

CO-INFECÇÃO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA E VÍRUS DA HEPATITE C (HIV/HCV): AVALIAÇÃO DA CARGA VIRAL DO VÍRUS DA HEPATITE C¹

HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS AND HEPATITIS C COINFECTION: VIRAL LOAD OF HEPATITIS C ASSESSMENT

Ivanete do Socorro Abraçado AMARAL², Lizomar de Jesus Maués Pereira MOIA³, Erica Furtado AZEVEDO⁴, Gisele de Siqueira ROSA⁴, Manoel do Carmo SOARES⁵ e Elisabete Maria de Figueiredo BRITO⁵.

RESUMO

Objetivo: avaliar a carga viral do vírus da Hepatite C (HCV-RNA) em pacientes co-infectados pelo vírus HIV/ HCV e comparar os achados com a carga viral de pacientes mono-infectados com o HCV. **Método:** realizado estudo transversal, com casuística de 45 pacientes portadores da co-infecção HIV-1/HCV e 100 pacientes mono-infectados com HCV, atendidos no Programa de Hepatopatias do Ambulatório do Fígado do Hospital da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará (FSCMPA), período de abril de 2007 a abril de 2008. **Resultados:** os níveis encontrados da carga viral do HCV-RNA no grupo de co-infectados foram de 850000.000 UI/mL e nos pacientes mono-infectados 480622.000, $p < .005$. **Conclusão:** os níveis de RNA HCV são maiores no grupo de co-infectados.

DESCRITORES: co-infecção, vírus HIV, hepatite C, carga viral

INTRODUÇÃO

Com a introdução da terapia antirretroviral altamente potente, (HAART-*highly active antiretroviral therapy*), em 1996, ocorreram alterações importantes na história natural da infecção pelo *Vírus da imunodeficiência humana-1* (HIV-1), levando a redução da mortalidade e da incidência de infecções oportunistas e prolongando, assim, o tempo de vida dos portadores do vírus, como também, possibilitando a visibilidade de co-infecções com o *Vírus da hepatite C*, configurando-se como um dos mais importantes problemas de saúde pública mundial¹.

O *Vírus da imunodeficiência humana* (HIV) é um retrovírus pertencente à família *Lentiviridae* que apresenta como característica um genoma de RNA contido dentro de um capsídeo e um envelope lipídico, o qual necessita para multiplicar-se de uma enzima denominada transcriptase reversa, responsável pela transcrição do RNA viral para uma cópia DNA, permitindo assim a integração ao genoma do hospedeiro².

Estudos evidenciam que a progressão da doença hepática causada pelo HCV é mais severa e evolui mais rapidamente na população co-infectada HIV/HCV, se comparada à infecção isolada do HCV. Isto se explica devido à elevada viremia e citotoxicidade do HCV, resultando em processo de fibrose acelerado, riscos maiores de cirrose,

aumento de morbidade e mortalidade provocada por doença hepática terminal, desenvolvimento de carcinoma hepatocelular mais precoce e incidência aumentada da toxicidade hepática relacionada ao uso de antirretrovirais³.

Os fatores estudados que contribuem para acelerar a progressão da doença no fígado em portadores de hepatite C incluem co-infecção com HIV^{4,5}, idade, uso de álcool⁶ e sexo masculino^{6,7}. É importante ressaltar que os pacientes co-infectados têm características inerentes como: estado imune deficiente, elevação da carga viral do HCV, distribuição particular dos genótipos, baixa resposta a terapia antiviral⁸.

A mensuração dos níveis de RNA do vírus da hepatite C (HCV-RNA) tornou-se parte fundamental e de grande importância no manejo de pacientes com infecção crônica pelo HCV, uma vez que a presença do HCV-RNA no soro ou plasma é importante para provar infecção ativa pelo HCV; o seu isolamento para definição do genótipo se faz necessário para escolha e prognóstico do tratamento e a medida da carga viral é utilizada para avaliação virológica dos pacientes que irão receber tratamento com antirretrovirais⁹. Recomenda-se sua detecção em pacientes anti-HCV negativos infectados pelo HIV, com testes de função hepática anormais ou com suspeita clínica de doença do fígado¹⁰. Segundo Heller e Seeff¹¹ pode existir uma forte associação

¹ Trabalho realizado no Ambulatório do Fígado da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará.

² Prof^o. Msc. da Universidade do Estado do Pará e médica do Grupo do Fígado da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará.

³ Prof^o. Dr^a. da Universidade do Estado do Pará, Universidade Federal do Pará e médica do Grupo do Fígado da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará.

⁴ Graduandas do Curso de Medicina da Universidade Federal do Pará (UFPA).

⁵ Médico pesquisador do Instituto Evandro Chagas.

⁶ Técnica em pesquisa do Instituto Evandro Chagas

entre o nível da carga viral do HCV e a falência do fígado ao observar que abaixando a carga viral do HCV, parece diminuir o avanço do dano ao fígado na população em estudo, mesmo nos casos em que o vírus não é totalmente eliminado.

A presença do HIV parece acelerar a história natural da infecção pelo HCV em termos de progressão para cirrose hepática, carcinoma hepatocelular e falência do fígado¹². Segundo um estudo de coorte em um grupo de pacientes co-infectados evidenciou-se elevação da progressão da fibrose no fígado, bem como sua evolução para cirrose quando comparado com um grupo de monoinfectados pelo HCV¹³.

Em co-infectados, o declínio na imunidade celular aliada à progressão da infecção pelo HIV pode provocar aumento na persistência viral do HCV¹⁴. Aumento na replicação do HCV, com elevação dos títulos da carga viral cerca de 0,5 a 1 log em média, do que em indivíduos monoinfectados^{15,16} e, conseqüentemente, a lesão aos hepatócitos, mesmo existindo pouca correlação entre a HCV-RNA e grau de lesão hepática¹⁷.

Em alguns estudos foi observado efeito da infecção pelo HIV sobre os níveis do HCV-RNA, independente da contagem de células CD4+^{4,15}, ocorrendo significativo aumento nos níveis do HCV-RNA em grupos com contagem intermediária (500-900 cel/ μ l) e alto (900-1300 cel/ μ l) de linfócitos CD4+, sugerindo que a infecção pelo HIV atinge, diretamente, a replicação do HCV¹⁸.

Houve estudos cujos resultados mostraram que se a carga viral do HIV for indetectável ou controlado, é prognóstico para baixo nível de HCV RNA¹⁷, no entanto, o aumento na replicação do HIV não leva ao aumento na replicação do HCV, sugerindo que quando um limiar é atingido, a replicação do HCV independe da replicação do HIV¹⁸.

OBJETIVO

Analisar a carga viral do vírus da Hepatite C (HCV-RNA) em pacientes co-infectados pelo vírus HCV e HIV atendidos no ambulatório do Grupo do Fígado do hospital da FSCMPA e comparar esse achado com a carga viral de pacientes monoinfectados com o HCV.

MÉTODO

Casuística

Realizado estudo transversal utilizando-se protocolo de pesquisa que continha informações

sobre os pacientes que fizeram parte deste estudo, os quais foram divididos em dois grupos:

Grupo co-infectado (GCI) – 45 pacientes com idade maior ou igual a 15 anos, de ambos os sexos, portadores do HIV, confirmado sorologicamente (ELISA + Imunofluorescência indireta ou Western Blot), com anti-HCV positivo pelo teste ELISA e confirmado pelo RT-PCR, encaminhados de serviços de referência em HIV do Estado do Pará

Grupo controle (GC) - 100 pacientes com idade maior ou igual a 15 anos, de ambos os sexos, com sorologia negativa para o HIV e com anti-HCV positivo pelo teste ELISA e confirmado pelo RT-PCR.

Todos atendidos no ambulatório do hospital da FSCMPA, período de abril de 2007 a abril de 2008.

Pacientes menores de 15 anos, positivos para o HBsAg e não concordância em participar da pesquisa ou em assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, evasão ou impossibilidade no seguimento.

Foram realizados os seguintes exames: dosagem sérica de aminotransferases no laboratório do HFSCMPA por auto-analisador. Carga viral para o HIV e níveis de linfócitos T CD4+, no Laboratório Central do Estado do Pará (LACEN-PA); marcadores sorológicos para hepatites virais (HBsAg, anti-HCV); exames de biologia molecular (genotipagem do HCV e carga viral do HCV), no Laboratório de Sorologia e Biologia Molecular da Seção de Hepatologia do Instituto Evandro Chagas. A biópsia hepática (quando indicada) foi realizada no HFSCMPA por profissionais do programa de hepatopatias crônicas deste hospital.

As informações coletadas foram submetidas à análise estatística. Para avaliação da correlação entre carga viral e grau de fibrose foi usado o teste exato de Fisher, quando apropriado e o Teste de Mann Whitney para avaliação da comparação da carga viral. O nível de significância utilizado foi de $p < 0.05$.

RESULTADOS

No grupo controle (GC) dos 100 pacientes, o sexo masculino foi a maioria com 70% (n=70) dos indivíduos (Figura 1). Nos pacientes co-infectados (GCI), os indivíduos do sexo masculino foram 82,2% (n=37) dos estudados (Figuras 2).

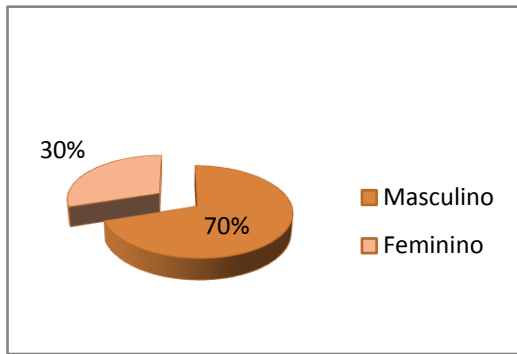


Figura 1. Prevalência do sexo no GC

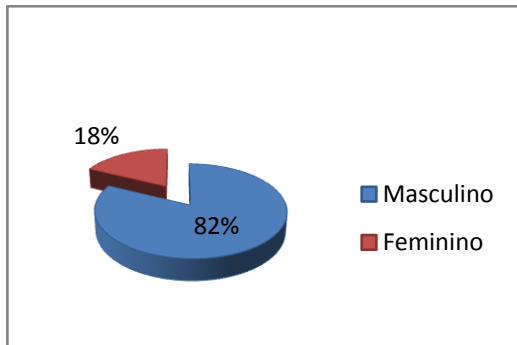


Figura 2. Prevalência do sexo no GCI.

Quanto ao estado civil, 65% (n=65) dos pacientes do grupo controle eram casados, 28% (n=28) eram solteiros, 6% eram divorciados e 1% viúvos, enquanto que 66,7% (n=30) dos pacientes do grupo de co-infectados eram solteiros, 20% (n=09) de casados e 13,3% (n=06) divorciados (Figura 3).

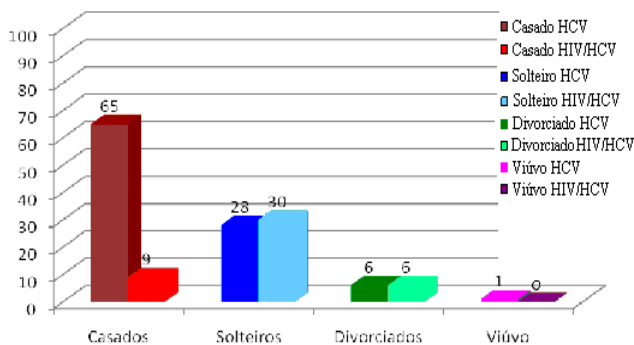


Figura 3. Estado civil no GC e GCI.

Em relação à idade, a média encontrada dos co-infectados foi de 37,5 anos, com desvio de padrão de $\pm 9,9$. No grupo controle a média foi de 49,6 anos com desvio de padrão de $\pm 10,1$.

Com relação à carga viral do HCV (RNAHCV), em ambos os grupos foram encontrados distribuição assimétrica (Figura 4 e Figura 5).

As variáveis do grupo controle encontrados foram: carga viral do HCV com mediana de 480822.000 UI/mL ($ep= 0,05$), com valor mínimo de 237300 UI/mL e máximo de 673744800 UI/mL; um percentual de 13% (13/100) apresentou valor maior ou igual a 850000 UI/mL. Todos os pacientes realizaram genotipagem, com prevalência de genótipos iguais a 1 totalizando 78 (78%) e genótipos diferentes de 1, cerca de 22 (22%) de indivíduos. Com relação aos testes bioquímicos hepáticos, estes pacientes apresentaram níveis médios de ALT igual a 121.490 UI/L, e para AST igual a 89.480 UI/L (Tabela I).

No grupo de co-infectados, a mediana da carga viral foi de 850000.000 com $ep= 0,10$, apresentou valores mínimos de 1700.000 e máximo de 696550.600. Um percentual de 55.55% (25/45) apresentou HCV-RNA maior ou igual a 850000UI/mL.

RNA HCV

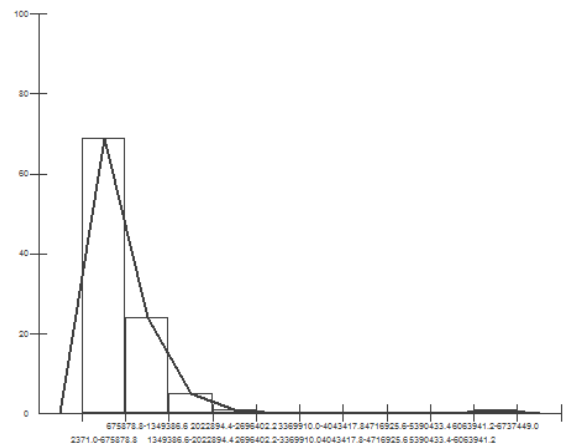


Figura 4. Distribuição assimétrica dos níveis de RNAHCV no grupo de moínfectados.

RNAHCV(HIV/HCV)

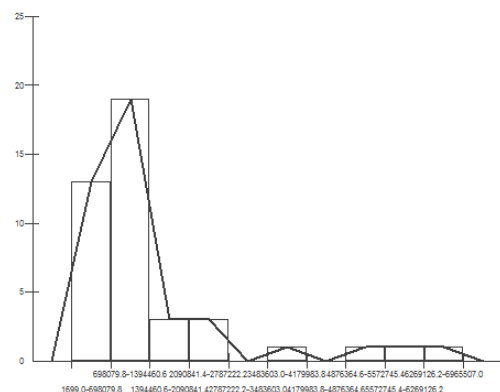


Figura 5. Distribuição assimétrica dos níveis de RNAHCV no grupo de co-infectados.

Quanto à genotipagem do HCV, em 62,2% (28/45) dos pacientes observou-se genótipo igual a 1 e 37,8% (17/45) apresentaram genótipo diferente de 1. Em relação aos testes bioquímicos hepáticos, a média de ALT encontrada foi de 94.60 UI/L e a média de AST foi de 82.65 UI/L (Tabela I).

Para variáveis diretamente relacionadas à infecção pelo HIV, foram encontrados, média de contagem sérica dos linfócitos T CD4+ de 407,9 células/ mm³. Com relação à carga viral para o HIV, dos 40 pacientes 27 (67,5 %) apresentaram HIV-RNA indetectável (abaixo de 50) pelo método utilizado no teste e dos 45 pacientes 93,3% (42/45) estão em uso de TARV (Tabela I).

Não foi encontrada correlação entre o grau de fibrose e os níveis de HCV-RNA $\geq 6 \log_{10}$ UI/ml ($p=0.8$) no grupo controle, e ($p=0.54$) no grupo de co-infectados (Tabela I).

Para a avaliação dos níveis de HCV-RNA do grupo de pacientes co-infectados comparados com o grupo controle (mono infectados), foi utilizado o teste de Mann-Whitney. Encontrada

mediana de 850000 UI/mL para o grupo de co-infectados e mediana de 480622 UI/mL para o grupo controle, ($p < 0.0001$) (Figura 6).

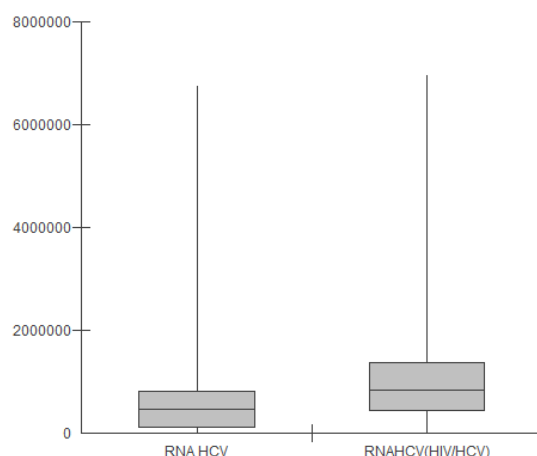


Figura 6- Comparação entre os níveis de carga viral do HCV

Tabela I-Dados epidemiológicos e laboratoriais do grupo de co-infectados HIV/HCV e controle, atendidos no programa de hepatopatias da FSCMPA, período de abril de 2007 a abril de 2008.

Variáveis	HIV/HCV (n=45)	HCV+ (n = 100)	p-valor
Idade (anos) (n=)			
Média	37,5	49,6	0.6
DP	±9,9	±10,1	
Genótipo (n)	45	100	
1	28 (62,2%)	78 (78%)	0.1
≠ 1	17 (37,8%)	22 (22%)	<.001
(Média)			
ALT (UI/L)	94,60 UI/L	121.490 UI/L	0.07
AST (UI/L)	82,65 UI/L	89,480 UI/L	0.9
CD4+ células/mm³ (Média)	407,9	-	
Uso de ARV	42/45 (93,3%)	-	
HIV-RNA indetectável (%)	27/40 (67,5)	-	
RNA HCV UI/mL	850000	480622	<.001
Correlação grau de fibrose e RNA-HCV no grupo controle (Teste exato de Fisher)	-	-	0.8
Correlação grau de fibrose e RNA-			0.54

DISCUSSÃO

Neste estudo foi encontrada carga viral do HCV (HCV-RNA) com maiores níveis nos pacientes co-infectados HIV/HCV, se comparados aos níveis virais dos monoinfectados, corroborando com Fishbein¹⁷, que em seu estudo prospectivo, observou que os pacientes co-infectados apresentaram resultado maior de HCV RNA em relação aos monoinfectados. Para Beld¹⁸, os níveis da carga viral do HCV em pacientes co-infectados, tendem a ser mais elevados, devido à infecção pelo HIV levar ao aumento da replicação do HCV e por esta razão, o HCV pode ser reativado ou clarear, ineficientemente, no estado de imunodeficiência⁴.

Ao correlacionar a fibrose hepática e a carga viral do HCV nos pacientes co-infectados HIV/HCV e monoinfectados, não se encontrou correlação entre estas variáveis. Estes achados foram também encontrados nos estudos de Yeo¹⁹ e Rullier²⁰. Entretanto, em estudo de Martinez-Sierra⁵ e Sterling²¹, há correlação entre o grau de fibrose hepática e carga viral do HCV nos pacientes co-infectados. Portanto, parece não haver consenso quanto a essa observação.

Neste trabalho observou-se que os níveis de ALT encontrados no monoinfectado foram maiores que no co-infectado, apesar deste estar em uso de ARV. Esperava-se encontrar elevação do

ALT nos co-infectados devido à hepatotoxicidade das drogas utilizadas^{22,23}.

No que se refere à carga viral do HIV (HIV-RNA), este foi indetectável em 67,5% (27/40) dos pacientes, com média na contagem de linfócitos T CD4+ de 407,9 células/mm³ refletindo boas condições imunológicas, fator considerado prognóstico para baixo nível de HCV-RNA segundo estudo de Fishbein¹⁷, entretanto, neste estudo foi observado média de HCV-RNA mais elevada, o mesmo ocorrendo com Chung et al²⁴ que observou elevação sustentada dos níveis de HCV-RNA nos pacientes co-infectados, mesmo apresentando supressão do HIV-RNA (HIV-RNA indetectável) e elevação na contagem de linfócitos T CD4+. Ainda não foram encontradas respostas para tal ocorrência, sendo necessários mais estudos com casuísticas melhores.

CONCLUSÃO

Os resultados desta pesquisa demonstram que os níveis de carga viral do HCV (HCV-RNA) são mais elevados em pacientes co-infectados. Entretanto, não foi encontrada correlação entre o grau de fibrose e a carga viral do HCV em ambos os grupos estudados.

SUMMARY

HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS AND HEPATITIS C COINFECTION: VIRAL LOAD OF HEPATITIS C ASSESSMENT

Ivanete do Socorro Abraçado AMARAL², Lizomar de Jesus Maués Pereira MOIA³, Erica Furtado AZEVEDO⁴, Gisele de Siqueira ROSA⁴, Manoel do Carmo SOARES⁵ e Elisabete Maria de Figueredo BRITO⁶

Objective: evaluating the viral load of hepatitis C virus (HCV-RNA) in a population of co-infected with HCV and HIV and to compare the findings with viral load in patients monoinfected with HCV. **Method:** transversal study with series of 45 patients with co-infection HIV-1/HCV and 100 patients monoinfected with HCV, attended at the program of liver disease of the HFSCMPA, from April 2007 to April 2008. **Results:** the levels found of viral load HCV-RNA in the group of co-infected were 850000.000 IU/mL and in patients monoinfected 480622.000, $p < .005$. **Conclusion:** the levels of HCV-RNA are higher in the group of co-infected.

Key-words: co-infection, HIV, hepatitis C, viral load.

REFERÊNCIAS

1. Gonzales, SA, Talal, AH. Hepatitis C Virus in Human Immunodeficiency Virus-infected Individuals: An Emerging Comorbidity with Significant Implications. Seminars in liver disease. 2003, 23.

2. Chinen, J, Shearer, WT. Molecular virology and immunology of HIV infection. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2002, 110:189–198.
3. Vallet-Pichard, A, Pol, S. Natural history and predictors of severity of chronic Hepatitis C virus (HCV) and Human Immunodeficiency Virus (HIV) co-infection. *Journal of Hepatology*. 2006, 44: 28-34.
4. Eyster M, Michael WF, Adrian MDB, James JG. Increasing Hepatitis C Virus RNA Levels in Hemophiliacs: Relationship to human Immunodeficiency Virus Infection and Liver Disease. *The American Society of Hematology*. 1994, 84:1020-1023.
5. Martinez-Sierra, C et al. Progresión of Chronic Hepatitis C to Liver Fibrosis and Cirrhosis in Patients Coinfected with Hepatitis C virus and Human Immunodeficiency Virus. *Clinical Infections Disease*. 2003, 491-498.
6. Poynard, T, Yuen, MF, Ratziu, V, Lai, CL. Viral hepatitis C. *The Lancet*. 2003, 362: 2095-2100.
7. Friedman, SL. Molecular regulation of hepatic fibrosis, an integrated cellular response to tissue injury. *Journal of Biological Chemistry*. 2000, 275: 2247-2250.
8. Forns X, Costa J. HCV virological assessment. *Journal of Hepatology*. 2006, 44: S35-S39.
9. Desombere L, Vlierberghe HV, Couvent S, Clinckspoor F, Leroux-Roels G. Comparison of Qualitative (COBAS AMPLICOR HCV 2.0 VERSUS ERSANT HCV RNA) and Quantitative (COBAS AMPLICOR HCV Monitor 2.0 versus VERSANT HCV RNA 3.0) Assays for Hepatitis C Virus RNA Detection and Quantification. Impact on Diagnosis and Treatment of HCV Infections. 2005, 43: 2590-2597.
10. Thio, CL. Chronic hepatitis B or C in HIV infected persons: pathogenesis and management. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2004, 19: 138-144.
11. Heller, T, Seeff, LB. Viral load as a predictor of progression of chronic hepatitis C? *Hepatology*. 2005, 42:12613.
12. Greub G, Ledergerber B, Battegay M, Grob P, Perrin L, Furrer H et al. Clinical progression, survival, and immune recovery during antiretroviral therapy in patients with HIV-1 and hepatitis C virus coinfection: the Swiss HIV Cohort Study. *The Lancet*. 2000, 356: 1800-1805.
13. Sherman KE. Implications of Peginterferon Use in Special Populations Infected with HCV. *Seminars in liver disease*. 2003, 23 (supl 1): 47-51.
14. Sulkowski, MS, Thomas, DL. Hepatitis C in the HIV-Infected Person. *Annals of Internal Medicine* 2005, 138(3).
15. Cribier B, Rey D, Uhl G, Schmitt C, Libbrecht E, Vetter D, Lang J.M et al. Quantification of hepatitis C virus RNA in peripheral blood mononuclear cells: a comparison between patients chronically infected by HCV and patients coinfecting by HIV. *Elsevier*. 1996, 147: 325-332.
16. Klenerman P, Kim A. HCV-HIV. Coinfection: Simple Messages from a Complex Disease. *Plos Med*. 2007, 4: 1608-1611.
17. Fishbein DA, Yungtai L, Dale N, David LT, Robert SK. Predictors of Hepatitis C Virus RNA Levels in a Prospective Cohort Study of Drug Users. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006, 41: 471-476.
18. Beld M, et al. Evidence that both HIV-Induced Immunodeficiency Enhance HCV Replication among HCV Seroconverters. *Virology*. 1998, 244: 504-512.
19. Yeo A et al. Stability of HCV-RNA level and its correlation with disease severity in asymptomatic chronic hepatitis C virus carriers. *J Viral Hepat*. 2001,8: 256-263.
20. Rullier A et al. Fibrosis is Worse in HIV-HCV Patients with Low-Level Immunodepression Referred for HCV Treatment than in HCV-Matched. *Elsevier*. 2004, 9: 35.
21. Sterling, RK, Sulkowski MS. Hepatitis C Virus in the Setting of HIV or Hepatitis B Virus Coinfection. *Seminars in liver disease*. 2004, 24 (supl 1) 61-68.
22. Dieterich, DT. Hepatitis C Virus and Human Immunodeficiency Virus: Clinical Issues in Coinfection. *The American Journal of Medicine*. 1999, 107: 79-84.
23. Koziel, MJ, Peters, MG. Viral Hepatitis in HIV Infection. *The New England Journal of Medicine*. 2007, 356:1445-54.
24. Chung RT, Evans SR, Yang Y, Theodore D, Valdez H et al. HIV/Hepatitis B and C co-infection: pathogenesis interactions natural history and therapy, Boston, USA, 2002.

Endereço para correspondência

Ivanete do Socorro Abraçado Amaral.
 Rua Oliveira Bello, 395-Umarizal
 CEP:66050-380
 Belém-Pará-Brasil.
 Telefone: (91) 32429022
 E-mail: ivaneteabracado@hotmail.com

Recebido em 16.06.09 – Aprovado em 24.07.09

