disseminada. O quadro clínico de hepatite fúngica manifesta-se com febre, hepatomegalia dolorosa e aumento dos níveis séricos de FA (SHUHART, MCDONALD, 1994).

A infecção viral, mais comum no período de 6-10 semanas após o TMO, pode ser causada pelo VHC, vírus da hepatite B (VHB), CMV, adenovírus, vírus do herpes simples, varicella zoster e Epstein-Barr (SHUHART, MCDONALD, 1994). A alteração bioquímica freqüentemente observada é uma elevação discreta a moderada nos níveis de transaminases com diferentes graus de hiperbilirrubinemia. O quadro clínico pode variar de assintomático ou leve até doença fulminante.

2.6.7 Hepatotoxicidade por Drogas

Poucas vezes é grave ou causa insuficiência hepática fulminante. Os agentes terapêuticos que mais freqüentemente podem causar hepatopatia são: CSA, metotrexato (MTX), globulina antitumoral, anticorpo monoclonal anticélulas T e agentes antimicrobianos (STRASSER, MCDONALD, 1999 a; STRASSER, MCDONALD, 1999 b; SHUHART, MCDONALD, 1994).

2.6.8 Hepatotoxicidade por Nutrição Parenteral Total (NPT)

A NPT pode causar pequenas elevações de bilirrubinas, transaminases e FA após o TMO. Os achados histológicos incluem esteatose, esteatohepatite e colestase. As alterações bioquímicas geralmente revertem com a interrupção da NPT (STRASSER, MCDONALD, 1999 b).

2.6.9 Hemossiderose Hepática

É encontrada em aproximadamente 90% dos pacientes transplantados de medula óssea com sobrevida longa e é consequência da combinação de múltiplas transfusões de glóbulos vermelhos e diseritropoiese. Em pacientes que não apresentam outra doença ativa concomitante, um nível elevado de ferritina sérica é um bom indicador do aumento dos depósitos hepáticos de ferro. No entanto, se houver DECH ou uma hepatite viral, uma biópsia hepática será necessária para quantificar o depósito de ferro no fígado. A história natural desta patologia e a influência desta alteração na evolução de outras doenças como hepatites virais e DECH crônica ainda não estão estabelecidas (STRASSER, MCDONALD, 1999 b; MCKAY et al., 1996).

Ao avaliar o fígado mediante um estudo anatomopatológico de 34 necrópsias de pacientes com anemia aplástica severa (AAS) que haviam sido submetidos a TMO, César encontrou hemossiderose em todos os casos, DECH em 58,8% e DVO em 29,4% (CÉSAR, 1997).

2.7 VÍRUS DA HEPATITE C (VHC) E TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA (TMO)

Antes da introdução da rotina de rastreamento sorológico para hepatite C em doadores de sangue, receptores de transplante de medula óssea apresentavam risco significativo de contaminação com o VHC. Segundo Ljungman, 17,4% dos pacientes transplantados naquele período e com pelo menos dois anos de sobrevida apresentavam sorologia C positiva (LJUNGMAN et al., 1995). Na Finlândia, E. Kolho et al. observaram 9,4% de soroprevalência positiva (KOLHO, RUUTU, P., RUUTU, T., 1993). No Japão, Y. Fujii et al. detectaram anti-VHC EIA de segunda geração positivo no soro coletado no dia +200 pós-TMO, em 70% dos pacientes (FUJII et al., 1991). De 128 pacientes que foram testados para o anti-VHC após o TMO em Milão, 29,6% eram positivos (LOCASCIULLI et al., 1991). Em Seattle, infecção pelo VHC estava presente em 32% dos pacientes que se submeteram ao TMO em 1987 e 1988 (STRASSER et al., 1999 a). São poucos os dados sobre esta prevalência no Brasil. Muzzillo et al. encontraram uma positividade de anti-VHC de 13,15% ao realizar estudo retrospectivo em pacientes vivos após TMO em Curitiba (MUZZILLO et al., 2001). Tal estudo incluiu pacientes transplantados antes e após o rastreamento para o VHC em doadores de sangue. Com base em dados da literatura mundial, observa-se que o número de casos de hepatite C varia significativamente em função da região geográfica estudada.

Alguns trabalhos relataram que a infecção pelo VHC predispõe a um maior risco de insuficiência hepática após o TMO, o que não foi confirmado por outros estudos. Em publicação de Frickhofen et al. no *Blood*, em 1994, sugeriu-se que a doença hepática ocasionada pelo VHC predispõe o desenvolvimento de DVO severa após o TMO (FRICKHOFEN et al., 1994). O provável mecanismo de ação seria o de que o VHC torna os hepatócitos da área centrolobular ainda mais suscetíveis aos efeitos tóxicos de agentes usados no regime de condicionamento ou profilaxia de DECH. Já Y. Fujii et al. em estudo realizado com 29 pacientes concluíram que a presença de anti-

VHC não foi um fator preditivo positivo para DVO (FUJII et al., 1994). O grupo italiano de Anna Locasciulli coordenou um estudo prospectivo realizado em 15 centros europeus e observou que pacientes que adquiriram VHC durante o TMO não pareciam ter um risco maior de DVO severa, insuficiência hepática fulminante ou um aumento de transaminase maior que 500U/L nos primeiros 80 dias pós-TMO (LOCASCIULLI et al., 1999). Segundo Simone Strasser et al., não há evidências clínicas de que o VHC tenha relação com DECH (STRASSER et al., 1999 a).

Sabe-se que um aumento na replicação viral ocorre na fase de imunossupressão do paciente transplantado e pode resultar em uma exacerbação de hepatite quando os agentes imunossupressores são interrompidos (STRASSER et al., 1999 a; LOCASCIULLI et al., 1997; LJUNGMAN et al., 1995; MARUTA et al., 1994).

Pouco se conhece sobre os efeitos do VHC a longo prazo em pacientes submetidos a TMO. Na avaliação da casuística do Fred Hutchinson Cancer Research Center (FHRC), em Seattle, Strasser e McDonald verificaram que, em um período de seguimento de 10 anos, nenhum paciente apresentou evidências clínicas de desenvolvimento de cirrose, insuficiência hepática e CHC e o VHC não teve impacto na sobrevida destes pacientes (STRASSER et al., 1999 a).

Anna Locasciulli et al. descreveram em um trabalho publicado em 1997 a evolução das hepatopatias em 111 crianças que haviam sido submetidas ao TMO. Tratava-se de um estudo prospectivo de 10 anos. Antes do TMO, 4 pacientes eram anti-VHC positivos. Destes, um tornou-se negativo após episódio agudo de hepatite quando se suspendeu a imunossupressão e os outros três permaneceram positivos com dois evoluindo para hepatite crônica ativa. Dezesesseis pacientes (15%) soroconverteram para anti-VHC após o TMO. Três tiveram hepatite aguda e 10 crônica. Apesar disto, não houve sinais de cirrose ou descompensação hepática, o que sugere uma progressão benigna e lenta (LOCASCIULLI et al., 1997).

Um estudo direcionado à presença de cirrose hepática em indivíduos transplantados de medula óssea com sobrevida longa foi publicado por Strasser et al. no *Blood*, em 1999. O fator de risco mais significativo encontrado para cirrose foi a

hepatite viral crônica, particularmente a infecção pelo VHC (STRASSER et al., 1999 b). Outro estudo do mesmo grupo no qual um dos objetivos era conhecer a história natural da hepatite C no pós-TMO com um seguimento de 10 anos foi publicado por Strasser et al. no *Hepatology* em 1999. O estudo acompanhou 104 pacientes vivos com uma média de seguimento de 10,43 anos. Nenhum paciente desenvolveu insuficiência hepática ou cirrose atribuída ao VHC. Entre 3 e 10 anos após o TMO a curva de sobrevida de pacientes com ou sem hepatite C foi paralela, sem aumento da mortalidade nos pacientes com VHC (STRASSER et al., 1999 a).

Ljungman concluiu em 1995 que a infecção pelo VHC é comum entre pacientes com sobrevida longa após o TMO, mas, na maioria dos casos, a hepatopatia é leve. Este estudo indicou que o VHC não é um fator que contribui para maior morbidade e mortalidade durante os primeiros 5-10 anos após o transplante (LJUNGMAN et al., 1995).

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 PACIENTES E MÉTODOS

Foram incluídos no trabalho pacientes transplantados de medula óssea no HC-UFPR entre 1979 e 1990, vivos em março de 2000 e em acompanhamento no ambulatório do Serviço de TMO. O projeto do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HC-UFPR.

Os pacientes haviam sido submetidos ao TMO segundo protocolos do Serviço. Esquemas utilizando ciclofosfamida (CFA), bussulfam (BU) e radioterapia, combinados ou não, foram administrados como condicionamento antes da infusão de medula óssea. O dia da infusão é considerado dia zero e os eventos pós-transplante são definidos em relação a este dia. Os pacientes receberam profilaxia para DECH com CSA e um curso de MTX.

Para responder ao primeiro objetivo, ou seja, determinar a prevalência do anticorpo contra o VHC na população estudada, as informações foram obtidas mediante a revisão dos prontuários. Os pacientes haviam sido submetidos a rastreamento sorológico para o VHC por meio do método EIA de segunda (Salck Indústria e Comércio de Produtos Biológicos Ltda., São Paulo, BR) ou de terceira geração (Abbott Laboratories, North Chicago, IL, EUA). Amostras cujo "cutoff" foi maior ou igual a 1 em pelo menos duas ocasiões foram consideradas positivas e maior ou igual a 0,80 e menor que 1, consideradas indeterminadas. A investigação foi complementada utilizando-se o método RIBA (Chiron Corporation, Emeryville, CA, EUA) ou a técnica de PCR ("kit" AMPLICOR da Roche Molecular Systems, Branchburg, NJ, EUA). Quando havia reação a 2 ou mais antígenos, o método RIBA foi considerado positivo. As amostras amplificadas pela técnica de PCR que apresentavam detecção em A450 maior ou igual a 0,6 foram interpretadas como PCR positivas e menor que 0,25 como PCR negativas.

Os indivíduos com anti-VHC positivo ou indeterminado foram convocados a comparecer à consulta médica. Aqueles que se apresentaram entre março de 2000 e junho de 2001 e que assinaram termo de consentimento informado, responderam a um questionário que avaliava fatores de risco para contaminação pelo VHC, história de ingestão de álcool (quantidade, período e tipo de bebida) e história de uso atual de medicamentos (Apêndice 1).

A ingestão de álcool maior que 40g/dia para homens e maior que 20g/dia para mulheres cujo consumo persistiu por pelo menos 5 anos, foi considerada como risco para hepatopatia.

Além das formas conhecidas mais eficientes de transmissão do VHC, ou seja, transfusão de sangue e/ou hemoderivados, transplante de órgãos ou tecidos infectados e a prática de compartilhar seringas entre drogaditos, outros fatores de risco foram considerados (Apêndice1).

Os pacientes também foram submetidos a exame físico e sangue foi coletado para avaliação complementar (Apêndice 2).

Dados relacionados ao TMO foram obtidos mediante a revisão do prontuário médico (Apêndice 3).

Realizou-se biópsia hepática percutânea com agulha de Menghini nos indivíduos anti-VHC positivos que concordaram com o procedimento. O fragmento obtido foi fixado em solução de formol a 10% e submetido a processamento histológico rotineiro, corando-se os cortes pelas técnicas da hematoxilina e eosina, do ácido periódico de Schiff, impregnação pela prata, do tricrômico de Gomori e azul da Prússia. O material foi analisado por um único patologista em microscópio óptico comum, marca Spencer (American Optical Corporation, EUA), com oculares de 10X e objetivas com aumentos de 4X, 10X, 40X e 100X.

A análise histológica enfocou o infiltrado inflamatório portal, atividade necro-inflamatória periportal, atividade necro-inflamatória parenquimatosa, estágio de fibrose, grau de esteatose e grau de siderose. O estágio de fibrose foi determinado em uma escala de 5 pontos: 0 = arquitetura lobular normal, 1 =

expansão fibrosa de espaços-porta, 2 = expansão fibrosa portal com septos porta-porta, 3 = preservação apenas parcial da arquitetura lobular, com septos porta-porta e porta-centro, podendo ser vistos esboços de nódulos e 4 = cirrose, plenamente identificada à biópsia ou predomínio de áreas nodulares em relação a lóbulos remanescentes. O diagnóstico de cirrose hepática baseou-se em dados anatomopatológicos (fibrose grau 4) ou em métodos de imagem (hepatopatia crônica, hipertensão portal e ascite).

A progressão anual da fibrose foi definida como a razão entre o grau de fibrose à biópsia hepática e o tempo estimado da duração da infecção em anos, como estabelecido por Poynard, Bedossa e Opolon (1997). Considerou-se como tempo de infecção a diferença entre o ano da realização da biópsia e do TMO.

3.2 METODOLOGIA ESTATÍSTICA

Recorreu-se à análise descritiva dos dados por meio de tabela, quadros e gráficos (STANTON, 1997).

4 RESULTADOS

Entre 1979 e 1990, foram submetidos a TMO no HC-UFPR 259 pacientes sendo 112 por AAS, 26 por leucemia linfocítica aguda (LLA), 58 por leucemia mielóide crônica (LMC), 10 por anemia de Fanconi, 40 por leucemia mielóide aguda (LMA) e 13 por outras causas (tabela 4).

TABELA 4 - PACIENTES SUBMETIDOS A TMO NO HC-UFPR ENTRE 1979 E 1990

DIAGNÓSTICO	TOTAL DE PACIENTES	PACIENTES VIVOS EM 03/00
Anemia aplástica severa	112	56
Leucemia linfocítica aguda	26	3
Leucemia mielóide crônica	58	17
Anemia de Fanconi	10	3
Leucemia mielóide aguda	40	8
Outros	13	4
Mielodisplasia	6	2
Hemoglobinúria paroxística noturna	2	1
Síndrome de Blackfan-Diamond	1	0
Linfoma de Burkitt	1	0
Linfoma de Hodgkin	1	0
Mucopolissacaridose	1	1
Mieloesclerose aguda	1	0
TOTAL	259	91

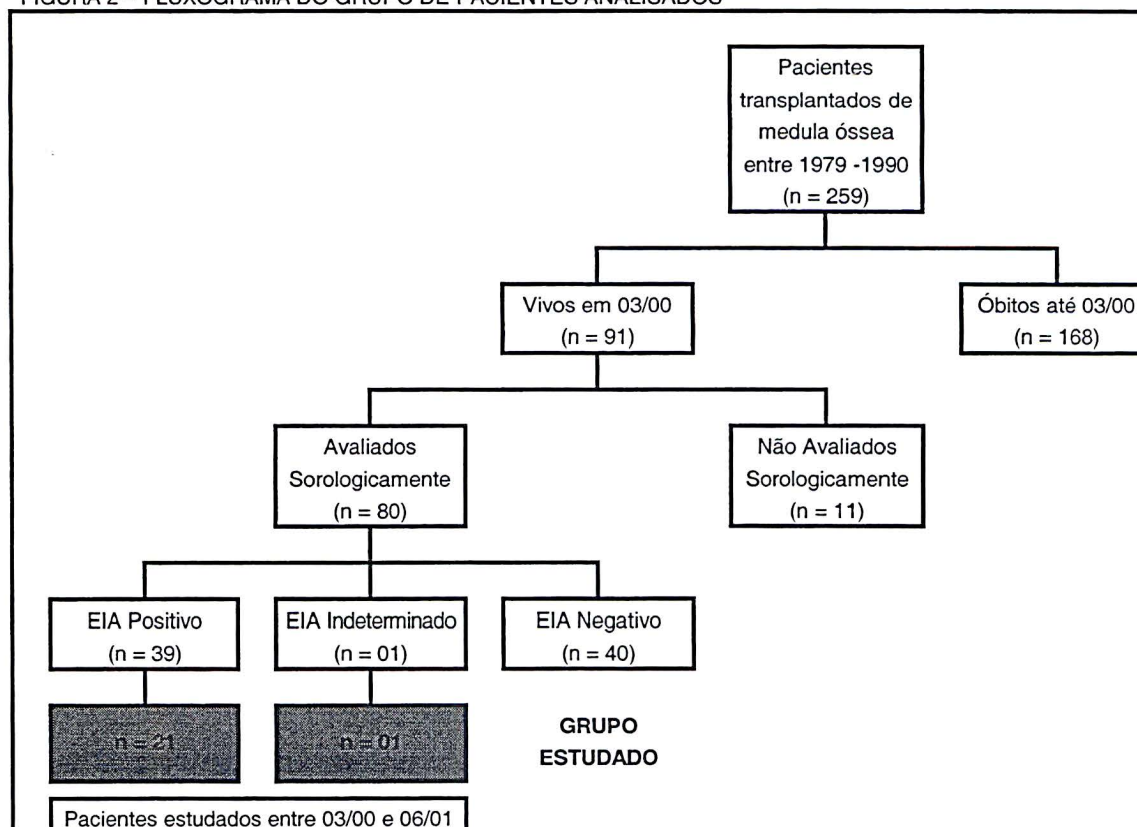
Dos 91 pacientes vivos em março de 2000, 80 (87,9%) retornavam regularmente ao hospital e haviam feito sorologia para hepatite C. Deste grupo, três pacientes morreram durante a realização do trabalho.

Quanto à sorologia dos 80 pacientes em acompanhamento, 39 pacientes (48,8%) apresentavam EIA positivo para o VHC, 1 (1,2%) paciente EIA indeterminado e 40 (50%) EIA negativo (tabela 5 e figura 2). Portanto, a prevalência de anti-VHC positivo nesta população foi de 48,8%.

TABELA 5 - DISTRIBUIÇÃO DA SOROLOGIA PARA O VHC

DADOS	TOTAL (n = 80)	
	N.º	%
Avaliação Sorológica (EIA)		
Positivo	39	48,8
Negativo	40	50,0
Indeterminado	01	1,2

FIGURA 2 – FLUXOGRAMA DO GRUPO DE PACIENTES ANALISADOS

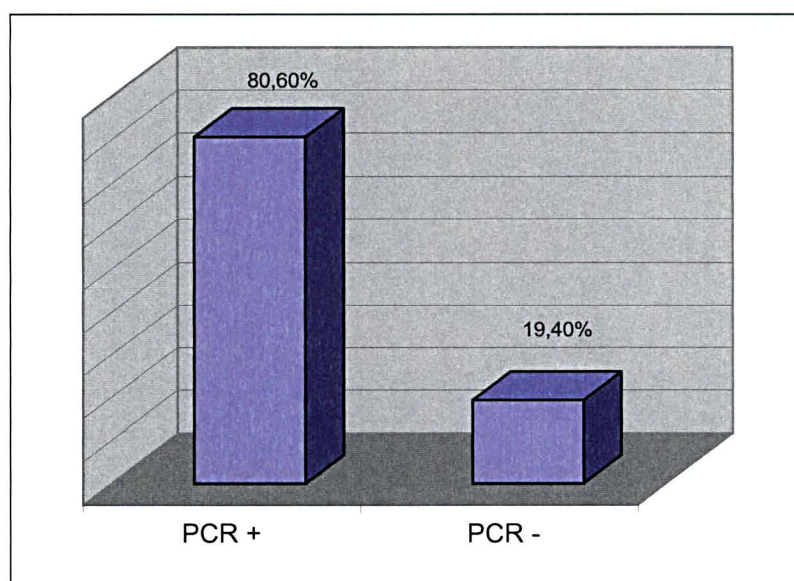


Os pacientes com EIA positivo e indeterminado foram submetidos a exames complementares RIBA 3 ou PCR qualitativo para o VHC. Os resultados destes testes estão na tabela 6 e gráfico 1. Dos 39 pacientes positivos e 1 indeterminado para o anti-VHC, 31 fizeram PCR (77,5%) e 9 (22,5%), RIBA 3. Entre os pacientes que fizeram a pesquisa do RNA viral, a viremia estava presente em 25 (80,6%) casos. Todos os pacientes (100%) submetidos ao RIBA 3 apresentaram resultado positivo. O transplantado que apresentava o EIA indeterminado realizou PCR que foi positivo. O resultado final das sorologias para o VHC está demonstrado no gráfico 2.

TABELA 6 - RESULTADO DE PCR E RIBA EM AMOSTRAS DE PACIENTES COM EIA POSITIVO OU INDETERMINADO

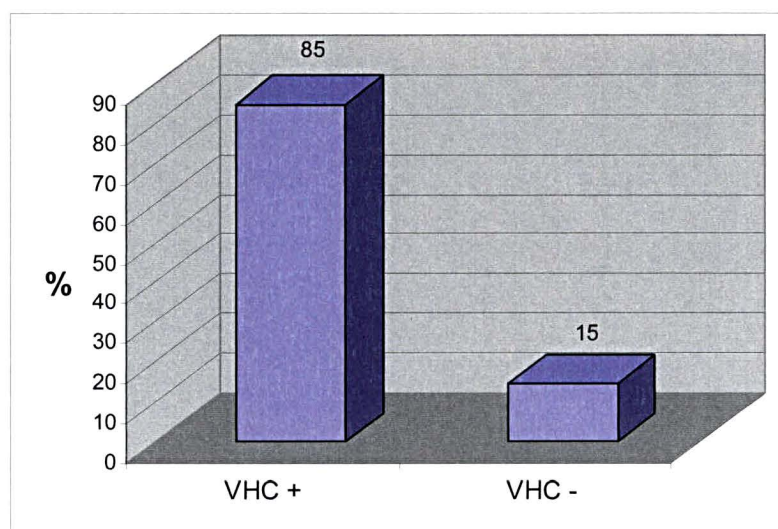
DADOS	TOTAL (n = 40)	
	N.º	%
PCR	31	77,5
positivo	25	80,6
negativo	06	19,4
RIBA 3	09	22,5
positivo	09	100

GRÁFICO 1 - RESULTADO DE PCR DE AMOSTRAS DE PACIENTES COM EIA POSITIVO OU INDETERMINADO



FONTE: Tabela 6

GRÁFICO 2 - RESULTADO DA PCR E RIBA DE AMOSTRAS DE PACIENTES COM EIA POSITIVO OU INDETERMINADO



FONTE: Tabela 6

Dos indivíduos transplantados, vivos em março de 2000, em acompanhamento ambulatorial e com anticorpo positivo ou indeterminado para o VHC (N=40), 22 (55%) compareceram à consulta durante a realização do estudo e foram analisados para responder ao segundo e terceiro objetivos. Todos os 22 pacientes apresentavam PCR positivo. Dezesesseis pacientes (72,7%) eram do sexo masculino e seis (27,3%) do sexo feminino. A média de idade em anos foi de $37,8 \pm 9,2$ anos. O tempo de doença até a realização do TMO apresentou como mediana 12 meses com um tempo mínimo de 1 mês e máximo de 72 meses. A maior parte dos indivíduos (76,2%) foi condicionada com a CFA. Todos foram submetidos a TMO alogênico e haviam recebido a mediana de transfusão de 207 unidades de sangue ou hemoderivados durante o seu internamento neste serviço (quadro 1).

Na revisão dos dados pós-TMO, foram encontradas informações quanto a DECH aguda e/ou crônica em apenas 20 dos prontuários. Cinco pacientes (25,0%) apresentaram DECH aguda sendo 1 com acometimento hepático. Nenhum paciente apresentou DECH crônica. A mediana dos níveis de transaminases que antecederam o início do condicionamento para o TMO foi de 16U/L para a ALT e 20U/L para a aspartato aminotransferase (AST). Todos os pacientes que haviam sido submetidos a sorologia para o vírus da imunodeficiência humana (HIV) e antígeno de superfície do vírus da hepatite B (HBsAg) apresentaram resultados negativos naquela ocasião (quadro 1).

QUADRO 1 - DISTRIBUIÇÃO DAS VARIÁVEIS CLÍNICO-DEMOGRÁFICAS

DADOS	N = 22		Continua
	N.º	%	
Sexo	22	100,0	
Masculino	16	72,7	
Feminino	06	27,3	
Idade no TMO (anos)			
Média ± desvio padrão	24,2 ± 8,7		
Mínima e máxima	8,2 e 39,0		
Mediana	-		

QUADRO 1 - DISTRIBUIÇÃO DAS VARIÁVEIS CLÍNICO-DEMOGRÁFICAS

DADOS	Conclusão	
	N = 22	
	N.º	%
Idade Atual (anos)		
Média ± desvio padrão	37,8 ± 9,2	
Mínima e máxima	21,3 e 55,1	
Mediana	-	
Tempo entre o início dos sintomas e o TMO (meses) (N=20)		
Média ± desvio padrão	19,4 ± 21,5	
Mínimo e máximo	1,0 e 72,0	
Mediana	12,0	
Intervalo	20	90,9
Até 12	13	65,0
Mais de 12	07	35,0
Condicionamento	21	95,5
CFA	16	76,2
CFA e BU	03	14,3
Outras	02	9,5
Tipo de Transplante (Alogênico)	22	100,0
Número de Transfusões		
Média ± desvio padrão	234,4 ± 137,2	
Mínimo e máximo	26,0 e 524,0	
Mediana	207,0	
DECH Aguda (N=20)		
Não	15	75,0
Sim	05	25,0
Fígado	01	20,0
Intestino	01	20,0
Pele	03	60,0
DECH Crônica (N=20)		
Não	20	100,0
Sim	-	-
ALT anterior ao TMO (N=21)		
Média ± desvio padrão	55,9 ± 115,3	
Mínimo e máximo	5,0 e 520,0	
Mediana	16,0	
AST anterior ao TMO (N=19)		
Média ± desvio padrão	37,0 ± 46,8	
Mínimo e máximo	12,0 e 210,0	
Mediana	20,0	
HBsAg anterior ao TMO (N=17)		
Negativo	17	100,0
Anti-HIV anterior ao TMO (N=16)		
Negativo	16	100,0

Quando os indivíduos anti-VHC positivos foram interrogados quanto à ingestão de álcool, 13 (59,1%) pacientes responderam afirmativamente sendo que três deles em doses consideradas de risco para hepatopatia. Nove pacientes informaram estar usando medicamentos por ocasião da consulta (quadro 2).

QUADRO 2- AVALIAÇÃO DA INGESTÃO DE ÁLCOOL E USO ATUAL DE MEDICAMENTOS

DADOS	N = 22	
	N.º	%
Uso de Álcool		
Sim	13	59,1
> 40 g/dia	03	23,1
Não	09	40,9
Medicação Atual		
Sim	09	40,9
Não	13	59,1

Quatro pacientes (18,2%) relataram emagrecimento, porém em apenas 1 (4,5%) deles esta perda de peso foi superior a 10% do seu peso total nos últimos 2 meses. Ao exame físico, foi possível identificar sinais de hepatopatia em 3 pacientes (quadro 3).

QUADRO 3- AVALIAÇÃO CLÍNICA

DADOS	N = 22	
	N.º	%
Emagrecimento	04	18,2
Icterícia	02	9,1
Eritema Palmar	03	13,6
Aranhas Vasculares	03	13,6
Ascite	01	4,5
Hepatomegalia	03	13,6
Baqueteamento Digital	00	0
Circulação Colateral	00	0
Ginecomastia e Diminuição da	01	4,5
Pilificação		
Esplenomegalia	01	4,5

Os resultados obtidos com os exames complementares realizados durante o estudo encontram-se no quadro 4.

QUADRO 4 - DISTRIBUIÇÃO DAS VARIÁVEIS LABORATORIAIS E ACHADOS ECOGRÁFICOS

DADOS	N = 22	
	N.º	%
Anti-HBc (N=22)		
Negativo	17	77,3
Positivo	05	22,7
HBsAg	05	100,0
Negativo	04	80,0
Positivo	01	20,0
Anti-HBs	04	80,0
Negativo	02	50,0
Positivo	02	50,0
Anti-HBs (N=15)		
Positivo	05	33,3
Anti-HIV (N=21)		
Positivo	01	4,8
ALT		
Média ± desvio padrão	88,2 ± 69,2	
Mínimo e máximo	22,0 e 268,0	
Mediana	61,0	
AST		
Média ± desvio padrão	65,1 ± 45,6	
Mínimo e máximo	23,0 e 197,0	
Mediana	50,0	
Ferro Sérico (N=18)		
Média ± desvio padrão	136,8 ± 82,7	
Mínimo e máximo	32,0 e 355,0	
Mediana	105,0	
Capacidade Total de Ligação do Ferro (N=16)		
Média ± desvio padrão	304,4 ± 58,4	
Mínimo e máximo	211,0 e 444,0	
Mediana	-	
Índice da Saturação do Ferro (N=16)		
Média ± desvio padrão	48,15 ± 26,17	
Mínimo e máximo	7,2 e 97,7	
Mediana	43,24	
Ferritina (N=20)		
Média ± desvio padrão	606,32 ± 649,01	
Mínimo e máximo	10,0 e 2465,9	
Mediana	502,83	
Alfa-Fetoproteína		
Média ± desvio padrão	28,53 ± 78,82	
Mínimo e máximo	1,18 e 350,0	
Mediana	3,93	
Ecografia De Abdome Superior (N=16)		
Alterada	07	43,8

Cinco pacientes que apresentavam anti-VHC positivo, também eram anti-HBc positivo e um deles HBsAg positivo. Cinco pacientes tinham anti-HBs positivo isolado. Um indivíduo apresentou sorologia positiva para HIV.

Dezesseis pacientes fizeram ecografia de abdome superior e em sete havia alterações. Dois apresentavam o parênquima hepático discretamente heterogêneo, três hepatomegalia, um hepatoesplenomegalia e em um paciente foi descrito hipertensão portal, hepatopatia crônica micronodular e ascite. Destes indivíduos, apenas aquele com hipertensão portal não foi submetido à biópsia hepática.

Os níveis de transaminases, ferro sérico, índice de saturação do ferro (ISF), ferritina e alfa-fetoproteína apresentaram desvio padrão muito elevado tendo sido utilizadas as medianas. Dezessete (77,3%) pacientes apresentavam transaminases acima do normal. Os valores medianos encontrados de ALT e AST foram de 61,0 U/L e 50,0 U/L respectivamente, de ferritina e ISF de 502,83 ng/ml e 43,24 % e de alfa-fetoproteína foram de 3,93 ng/ml.

No quadro 5 estão contidos os resultados da avaliação epidemiológica quanto aos fatores de risco para contaminação pelo VHC. Apenas um paciente havia sido usuário de droga e outro esteve em tratamento hemodialítico. Três pacientes relataram ter trabalhado na área de saúde e um deles ainda exercia esta atividade; dois lembravam-se de ter recebido o diagnóstico de hepatite aguda anteriormente; 10 haviam sido submetidos a algum procedimento cirúrgico, quatro receberam injeções com seringa de vidro; três haviam feito acupuntura, 10 usavam navalha no barbeiro; quatro faziam pedicure e/ou manicure; um usava a mesma escova de dente que seus familiares; três haviam sido submetidos a sutura para tratamento de feridas; um tinha tido fratura exposta; 18 freqüentavam o dentista regularmente e cinco haviam feito endoscopia digestiva. Apenas três pacientes tiveram relação sexual com um único parceiro no último ano e dois tiveram mais de cinco parceiros nesse período. Oito homens afirmaram ter tido relação sexual com prostituta e sete adquiriram, em algum momento, doenças sexualmente transmissíveis.

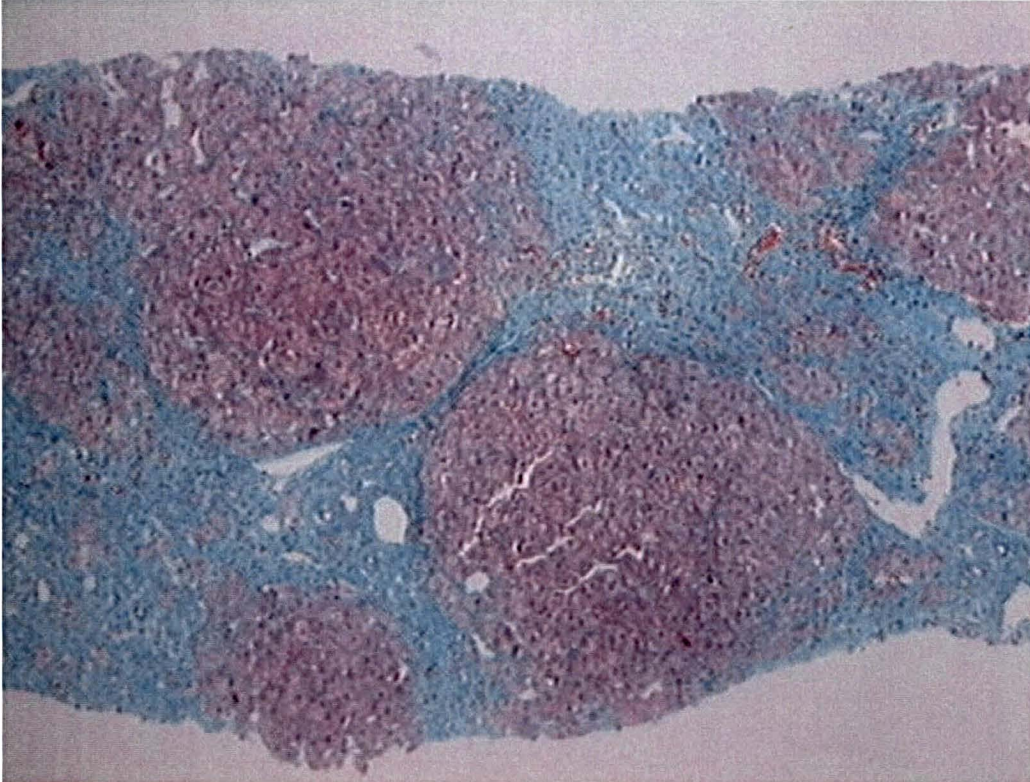
QUADRO 5 - AVALIAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA

DADOS	N = 22	
	N.º	%
Profissão ligada à saúde	03	13,6
Hepatite na família	10	45,5
Hepatite anterior	02	9,1
Cirurgia anterior	10	45,5
Uso de drogas	01	4,5
Seringa de vidro	04	18,2
Tatuagem	00	0,0
Acupuntura	03	13,6
Uso de navalha no barbeiro	10	45,5
Pedicure e manicure	04	18,2
Hemodiálise (N=21)	01	4,8
Escova de dente comunitária	01	4,5
Acidente com sutura	09	40,9
Fratura exposta	01	4,5
Acidente com sangue em mucosa	00	0,0
Acidente com agulha	00	0,0
Ida ao dentista	18	81,8
Endoscopia digestiva	05	22,7
Parceiros sexuais desde o início da atividade sexual		
Único	01	4,6
Até 4	05	22,7
5 - 10	11	50,0
11 - 20	01	4,6
21 - 30	03	13,6
Mais de 30	01	4,5
Parceiros sexuais no último ano		
Único	03	13,6
Até 4	17	77,3
5 - 10	02	9,1
Relação sexual com prostituta	08	36,4
Doença sexualmente transmissível	07	31,8

Dos 22 pacientes estudados, três (13,6%) pacientes apresentavam cirrose hepática. Em um deles o diagnóstico foi confirmado por achados ecográficos e nos demais, por estudo histopatológico.

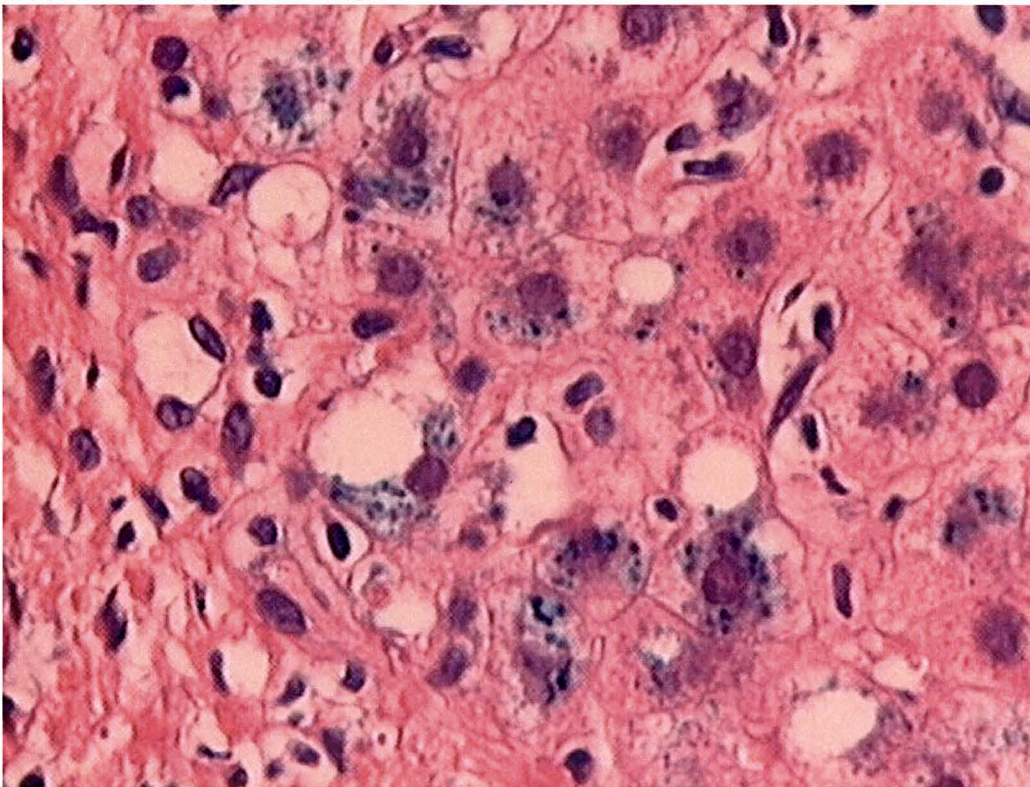
Doze (54,5%) pacientes foram submetidos a biópsia hepática percutânea (quadro 6). Todos eram PCR positivo para o VHC. Um paciente apresentava nível de ALT dentro do limite da normalidade e todos os parâmetros de avaliação histopatológica grau 1. Nos demais, a atividade inflamatória periportal encontrada foi grau 0 em 1, grau 1 ou 2 em 10 casos. A fibrose estava ausente em dois pacientes, era grau 1 em 1 paciente, grau 2 em 4 pacientes, grau 3 em 2 pacientes e grau 4 em 2 (figura 3). Siderose hepática foi diagnosticada em 10 biópsias, inclusive naquele com ALT normal (figura 4).

FIGURA 3 - CIRROSE HEPÁTICA



Fotomicrografia revelando tecido hepático com arquitetura lobular alterada por nódulos delimitados por septos fibrosos completos, porto-portais. (Gomori X 100)

FIGURA 4 - SIDEROSE HEPÁTICA



Fotomicrografia revelando hepatócitos com depósitos intracitoplasmáticos de pigmento granular, grosseiro e de coloração azulada (Azul da Prússia X 400)

QUADRO 6 - AVALIAÇÃO HISTOLÓGICA DE BIÓPSIA HEPÁTICA DOS PACIENTES TRANSPLANTADOS DE MEDULA ÓSSEA E VHC POSITIVOS

DADOS	NÚMERO (n = 12)	PERCENTUAL
Infiltrado Inflamatório Portal		
Grau 1	06	50,0
Grau 2	05	41,7
Grau 3	01	8,3
Atividade Necro-Inflamatória Periportal		
Grau 0	01	8,3
Grau 1	06	50,0
Grau 2	05	41,7
Atividade Necro-Inflamatória Parenquimatosa		
Grau 0	03	25,0
Grau 1	08	66,7
Grau 2	01	8,3
Estádio de Fibrose		
Grau 0	02	16,7
Grau 1	02	16,7
Grau 2	04	33,3
Grau 3	02	16,7
Grau 4	02	16,7
Esteatose		
Grau 0	04	33,3
Grau 1	08	66,7
Siderose		
Grau 0	02	16,7
Grau 1	03	25,0
Grau 2	06	50,0
Grau 3	01	8,3

Nos pacientes anti-VHC positivos que tinham informação quanto à siderose hepática, ingestão de álcool e presença de auto-anticorpos (11 indivíduos), dois apresentavam apenas o VHC como etiologia, sete o VHC e siderose hepática e dois o VHC, ingestão de álcool, siderose hepática e auto-anticorpos positivos (tabela 7).

TABELA 7 - CONJUNTO DE ETIOLOGIAS RELACIONADAS À HEPATOPATIA

ETIOLOGIAS	N.º	PERCENTUAL
Vírus Hepatite C	02	18,2
Vírus Hepatite C + Siderose	07	63,6
Vírus Hepatite C + Siderose + Ingestão de Álcool + Auto-anticorpos positivos	02	18,2
TOTAL	11	100,0

Em 19 pacientes foram realizadas dosagens dos anticorpos antimúsculo liso, antimitocôndria, anti-LKM e antinuclear com o objetivo de identificar outras prováveis etiologias para hepatopatia (quadro 7). Foram considerados como sendo positivos títulos iguais ou superiores a 1/80 sendo que dois pacientes apresentaram anticorpo antimúsculo liso positivo e um, antimitocôndria positivo.

QUADRO 7 - PESQUISA DE AUTO-ANTICORPOS

DADOS	ANTI-VHC + (n = 19)	
	N.º	%
Antimúsculo Liso	02	10,5
Antimitocôndria	01	5,3
Anti-LKM	00	0
Antinuclear	00	0

Em função do número pequeno de dados, não foi possível realizar nenhum tipo de análise estatística dos fatores que contribuíram para a progressão da fibrose nos pacientes submetidos a biópsia hepática (quadros 8 e 9). Contudo, o perfil dos pacientes com fibrose mais avançada (graus 3 e 4) revelou que: 80% dos pacientes eram do sexo masculino, com idade por ocasião do TMO de $30,0 \pm 7,1$ anos, usuários de álcool em dose elevada (75%), apresentavam capacidade total de ligação do ferro (CTLF) e índice de saturação do ferro (ISF) mais altos, infiltrado inflamatório portal e periportal grau 2, siderose grau ≥ 2 (75%) e auto-anticorpos positivos.

QUADRO 8 - AVALIAÇÃO DO GRAU DE FIBROSE

DADOS	GRAU 0 (n = 02)		GRAUS 1 e 2 (n = 06)		GRAUS 3 e 4 (n = 05)		TOTAL (n = 13)	
	N.º	%	N.º	%	N.º	%	N.º	%
Sexo	02	100,0	06	100,0	05	100,0	13	100,0
Masculino	02	100,0	06	100,0	04	80,0	12	92,3
Feminino	-	-	-	-	01	20,0	01	7,7
Intervalo entre o início dos sintomas e o TMO (meses)	02	100,0	06	100,0	03	60,0	11	84,6
Até 12	01	50,0	03	50,0	02	66,7	06	54,5
Mais de 12	01	50,0	03	50,0	01	33,3	05	45,5
DECH Aguda	02	100,0	06	100,0	04	80,0	12	92,3
Não	02	100,0	04	66,7	02	50,0	08	66,7
Sim	-	-	02	33,3	02	50,0	04	33,3
Intestino	-	-	01	50,0	-	-	01	25,0
Pele	-	-	01	50,0	02	100,0	03	75,0
DECH Crônica (Não)	02	100,0	06	100,0	04	80,0	12	92,3
Uso de Álcool	02	100,0	06	100,0	05	100,0	13	100,0
Não	01	50,0	02	33,3	01	20,0	04	30,8
Sim	01	50,0	04	66,7	04	80,0	09	69,2
Dose elevada	-	-	-	-	03	75,0	03	33,3
Dose não elevada	01	100,0	04	100,0	01	25,0	06	66,7
Medicação Atual	02	100,0	06	100,0	05	100,0	13	100,0
Não	01	50,0	05	83,3	03	60,0	09	69,2
Sim	01	50,0	01	16,7	02	40,0	04	30,8
HBsAg (Negativo)	02	100,0	06	100,0	04	80,0	12	92,3
ANTI-HIV (Negativo)	02	100,0	05	83,3	04	80,0	11	84,6
Infiltrado Inflamatório Portal	02	100,0	06	100,0	04	80,0	12	92,3
1	02	100,0	04	66,6	-	-	06	50,0
2	-	-	01	16,7	04	100,0	05	41,7
3	-	-	01	16,7	-	-	01	8,3
Atividade Necro-Inflamatória Periportal	02	100,0	06	100,0	04	80,0	12	92,3
0	01	50,0	-	-	-	-	01	8,3
1	01	50,0	04	66,7	01	25,0	06	50,0
2	-	-	02	33,3	03	75,0	05	41,7
Atividade Necro-Inflamatória Parenquimatosa	02	100,0	06	100,0	04	80,0	12	92,3
0	02	100,0	-	-	01	25,0	03	25,0
1	-	-	06	100,0	02	50,0	08	66,7
2	-	-	-	-	01	25,0	01	8,3
Grau de Esteatose	02	100,0	06	100,0	04	80,0	12	92,3
0	-	-	02	33,3	02	50,0	04	33,3
1	02	100,0	04	66,7	02	50,0	08	66,7
Grau de Siderose	02	100,0	06	100,0	04	80,0	12	92,3
0	01	50,0	01	16,7	-	-	02	16,7
1	-	-	02	33,3	01	25,0	03	25,0
2	01	50,0	03	50,0	02	50,0	06	50,0
3	-	-	-	-	01	25,0	01	8,3
Antimúsculo Liso	02	100,0	05	83,3	05	100,0	12	92,3
Negativo	02	100,0	05	100,0	03	60,0	10	83,3
Positivo	-	-	-	-	02	40,0	02	16,7
Antimitocôndria	02	100,0	05	83,3	05	100,0	12	92,3
Negativo	02	100,0	05	100,0	04	80,0	11	91,7
Positivo	-	-	-	-	01	20,0	01	8,3
Anti-LKM (Negativo)	02	100,0	05	83,3	05	100,0	12	92,3
Antinuclear (Negativo)	02	100,0	05	83,3	05	100,0	12	92,3

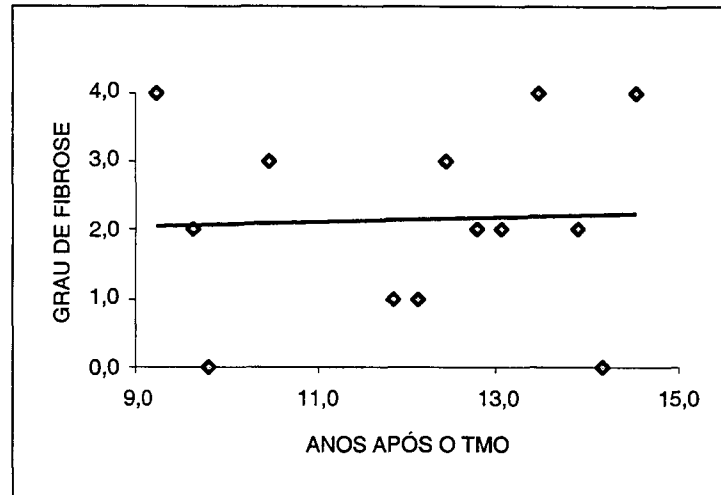
QUADRO 9 - ESTATÍSTICA DESCRITIVA DO GRAU DE FIBROSE NOS GRUPOS DE ESTUDO

DADOS	N.º	MÉDIA	DESVIO PADRÃO	MÍNIMO	MÁXIMO	MEDIANA
Grau 0						
Idade no TMO (anos)	02	22,0	1,8	20,8	23,3	-
Intervalo entre o início dos sintomas e o TMO (meses)	02	11,0	⁽¹⁾ 7,1	6,0	16,0	11,0
Transfusões Totais	02	209,0	43,8	178,0	240,0	-
ALT anterior ao TMO	02	62,5	⁽¹⁾ 79,9	6,0	119,0	62,5
AST anterior ao TMO	02	38,0	⁽¹⁾ 29,7	17,0	59,0	38,0
Ferro Sérico	02	203,0	⁽¹⁾ 83,4	144,0	262,0	203,0
CTLF	02	277,0	⁽¹⁾ 93,3	211,0	343,0	277,0
IS	02	72,31	5,76	68,24	76,38	-
Ferritina	02	1 533,70	432,19	1 228,09	1 839,30	-
Graus 1 e 2						
Idade no TMO (anos)	06	22,6	4,9	16,7	29,0	-
Intervalo entre o início dos sintomas e o TMO (meses)	06	24,0	⁽¹⁾ 27,1	2,0	72,0	16,0
Transfusões Totais	06	289,3	⁽¹⁾ 198,1	38,0	524,0	302,0
ALT anterior ao TMO	06	29,8	⁽¹⁾ 22,4	7,0	58,0	25,0
AST anterior ao TMO	05	21,8	⁽¹⁾ 6,7	13,0	29,0	20,0
Ferro Sérico	05	109,8	⁽¹⁾ 58,4	49,0	187,0	83,0
CTLF	04	299,8	16,5	284,0	321,0	-
IS	04	38,55	⁽¹⁾ 20,50	16,11	58,25	39,92
Ferritina	06	461,04	⁽¹⁾ 283,19	163,00	787,34	425,97
Graus 3 e 4						
Idade no TMO (anos)	05	30,0	7,1	23,3	39,0	-
Intervalo entre o início dos sintomas e o TMO (meses)	03	32,0	⁽¹⁾ 34,6	12,0	72,0	12,0
Transfusões Totais	05	257,4	⁽¹⁾ 162,4	50,0	442,0	204,0
ALT anterior ao TMO	05	119,8	⁽¹⁾ 224,0	8,0	520,0	16,0
AST anterior ao TMO	04	71,0	⁽¹⁾ 92,8	19,0	210,0	27,5
Ferro Sérico	04	200,2	⁽¹⁾ 116,6	80,0	355,0	183,0
CTLF	03	304,7	86,0	218,0	390,0	-
IS	03	79,57	⁽¹⁾ 25,82	50,00	97,70	91,0
Ferritina	04	1 247,84	⁽¹⁾ 821,05	706,00	2 465,95	909,71
TOTAL GERAL						
Idade no TMO (anos)	13	25,4	6,5	16,7	39,0	-
Intervalo entre o início dos sintomas e o TMO (meses)	11	23,8	⁽¹⁾ 25,8	2,0	72,0	12,0
Transfusões Totais	13	264,7	⁽¹⁾ 161,7	38,0	524,0	240,0
ALT anterior ao TMO	13	69,5	⁽¹⁾ 139,0	6,0	520,0	19,0
AST anterior ao TMO	11	42,6	⁽¹⁾ 56,8	13,0	210,0	25,0
Ferro Sérico	11	159,6	⁽¹⁾ 91,7	49,0	355,0	153,0
CTLF	09	296,3	56,3	211,0	390,0	-
IS	09	59,72	⁽¹⁾ 27,20	16,11	97,70	58,25
Ferritina	12	902,09	⁽¹⁾ 677,78	163,00	2 465,95	769,39

(1) Desvio padrão muito elevado, recomenda-se utilizar a mediana.

Nos pacientes deste estudo, a taxa de progressão média de fibrose obtida foi de 0,182 UF/ano \pm 0,125 com valor mínimo de 0UF/ano, máximo de 0,432 UF/ano e mediana de 0,156 UF/ano (gráfico 3). O tempo médio esperado para a progressão da fibrose até cirrose é de 25,6 anos.

GRÁFICO 3 - PROGRESSÃO DA FIBROSE HEPÁTICA EM
RELAÇÃO AO TEMPO DE TMO



Dos 22 pacientes com sorologia positiva para o VHC, três foram a óbito durante o estudo. Em um deles, a etiologia foi peritonite bacteriana espontânea como complicação da cirrose hepática. Este indivíduo, que apresentava PCR positivo, não foi submetido à biópsia hepática em função de seu regular estado geral e teve seu diagnóstico de cirrose estabelecido por meio de ecografia. Apresentava história de uso de álcool em doses elevadas, aumento de ALT (136 U/L) e discreto aumento de alfa-fetoproteína (13,9 ng/ml). O segundo óbito foi causado por insuficiência cardíaca congestiva. Tratava-se de paciente com PCR positivo para o VHC, com história de ingestão de álcool em doses elevadas, com ALT de 128 U/L e alfa-fetoproteína de 350 ng/ml. Sua ecografia mostrou apenas hepatomegalia. A biópsia hepática evidenciou presença de fibrose grau 4. O terceiro paciente foi a óbito por neoplasia de língua e apresentava PCR positivo para VHC, transaminases e ecografia abdominal normal.

5 DISCUSSÃO

Apesar do atual baixo risco de se adquirir VHC através da transfusão de sangue e seus derivados, a infecção pelo VHC continuará sendo um tema importante porque alguns dos indivíduos já infectados poderão ser candidatos ao TMO ou candidatos a doadores.

Este estudo apresenta uma prevalência de sorologia positiva para o VHC de 48,8% em um grupo de 80 pacientes submetidos a transplante de medula óssea no Brasil antes do rastreamento sorológico ser realizado em doadores de sangue. O resultado é superior aos valores relatados em outros trabalhos (LJUNGMAN et al., 1995; KOLHO, RUUTU, P., RUUTU, T., 1993; LOCASCIULLI et al., 1991; STRASSER et al., 1999 a; LOCASCIULLI et al., 1998; LOCASCIULLI et al., 1994). Por exemplo, neste mesmo período pré-rastreamento sorológico na Suécia e Finlândia, a soroprevalência para VHC em candidatos ao TMO foi de 8% e 0%, respectivamente. Após o TMO, esses índices elevaram-se para 17,4% na Suécia e 9,4% na Finlândia (LJUNGMAN et al., 1995; KOLHO, RUUTU, P., RUUTU, T., 1993). Na Itália e EUA, 14% e 17% dos candidatos ao transplante eram VHC positivos e no pós-TMO, 27 e 34%, respectivamente (LOCASCIULLI et al., 1991; STRASSER et al., 1999 a). No Brasil, não há dados de sorologia para o VHC em candidatos ao TMO antes de 1993. Porém, considerando que 1,8% da população norte-americana é VHC positiva hoje (ALTER et al., 1999) e 34% após o TMO antes do rastreamento e no Brasil 1,5 – 2,0% da população é VHC positiva hoje (SILVA et al., 2001; HEINTGES, WANDS, 1997) e 48,8% após o TMO antes do rastreamento sorológico em bancos de sangue, pode-se deduzir que a prevalência encontrada neste estudo foi acima do esperado.

Dos 31 pacientes com EIA positivo ou indeterminado que foram submetidos a PCR para VHC, 80,6% apresentaram viremia demonstrando boa correlação entre EIA e PCR nesta população. Porém, Locasciulli encontrou pouca correlação entre a sorologia por EIA e a viremia em pacientes transplantados de medula óssea. Segundo a autora, há necessidade de realizar PCR para corretamente identificar infecção pelo VHC em

pacientes submetidos a TMO pois um resultado positivo por EIA poderia ser consequência da transferência passiva de anticorpos por transfusão e um resultado EIA pode ser falso-negativo devido à resposta imune prejudicada às custas da imunossupressão destes pacientes (LOCASCIULLI et al., 1995).

Outros trabalhos analisam os resultados dos exames sorológicos em pacientes transplantados de medula óssea e imunocomprometidos (CORNU et al., 1994; TADA et al., 1997; LOK et al., 1993; SILVA et al., 2001; LOCASCIULLI et al., 1999; STRASSER et al., 1999 b; MARUTA et al., 1994; TOMÁS et al., 2000; KOLHO, RUUTU, P., RUUTU, T., 1993). Tomás et al. encontraram em um estudo retrospectivo de 61 pacientes transplantados de medula óssea com hepatopatia, 29 indivíduos com hepatite crônica C sendo que sete deles eram constantemente anti-VHC negativos mas PCR positivos (TOMÁS et al., 2000). O grupo de Seattle, coordenado pelo Dr. McDonald, recomenda que pacientes transplantados de medula óssea com sobrevida longa, particularmente aqueles com alteração das enzimas hepáticas, sejam submetidos a testes para hepatite C incluindo a pesquisa do RNA viral. Justifica sua recomendação afirmando que alguns pacientes que adquiriram a doença quando do transplante podem permanecer anti-VHC negativos apesar da viremia (STRASSER et al., 1999 b).

Em um estudo para avaliar a resposta sorológica para o VHC em pacientes imunocompetentes e imunodeprimidos (hemodialisados, transplantados renais e transplantados de medula óssea), o grupo do TMO esteve associado a maiores índices de falha na produção de anticorpos contra o VHC na fase anterior à reconstituição da imunidade humoral que geralmente ocorre nos três primeiros meses após o transplante. Nesta fase, a detecção do anti-VHC isolado é insuficiente para o diagnóstico (LOK et al., 1993). Em contrapartida, Tada et al. não encontraram nenhum paciente VHC-RNA positivo que fosse EIA de segunda geração negativo. Provavelmente seu trabalho tenha avaliado pacientes do TMO que já haviam saído do estado de imunossupressão (TADA et al., 1997). Outro estudo encontrou a mesma taxa de soroconversão para anti-VHC por unidade de sangue transfundida em pacientes imunocompetentes e transplantados de medula óssea (NOROL et al., 1994). Cornu, ao avaliar o tempo de soroconversão para

anti-VHC em indivíduos politransfundidos e imunodeprimidos, encontrou um intervalo de aparecimento dos anticorpos que variou de quatro meses a três anos após o aumento de ALT (CORNU et al., 1994). Já o grupo europeu coordenado por Locasciulli encontrou um tempo médio para soroconversão para infecção pelo VHC de 60 dias após o TMO (LOCASCIULLI et al., 1999). Outro trabalho da mesma autora realizou PCR apenas nos casos anti-VHC positivos (LOCASCIULLI et al., 1997).

Por considerar o grupo de pacientes analisados como imunocompetentes na fase de execução do presente estudo, realizou-se PCR apenas nos indivíduos com EIA positivo ou indeterminado que tinham seu soro disponível. Acredita-se que o método utilizado para detectar o anti-VHC, ou seja, o EIA de segunda ou terceira geração, seja adequado e suficiente para estudo da prevalência em pacientes transplantados de medula óssea que não estejam em imunossupressão.

Quanto ao vírus da hepatite B, este pode acometer o paciente transplantado de medula óssea mediante a progressão da infecção adquirida antes do TMO, ativação do VHB latente e aquisição do vírus de doadores infectados (STRASSER, MCDONALD, 1999 c). A prevalência de infecção crônica pelo VHB entre transplantados modifica-se dependendo do país estudado. As taxas variam de 3,1% a 21% (LOCASCIULLI et al., 1991; LOCASCIULLI et al., 1999; LOCASCIULLI et al., 1997; LOCASCIULLI et al., 1998; TOMÁS et al., 2000). A coinfeção VHB – VHC ocorre em 23% dos casos (LOCASCIULLI et al., 1991). Estes dados foram obtidos em estudos realizados na Europa onde a prevalência de hepatite B é baixa. Na casuística desta pesquisa, nenhum paciente era HbsAg positivo antes do TMO. Dentre os 22 pacientes transplantados analisados, 1 (4,5%) tornou-se positivo, 2 (9%) apresentaram anti-HBc IgG positivo e anti-HBs positivo e 5 (22,7%) tinham anti-HBs isoladamente positivo no pós-TMO, provavelmente em decorrência de viragem pós-vacinal. Embora o Brasil tenha uma prevalência maior de hepatite B, nos pacientes transplantados, os dados deste trabalho foram semelhantes ou inferiores aos descritos na Europa.

É sabido que a ingestão de álcool é fator agravante para progressão da hepatite C (HEINTGES, WANDS, 1997; DI BISCEGLIE, 2000; SERFATY et al., 1997;

TOMÁS et al., 2000). Nesta casuística, os pacientes que apresentaram cirrose hepática ingeriam álcool em doses consideradas de risco para hepatopatia. Porém, em função do número pequeno de dados, não foi possível afirmar que a ingestão de álcool tenha contribuído como um fator isolado na progressão da fibrose hepática.

Todos os pacientes tiveram pelo menos mais de um fator de risco para hepatite C, além da transfusão de sangue. As mais comuns foram história de hepatite na família, história de cirurgia, uso de navalha não descartável no barbeiro, tratamento odontológico de risco e promiscuidade sexual. Estas são consideradas formas esporádicas de transmissão e apenas um indivíduo tinha história de drogadição, comportamento de risco bem estabelecido para o VHC. Portanto, acredita-se que o grupo estudado tenha realmente adquirido o VHC na época do TMO, o que permite calcular o tempo de infecção.

Quinze por cento dos pacientes VHC positivos apresentaram auto-anticorpos. Este dado foi superior ao relatado na literatura (TOMÁS et al., 2000) e chama a atenção para que se investiguem causas menos freqüentes de doença hepática em pacientes transplantados.

A sobrecarga hepática de ferro pode ser um fator importante para hepatopatia em pacientes submetidos ao transplante de medula óssea. Está relacionada com a combinação de múltiplas transfusões e diseritropoiese. Em pacientes estáveis sem doença ativa, um nível sérico elevado de ferritina pode ser um indicador de aumento do depósito de ferro nos tecidos. Na presença de DECH e hepatite viral, uma biópsia hepática é necessária para corretamente quantificar o depósito de ferro. McKay et al. encontraram em 88% dos pacientes transplantados com sobrevida longa níveis altos de ferritina variando entre 139 - 5288 µg/l com uma mediana elevada de 1312 µg/l (MCKAY et al., 1996). Tomás et al. atribuíram a hepatopatia crônica dos pacientes transplantados à sobrecarga de ferro em 52,4% dos casos, associada ou não a outros fatores como hepatite C (TOMÁS et al., 2000). Os pacientes deste estudo apresentaram níveis de ferritina sérica que variaram entre

10,0 – 2465,9 ng/ml com uma mediana de 502,83 ng/ml. Em 50% deles, os níveis de ferritina estavam elevados. Siderose hepática foi observada em 83% das biópsias.

Entre os 22 pacientes VHC positivos estudados, 17 (77,2%) apresentaram ALT acima da normalidade. Trata-se de um grupo complexo por apresentar mais de uma etiologia para hepatopatia. Nos pacientes anti-VHC positivos que tinham informação quanto à siderose hepática, ingestão de álcool e presença de auto-anticorpos (11 indivíduos), dois apresentavam apenas o VHC como etiologia para a hepatopatia, sete pacientes apresentavam VHC e siderose hepática e dois pacientes apresentavam VHC, ingestão de álcool, siderose hepática e auto-anticorpos.

O presente estudo encontrou uma prevalência de cirrose hepática em 13,6% dos pacientes submetidos a TMO há 10 ou mais anos, e uma taxa de progressão anual da fibrose hepática de 0,156UF/ano (mediana). Outro estudo realizado em pacientes não transplantados, que também utilizou os mesmos parâmetros, obteve uma mediana para fibrose hepática de 0,133 UF/ano, com um tempo estimado de 30 anos de infecção para desenvolvimento de cirrose hepática (POYNARD, , BEDOSSA, OPOLON 1997). Nos três pacientes do presente estudo com cirrose, o tempo médio entre o TMO e o diagnóstico foi de 13 anos, o que parece ser uma progressão rápida. A ingestão de álcool em doses elevadas nestes três pacientes pode efetivamente ter contribuído para acelerar a progressão da fibrose. Porém, ao utilizar-se a taxa de progressão anual de fibrose em todo o grupo visando calcular o tempo médio para o desenvolvimento de cirrose, o período estimado é de 25,64 anos. Portanto, a taxa de progressão encontrada neste estudo é maior do que a relatada por Poynard, Bedossa e Opolon em 17,3%.

Ljungman et al. não encontraram cirrose em nenhum paciente biopsiado no pós-TMO em um seguimento de quatro anos e não identificaram sinais de hepatopatia severa progressiva. Concluiu que o VHC não é um fator de contribuição maior para a morbidade e mortalidade durante os primeiros 5 - 10 anos após o transplante (LJUNGMAN et al., 1995). Outro estudo, realizado por Tomás et al. com um tempo médio de seis anos de acompanhamento após o TMO, não identificou

cirrose em nenhum dos pacientes (TOMÁS et al., 2000). McDonald et al., em um seguimento de 10 anos, observaram que nenhum paciente com sobrevida superior a cinco anos desenvolveu insuficiência hepática ou cirrose atribuída ao VHC. Entre 3 e 10 anos após o TMO, a curva de sobrevida de pacientes com ou sem hepatite C foi paralela, sem aumento na mortalidade nos pacientes VHC positivos. Concluíram ainda que estes dados estão em acordo com a história natural da hepatite C na primeira década (STRASSER et al., 1999 a). Já em pacientes com mais de 10 anos de TMO, o mesmo grupo de Seattle encontrou uma prevalência de 2,0% de cirrose hepática. Assim, a incidência cumulativa de cirrose após o TMO foi estimada em 0,6% em 10 anos e 3,8% em 20 anos. O tempo médio do TMO até o desenvolvimento de cirrose hepática foi de 10,1 anos (STRASSER et al., 1999 b).

A maior parte dos trabalhos publicados avalia os pacientes com até 10 anos após o TMO e não encontrou alteração na morbidade e mortalidade desses indivíduos. O presente estudo incluiu apenas pacientes com pelo menos 10 anos de transplante tendo encontrado três casos de cirrose hepática e um óbito durante o estudo por complicação da hepatopatia. Com a análise dos resultados, pode-se afirmar que, após 10 anos de sobrevida do TMO, a infecção pelo VHC passa a influenciar na morbidade e mortalidade destes pacientes.

Embora não tenha sido possível realizar nenhum tipo de análise estatística dos fatores que contribuiriam para a progressão da fibrose em função do número pequeno de dados, a idade maior quando do TMO, a ingestão de álcool e a siderose hepática foram observadas como fazendo parte do perfil dos pacientes com fibrose mais avançada, em concordância com dados da literatura (TOMÁS et al., 2000; STRASSER et al., 1999 a; STRASSER et al., 1999 b).

Este estudo apresenta uma prevalência elevada de hepatite C em pacientes transplantados de medula óssea que poderão progredir para as formas avançadas da doença e até necessitar de transplante hepático. Portanto, indivíduos que tenham sido submetidos a TMO antes do rastreamento para o VHC devem ser convocados para avaliação com o objetivo de se fazer o diagnóstico de hepatite. Se

não estiverem em fase de imunossupressão e preencherem os critérios atuais de indicação de tratamento para hepatite C, deverão ter a oportunidade de receber medicação para tal.

6 CONCLUSÕES

1. A prevalência do anticorpo para o VHC em pacientes vivos com dez anos ou mais de sobrevida após o TMO no HC-UFPR foi de 48,8%.
2. A taxa anual de progressão da fibrose hepática é de 0,156 UF/ano.
3. Dentre os 22 pacientes transplantados e soropositivos para o VHC analisados, três (13,6%) pacientes apresentaram cirrose hepática.

REFERÊNCIAS

- AKIYAMA, H. et al. Effects of cyclosporin A on hepatitis C virus infection in bone marrow transplant patients. **Bone Marrow Transplantation**, Basingstoke, Inglaterra, GB, v. 20, p. 993-995, 1997.
- ALTER, M. J. Transmission of hepatitis C virus – route, dose, and titer. **New England Journal of Medicine**, Waltham, Mass., v. 330, p. 784-786, 1994. Editorial.
- ALTER, M. J. et al. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994. **New England Journal of Medicine**, Waltham, Mass., v. 341, p. 556-562, 1999.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria n. 1376, de 19 de novembro de 1993. **Diário Oficial**, Brasília, p. 18405-18415, 02 dez. 1993.
- BUKH, J.; MILLER, R.; PURCELL, R. Genetic heterogeneity of hepatitis C vírus: quasispecies and genotypes. **Seminars in Liver Diseases**, New York, v. 15, p. 41-63, 1995.
- CAPELLI, C. et al. Sexual transmission of hepatic C virus to a repeat blood donor. **Transfusion**, Philadelphia, Pa., v. 37, p. 436-440, 1997.
- CARRILHO, F. J.; SILVA, L. C. Epidemiologia. In: SILVA, L. C. (Ed.). **Hepatites Agudas e Crônicas**. São Paulo: Sarvier Editora de Livros Médicos Ltda, 1995. p. 73-95.
- CÉSAR, A. M. P. **Estudo anatomopatológico do fígado de pacientes com anemia aplástica severa submetidos a transplante de medula óssea alogênico**: avaliação de 34 necropsias. Curitiba, 1997. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Paraná.
- CHOO, Q. L. et al. Isolation of a DNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. **Science**, v. 244, p. 359-362, 1989.
- CORNU, C. et al. Anti-HCV seroconversion in multitransfused and immunocompromised patients. **Vox Sanguinis: International Journal Of Blood Transfusion And Immunohaematology**, Basel, Suíça, CH, v. 67, p. 286-290, 1994.
- DAVIS, G. L. Hepatitis C. In: SCHIFF, E. R.; SORREL, M. F.; MADDREY, W. C. (Ed.). **Shiff's diseases of the liver**. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1999. p. 793-836.
- DI BISCEGLIE, A. M. Natural history of hepatitis C: its impact on clinical management. **Hepatology**, Baltimore, v. 31, p. 1014-1018, 2000.
- FERRAZ, M. L. G.; OLIVEIRA, P. M. **Métodos diagnósticos na hepatite C crônica**. Barcelona: Permanyer Publications, 2000.
- FRICKHOFEN, N. et al. Hepatitis C virus infection is a risk factor for liver failure from veno-occlusive disease after bone marrow transplantation. **Blood**, New York, v. 83, p. 1998-2004, 1994.
- FUJII, Y. et al. Hepatitis C virus infection and liver disease after allogeneic bone marrow transplantation. **Bone Marrow Transplantation**, Basingstoke, Inglaterra, GB, v. 13, p. 523-526, 1994.

GAYOTTO, L. C. C. et al. Visão histórica e consenso nacional sobre a classificação das hepatites crônicas. **GED**, São Paulo, v. 19, p. 137-140, 2000.

HEINTGES, T.; WANDS, J. R. Hepatitis C virus: epidemiology and transmission. **Hepatology**, Baltimore, v. 26, p. 521-526, 1997.

HOUGHTON, M. et al. Molecular biology of the hepatitis C viruses: implications for diagnosis, development and control of viral disease. **Hepatology**, Baltimore, v. 14, p. 381-388, 1991.

KENNY-WALSH, E. Clinical outcomes after hepatitis C infection from contaminated anti-D immune globulin. **New England Journal of Medicine**, Waltham, Mass., v. 340, p. 1228-1233, 1999.

KIYOSAWA, K. et al. Interrelationship of blood transfusion, non-A, non-B hepatitis and hepatocellular carcinoma: analysis by detection of antibody to hepatitis C virus. **Hepatology**, Baltimore, v. 12, p. 671-675, 1990.

KOLHO, E.; RUUTU, P.; RUUTU, T. Hepatitis C infection in BMT patients. **Bone Marrow Transplantation**, Basingstoke, Inglaterra, GB, v. 11, p. 119-123, 1993.

KUO, G. et al. An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. **Science**, v. 244, p. 362-364, 1989.

LJUNGMAN, P. et al. Long-term effects of hepatitis C virus infection in allogeneic bone marrow transplant recipients. **Blood**, New York, v. 86, p. 1614-1618, 1995.

LOCASCIULLI, A. et al. Hepatitis C virus genotypes and liver disease in patients undergoing allogeneic bone marrow transplantation. **Bone Marrow Transplantation**, Basingstoke, Inglaterra, GB, v. 19, p. 237-240, 1997.

LOCASCIULLI, A. et al. Morbidity and mortality due to liver disease in children undergoing allogeneic bone marrow transplantation: a 10-year prospective study. **Blood**, New York, v. 90, p. 3799-3805, 1997.

LOCASCIULLI, A. et al. The role of hepatitis C and B virus infection as risk factors for severe liver complications following allogeneic BMT: a prospective study by the infectious disease working party of the european blood and marrow transplantation group. **Transplantation**, Baltimore, Md., v. 68, p. 1486-1491, 1999.

LOCASCIULLI, A. et al. Hepatitis C virus infection and liver failure in patients undergoing allogeneic bone marrow transplantation. **Bone Marrow Transplantation**, Basingstoke, Inglaterra, GB, v. 16, p. 407-411, 1995.

LOCASCIULLI, A. et al. Hepatitis C virus infection in patients undergoing allogeneic bone marrow transplantation. **Transplantation**, Baltimore, Md., v. 52, p. 315-318, 1991.

LOCASCIULLI, A. et al. Impact of liver disease and hepatitis infections on allogeneic bone marrow transplantation in Europe: a survey from the European bone marrow transplantation group infectious diseases working party. **Bone Marrow Transplantation**, Basingstoke, Inglaterra, GB, v. 14, p. 833-837, 1994.

LOCASCIULLI, A. et al. Infections with hepatotropic viruses in children treated with allogeneic bone marrow transplantation. **Bone Marrow Transplantation**, Basingstoke, Inglaterra, GB, v. 21, p. 575-577, 1998. Suplemento.

LOK, A. et al. Antibody response to core, envelope and nonstructural hepatitis C virus antigens: comparison of Immunocompetent and Immunosupressed patients. **Hepatology**, Baltimore, v. 18, p. 497-502, 1993.

MARUTA, A. et al. Liver function tests of recipients with hepatitis virus infection after bone marrow transplantation. **Bone Marrow Transplantation**, Basingstoke, Inglaterra, GB, v. 13, p. 417-422, 1994.

MCKAY, P.J. et al. Iron overload and liver dysfunction after allogeneic or autologous bone marrow transplantation. **Bone Marrow Transplantation**, Basingstoke, Inglaterra, GB, v. 17, p. 63-66, 1996.

MEDINA, M.; SHIFF, E. R. Hepatitis C: diagnostic assays. **Seminars in Liver Disease**, New York, v. 15, p. 33-40, 1995.

MUZZILLO, D. A. et al. Prevalência de sorologias positivas para HBV e HCV em pacientes submetidos a transplante de medula óssea. **GED**, São Paulo, v. 20, p. S74, 2001. Suplemento.

NOROL, F. et al. Hepatitis C virus infection and allogeneic bone marrow transplantation. **Transplantation**, Baltimore, Md., v. 57, p. 393-397, 1994.

PASQUINI, R. **Transplante de medula óssea na anemia aplástica severa: estudo em 108 pacientes**. Curitiba, 1991. Tese (Professor Titular) – Universidade Federal do Paraná, Departamento de Clínica Médica.

PEDROSO, M. L. A. **Avaliação, acompanhamento laboratorial e análise clínico-epidemiológica da presença de anticorpos e RNA do vírus da hepatite C em doadores de sangue anti-VHC ELISA positivos**. Curitiba, 1993. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Paraná.

POYNARD, T. et al. Is an “a la carte” combination interferon Alfa-2b plus ribavirin regimen possible for the first line treatment in patients with chronic hepatitis C? **Hepatology**, Baltimore, v. 31, p. 211-218, 2000.

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

SEEFF, L. B.; HOOFNAGLE, J. H. National Institutes of Health Consensus Development Conference: Management of Hepatitic C: 2002. **Hepatology**, Baltimore, v. 36, p. s3-s20, 2002. Suplemento 1.

SERFATY, L. et al. Risk factors for cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection: results of a case-control study. **Hepatology**, Baltimore, v. 26, p. 776-779, 1997.

SHUHART, M. C.; MCDONALD, G. B. Gastrointestinal and hepatic complications. In: FORMAN, S. J.; BLUME, K. G.; THOMAS, E. D. (Ed.). **Bone marrow transplantation**. Boston: Blackwell Scientific, 1994. p. 454-481.

SHULMAN, H. M. et al. A coded histologic of hepatic graft-versus-host disease after human bone marrow transplantation. **Hepatology**, Baltimore, v. 8, p. 463-470, 1988.

SILVA, A. O. et al. Dimensões epidêmicas da infecção causada pelo vírus da hepatite C. In: SILVA, A. O. (Ed.). **Hepatite viral C**. São Paulo: Pizarro Farmacêutica, 2001. p. 27-35.

SIMMONDS, P. et al. Classification of hepatitis C virus into six major genotypes and a series of subtypes by phylogenetic analysis of the NS-5 region. **Journal of General Virology**, London, v. 74, p. 2391-2399, 1993.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOLOGIA. **Epidemiologia da infecção pelo vírus da hepatite C no Brasil**. Disponível em: <<http://www.sbhepatologia.org.br/>> Acesso em: 03 mar. 2002.

STANTON, A. Glantz. **Primer of biostatistics**: version 4.0. 4. ed. New York: McGraw Hill, 1997.

STRASSER, S. I. et al. Hepatitis C virus infection and bone marrow transplantation: a cohort study with 10-year follow-up. **Hepatology**, Baltimore, v. 29, p. 1893-1899, 1999 a.

STRASSER, S. I.; MCDONALD, G. B. Gastrointestinal and hepatic complications. In: THOMAS, E. D.; BLUME, K. G.; FORMAN, S. J. (Ed.). **Hematopoietic cell transplantation**. Cambridge: Blackwell Scientific Publications, p. 627-658, 1999 a.

STRASSER, S. et al. Cirrhosis of the liver in long-term marrow transplant survivors. **Blood**, New York, v. 93, p. 3259-3266, 1999 b.

STRASSER, S. I.; MCDONALD, G. B. Hepatobiliary complications of hematopoietic cell transplantation. In: SCHIFF, E. R.; SORRELL, M. F.; MADDREY, W. C. (Ed.). **Shiff's diseases of the liver**. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, p. 1617-1641, 1999 b.

STRASSER, S.; MCDONALD, G. Hepatitis viruses and hematopoietic cell transplantation: a guide to patient and donor management. **Blood**, New York, v. 93, p. 1127-1136, 1999 c.

TADA, K. et al. Role of screening for Hepatitis C virus in children with malignant disease and who undergo bone marrow transplantation. **Transfusion**, Philadelphia, Pa., v. 37, p. 641-644, 1997.

TOMÁS, J. F. et al. Long-term liver dysfunction after allogeneic bone marrow transplantation: clinical features and course in 61 patients. **Bone Marrow Transplantation**, Basingstoke, Inglaterra, GB, v. 26, p. 649-655, 2000.

TONG, M. J. et al. Clinical outcomes after transfusion-associated hepatitis C. **New England Journal of Medicine**, Waltham, Mass., v. 332, p. 1463-1466, 1995.

APÊNDICES

**APÊNDICE 1 - QUESTIONÁRIO DE AVALIAÇÃO DE FATORES DE RISCO
PARA A CONTAMINAÇÃO PELO VHC, HISTÓRIA DE INGESTÃO
DE ÁLCOOL E DE USO DE MEDICAMENTOS**

USO DE ÁLCOOL: sim não

quantidade: _____

período: _____

tipo de bebida: _____

MEDICAÇÃO ATUAL: sim não

FICHA EPIDEMIOLÓGICA:

profissão atual: _____

profissão ligada à saúde: sim não

hepatite na família: sim não

tipo: _____ quando: _____ quem: _____

hepatite anterior: sim não

cirurgia anterior: sim não

uso de drogas: sim não

seringa de vidro: sim não

tatuagem: sim não

acupuntura: sim não

uso de navalha no barbeiro: sim não

pedicure e manicure: sim não

hemodiálise: sim não

escova de dente comunitária: sim não

acidente com sutura: sim não

fratura exposta: sim não

acidente com sangue em mucosa: sim não
acidente com agulha: sim não
ida ao dentista: sim não
endoscopia digestiva: sim não

parceiros sexuais desde o início da atividade sexual:

monogâmico < cinco 5-10
 11 e 20 21 e 30 > 30

parceiros sexuais no último ano:

monogâmico < cinco 5-10
 11 e 20 21 e 30 > 30

relação sexual com prostituta: sim não
relação homossexual: sim não
doença sexualmente transmissível: sim não

**APÊNDICE 2 - AVALIAÇÃO LABORATORIAL E
EXAME FÍSICO DOS PACIENTES ANALISADOS**

EXAMES COMPLEMENTARES:

	UNIDADE
volume globular	%
hemoglobina	g/dl
leucócitos	X10 ³ /μL
plaquetas	X10 ³ /μL
alanina aminotransferase (ALT)	U/L
aspartato aminotransferase (AST)	U/L
fosfatase alcalina (FA)	U/L
bilirrubina total	mg/dl
bilirrubina direta	mg/dl
bilirrubina indireta	mg/dl
albumina	g/dl
tempo de protrombina	segundos
antígeno de superfície do vírus B (HBsAg)	
anticorpo anticore do vírus B (anti-HBc)	
antígeno "e" do vírus B (HBeAg)	
anticorpo "e" do vírus B (anti-HBe)	
anticorpo contra o antígeno de superfície do vírus B (anti-HBs)	
Anti-VHC	
RIBA	
PCR	
ferro sérico	μg/dl
capacidade total de ligação do ferro (CTLF)	μg/dl
índice de saturação do ferro (ISF)	%
ferritina	ng/ml
anti-HIV	
α-fetoproteína	ng/ml
gama-glutamil transpeptidase (GGT)	U/L
creatinina	mg/dl
anticorpo anti-músculo liso	
anticorpo anti-LKM	
anticorpo anti-nuclear	
anticorpo anti-mitocôndria	

EXAME FÍSICO:

- emagrecimento
- icterícia
- eritema palmar
- aranhas vasculares
- ascite
- hepatomegalia
- baqueteamento digital
- circulação colateral
- alterações hormonais (diminuição de pilificação e ginecomastia)
- esplenomegalia

**APÊNDICE 3 - DADOS RELATIVOS AO TRANSPLANTE DE
MEDULA ÓSSEA DOS PACIENTES ANALISADOS**

Nome: _____

DN: __/__/__ Sexo: M F

Estado civil quando do TMO: C S

Indicação para TMO: _____

Tempo entre o início dos sintomas e o TMO: _____

Data do TMO: _____

Drogas do condicionamento:

CFA Radioterapia BU Outras _____

Transplante:

alogênico singênico autólogo

Profilaxia para DECH? sim não

Sorologia quando do transplante

Anti-HIV Anti-HBc T

Número de transfusões: _____

CURSO APÓS O TMO:

Houve DECH aguda?

pele intestino fígado

**APÊNDICE 4 - PROFISSÃO ATUAL DOS PACIENTES VHC POSITIVOS
ESTUDADOS**

PROFISSÃO	N = 22	
	N.º	%
Administrador (a)	01	4,6
Agricultor (a) / Lavrador (a)	01	4,6
Bancário (a)	01	4,6
Aposentado (a)	01	4,6
Comércio / Vendedor	05	22,7
Costureira (o)	02	9,1
Do Lar	01	4,6
Ferreiro	01	4,5
Fiscal do Ibama	01	4,5
Médico (a)	01	4,5
Motorista	02	9,1
Pedreiro	01	4,5
Professor (a)	02	9,1
Repórter	01	4,5
Soldado (Militar)	01	4,5
TOTAL	22	100,0