

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
ESCOLA DE ENFERMAGEM DE RIBEIRÃO PRETO

CINTIA BEZERRA ALMEIDA COSTA

Polimorfismo do *HLA-G* na coinfeção **HIV/HCV**

RIBEIRÃO PRETO

2014

CINTIA BEZERRA ALMEIDA COSTA

Polimorfismo do *HLA-G* na coinfeção **HIV/HCV**

Tese apresentada à Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, para a obtenção do título de Doutor em Ciências. Programa Enfermagem Fundamental.

Linha de pesquisa: Processo de Cuidar do Adulto com Doenças Agudas e Crônico-Degenerativas

Orientador: Prof^a. Dr^a. Ana Paula Morais Fernandes

RIBEIRÃO PRETO

2014

Autorizo a reprodução e a divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e de pesquisa, desde que citada a fonte.

Costa, Cintia Bezerra Almeida

Polimorfismo do HLA-G na coinfeção HIV/HCV. Ribeirão Preto, 2014.

204 p. : il. ; 30 cm

Tese de Doutorado, apresentada à Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Enfermagem Fundamental.

Orientador: Ana Paula Morais Fernandes

1. HLA-G. 2. Polimorfismo. 3. Região 3' NT. 4. HIV/HCV. 5. Enfermagem.

COSTA, Cíntia Bezerra Almeida

Polimorfismo do *HLA-G* na coinfeção do HIV/HCV

Tese apresentada à Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, da Universidade de São Paulo, para a obtenção do título de Doutor em Ciências, Programa Enfermagem Fundamental.

Aprovado em: / /

Comissão Julgadora

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____

DEDICATÓRIA

*Primeiramente a **Deus**, que, com infinita bondade e misericórdia, deu-me forças e proteção para superar todos os obstáculos encontrados ao longo dessa caminhada. Obrigada, Senhor, por ter colocado inúmeros anjos que cuidaram de mim em todos os momentos.*

*Aos meus pais, **Hélio** e **Sônia**, pela minha existência e por estarem presentes compartilhando força e coragem em cada momento da minha vida.*

*Ao meu amor **Lúcio**, por estar presente em todos os momentos da minha vida. Agradeço pelo amor, pelo carinho, pela dedicação e pelo companheirismo.*

*Ao meu irmão **Hélio Júnior** e a minha irmã **Danielle**, pelo amor, carinho e incentivo constantes.*

Amo vocês!

Este estudo foi financiado pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES junto ao Projeto de Doutorado Interinstitucional entre o Programa de Pós-Graduação em Enfermagem Fundamental da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo – EERP/USP com a Universidade Federal da Paraíba e a Universidade Federal do Piauí.

AGRADECIMENTOS

À **Profa. Dra. Telma Ribeiro Garcia** e à **Dra Eulina Ramalho**, pela amizade e por estarem presentes em um dos momentos mais difíceis da minha vida, estimulando-me a nunca desistir de lutar. Nunca esquecerei o carinho, amor e dedicação de cada uma de vocês.

Aos médicos **Eulina Ramalho, Joana Marisa, Dalva Arnaud, Wagner Leal e Igor Lemos**, por serem meus amigos do peito e por terem sido utilizados como instrumento de Deus para minha cura.

Ao amigo **Gustavo Martelli**, por ter compartilhado comigo os seus conhecimentos, imprescindíveis para realização deste trabalho. Agradeço os inúmeros momentos vivenciados. Você é mais que um grande amigo, é um irmão de coração. Foi maravilhoso poder contar com você!

Agradeço também a meu cunhado **Juliano** e à minha cunhada **Isabelle** pelo incentivo e apoio. Obrigada pelo carinho!

Aos meus familiares, pela amizade, confiança e apoio.

Às minhas amigas de sempre, **Simara Lopes** e **Gabriely Batinga**, que me ensinaram a ver a vida com outros olhos, e encheram de alegria meus dias, oferecendo-me o ombro amigo, em todos os momentos. Agradeço imensamente o carinho, e por só quererem o meu bem. Obrigada pela amizade!

À minha orientadora, **Profa. Dra. Ana Paula Moraes Fernandes**, agradeço a oportunidade e os ensinamentos valiosos que contribuíram para o meu crescimento intelectual e profissional.

Ao Prof. Dr. Eduardo Antônio Donadi, por todos os ensinamentos e por possibilitar a realização deste trabalho em seu laboratório.

Ao Prof. Dr. Celso Teixeira Mendes Junior e ao **Dr. Jonas Bodini** pela realização da análise estatística desse trabalho e pela prontidão. Obrigada!

Ao Prof. Dr. Erick C. Castelli e a **Profa Dra. Ana de Lourdes Martineli** por terem cedido os dados dos polimorfismos pacientes com HCV.

Ao **Prof. Dr. José Fernando** (*in memoriam*), **Profa. Maria de Lourdes Veronezes** e **Dra. Neifi Hassan** por terem cedido os dados dos pacientes com HIV.

Ao **Prof. Nivaldo Neto**, por ter feito a versão para o inglês do Resumo deste trabalho.

Ao **Prof. Edielson Jean da S. Nascimento**, por ter feito as correções ortográficas.

Às técnicas do Laboratório de Biologia Molecular da Clínica Médica **Sandra Rodrigues** e **Flávia Tremeschin de Almeida** por todos os ensinamentos, dedicação, e principalmente pela amizade.

Aos meus amigos do Laboratório de Biologia Molecular da Clínica Médica: **Ibrahim Sadissou, Cláudia Danella, Wagner Campos, Juliana Massaro, Luciana Castelar, Roberta Seron, Juliana Martinez, Daiani Alves, Nathalie Feitosa e Natália Cagnin**, pelo momentos de convívio sempre agradável, pela troca constante de ensinamento e pela amizade, meu **Muito Obrigada!**

Aos amigos do pensionato Vita et Pax, **Victor, Poliane, Virgínia, Márcia, Giovanna, Izabela e Carolina**, pelo carinho e apoio.

Ao **Programa de Pós-Graduação em Enfermagem Fundamental**, da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, da Universidade de São Paulo, por me proporcionar uma formação de excelência.

Às coordenadoras do DINTER/EERP-USP/UFPB/UFPI, **Profas. e Dras. Rosalina Partezani/EERP-USP, Antônia Oliveira/UFPB, Maria Eliete B. Moura/UFPI, Miriam Nóbrega/UFPB**, pela oportunidade e pelas contribuições.

A todas as colegas do Doutorado – **Jacira, Cleide, Eliane, Ana Cristina, Josilene, Edilene, Kênia, e Lourdes/UFPB e Rosilane, Ana Maria, Elaine, Márcia Astrês, Márcia Teles, Sheila e Andréia/UFPI**, muito obrigada pelo carinho e apoio.

Às Professoras Doutoradas da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto: **Maria Lúcia Robbazi, Sueli Marques, Luciana Kusumota, Denise Andrade, Rosana Dantas** e ao **Prof. Vanderley**, pelo conhecimento e pelas contribuições.

Às funcionárias da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto/USP: **Flávia, Edilaine, Kethleen, Edma** (secretárias), **Lourdes** e **Eliane** (bibliotecárias), e da Biblioteca Central/USP, **Ângela**, obrigada pela atenção e dedicação.

*A todas as Professoras do Departamento de Enfermagem em Saúde Pública e Psiquiatria (DESPP) da Universidade Federal da Paraíba, e em especial às professoras que lecionam comigo as disciplinas de Enfermagem na Atenção à Saúde da Mulher I e II: **Cláudia, Socorro, Djair, Waglânia e Edilene** e aos funcionários, **João Bosco** e **Jeremias**, pelo apoio e atenção.*

*A todos da direção, coordenação de enfermagem e professores da Faculdade de Enfermagem Nova Esperança-FACENE, em especial a **Profa. Nereide Andrade Virgínio**, pelo apoio e atenção.*

Aos pacientes que participaram deste estudo.

Ninguém vence sozinho... OBRIGADA A TODOS!

O Sol

*“Ei dor, eu não te escuto mais,
Você não me leva a nada
Ei medo, eu não te escuto mais,
Você não me leva a nada.
E se quiser saber pra onde eu vou,
Pra onde tenha sol, é pra lá que eu vou
E se quiser saber pra onde eu vou,
Pra onde tenha sol, é pra lá que eu vou [...]”*

Antônio Júlio Nastácia.

RESUMO

COSTA, C. B. A. **Polimorfismo do *HLA-G* na coinfeção do HIV/HCV**. 2014. 204 f. Tese (Doutorado) – Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2014.

O objetivo geral da pesquisa foi associar os polimorfismos do gene *HLA-G* (região 3' NT) com a coinfeção HIV/HCV e com os grupos (HIV, HCV e controles saudáveis). Trata-se de um estudo transversal, comparativo, descritivo. Participaram do estudo, 560 indivíduos, sendo 156 controles saudáveis, 102 coinfectados HIV/HCV, 186 infectados pelo HIV e 116 por HCV. Para a identificação dos polimorfismos, o DNA genômico foi extraído do sangue total e a genotipagem feita por PCR e visualizada em gel de poliacrilamida a 7%, no qual o polimorfismo de 14pb foi identificado, e por sequenciamento os outros sete SNPs. Os resultados sociodemográficos apontam que a amostra na sua grande maioria foi composta por indivíduos adultos e do sexo masculino. No que diz respeito à cor da pele, na comparação entre os grupos HCV e HIV/HCV, observou-se um maior número de coinfectados apresentando a cor preta e parda do que nos monoinfectados ($P=0,0001$). Com relação à categoria de exposição para aquisição do HIV, na comparação entre os grupos HIV e HIV/HCV, observou-se diferença significativa na transmissão por via heterossexual, sendo sua frequência maior no grupo HIV ($P=0,0000$). No caso da comparação entre os grupos HCV e HIV/HCV, observou-se também diferença na transmissão heterossexual, sendo sua frequência significativamente maior no grupo HIV/HCV ($P=0,0001$). Quanto aos achados relacionados ao genótipo do HCV, na comparação entre os grupos HCV e HIV/HCV, o genótipo 1a apresentou frequência maior nos coinfectados ($P=0,0001$). No que diz respeito à carga viral do HIV, na comparação entre os grupos HIV e HIV/HCV, o grupo da monoinfecção apresentou maior carga viral do que o grupo da coinfeção ($P=0,0350$). Com relação ao grau de fibrose hepática, na comparação entre os grupos HCV e HIV/HCV, o grupo da coinfeção tem mais fibrose leve do que o grupo da monoinfecção ($P=0,0009$). Quanto aos polimorfismos genéticos da região 3' NT do *HLA-G*, foi encontrado que o genótipo de heterozigose Del/Ins de 14 pb apresentou diferença significativa nos indivíduos coinfectados pelo HIV/HCV ($P=0,0216$) quando comparados com o grupo controle. Em relação ao SNP +3003, a comparação dos grupos HCV e controle saudável mostrou que alelo +3003T apresentou uma frequência significativamente maior no grupo HCV ($P=0,0147$); o genótipo +3003C/T apresentou uma frequência maior no grupo controle ($P=0,0095$); o genótipo +3003T/T estava maior no grupo HCV ($P=0,0095$). A comparação entre os grupos HIV e HCV mostrou que a frequência do alelo +3003C estava maior no grupo HIV ($P=0,0463$); e o genótipo +3003T/T apresentou uma frequência maior no grupo HCV ($P=0,0494$). A frequência do genótipo +3187A/A estava maior no grupo HIV/HCV em comparação ao HIV ($P=0,0193$); e do +3187A/G estava maior no grupo HIV ($P=0,0187$). O genótipo +3196C/G apresentou frequência significativamente maior no grupo HIV do que no controle saudável ($P=0,0213$). A UTR-10, na comparação entre os grupos HIV e controle, mostrou frequência maior no grupo HIV ($P=0,0044$); quando comparados os grupos HIV/HCV e HIV, frequência foi maior no grupo HIV ($P=0,0300$) e na comparação entre os grupos HIV e HCV, sua frequência também foi maior no grupo HIV ($P=0,0140$). A UTR-4, na comparação dos grupos HCV e controle saudável,

revelou uma frequência maior no grupo controle ($P=0,0147$). A UTR-9, na comparação dos grupos HIV/HCV e HIV, mostrou frequência maior no grupo HIV/HCV ($P=0,0460$). Em relação aos dados clínicos, a presença do alelo T na posição +3035 foi significativamente associada à maior carga viral do HCV, acima de 400.000 cópias/mL ($P=0,0244$). Em relação aos tipos de genótipos do HCV, a presença do alelo +3027C foi associada ao subtipo 1a do HCV ($P=0,0109$). Adicionalmente, a presença do genótipo C/C na posição +3027 também foi significativamente associada com o subtipo 1a do HCV ($P=0,0015$). Ainda, o alelo A do SNP +3187 foi significativamente associado com os outros genótipos do HCV, excluindo o 1a ($P=0,0369$). Embora não esteja totalmente esclarecida a função do gene *HLA-G*, estudos têm sido desenvolvidos para melhor elucidar sua função nos contextos fisiológicos, como gestação, e patológicos, como tumores, transplantes, doenças inflamatórias e infecciosas. Tais estudos procuram ampliar o conhecimento sobre o sistema imunológico e contribuem para o desenvolvimento de novas estratégias diagnósticas e terapêuticas. Os resultados do presente estudo contribuem para a ampliação do conhecimento sobre os polimorfismos da região 3' NT do gene *HLA-G*, na coinfeção HIV/HCV. Como também, na melhoria da assistência de enfermagem que deve buscar reduzir a morbimortalidade pela referida patologia. Porém, ainda há um longo percurso a ser percorrido na compreensão dos fatores imunogenéticos envolvidos na coinfeção pelo HIV/HCV.

Palavras-chave: HLA-G. Polimorfismo. Região 3' NT. HIV/HCV. Enfermagem.

ABSTRACT

COSTA, C. B. A. **Polymorphism of the *HLA-G* in the co-infection of the HIV/HCV.** 2014. 204 f. Thesis (Doctorate) – School of Nursing of Ribeirão Preto of the University of São Paulo, Ribeirão Preto, 2014.

The general objective of the research was to associate the polymorphism of the gene *HLA-G* (region 3' NT) with the co-infection HIV/HCV and with the groups (HIV, HCV and healthy control). It is a cross-sectional, comparative, descriptive study. 560 individuals participated of the study, being 156 healthy control individuals, 102 co-infected HIV/HCV, 186 infected by HIV and 116 by HCV. For identifying the polymorphisms, the genomic DNA was extracted from the total blood and the genotyping was made by PCR and visualized in gel of polyacrylamide at 7%, in which the polymorphism of 14pb was identified, and by sequencing the other seven SNPs. The social demographic results point that the most of the sample was composed by male adult individuals. Regarding the color of the skin, in the comparison between the groups HCV and HIV/HCV, a bigger number of co-infected with black skin and brown-skinned was observed than in the mono infected ($P=0,0001$). Regarding to the category of exposition for acquisition of the HIV, in the comparison between the groups HIV and HIV/HCV, a significant difference was observed in the transmission through heterosexual exposition, being its frequency bigger in the group HIV ($P=0,0000$). In the case of the comparison between the groups HCV and HIV/HCV, the difference in the heterosexual transmission was also observed, being its frequency significantly higher in the group HIV/HCV ($P=0,0001$). About the finding related to the genotype of the HCV, in the comparison between the groups HCV and HIV/HCV, the genotype 1a presented higher frequency in the co-infected ($P=0,0001$). Regarding to the viral load of the HIV, in the comparison between the groups HIV and HIV/HCV, the group of the mono infection presented bigger viral load that the group of the co-infection ($P=0,0350$). Regarding to the level of hepatic fibrosis, in the comparison between the groups HCV and HIV/HCV, the group of co-infection has a lighter fibrosis that the group of the mono infection ($P=0,0009$). Regarding to the genetic polymorphisms of the region 3' NT of the *HLA-G*, it was found that the genotype of heterozygosis Del/Ins of 14 pb, presented significant difference in the individuals co-infected by the HIV/HCV ($P=0,0216$) when compared with the control group. About the SNP +3003, the comparison of the groups HCV and healthy control, it was showed that the allele +3003T presented a significant higher frequency in the group HCV ($P=0,0147$); the genotype +3003C/T presented a higher frequency in the control group ($P=0,0095$); the genotype +3003T/T was bigger in the group HCV ($P=0,0095$). The comparison between the groups HIV and HCV showed that the frequency of the allele +3003C was bigger in the group HIV ($P=0,0463$); and the genotype +3003T/T presented a bigger frequency in the group ($P=0,0494$). The frequency of the genotype +3187A/A was bigger in the group HIV/HCV in comparison to the HIV ($P=0,0193$); and of the +3187A/G was bigger in the group HIV ($P=0,0187$). The genotype +3196C/G presented frequency significantly bigger in the group HIV than in the healthy control ($P=0,0213$). The UTR-10, in comparison between the groups HIV and control, showed bigger frequency in the group HIV ($P=0,0044$); when compared the groups HIV/HCV and HIV, frequency was bigger in the group HIV ($P=0,0300$) and in the

comparison between the groups HIV and HCV, its frequency was also bigger in the group ($P=0,0140$). The UTR-4, in the comparison of the groups HCV and healthy control, revealed a bigger frequency in the control group ($P=0,0147$). The UTR-9, in comparison of the groups HIV/HCV and HIV, showed bigger frequency in the group HIV/HCV ($P=0,0460$). Regarding to the clinical data, the presence of the allele T in the position +3035, was significantly associated to bigger viral load of the HCV, above 400.000 copies /mL ($P=0,0244$). About the types of genotypes of the HCV, the presence of the allele +3027C was associated with the subtype 1a of the HCV ($P=0,0109$). Additionally, the presence of the genotype C/C in the position +3027 was also significantly associated with the subtype 1a of the HCV ($P=0,0015$). Still, the allele A of the SNP +3187 was significantly associated with the other genotypes of the HCV, excluding the 1a ($P=0,0369$). Although the function of the gene *HLA-G*, is not totally clarified, studies have been developed for better elucidate its function in the physiological contexts, like gestation, and pathological, such as tumours, transplants, infectious and inflammatory diseases. These studies aim to extend the knowledge about the immunological system and contribute for the development of new diagnostic and therapeutic strategies. The results of this study contribute for enhancement of the knowledge about the polymorphisms of the region 3' NT of the gene *HLA-G*, in the co-infection HIV/HCV. As well as, in the improvement of the assistance of nursing that must seek reducing the morbid mortality by the pathology referred. However, there is still a long path to be followed in the comprehension of the immunogenic factors involved in the co-infection by the HIV/HCV

Key-words: HLA-G. Polymorphism. Region 3' NT. HIV/HCV. Nursing.

RESUMEN

COSTA, C.B.A Polimorfismo de la HLA-G en la infección del HIV/HCV. 2014. 204 f. Tesis (Doctorado) - Escuela de enfermería de Ribeirão Preto de la universidad de São Paulo, Ribeirão Preto, 2014.

El objetivo general de la pesquisa fue asociar los polimorfismos del gene HLA-G (región 3' NT) con la infección HIV/HCV y con los grupos (HIV, HCV, y controles saludables). Se trata de un estudio transversal, comparativo, descriptivo. Participaron del estudio, 560 individuos, 156 controles saludables, 102 coinfectados HIV/HCV, 186 infectados por el HIV y 116 por HCV. Para la identificación de los polimorfismos, el ADN genómico fue extraído de la sangre total el genotipado hecho por el PCR y visualizado en gel de poliacrilamida a 7%, en lo que el polimorfismo de 14pb fue identificado, y por secuenciamiento los otros 7 SNPs. Los resultados sociodemográficos apuntan que la muestra en su gran mayoría fue compuesta por individuos adultos y de sexo masculino. Lo que dice respecto al color de la piel, en la comparación entre los grupos HCV y HIV/HCV, se observó un número mayor de coinfectados presentando el color negro y pardo de lo que en los mono infectados ($P=0,001$). Con relación a la categoría de exposición para adquisición del HIV, en la comparación entre los grupos HIV y HIV/HCV se observó diferencias significativas en la transmisión por vía hetero sexual, siendo su frecuencia mayor en el grupo HIV ($P=0,0000$). En el caso de la comparación entre los grupos HCV y HIV/HCV, se observó también, diferencia entre la transmisión hetero sexual, siendo su frecuencia significativamente mayor en el grupo HIV/HCV ($P=0,0001$). En cuanto a los encuentros relacionados al genotipo del HCV, en la comparación entre los grupos HCV y HIV/HCV, el genotipo 1a presentó frecuencia mayor en los coinfectados ($P=0,0001$). En lo que dice al respecto la carga viral del HIV, en la comparación entre los grupos HIV y HIV/HCV, el grupo de la mono infección presentó mayor carga viral de la que el grupo de la coinfección ($P=0,0350$). Con la relación al grado de fibrosis hepática, en la comparación entre los grupos HCV y HIV/HCV, el grupo de la infección tiene más fibras leves de lo que el grupo de la mono infección ($P=0,0009$). En cuanto a los polimorfismos genéticos de la región 3' NT del HLA-G fue encontrado en el genotipo del heterocigoto Del/Ins de 14pb, presentó diferencia significativa en los individuos coinfectados por el HIV/HCV ($P=0,0216$) cuando fueron comparados con el grupo control. En relación al SNP +3003, presentó una frecuencia significativamente mayor en el grupo HCV ($P=0,0147$); el genotipo +3003 C/T presentó una frecuencia mayor en el grupo control ($P=0,0095$); el genotipo +3003 T/T estaba mayor en el grupo HCV ($P=0,0095$). La comparación entre los grupos HIV y HCV mostró que la frecuencia del alelo +3003 C estaba mayor en el grupo HIV ($P=0,0463$); y el genotipo +3003 T/T presentó una frecuencia mayor en el grupo HCV ($P=0,0494$). La frecuencia del genotipo +3187A/G estaba mayor en el grupo HIV/HCV en comparación al HIV ($P=0,0193$); y el alelo +3187 A/G estaba mayor en el grupo HIV ($P=0,0187$). El genotipo +3196 C/G presentó frecuencia significativamente mayor en el HIV de lo que en el control saludable ($P=0,0213$). La UTR-10, en comparación entre los grupos HIV y control, mostró frecuencia mayor en el grupo HIV ($P=0,0044$); cuando comparados los grupos HIV/HCV y HIV ($P=0,0300$) y en la comparación en los grupos HIV y HCV, su frecuencia fue mayor en el grupo HIV ($P=0,0140$). La UTR-4, en comparación de los grupos HCV y control

saludable, reveló una frecuencia mayor en el grupo control ($P=0,0147$). La UTR-9, en la comparación de los grupos HIV/HCV y HIV, mostró frecuencia mayor en el grupo HIV/HCV ($P=0,0460$). En relación a los datos clínicos, la presencia del alelo T en la posición +3035, fue significativamente asociada a la mayor carga viral del HCV, encima de 400.000 copias/mL ($P=0,0244$). En relación a los tipos de genotipos del HCV, la presencia del alelo +3027C fue asociada con el subtipo 1a del HCV ($P=0,0109$). Adicionalmente la presencia del genotipo C/C en la posición +3027 también fue significativamente asociada con el subtipo 1a del HCV ($P=0,0015$). Todavía, el alelo A del SNP +3187 fue significativamente asociado con los otros genotipos del HCV, excluyendo el 1a ($P=0,0369$). Más allá de que no esté completamente esclarecida la función del gene HLA-G, estudios han sido desenvueltos para entender mejor su función en los contextos fisiológicos, como gestación, hepatológicos, tumores, transplantes, enfermedades inflamatorias e infecciosas. Tales estudios buscan ampliar el conocimiento sobre el sistema inmunológico y contribuyen para el desarrollo de nuevas estrategias diagnósticas y terapéuticas. Los resultados del presente estudio contribuyen para la ampliación del conocimiento sobre los polimorfismos de la región 3' NT del gene HLA-G, en la infección HIV/HCV. Como también, en la mejoría de la asistencia de enfermería que debe buscar reducir la morbimortalidad por la referida patología. Por ende, aún hay un largo percurso a ser recorrido en la comprensión de los factores inmunogenéticos involucrados en la infección por el HIV/HCV.

Palabras clave: HLA-G. Polimorfismo. Región 3' NT. HIV/HCV. Enfermería.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Estrutura do HIV	26
Figura 2 -	Mapa genômico do HIV	27
Figura 3 -	Ciclo de replicação do HIV	28
Figura 4 -	Distribuição do número de pessoas infectadas pelo HIV no mundo	29
Figura 5 -	Representação esquemática do vírus da hepatite C	39
Figura 6 -	Representação esquemática da organização do genoma e das proteínas do vírus da hepatite C	40
Figura 7 -	Representação esquemática do ciclo replicativo do HCV	42
Figura 8 -	Prevalência estimada da infecção pelo HCV de acordo com a região geográfica.....	44
Figura 9 -	História Natural da Infecção pelo vírus da hepatite C	50
Figura 10 -	Fisiopatogenia da fibrose hepática na coinfeção HIV-HCV	58
Figura 11 -	Representação esquemática do cromossomo 6 humano, com as regiões do complexo de Histocompatibilidade (MHC) e o sistema gênico HLA.....	60
Figura 12 -	Representações esquemáticas da estrutura do HLA-G	61
Figura 13 -	Estrutura do gene <i>HLA-G</i> , com representação das moléculas ligadas à membrana e solúveis	62
Figura 14 -	Atividades imunorregulatórias mediadas pelo HLA-G	63
Figura 15 -	Mecanismo do vírus HIV-1 para escapar do sistema imunológico ...	68
Figura 16 -	Gel de poliacrilamida 7% corado pela prata, ilustrando a detecção do polimorfismo de 14-pb do gene <i>HLA-G</i>	83
Figura 17 -	Alinhamento dos cromatogramas obtidos a partir de sequenciamento direto do produto de amplificação	86

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Fármacos atualmente utilizados na terapia antirretroviral (TARV) combinada com seu mecanismo de ação e principais efeitos adversos	36
Tabela 2 -	Classificação histopatológica do grau de atividade necroinflamatória e estágio de fibrose hepática – Metavir.....	51
Tabela 3 -	Classificação dos genótipos do HCV.....	78
Tabela 4 -	Categorias pela contagem de CD4 ⁺	79
Tabela 5 -	Categorias de Carga Viral do HIV	79
Tabela 6 -	Categorias de Carga Viral do HCV.....	80
Tabela 7 -	Classificação quanto ao grau de fibrose hepática (escore Metavir)	80
Tabela 8 -	Iniciadores para detecção dos polimorfismos da região 3' NT do gene <i>HLA-G</i>	82
Tabela 9 -	Protocolo de amplificação da tipificação da região 3' NT do <i>HLA-G</i>	82
Tabela 10 -	Protocolo de sequenciamento da região 3' NT do <i>HLA-G</i>	85
Tabela 11 -	Medidas descritivas para a idade dos pacientes distribuídos em três grupos e o grupo controle saudável. Coleta realizada no HCFMRP-USP no período de abril a julho de 2013	89
Tabela 12 -	Amostra dos grupos de pacientes e grupo controle saudável estratificados por sexo. Coleta realizada no HCFMRP-USP no período de abril a julho de 2013	90
Tabela 13 -	Amostra dos grupos de pacientes e grupo controle saudável estratificados por cor da pele. Coleta realizada no HCFMRP-USP no período de abril a julho de 2013.....	90
Tabela 14 -	Comparação das frequências alélicas, genotípicas e haplotípicas entre os grupos HIV/HCV e grupo controle para os diferentes sítios polimórficos da região 3'NT do gene <i>HLA-G</i>	97
Tabela 15 -	Comparação entre as frequências alélicas, genotípicas e haplotípicas entre indivíduos com HIV e o grupo controle para os diferentes sítios polimórficos da região 3'NT do gene <i>HLA-G</i> . Ribeirão Preto – SP. 2013	99

Tabela 16 -	Comparação entre as frequências alélicas, genotípicas e haplotípicas entre indivíduos com HCV e o grupo controle para os diferentes sítios polimórficos da região 3'NT do gene <i>HLA-G</i> . Ribeirão Preto – SP. 2013	101
Tabela 17 -	Comparação entre as frequências alélicas, genotípicas e haplotípicas entre indivíduos com HIV/HCV e o grupo HIV para os diferentes sítios polimórficos da região 3'NT do gene <i>HLA-G</i> . Ribeirão Preto – SP. 2013	103
Tabela 18 -	Comparação entre as frequências alélicas, genotípicas e haplotípicas entre indivíduos com HIV/HCV e o HCV para os diferentes sítios polimórficos da região 3'NT do gene <i>HLA-G</i> . Ribeirão Preto – SP. 2013	105
Tabela 19 -	Comparação entre as frequências alélicas, genotípicas e haplotípicas entre indivíduos com HIV e o grupo HCV para os diferentes sítios polimórficos da região 3'NT do gene <i>HLA-G</i> . Ribeirão Preto – SP. 2013	107
Tabela 20 -	Comparação das frequências alélicas e genotípicas do grupo HIV/HCV e HIV com relação ao número de células CD4 ⁺ para os diferentes sítios polimórficos da região 3'NT do gene <i>HLA-G</i> . Ribeirão Preto – SP. 2013	110
Tabela 21 -	Comparação das frequências alélicas, genotípicas e haplotípicas do grupo HIV/HCV e HIV de acordo com a carga viral do HIV para os diferentes sítios polimórficos da região 3'NT do gene <i>HLA-G</i> . Ribeirão Preto – SP. 2013	111
Tabela 22 -	Comparação das frequências alélicas, genotípicas e haplotípicas do grupo HIV/HCV e HCV de acordo com a carga viral do HCV para os diferentes sítios polimórficos da região 3'NT do gene <i>HLA-G</i> . Ribeirão Preto – SP. 2013	113
Tabela 23 -	Comparação das frequências alélicas, genotípicas e haplotípicas do grupo HIV/HCV e HCV de acordo com o genótipo do HCV para os diferentes sítios polimórficos da região 3'NT do gene <i>HLA-G</i> . Ribeirão Preto – SP. 2013	114
Tabela 24 -	Comparação das frequências alélicas, genotípicas e haplotípicas do grupo HIV/HCV e HCV de acordo com o grau de fibrose para os diferentes sítios polimórficos da região 3'NT do gene <i>HLA-G</i> . Ribeirão Preto – SP. 2013	116

LISTA GRÁFICOS

Gráfico 1 -	Distribuição percentual dos casos de aids por região de residência. Brasil, 1980 a 2011	30
Gráfico 2 -	Contagem de linfócitos TCD4 ⁺ e carga viral durante a infecção pelo HIV	33
Gráfico 3 -	Distribuição percentual dos casos confirmados de hepatite C segundo região de residência. Brasil, 1999-2010.....	45
Gráfico 4 -	Distribuição dos pacientes com HIV, HCV e coinfetados HIV/HCV, de acordo com a categoria de exposição. Coleta realizada no HCFMRP-USP no período de abril a julho de 2013	91
Gráfico 5 -	Distribuição dos pacientes coinfetados HIV/HCV e HCV de acordo com os genótipos (1, 2, 3 e subtipos). Coleta realizada no HCFMRP-USP no período de abril a julho de 2013	92
Gráfico 6 -	Distribuição dos pacientes com HCV e HIV/HCV de acordo com o grau de Fibrose. Coleta realizada no HCFMRP-USP no período de abril a julho de 2013	93
Gráfico 7 -	Distribuição dos pacientes com HIV e HIV/HCV de acordo com o número de células CD4 ⁺ . Coleta realizada no HCFMRP-USP no período de abril a julho de 2013	94
Gráfico 8 -	Distribuição dos pacientes com HIV e HIV/HCV de acordo com a carga viral HIV. Coleta realizada no HCFMRP-USP no período de abril a julho de 2013	95
Gráfico 9 -	Distribuição dos pacientes com HCV e HIV/HCV de acordo com a carga viral HCV. Coleta realizada no HCFMRP-USP no período de abril a julho de 2013	96

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 -	Caracterização dos indivíduos infectados pelo HIV/HCV segundo polimorfismos do HLA-G, dados sociodemográficos, e dados clínicos sobre a infecção pelo vírus. Ribeirão Preto-SP. 2014.....	179
Quadro 2 -	Caracterização dos indivíduos infectados pelo HIV segundo polimorfismos do HLA-G, dados sociodemográficos, e dados clínicos sobre a infecção pelo vírus. Ribeirão Preto-SP. 2014	183
Quadro 3 -	Caracterização dos indivíduos infectados pelo HCV segundo polimorfismos do HLA-G, dados sociodemográficos, e dados clínicos sobre a infecção pelo vírus. Ribeirão Preto-SP. 2014	190
Quadro 4 -	Caracterização dos indivíduos controles segundo polimorfismos do HLA-G e dados sociodemográficos. Ribeirão Preto-SP. 2014	196

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	24
1.1 Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	24
1.1.1 Breve histórico da origem do HIV	24
1.1.2 Biologia do vírus e ciclo de replicação viral	26
1.1.3 A Epidemia de aids no mundo e no Brasil como problema de saúde pública ..	29
1.1.4 Vias de transmissão	31
1.1.5 Imunopatogenicidade e características clínicas	32
1.1.6 Tratamento	35
1.2 Vírus da Hepatite C (HCV)	37
1.2.1 Breve histórico da origem do HCV	37
1.2.2 Biologia do vírus e ciclo de replicação viral	39
1.2.3 A Epidemia de HCV no mundo e no Brasil como problema de saúde pública .	43
1.2.4 Vias de transmissão	46
1.2.5 Imunopatogenicidade e características clínicas	47
1.2.6 Tratamento	52
1.3 A coinfeção HIV/HCV	55
1.4 Antígeno Leucocitário Humano – G	59
1.5 Polimorfismo e <i>HLA-G</i>	64
1.6 <i>HLA-G</i> e infecções virais	67
1.7 Aplicabilidade da pesquisa clínica para enfermagem	69
2 JUSTIFICATIVA	72
3 OBJETIVOS	74
4 MATERIAL E MÉTODOS	76
4.1 Delineamento do estudo e aspectos éticos	76
4.2 Seleção dos participantes	76
4.3 Variáveis do estudo	77
4.4 Coleta das amostras biológicas	80
4.5 Técnica de Extração do DNA	81
4.6 Quantificação do DNA nas amostras	81

4.7	Tipificação da região 3' NT do gene <i>HLA-G</i>	82
4.8	Coloração e secagem do gel.....	84
4.9	Purificação de produto da PCR por ExoSAP.....	84
4.10	Sequenciamento	85
4.11	Leitura do sequenciamento	86
4.12	Análise Estatística	87
5	RESULTADOS.....	89
5.1	Características sociodemográficas dos participantes do estudo.....	89
5.2	Características clínicas dos participantes do estudo.....	91
5.3	Comparação entre as frequências alélicas, genótípicas e haplotípicas entre indivíduos com HIV, HCV, HIV/HCV e o grupo controle.....	96
5.4	Comparação entre os aspectos clínicos e as frequências alélicas e genótípicas.....	109
6	DISCUSSÃO	119
6.1	Aspectos sociodemográficos e clínicos.....	119
6.2	Alelos, genótipos e haplótipos da região 3' NT do gene <i>HLA-G</i>	124
6.3	Aspectos clínicos associados as frequências alélicas e genótípicas dos indivíduos com HIV/HCV, HIV, HCV	131
7	CONCLUSÕES	136
	REFERÊNCIAS.....	141
	APÊNDICES	178
	APÊNDICE A – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS.....	178
	APÊNDICE B - CARACTERIZAÇÃO DOS SUJEITOS DA PESQUISA	179
	ANEXOS	203
	ANEXO A – PARECER DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA.....	203
	ANEXO B – PARECER DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA.....	204

Introdução

1 INTRODUÇÃO

1.1 Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)

1.1.1 Breve histórico da origem do HIV

O primeiro caso conhecido de infecção ocasionada pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) do tipo 1 foi detectado em uma amostra de sangue coletada em 1959 de um homem de Kinshasa, República Democrática do Congo. Os cientistas relatam que a contaminação se deu a partir de uma subespécie de chimpanzé nativo da África Equatorial, e os investigadores acreditam que o HIV-1 foi introduzido na população humana quando os caçadores foram expostos ao sangue infectado. Ao longo de vários anos, o vírus foi difundido lentamente por toda a África e, mais tarde, disseminou-se para os Estados Unidos e em outras partes do mundo (CDC, 2006).

Em 5 de junho de 1981, após investigação minuciosa, a síndrome da imunodeficiência adquirida (aids) foi divulgada no Relatório Semanal de Morbidade e Mortalidade (MMWR), publicado pelo Centro para Controle e Prevenção de Doenças (CDC) dos Estados Unidos, que registrou a infecção pelo *Pneumocystis carinii* em cinco homens que fazem sexo com homens na cidade de Los Angeles, Estado da Califórnia (DE COCK; JAFFE; CURRAN, 2011). No início, o CDC não tinha um nome oficial para a doença, muitas vezes referindo-se a ela como as doenças que foram a ela associados, como por exemplo linfadenopatia, sarcoma de Kaposi e as infecções oportunistas (BARRÉ-SINOUSSE et al., 1983; BRASIL, 2006; GALVÃO, 2000).

No início da epidemia, vários nomes foram utilizados por pesquisadores para denominar a doença, incluindo o termo "GRID" (*gay-related immune deficiency*) e "câncer gay", referindo-se ao sintoma clássico de sarcoma de Kaposi. Porém, em 1982, O CDC informou que um grupo de imigrantes do Haiti apresentaram infecções oportunistas que caracterizavam a doença. Então, a doença passou a denominar-se "a doença dos 4Hs", referindo-se aos haitianos, homens que fazem sexo com homens, hemofílicos e usuários de heroína (ROBERTS; COHEN, 2006). No entanto, depois de determinar que a aids não era uma doença exclusiva dos homens que

fazem sexo com homens, o termo "GRID" foi substituído pelo termo "AIDS" em uma reunião no CDC em julho de 1982. E em setembro, o CDC começou a usar o nome de aids que adequadamente denominou a doença (CDC, 1982; KHER, 1982).

O HIV-1 foi isolado em 1983 em pacientes com aids pelos pesquisadores Luc Montaigner, na França, e Robert Gallo, nos EUA. Em 1986 foi identificado um segundo agente etiológico, também retrovírus, com características semelhantes ao HIV-1, porém menos agressivo, denominado HIV-2 (BARRE-SINOUSI, 1996; BRASIL, 1999). O termo HIV foi recomendado por um comitê internacional, reunido nesse mesmo ano, reconhecendo-o como capaz de infectar seres humanos (CDC, 1986).

Vale ressaltar que o HIV tem origem no vírus da imunodeficiência símia (SIV), dividido em dois tipos, o HIV-1 e HIV-2. O HIV-1 supostamente surgiu na região de Uganda e teve origem no vírus que causa aids em chimpanzés, o vírus da imunodeficiência símia, denominado SIVcpz, já o HIV-2 surgiu na região da África Ocidental e originou-se do SIV que infecta outro tipo de macaco, o mangabeu fuligento (*Sooty mangabey*) a partir do vírus SIVsm (DE COCK; JAFFE; CURRAN, 2011; DIAZ, 2012).

No Brasil, a partir de 1982, os primeiros casos de aids começaram a ser oficialmente reconhecidos na região Sudeste, nos estados de São Paulo e Rio de Janeiro, que apresentavam as mais altas taxas de incidência da infecção pelo HIV-1 (BELLO; GUIMARAES; MORGADO, 2006; BRASIL, 2004). Em 1983, dez casos surgiram: quatro casos notificados à Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo e seis outros noticiados pela imprensa, mas não oficialmente comunicados. Em 1985, 89% dos casos de aids notificados no Brasil haviam sido detectados na região sudeste, tendo como categorias de exposição preponderantes os homens que faziam sexo com outros homens – homossexuais e bissexuais masculinos –, os hemofílicos e as demais pessoas que receberam sangue e hemoderivados (BASTOS et al., 1995).

O sistema formal de vigilância epidemiológica em relação à aids em âmbito nacional iniciou suas atividades em agosto de 1985. Até janeiro de 1986, ou seja, apenas cinco meses depois, já eram registrados 1.012 casos em vinte estados. Esses dados apresentavam a realidade do rápido crescimento da epidemia no Brasil (BRASIL, 2006).

No estado de São Paulo, especificamente na cidade de Ribeirão Preto, o primeiro caso diagnosticado de aids na região data de 1984, tendo sido registrado oficialmente pelo Ministério da Saúde em agosto 1986. Os primeiros casos notificados foram entre hemofílicos e em indivíduos com prática homo ou bissexual.

No decorrer da década de 1980, a categoria de exposição sanguínea, por meio do uso de drogas injetáveis, foi de 44,5%. A coleta sistematizada dos dados referentes à aids na região passou a ser registrada oficialmente pelos serviços públicos de saúde a partir de 1987 (PONTES, 1992).

1.1.2 Biologia do vírus e ciclo de replicação viral

O vírus da imunodeficiência humana tem morfologia distinta dos demais retrovírus, apresentando o core viral na forma de cone (Figura 1). Os retrovírus pertencentes à família *Retroviridae* e ao gênero *Lentivirus*, do latim *lentus* (lentos), recebem essa denominação porque possuem um longo período de incubação no hospedeiro, podendo persistir e replicar-se por muitos anos antes de causar sinais clínicos evidentes da doença (BRASIL, 2010a; ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2012). Os *lentivirus* produzem efeitos citopáticos, provocam deficiências imunológicas, desordens hepáticas e nervosas (JANEWAY et al., 2000; MURPHY; TRAVERS; WALPORT, 2010).

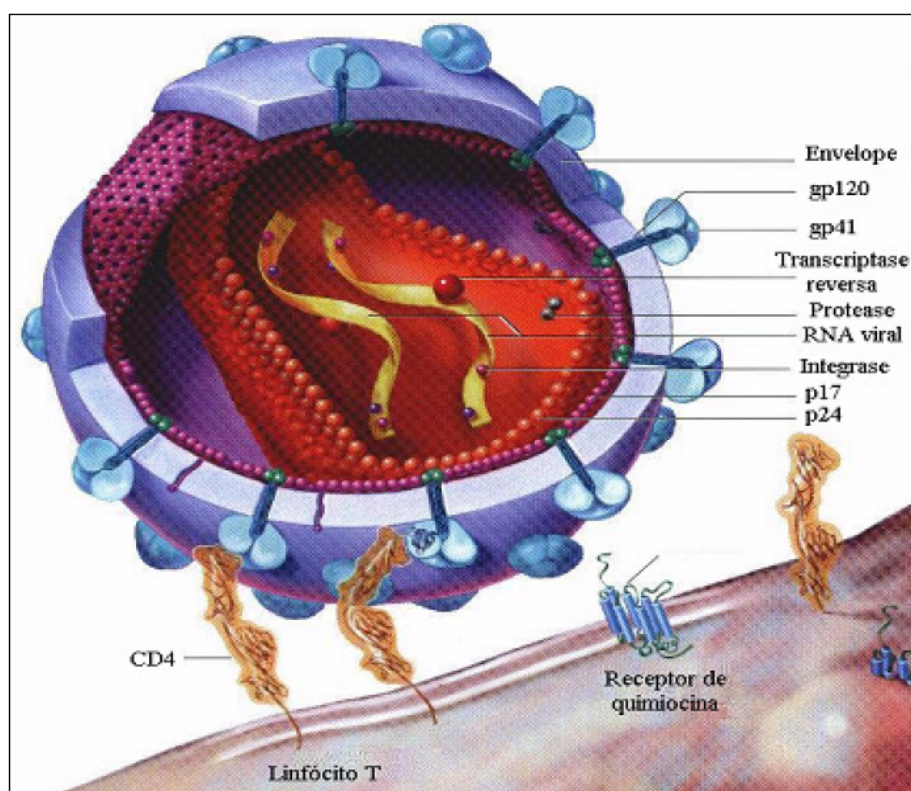


Figura 1 - Estrutura do HIV.

Fonte: ABBAS; LICHTMAN; POBER, 1997 (adaptado).

Como mencionado anteriormente, estudos sorológicos e genômicos demonstram que foram identificados dois tipos de HIV: HIV-1 e HIV-2. O HIV-1 é dividido em dois grupos M (Major) e O (Outlier), sendo que um novo grupo já foi descrito e recebeu a denominação de N (New). O grupo M ainda se subdivide em subgrupos A, B, C, D, F, G, H e J, o que mostra uma grande diversidade genética viral (CARR et al., 1998). O HIV-1 é o principal responsável pela maioria dos casos da doença no mundo; o HIV-2 é endêmico na África Ocidental (RAMBAUT et al., 2004).

O HIV-1 possui em seu interior duas cópias de um genoma de RNA de fita simples. Apresenta um diâmetro de aproximadamente 100 nm, um genoma de cerca de 9,8 Kilobases (Kb), possui nove genes e um envelope, oriundo da célula hospedeira. Os genes dividem-se em dois grupos: os que codificam as proteínas estruturais conhecidas (gag, pol e env) e os que codificam as proteínas não estruturais (tat, rev, nef, vif, vpr, e vpr) conforme a Figura 2. (VERONESI; FOCACCIA, 2009).

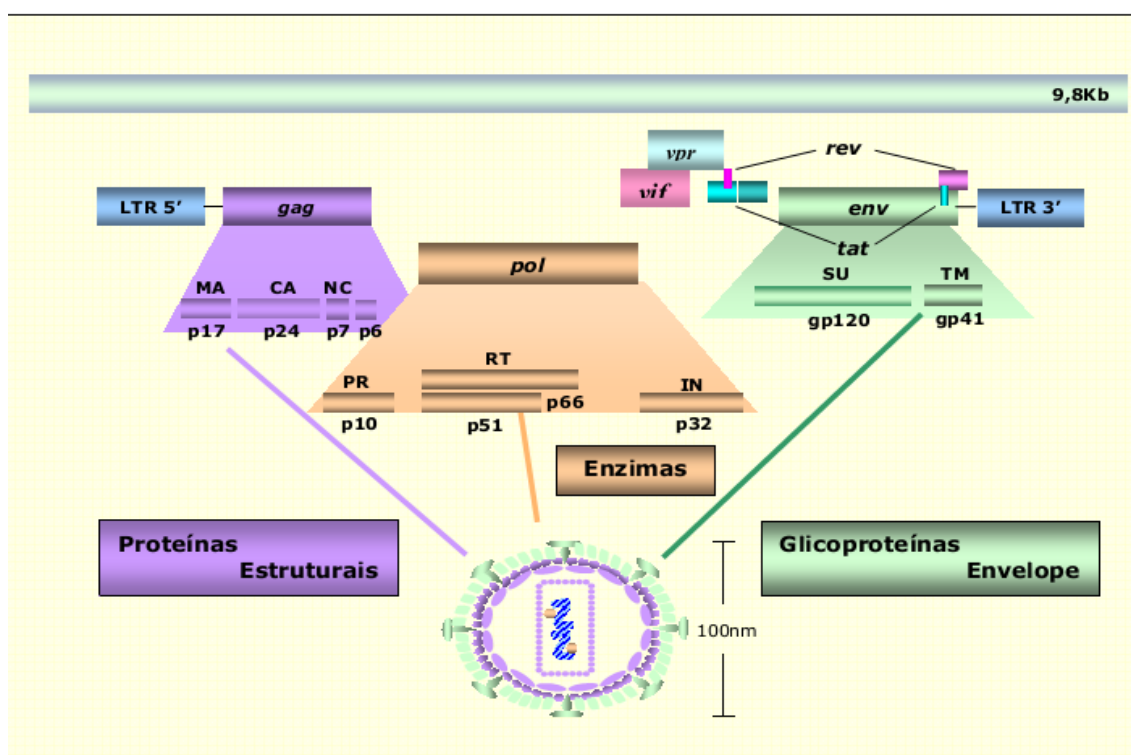


Figura 2 - Mapa genômico do HIV.

Fonte: <http://www.stanford.edu/group/virus/retro/2005gongishmail/HIV.html> (adaptado).

As glicoproteínas virais são derivadas de um precursor gp160, que é clivado por proteases celulares, produzindo as glicoproteínas gp120 de superfície (SU) e gp41, a glicoproteína transmembrana (TM). No interior do envelope encontra-se um segundo envoltório, a matriz, que é constituída pela proteína p17. O capsídeo é

formado pela proteína p24, e no interior dele encontram-se as duas cópias do genoma de RNA de fita simples, com polaridade positiva, associadas às proteínas p7 e p6, formando o nucleocapsídeo. As enzimas virais transcriptase reversa (RT), integrase (IN) e protease (PR) também são encontradas dentro da partícula viral (VERONESI-FOCACCIA, 2009; SCHWARTZ; NAIR, 1999).

Os retrovírus utilizam a enzima transcriptase reversa para a transcrição do RNA em DNA. Após a síntese do DNA, o genoma viral se integra ao genoma da célula hospedeira e recebe o nome de provírus (Figura 3). O provírus então é integrado, podendo permanecer latente ou também pode fazer com que as células sintetizem mRNA viral. Uma parte deste pode ser traduzida pelos ribossomos das próprias células para a produção de proteínas virais. Nesse momento, a enzima PR desempenha um papel central, processando os precursores proteicos gag e gag-pol das proteínas do capsídeo, da RT e da PR (MACÊDO, 2010).

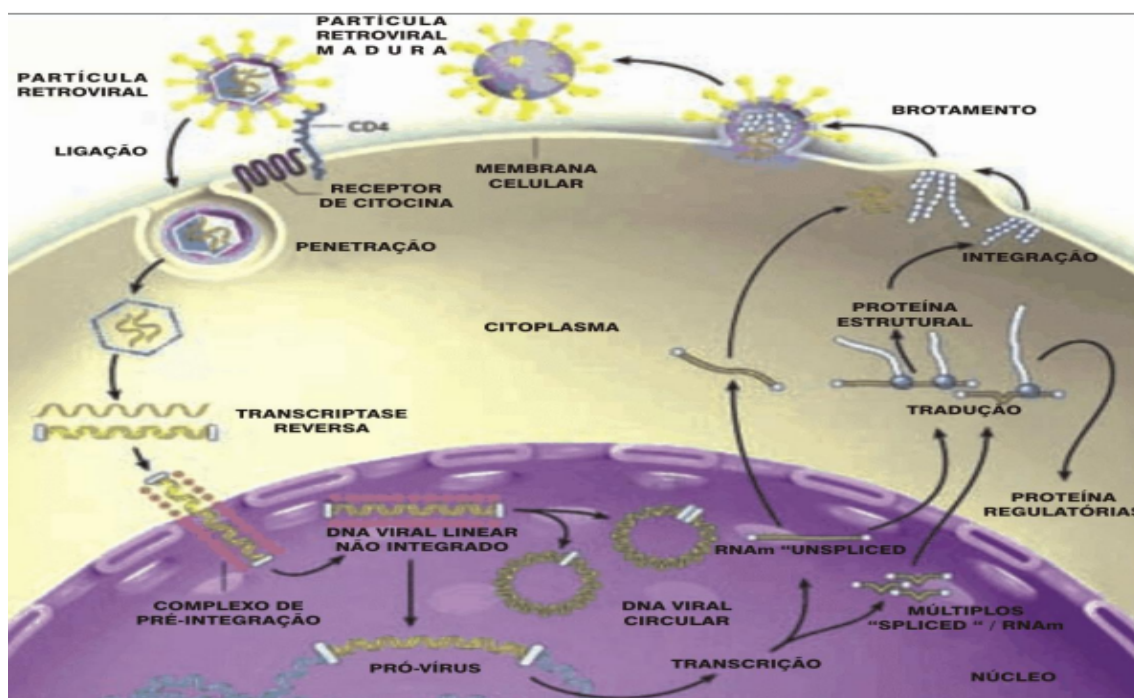


Figura 3 - Ciclo de replicação do HIV.
Fonte: FURTADO, 1999 (adaptado).

Finalmente, ocorre a montagem das proteínas virais e do RNA do vírus para a formação de novas partículas, que se liberam da célula por brotamento (VERONESI; FOCACCIA, 2009), levando consigo parte do envoltório proveniente da membrana da célula hospedeira (TURNER; SUMMERS, 1999).

1.1.3 A Epidemia de aids no mundo e no Brasil como problema de saúde pública

A aids, após 30 anos do início da epidemia, passou por várias mudanças epidemiológicas, principalmente no que se refere aos avanços terapêuticos. Porém, a doença segue trazendo inúmeros desafios para a saúde pública mundial na busca de recursos eficazes para seu enfrentamento.

De acordo com *Joint United Nations Programme on HIV/AIDS* (UNAIDS/WHO, 2012), cerca de 34,0 milhões [31.4-35.9 milhões] de pessoas viviam com o HIV no final de 2011, contra 33,5 milhões em 2010, entre homens, mulheres e crianças. Estima-se que 0,8% dos adultos com idade entre 15-49 anos no mundo vivem com HIV, embora a epidemia continue a variar consideravelmente entre países e regiões.

Somente no ano de 2011, 2,5 (2,2 – 2,8) milhões de pessoas foram infectadas pelo HIV e 1,7 milhões morreram em decorrência da aids (Figura 4), a maioria devido ao acesso inadequado a serviços de tratamento e atenção (UNAIDS/WHO, 2010a).



Figura 4 - Distribuição do número de pessoas infectadas pelo HIV no mundo
Fonte: UNAIDS/WHO, 2012. (adaptado).

A África e a Ásia são os continentes que concentram as maiores taxas de prevalência e incidência da infecção pelo HIV. A América Latina ocupa a terceira posição nesse *ranking* dos continentes (BRASIL, 2010b).

A África Subsaariana continua sendo a mais severamente afetada, com cerca de 1 em cada 20 adultos (4,9%) vivendo com HIV, e responsável por 69% das pessoas que vivem com HIV em todo o mundo. Ainda que a prevalência da infecção por HIV nas regiões seja 25 vezes maior na África Subsaariana que na Ásia, vale ressaltar que quase 5 milhões de pessoas estão vivendo com HIV no Sul, Sudeste e Leste da Ásia. Outras regiões afetadas são Caribe, Europa Oriental e Ásia Central, onde 1,0% dos adultos estavam vivendo com HIV em 2011 (UNAIDS, 2010b).

A prevalência da infecção entre toda população brasileira é de 0,3%. Estima-se que em nosso país a prevalência da infecção em profissionais do sexo seja de 4,9%; em homens que fazem sexo com homens seja de 10,5%; e de pessoas que usam drogas injetáveis seja de 5,9% (UNAIDS/WHO, 2012).

Entre os anos de 1980 até junho de 2012 foram notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan), declarados no Sistema de Mortalidade (SIM), e registrados no Sistema de Controle de Exames Laboratoriais da Rede Nacional de Contagem de Linfócitos CD4⁺/CD8⁺ e Carga Viral (SISCEL)/Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (SISCLM), 656.701 casos cumulativos de aids, sendo 343.095 (56,4%) na Região Sudeste; 123.069 (20,2%) na Região Sul; 78.686 (12,9%) na Região Nordeste; 35.116 (5,8%) na Região Centro-Oeste; 28.248 (4,7%) na Região Norte (Gráfico 1) e 253.706 óbitos nesse mesmo período (BRASIL, 2012a).

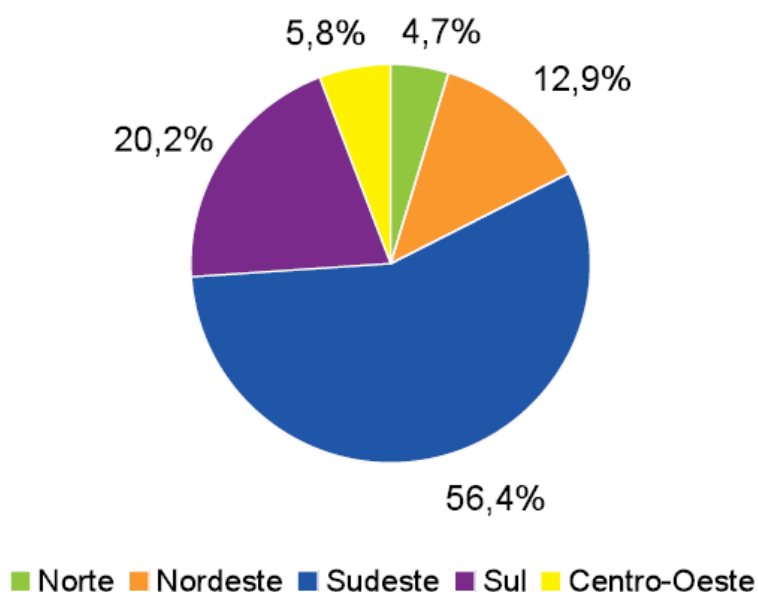


Gráfico 1 - Distribuição percentual dos casos de aids por região de residência. Brasil, 1980 a 2011.
Fonte: BRASIL, 2012a.

No ano de 2011 foram notificados 23.840 casos de infecção por HIV no Sinan; desses, 5.460 no estado de São Paulo (BRASIL, 2012a). Na cidade de Ribeirão Preto, localizada no interior desse estado, de 1985 até 2011 foram registrados 1057 casos de pessoas infectadas pelo HIV e 5637 casos de pessoas com aids (RIBEIRÃO PRETO, 2012).

De acordo com o grupo de vigilância epidemiológica do estado de São Paulo, o município de Ribeirão Preto ocupou o sexto lugar do estado, com 7.648 casos notificados de aids no Sinan, de 1980 a junho de 2011, fazendo com que a questão da aids se apresente como um dos mais relevantes problemas de saúde pública da cidade (SÃO PAULO, 2011).

1.1.4 Vias de transmissão

O HIV pode ser transmitido pelo sangue, esperma, secreção vaginal e leite materno. As principais vias de transmissão do HIV são: sexual, por relações homo e heterossexuais sem o uso do preservativo; sanguínea, através da inoculação de sangue contaminado, como no uso de drogas injetáveis, transfusões ou em acidentes perfurocortantes; e perinatal, abrangendo a transmissão da mãe para o filho durante a gestação, parto ou por aleitamento materno (CDC, 2013a; VERMUND; BROWN, 2012).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS) a principal forma de exposição é através do contato sexual com uma pessoa contaminada. A maioria de todas as infecções por HIV no mundo advém das relações heterossexuais, sem o uso de preservativo; no entanto, o modo de contaminação varia significativamente entre os países. Nos Estados Unidos, em 2011, a maior parte das transmissões ocorreu em homens que fazem sexo com homens (HSH), sendo 47% de todos os novos casos (BPHC, 2013; CDC, 2013a).

O segundo modo mais frequente de transmissão do HIV ocorre através de sangue e de hemoderivados, principalmente no grupo de usuários de drogas injetáveis, devido ao uso compartilhado de seringas e agulhas contaminadas. Nos Estados Unidos, usuários de drogas injetáveis responderam por 8% de todos os

novos casos de HIV em 2010, e desde o início da epidemia, cerca de 182 mil que tiveram o diagnóstico de aids morreram (CDC, 2012a).

A transmissão vertical é considerada a terceira forma mais comum de transmissão do HIV no mundo. Estima-se que a transmissão vertical do HIV ocorra em 65% dos casos, durante o trabalho de parto e parto, e os 35% restantes ocorram intraútero, principalmente nas últimas semanas de gestação. Já o aleitamento materno representa risco adicional de transmissão de 7% a 22% (KOURTIS et al., 2006).

Além dessas formas mais frequentes há também a transmissão ocupacional, que ocorre por acidente de trabalho em profissionais da área da saúde que sofrem lesões ocasionadas por material perfurocortantes contaminados com sangue de pacientes infectados pelo HIV. Estima-se que o risco médio de contrair o HIV, após uma exposição percutânea, seja de aproximadamente 0,3% (CDC, 2005).

1.1.5 Imunopatogenicidade e características clínicas

O vírus infecta células que são críticas para a resposta imunológica efetiva, como as células dendríticas, os macrófagos e principalmente os linfócitos T auxiliares-indutores, também denominados de linfócitos TCD4+, que são responsáveis pela modulação da resposta imunológica (PARHAM, 2001; TRABULSI; ALTERTHUM, 2008). Todas essas células têm um marcador fenotípico de superfície denominado CD4, que é o receptor de alta afinidade da proteína gp120 do HIV (ROBBINS, 2001).

O principal determinante na patogênese e doença causadas por HIV é o tropismo do vírus por linfócitos TCD4+. A imunossupressão induzida pelo HIV resulta da redução de linfócitos TCD4+, o que dizima as funções auxiliares e de hipersensibilidade tardia (DTH) da resposta imune, tornando o indivíduo suscetível às infecções oportunistas, neoplasias secundárias e doenças neurológicas que, se não forem combatidas, levam inevitavelmente a morte (JAWETZ; MELNICK; ADELBERG, 2000; MURRAY; ROSENTHAL; PFALLER, 2009; PARHAM, 2001).

A infecção aguda caracteriza-se tanto por viremia elevada como por resposta imune intensa. Durante o pico de viremia existe uma elevada carga viral e um rápido

decréscimo dos linfócitos TCD4⁺ que, posteriormente, aumentam mas não retornam aos níveis prévios à infecção (Gráfico 2). Observa-se, também, um aumento do número absoluto de linfócitos TCD8⁺ circulantes com a inversão da relação CD4⁺/CD8⁺ que se torna menor que um (HO et al., 1989; PERELSON et al., 1996; WEI et al., 1995).

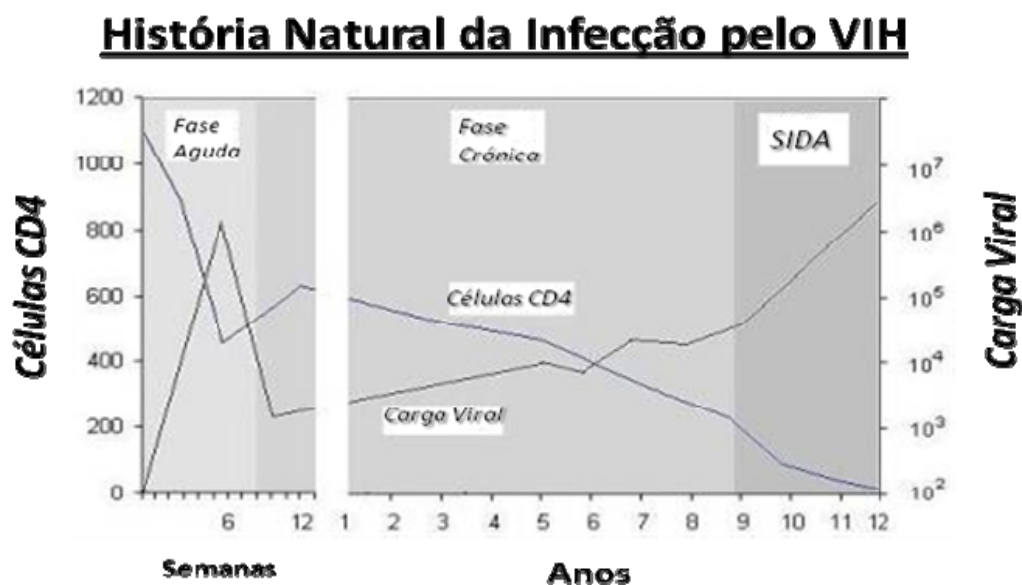


Gráfico 2 - Contagem de linfócitos TCD4⁺ e carga viral durante a infecção pelo HIV. Fonte: HOFFMANN; ROCKSTROCH; KAMPS, 2007. (adaptado).

As células com marcador CD4⁺ (principalmente os linfócitos T), após serem invadidas pelo vírus, expressam na sua superfície as partículas da proteína viral que são reconhecidas pelos linfócitos TCD8⁺ e, como consequência, ocorre a sua destruição (PARHAM, 2001). Dessa forma ocorre queda significativa no número de linfócitos TCD4⁺ em pacientes infectados e, conseqüentemente, a vulnerabilidade a infecções oportunistas (LAZZAROTTO; DERESZ; SPRINZ, 2010). A infecção pelo HIV devasta o sistema imunológico, tornando-o incapaz de responder efetivamente aos patógenos.

No Brasil, o principal critério utilizado para a definição de casos de HIV em indivíduos a partir de 13 anos é o critério do *Centers for Disease Control and Prevention* - Centros para Controle da Doença e Prevenção (CDC) que consiste na existência de um teste de triagem reagente ou um confirmatório, ou dois testes rápidos diagnósticos positivos (SÃO PAULO, 2012). O monitoramento dos linfócitos

TCD4+, linfócitos TCD8+ e da carga viral é realizado pela técnica de citometria de fluxo e pelo teste Versant HIV-1 RNA 3.0 Assay (bDNA). Os valores de referência para a análise das variáveis imunológicas no Sistema BD FACSCalibur™ são os seguintes: linfócitos TCD4+ (410-1.590 células por mL de sangue), linfócitos T CD8+ (190-1.140 células por mL de sangue) e T CD4+/T CD8+ (0,8-4,2); o coeficiente de variação da técnica de citometria de fluxo por esse sistema é inferior a 3% (BD, 2007). O limite de detecção do teste Versant HIV-1 RNA 3.0 Assay (bDNA) é de 50 cópias/mL e, abaixo desse limite, a carga viral é considerada indetectável (BAYER HEALTHCARE, 2006).

A história natural da infecção por HIV varia de pessoa para pessoa. Os níveis de RNA do HIV-1 e a contagem de linfócitos TCD4+ são as variáveis imprescindíveis para determinar a progressão da doença.

De acordo com Brasil (2009; 2013a) a evolução natural da infecção pelo HIV divide-se nas fases a seguir:

Fase assintomática – Pode durar meses ou alguns anos, e os sintomas clínicos podem ser mínimos (como por exemplo, linfadenopatia generalizada persistente) ou inexistentes, iniciando no 6º mês de infecção e se estendendo em média de cinco a nove anos, que culmina com o início da sintomatologia ou laboratorialmente doente. Os exames sorológicos para o HIV são reagentes e a contagem de linfócitos TCD4+ pode estar estável ou em declínio.

Fase sintomática – há uma elevação da carga viral e a contagem de linfócitos TCD4+ já pode se encontrar abaixo de 200 cel/mL, em decorrência da viremia. Nessa fase, o portador da infecção pelo HIV pode apresentar sintomas inespecíficos, além de doenças oportunistas, como: candidíase oral; linfadenopatia generalizada, diarreia, febre, sudorese noturna e perda de peso superior a 10% associada à diarreia crônica.

Aids/doenças oportunistas – uma vez agravada a imunodepressão, o portador da infecção pelo HIV apresenta infecções oportunistas (IO) causadas por microrganismos não considerados patogênicos, ou seja, não capazes de desencadear doença em pessoas com sistema imune normal. No entanto, nos casos de infecções por microrganismos patogênicos, esses apresentam maior gravidade

ou agressividade. Vale ressaltar que indivíduos acometidos pela aids podem apresentar inúmeras infecções oportunistas, como: citomegalovírus, candidíase e toxoplasmose. Além delas existem as neoplasias como o sarcoma de Kaposi, linfomas não Hodgkin, neoplasias intraepiteliais anal e cervical; e as alterações neurológicas, sendo as mais comuns as neuropatias periféricas.

1.1.6 Tratamento

A história natural da infecção provocada pelo HIV vem sendo alterada consideravelmente pela terapia antirretroviral (TARV), melhorando a qualidade e a expectativa de vida das pessoas que vivem com HIV/aids, mediante a redução da carga viral, reconstrução das funções do sistema imunológico e diminuição de doenças secundárias (BARBARO, 2006; ASZTALOS et al., 2006; BRASIL, 2013a).

No Brasil, a Lei 9113/96 garantiu a todos os indivíduos o acesso, livre de custos, ao coquetel de drogas (BRASIL, 1996). Introduzido em 1996, este é uma combinação de fármacos capazes de inibir duas, ou mais, etapas da replicação viral, podendo diminuir em até 100 vezes o ritmo de produção do vírus em comparação com as monoterapias utilizadas até então (SOUZA; ALMEIDA, 2003).

A aplicação dessa terapia tem sido indicada para pacientes infectados, sintomáticos ou assintomáticos. No início do tratamento, recomendam-se esquemas de antirretrovirais potentes para todos os pacientes, de acordo com a indicação clínica individual (BRASIL, 2006; MARSCHNER et al., 1998).

O Ministério da Saúde recomenda o início da terapia para todo indivíduo sintomático, independentemente da contagem de linfócitos TCD4⁺ e da carga viral plasmática, e para aqueles com contagem de linfócitos TCD4⁺ abaixo de 200 cel/mL, independentemente da presença de sintomas ou da magnitude da carga viral. Para indivíduos assintomáticos com contagem de linfócitos TCD4⁺ menor ou igual a 500 cel/mL ou linfócitos TCD4⁺ acima de 500 cel/mL na coinfeção pelo vírus da hepatite B. Deve-se considerar o início da terapia antirretroviral nas seguintes situações: indivíduos que apresentem linfócitos TCD4⁺ acima de 500 cel/mL, e que apresentem doença cardiovascular estabelecida ou risco cardiovascular elevado ou ainda neoplasias não definidoras de aids, com indicação de quimioterapia ou radioterapia,

ou quando o indivíduo apresentar coinfeção pelo vírus da hepatite C ou carga viral acima de 100.000 cópias/mL, sendo recomendado monitoramento laboratorial frequente para definir o início da TARV. No caso das gestantes e indivíduos que apresentem o HIV ou aids em parceria sorodiscordante devem iniciar o tratamento independente da contagem de linfócitos TCD4⁺ (BRASIL, 2013a).

Os medicamentos recomendados para iniciar a TARV compõem esquemas eficazes, geralmente mais simplificados, menos tóxicos e de menor custo, e pertencem às seguintes classes:

Tabela 1 - Fármacos atualmente utilizados na terapia antirretroviral (TARV) combinada com seu mecanismo de ação e principais efeitos adversos.

Classe	Nome genérico	Mecanismo de ação	Efeitos adversos
Inibidores da Transcriptase Reversa Análogos de Nucleosídeos (ITRN)	Abacavir (ABC), Didanosina (ddl), Estavudina (d4T), Lamivudina (3TC), Zidovudina (AZT) Tenofovir (TDF)*	Impedem a infecção aguda das células, pois atuam sobre a transcriptase reversa, impedindo que o RNA viral se transforme em DNA complementar.	Toxicidade mitocondrial; toxicidade hepática, lipodistrofia, anemia, miopatia, neuropatia periférica, pancreatite.
Inibidores da Transcriptase Reversa Não-Análogos de Nucleosídeos (ITRNN)	Efavirenz (EFZ), Nevirapina (NVP), Delavirdina		Elevação das enzimas hepáticas, dislipidemia, exantema e síndrome de Stevens-Johnson.
Inibidores de Protease (IP)	Fosamprenavir (FAPV), Atazanavir (ATV), Darunavir (DRV), Indinavir (IDV), Lopinavir (LPV), Nelfinavir (NFV), Ritonavir (RTV), Saquinavir (SQV)	Atuam impedindo a clivagem da protease do polipeptídeo precursor viral e bloqueia a maturação do vírus.	Toxicidade metabólica; lipodistrofia, dislipidemia, hiperglicemia, resistência à insulina, diabetes, intolerância gastrointestinal, toxicidade hepática.
Inibidores da entrada do HIV	Enfuvirtida (T-20)	Impedem a entrada do material genético viral pela sua ação no mesmo local da entrada do HIV na célula que expressa receptor CD4.	Reações de Hipersensibilidade, principalmente local ou mais raramente sistêmica.
Inibidor da fusão			
Inibidores da Integrase	Raltegravir	bloqueiam a atividade da enzima integrase, responsável pela inserção do DNA do HIV ao DNA humano (código genético da célula). Assim, inibe a replicação do vírus e sua capacidade de infectar novas células.	Tonturas, vertigens, dor abdominal, flatulência, obstipação, prurido, lipodistrofia hiperhidrose, artralgia (dor nas articulações), fadiga (cansaço) e astenia (fraqueza).

* análogo de nucleotídeo. Fonte: KRAMER et al., 2009; Ministério da saúde, Disponível em: www.aids.gov.br

Apesar do sucesso e da eficácia da TARV, com aumento significativo no tempo de sobrevivência dos pacientes com HIV/aids, esta não está isenta dos efeitos adversos como a síndrome da lipodistrofia e suas alterações metabólicas, como acidose láctica, esteatose hepática, hepatotoxicidade, resistência à insulina, diabetes *mellitus*, má distribuição da gordura, hiperlipidemia, efeitos cardiovasculares e cerebrovasculares, osteonecrose, osteopenia e osteoporose (CDC, 2012b).

Embora ainda não haja cura para a infecção do HIV, a TARV proporcionou que a infecção pelo HIV se tornasse uma doença crônica tratável (YOUNG et al., 2012) e, de acordo com o CDC (2012b), a TARV é significativamente importante por reduzir a relação HIV e morbidades, prolongar a duração e a qualidade de vida, preservar a função imunológica, suprimir a carga viral e prevenir a transmissão do HIV.

Uma das principais barreiras relatadas pelos pacientes quanto à adesão ao tratamento da aids são os efeitos colaterais decorrentes da terapia medicamentosa antirretroviral, como diarreia, vômitos, náuseas, rash cutâneo, cefaléia, fadiga, febre, mialgias intensas, além de sintomas psiquiátricos (BRASIL, 2011b). Portanto, a adesão deve ser construída, sendo que sempre que ela acontece o cliente apropriou-se do tratamento, ou seja, há um comprometimento decorrente da compreensão do que o tratamento significa e de sua eficácia. Isto reitera o papel de educador que o enfermeiro, como membro da equipe multiprofissional, deve assumir neste contexto de construção da compreensão do cliente sobre o seu tratamento. O enfermeiro, assim como os demais profissionais da saúde, terá que se comprometer, estabelecer vínculos com o cliente e/ou cuidador, desenvolver mecanismos que propiciem a adesão à terapêutica, de forma que a pessoa doente possa conhecer a importância de realizar o seu tratamento corretamente (SÁ; REMBOLD, 2010; MORISKY; GREEN; LEVINE, 1986).

1.2 Vírus da Hepatite C (HCV)

1.2.1 Breve histórico da origem do HCV

No final da década de 1970, iniciou-se a triagem em banco de sangue para a hepatite B. Com isso, acreditava-se que a hepatite pós-transfusional pudesse ser eliminada. Porém, continuou a ocorrer um número considerável de casos denominados de hepatite “não-A e não-B” (NANB), e o agente causal permaneceu desconhecido até 1989. Naquele ano, pesquisadores norte-americanos conseguiram identificá-lo (CHOO et al., 1989). Hoje, sabe-se que 90% das hepatites pós-

transfusionais anteriormente classificadas como NANB eram causadas pelo vírus da hepatite C (HCV). (FOCACCIA et al., 2006).

No final da década de 1980, a partir de estudos experimentais em chimpanzés, desenvolvidos no Centro de Controle em Atlanta-EUA, se deu a identificação da presença de um agente infeccioso, classificado inicialmente como pertencente à família *Togaviridae*, transmissível por sangue e hemoderivados. No momento da descoberta, Daniel Bradley e colaboradores o denominaram de “agente de forma tubular” (BRADLEY et al., 1985). Antes da descoberta do HCV, esse agente infeccioso foi então designado por hepatite “não-A, não-B”. Os indivíduos com essa doença tinham evidências clínicas ou laboratoriais de hepatite sem evidência de infecção pelos vírus das hepatites A ou B (SIMONS et al., 1995).

A descoberta do HCV ocorreu em 1989, onde Michel Houghton e os seus colaboradores Qui-Lim-Choo, George Kuo, Daniel Bradley, após seis anos de investigação (1982-1988), identificaram através de pesquisas de biologia molecular o genoma do agente viral responsável por 80 a 90% das hepatites pós-transfusionais ou de toxicodependência “não-A e não-B”, com características biológicas peculiares que o diferenciam dos outros agentes virais hepatotrópicos. (CHOO et al., 1989; HOUGHTON, 2009).

No mesmo ano da identificação do HCV, Michel Houghton e os seus colaboradores relataram o desenvolvimento de um teste sorológico capaz de identificar o vírus em indivíduos infectados (ALTER et al., 1989) a partir da detecção dos anticorpos contra a infecção pelo HCV (anti-HCV total) (KUO et al., 1989). Posteriormente, ao desenvolvimento desses testes sorológicos, foi possível demonstrar que o HCV era responsável pela maioria das hepatites “não-A e não-B”, por alguns casos de cirrose criptogênica, e que estava associado frequentemente ao carcinoma hepatocelular (ALTER et al., 1990; ALTER et al., 1992; KIYOSAWA et al., 1991; VELOSA; MARINHO; GOUVEIA, 1994).

Essas pesquisas foram imprescindíveis na área da hepatologia e representaram um dos maiores avanços no controle da disseminação das hepatites pós-transfusionais, a partir da introdução de técnicas de inativação viral para produtos derivados do sangue. Com isso, houve uma redução drástica da incidência de contágio do HCV por essa via (FOCACCIA et al., 2004)

1.2.2 Biologia do vírus e ciclo de replicação viral

O HCV é um vírus envelopado de cadeia simples (Figura 5), hepatotrópico, não-citopático pertencente à família *flaviviridae* e gênero *hepacivirus* (STRAUSS, 2001; SUZUKI et al., 2013; SUZUKI et al., 2007). Embora seja um flavivírus, não se conhece vetor invertebrado, e por ser um hepacivirus, difere dos outros gêneros na incapacidade de ser difundido eficientemente em cultura de células (CHISARI, 2005).

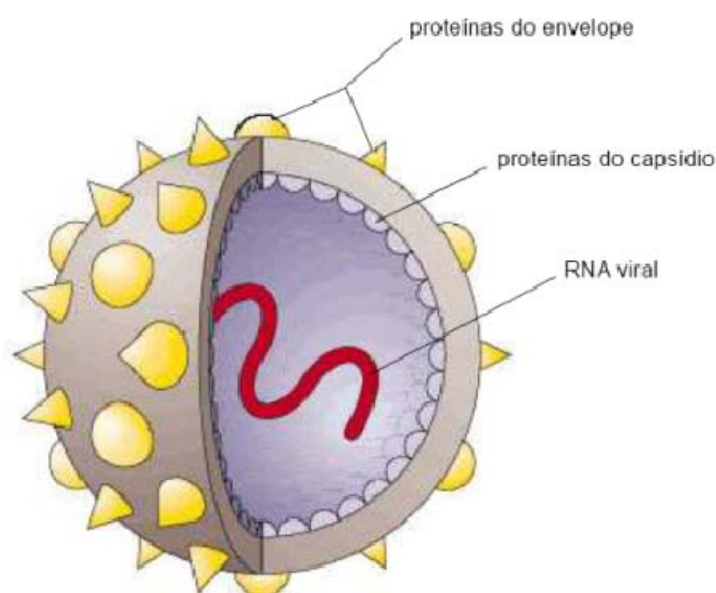


Figura 5 - Representação esquemática do vírus da hepatite C.
Fonte: STRAUSS, 2001.

O genoma do HCV é constituído por RNA de fita simples de polaridade positiva e apresenta em suas extremidades as regiões 5' e 3' não traduzidas (NT), necessárias à replicação viral e o início da tradução. A partícula do HCV mede 9,7 kilobases de comprimento e apresenta um diâmetro de aproximadamente 50 nm, contendo cerca 9.500 nucleotídeos que codificam um grande polipeptídeo precursor com cerca de 3.000 aminoácidos que, pela ação das proteases virais e celulares, é clivado em três proteínas estruturais (core - C, envelope 1 - E1, e envelope 2 - E2) e em sete proteínas não estruturais (p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A e NS5B), sendo essas últimas responsáveis pela replicação viral, ilustrado na Figura 6 (CHOO

et al., 1989; HOUGHTON et al., 1991; MORADPOUR; PENIN; RICE, 2007; ROSEN; GRETCH, 1999; TAKAMIZAWA et al., 1991).

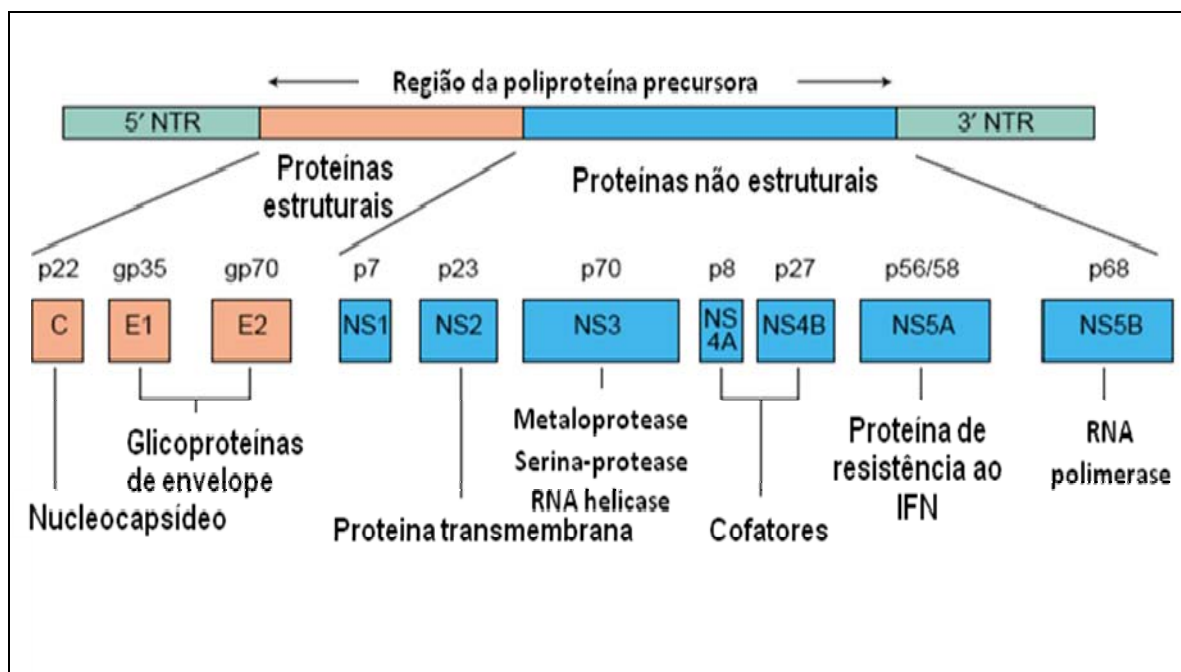


Figura 6 - Representação esquemática da organização do genoma e das proteínas do vírus da hepatite C. 5'NT: região 5' NT, 3'NT: região 3' NT. Na cor laranja: regiões que codificam proteínas estruturais (nucleocapsídeo e envelope); na cor azul: regiões que codificam proteínas não estruturais. C: core; E: envelope; NS: não estrutural. Fonte: ANZOLA; BURGOS, 2003, (adaptado).

A partir do processamento da poliproteína precursora, são originadas as proteínas estruturais (*core*, envelope) e não estruturais. As proteínas estruturais estão situadas mais próximas à extremidade 5' NT e codificam as proteínas integrantes da partícula viral, onde o core codifica a proteína do capsídeo e os genes E1 e E2 as glicoproteínas dos envelopes. O core é a primeira proteína estrutural a ser traduzida e está envolvida na formação do nucleocapsídeo viral, sendo constituída de 191 aminoácidos cuja sequência é altamente conservada entre os diferentes isolados do HCV (CHOO et al., 1991; KAITO et al., 1994; ROSENBERG, 2001). A proteína C interage com numerosas proteínas celulares, induzindo resposta imune celular e humoral (BOUVIER-ALIAS et al., 2002). As proteínas do envelope (E1 e E2), desempenham papel importante na replicação viral (BARTOSCH et al., 2009; COCQUEREL; VOISSET; DUBUISSON, 2006), além de participar da montagem das partículas infecciosas (WAKITA et al., 2005).

Vale ressaltar que, entre as regiões estruturais e não estruturais existe uma região hipervariável, NS1 (p7), que codifica as proteínas do invólucro, zona particularmente importante em mutações (GONZALEZ; CARRASCO 2003). Os genes não estruturais codificam proteínas cuja designação segue a ordem de tradução de NS1 a NS5. As proteínas não estruturais estão envolvidas em reações na própria poliproteína (NS2 e NS4) e também na replicação viral. A NS3 contém atividade de protease, que são essenciais para a replicação viral. A NS5B é uma enzima essencial para a transcrição e replicação do RNA viral, pois codifica RNA polimerase dependente de RNA (RdRp) (ISHII; KOZIEL, 2008; PINHO, 2003). Essas proteínas apresentam diferentes funções no ciclo de replicação viral (SHI; LAI, 2001).

Porém, em linhas gerais, o ciclo de replicação do HCV (Figura 7) inicia-se com a ligação do vírus à membrana do hepatócito através da interação das proteínas E1 e E2 com receptores CD81 e com a lipoproteína de baixa densidade (LDL) (BARTENSCHLAGER; LOHMANN, 2000; SZABÓ et al., 2003; 2004). Depois da adsorção, a partícula viral é endocitada e, uma vez que o RNA do vírus é liberado no citoplasma, esse genoma é diretamente traduzido (BARTENSCHLAGER; LOHMANN, 2000); essa tradução é mediada pela interação entre a subunidade ribossomal 40S e o sítio de entrada ribossomal - IRES (*internal ribosomal entry site*) situado na região 5' NT do RNA viral. A tradução do RNA do HCV produz uma poliproteína que é posteriormente processada e clivada em diversas proteínas pela ação de enzimas celulares e virais, sendo então que as proteínas não estruturais resultantes permanecem firmemente associadas com membranas do retículo endoplasmático, formando um complexo traducional ou replicase (SANTOS; ROMANOS; WIGG, 2002).

Nesse complexo, a proteína NS5B apresenta atividade de RNA polimerase dependente de RNA, gerando a fita de RNA intermediário de sentido negativo, complementar ao RNA viral, que servirá como fita molde para a produção de grande quantidade de novas fitas de RNA de sentido positivo, que irão constituir o genoma das novas partículas virais (BARTENSCHLAGER; LOHMANN, 2000; WARIS; SIDDIQUI, 2003). Essas fitas positivas interagem com proteínas estruturais formando o nucleocapsídeo, que adquire o envelope no retículo endoplasmático e as partículas virais são transportadas via complexo de Golgi e serão eliminadas pela via secretora da célula hospedeira (PAWLOTSKY, 2004; SHI et al., 2001).

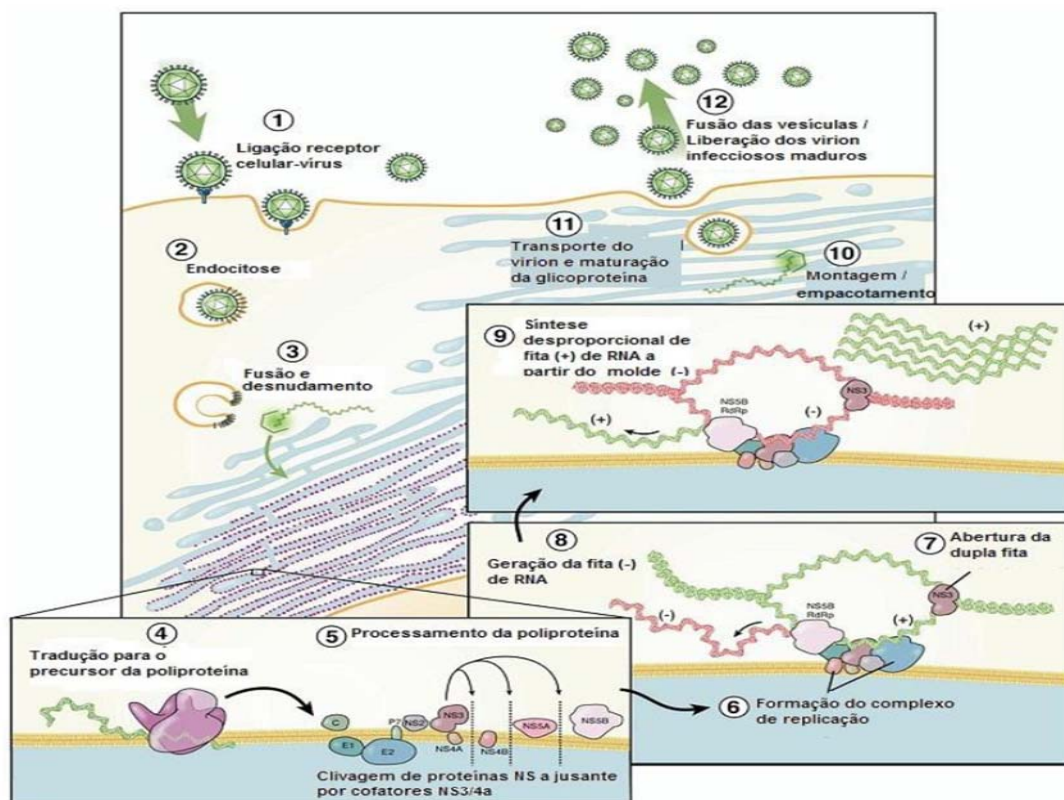


Figura 7 - Representação esquemática do ciclo replicativo do HCV. (1) Interação dos receptores de membrana celular e partículas virais com internalização do vírus; (2) Endocitose; (3) Desnudamento e liberação citoplasmática; (4) Tradução mediada por IRES e processamento do precursor da poliproteína; (5) Processamento da poliproteína com a clivagem das proteínas não-estruturais; (6) Formação do complexo de replicação; (7, 8 e 9) Replicação do RNA; (10) Empacotamento e montagem; (11) Maturação do vírion nas vesículas de transporte; (12) Liberação do vírion.

Fonte: PAWLITSKY; CHEVALIEZ; MCHUTCHISON, 2007 (adaptado).

Uma propriedade importante do genoma do HCV é a apresentação de ampla heterogeneidade genética, resultante da alta taxa de mutações durante o processo de replicação viral, característicos de vírus de RNA. Sendo assim, do ponto de vista filogenético, o HCV foi classificado em seis tipos de genótipos virais classificados em número arábico (1 a 6) subdivididos em subgenótipos que foram designados por letras minúsculas (1a-c, 2a-c, 3a, 3b, 4a, 5a e 6a) na ordem de identificação (SIMMONDS et al., 1994). Dentro de um mesmo genótipo e subtipo podemos ainda ter variações do HCV, que são denominadas *quasispecies*, em decorrência da replicação imperfeita do vírus, com o surgimento de pequenas e constantes mutações. A maior ou menor diversidade das quasispecies parece estar relacionada com a pressão imunológica, já que costuma ser pequena nas fases iniciais da doença, com aminotransferases normais, sendo de alta heterogeneidade nos casos

de doença hepática mais avançada e/ou baixa resposta terapêutica (ROSEN; GRETCH, 1999).

A distribuição geográfica dos diferentes genótipos do HCV é variada. Assim, os genótipos, 1, 2 e 3 são predominantemente encontrados na Europa, no Japão e nos Estados Unidos; o genótipo 4 é encontrado, principalmente, na África Central, no Egito e no Zaire; o 5 na África do Sul e o 6 na Ásia (NAINAN et al., 2006; NGUYEN; KEEFF, 2005). O genótipo 1 é o mais frequente em todo mundo, em 40% a 80% da população mundial infectada, com alta prevalência do subtipo 1b na Europa e do 1a nos Estados Unidos (EUROPEAN ASSOCIATION OF THE STUDY THE LIVER, 2012; FOCACCIA et al., 2006).

No Brasil, estudos demonstram predomínio do genótipo 1 (67,7%) em todas as regiões, seguidos pelos genótipos 3 (25,9%) e 2 (5,7%), conforme levantamento do Ministério da Saúde (BRASIL, 2012b).

1.2.3 A Epidemia de HCV no mundo e no Brasil como problema de saúde pública

Desde a descoberta do HCV por Choo em 1989, a hepatite C vem sendo reconhecida como uma das principais causas de doença hepática crônica em todo o mundo (MARTINS; NARCISO-SCHIAVON; SCHIAVON, 2011).

A infecção crônica pelo HCV é um grave problema de saúde pública mundial, pois a infecção pode evoluir para doença hepática crônica, cirrose e até mesmo hepatocarcinoma (GAO et al., 2011; PEÑA-ORELLANA et al., 2011). Estima-se que cerca de 150 milhões de pessoas (3% da população mundial) estejam cronicamente infectadas. Anualmente são registrados 3 a 4 milhões de novos casos, e mais de 350 000 pessoas morrem todos os anos de doenças hepáticas relacionadas com a hepatite C (WHO, 2013). O número de infecções cresceu significativamente ao longo do século XX como consequência do contágio relativo ao consumo de drogas injetáveis e ao uso de equipamento médico contaminado (ALTER, 2007).

Entre os portadores crônicos da doença, o risco de adquirir cirrose durante um prazo de vinte anos varia, mas estima-se que seja entre 10% e 15% para os homens e entre 1% e 5% para as mulheres. Desconhece-se a explicação para esta

diferença. Uma vez adquirida cirrose, a taxa de risco de contrair hepatocarcinoma é de 1% a 4% ao ano (YU; CHUANG, 2009).

Nos Estados Unidos, aproximadamente 2% da população é portadora do HCV (WILKINS et al., 2010), e anualmente são registrados de 35.000 a 185.000 novos casos e a mortalidade varia entre 8000 a 10000 (CDC, 1998). Vale ressaltar que o número de infecções tem diminuído de forma significativa no Ocidente desde a década de 1990 como consequência do rastreio de sangue em transfusões (OZARAS; TAHAN, 2009).

Ainda que a hepatite C seja considerada endemia mundial, existe um alto grau de variação geográfica de sua distribuição (ALTER, 2007; SHEPARD; FINELLI; ALTER, 2005; WASLEY; ALTER, 2000). Conforme Martins; Narciso-Schiavon; Schiavon (2011) em vários países faltam dados, e as estimativas são baseadas em médias ponderadas para as regiões. A prevalência estimada de infecção pelo HCV de acordo com a região geográfica encontra-se na Figura 8.

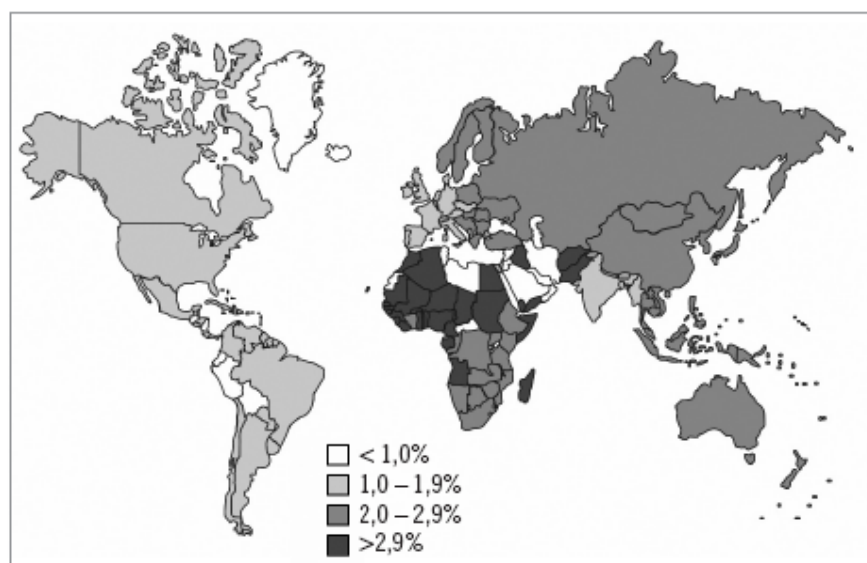


Figura 8 - Prevalência estimada da infecção pelo HCV de acordo com a região geográfica.

Fonte: PERZ et al., 2004. (adaptado).

De acordo com Perz et al (2004) a prevalência da infecção pelo HCV é considerada baixa no Reino Unido, Escandinávia (0,01% a 0,1%), Américas, Europa Ocidental, Austrália e África do Sul (0,2% a 0,5%). Prevalências intermediárias são encontradas no Leste Europeu, Mediterrâneo, Oriente Médio e Índia. Outros países

com prevalência intermediária incluem Brasil, Europa Oriental, partes da África e Ásia (PERZ et al., 2004; WASLEY; ALTER, 2000). Entre os países com uma taxa significativamente alta de infecções destaca-se o Egito (17% a 26%), como também Hubei, Mongólia, Paquistão (WASLEY; ALTER, 2000).

O Brasil é considerado um país de endemicidade intermediária para hepatite C, com prevalência da infecção situada entre 1,5% e 10%. Entretanto, estudos de base populacional e com doadores de sangue revelam prevalências inferiores às estimadas, classificando o Brasil como de baixa endemia (BRASIL, 2010b; JANG; CHUNG, 2010).

No Brasil, foram notificados no Sinan 82.041 casos confirmados de hepatite C no período de 1999 a 2011. Destes, 67,3% provêm da Região Sudeste e 22,3% da Região Sul, que juntas concentram aproximadamente 90% dos casos confirmados no país (Gráfico 3). Dentre as Unidades Federadas, destacam-se São Paulo e Rio Grande do Sul, com 58,7% (41.033) e 13,1% (9.143), respectivamente, dos casos confirmados de hepatite C no país (BRASIL, 2011b). Enquanto o país registrou incidência de 5,4 casos confirmados para hepatite C, em 2010, o estado de São Paulo apresentou taxa de detecção da doença por 100 mil habitantes de 12,1, bem maior que a média nacional para esse ano. É imprescindível ressaltar que entre 2000 e 2011 foram declarados no SIM 30.931 óbitos, sendo 57,5% na Região Sudeste (BRASIL, 2012a).

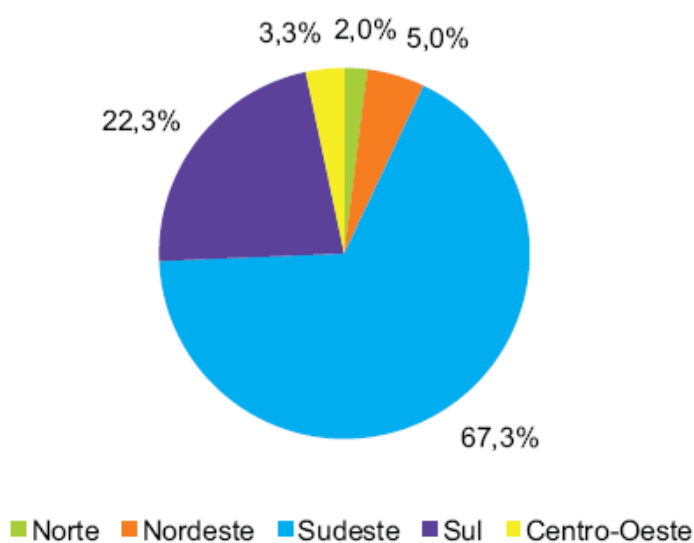


Gráfico 3 - Distribuição percentual dos casos confirmados de hepatite C segundo região de residência. Brasil, 1999-2010.
Fonte: BRASIL, 2012a.

De acordo com o grupo de vigilância epidemiológica do estado de São Paulo, o município de Ribeirão Preto ocupou o quinto lugar do estado com 2.453 casos notificados de HCV no Sinan de 2000 a 2012 (SÃO PAULO, 2013).

1.2.4 Vias de transmissão

O HCV é transmitido, principalmente, pela via parenteral, através do compartilhamento de materiais contaminados com sangue e seus derivados (BRASIL, 2011b; CARVALHO et al., 2009; GAO et al., 2011). Secreções orgânicas apresentam risco menor, pois a quantidade de vírus que contêm é bem inferior que a do sangue. Outros mecanismos de transmissão classificados como não parenteral seriam a transmissão sexual e vertical de mãe para filho (FOCACCIA et al., 2006; TERRAULT, 2002).

Até 1993, a transfusão de sangue e hemoderivados contaminados foram a principal forma de contaminação. Porém, nesse mesmo ano foi implementado o rastreio sistemático do anti-HCV em doadores pela Portaria do Ministério da Saúde nº 1.376/93 (BRASIL, 2008a; FOCACCIA; GALANTE; OLIVEIRA, 2009). Com a adoção de medidas de rastreio sistemático de todas as amostras de sangue, o risco de hepatite pós-transfusional tornou-se praticamente desprezível (nos Estados Unidos, 1 em cada 103.000 unidades transfundidas) (LEGLER et al., 2000; SCHREIBER et al., 1996). Desde 1994, o CDC dos Estados Unidos não detectou nenhum caso de infecção aguda pelo HCV associada à transfusão sanguínea (CDC, 1998).

Outro importante fator de risco para aquisição da infecção foi a administração de concentrados de fatores sanguíneos, mas a sua inativação pelo calor e solventes, bem como o uso de produtos obtidos por recombinação genética e a pesquisa sistemática do anti-HCV veio reduzir significativamente o risco. As elevadas prevalências observadas em hemofílicos e hemodialisados reportam-se a infecções contraídas antes da adoção destas medidas preventivas (AUGUSTO; LOBATO, 2003).

Assim, com a diminuição da transmissão pela administração de sangue e hemoderivados, a toxicodependência é hoje o principal fator de risco de infecção

pelo HCV. A prevalência do HCV nesse grupo é muito elevada, da ordem dos 70-85% (ALTER, 2007; OEDT, 2002; WASLEY; ALTER, 2000) e entre esses, mais de 90% são infectados no primeiro ano de consumo (WASLEY; ALTER, 2000). Essa elevada prevalência se explica pelo compartilhamento não só de seringas e agulhas, como dos demais materiais utilizados no consumo endovenoso das drogas (HUGHES, 2000). Além da exposição percutânea, a transmissão pode ocorrer pela prática de inalação, devido à ulceração da mucosa nasal e compartilhamento de material contaminado (BRASIL, 2008a; CDC, 2013b).

Outro fator de risco que poderá ter contribuído para infecção do HCV foi o uso de estimulantes injetáveis (Glucoenergan[®]) principalmente nas décadas de 1960 e 1980, por atletas profissionais ou amadores, com a reutilização de agulhas e seringas contaminadas (MACEDO; RIBEIRO, 2000; PASSOS et al., 2008).

São fatores de risco também para infecção pelo HCV a exposição ocupacional ao sangue, transmissão perinatal e exposição sexual desprotegida, aumentando-se o risco de contaminação com a multiplicidade de parceiros (ALTER et al., 1989; FOCACCIA; GALANTE; OLIVEIRA, 2009; TERRAULT, 2002). Também representam potenciais modos de transmissão o compartilhamento do material cortante, perfurante ou perfurocortante de uso coletivo e não devidamente esterilizado ou descartado, como lâminas de barbear, escovas de dente e alicates de unha; colocação de *piercing* ou realização de tatuagens; e procedimentos médicos, como hemodiálise, endoscopia, acupuntura e procedimentos odontológicos (ALTER et al., 1990; CDC, 2013b; DONAHUE et al., 1992; SCHREIBER et al., 1996; TANAKA et al., 1998).

1.2.5 Imunopatogenicidade e características clínicas

O HCV pode ocasionar infecção crônica independente das respostas imunológicas celular e humoral ativas, pois o vírus pode escapar da resposta imune, quando a cinética da infecção e a replicação viral não permite que os anticorpos promovam completa neutralização após a primeira infecção (PRADO; NAKHLE; SILVA, 2003). Apesar dos anticorpos anti-HCV ter o papel de interferir na entrada do HCV na célula, opsonizando para posterior eliminação pelos macrófagos, eles não conseguem eliminar o vírus da célula infectada (PARSLOW, 2004).

Nos últimos anos, diversos estudos têm comprovado que as lesões hepáticas se relacionam a mecanismos imunomediados. A qualidade da resposta imunológica mediada por célula parece ser decisiva para a eliminação ou persistência do HCV. Os linfócitos TCD4⁺, como se sabe, apresentam respostas distintas Th1 e Th2, enquanto as células Th1 secretam interleucina -2 (IL-2) e interferon -gama (IFN- γ) e -alpha (IFN- α) estimulando a resposta antiviral do hospedeiro, as células Th2 secretam interleucinas -4, -5, -6, -9, -10, e -13, que estimulam a formação de anticorpos e inibem a resposta Th1 (GERLACH et al., 1999; MISSALE et al., 1996; ORLAND; WRIGHT; COOPER, 2001).

O desequilíbrio entre as respostas Th1 e Th2 seria responsável tanto pela incapacidade de eliminação do HCV como pela maior ou menor gravidade da lesão hepática. A expressão de citocinas Th1 como IL-2 e fator de necrose tumoral - alfa (TNF- α) foi relacionada com a expressão de doença hepática mais agressiva, enquanto a expressão de citocinas Th2, como IL-10, foi relacionada à doença hepática mais branda (NAPOLI et al., 1996). Porém, não se conhecem os elementos que condicionam o desenvolvimento de um ou outro tipo de resposta imunológica (MISSALE et al., 1996).

Pesquisas apontam que o HCV inibe genes de receptores da ativação das células naturalmente matadoras (NK), diminuindo a ação dessas células e reduzindo o número e função das mesmas em indivíduos cronicamente infectados (THIMME et al., 2006). As células NK também têm a capacidade de aumentar as funções das células dendríticas na presença de células hepáticas, mas essa capacidade está afetada em células NK derivadas de indivíduos com hepatite C crônica, onde a produção de IL-10 e TGF- β (fator de transformação do crescimento - beta) pode inibir a ação das células dendríticas (JINUSHI et al., 2004).

Os linfócitos TCD8⁺, também designado com linfócito T citolítico (CLT), reconhecem o peptídeo viral apresentado pelas moléculas do MHC (complexo principal de histocompatibilidade) de classe I na superfície das células infectadas (PARSLOW, 2004). A ativação dessas células pela estrutura MHC-peptídeo pode ocasionar controle e clareamento da viremia por meio citolítico e não citolítico. O linfócito T citolítico (CLT) é a principal forma de defesa do organismo do indivíduo contra o HCV, como também está implicado na imunopatogênese da infecção (LECHNER et al., 2000).

Como há fraca resposta humoral ao HCV, considera-se que a reatividade de linfócitos T citolíticos ou CD8⁺ seja fundamental para a eliminação viral (MISSALE et al., 1996; GRUNER et al., 2000) e que sua ação deficiente seria um dos fatores responsáveis pela cronificação da infecção (CHISARI, 1997; PAWLOTSKY, 2004; THIMME et al., 2001). Os linfócitos TCD8⁺ podem eliminar o HCV do fígado por dois mecanismos: indução da apoptose em hepatócitos infectados ou pela supressão da replicação através da produção de IFN- γ (HERZER et al., 2007; KANTO; HAYASHI, 2006). A resposta dos linfócitos TCD8⁺ é menor em pacientes cronicamente infectados do que durante a fase aguda da infecção. Isto pode ser resultado da imunotolerância ou da exaustão da resposta dos CD8⁺ à alta carga viral do HCV que persiste nos indivíduos cronicamente infectados (CERNY; CHISARI, 1999).

A infecção aguda provocada pelo HCV é dificilmente diagnosticada, pois somente 10% a 20% dos indivíduos infectados apresentam manifestações clínicas que se iniciam entre 2 e 12 semanas, podendo o período de incubação se prolongar de 2 a 26 semanas (HOOFNAGLE, 2002; LAUER; WALKER, 2001). Indivíduos sintomáticos na fase aguda apresentam menor chance de desenvolver infecção crônica em relação aos assintomáticos, o que tem sido associada a uma forte imunidade celular contra a infecção viral (HOOFNAGLE, 2002; MAHESHWARI; RAY; THULUVATH, 2008).

De modo geral, a hepatite C aguda apresenta evolução subclínica: cerca de 80% dos casos têm apresentação assintomática e anictérica, dificultando o diagnóstico. Aproximadamente 20 a 30% dos casos podem apresentar icterícia e 10 a 20% apresentam sintomas inespecíficos, como anorexia, astenia, mal-estar e dor abdominal. Quando presente, o quadro clínico é semelhante àquele decorrente de outros agentes que causam hepatites virais e o diagnóstico diferencial somente é possível com a realização de testes sorológicos para detecção de anticorpos específicos (THIMME et al., 2001; VILLANO et al., 1999).

Após a exposição ao HCV, o RNA-HCV poderá ser identificado no soro antes da presença do anti-HCV. A presença do RNA-HCV pode ocorrer cerca de 2 semanas após a exposição (ALTER, 1997). O aumento dos níveis séricos dos ácidos nucleicos (RNA-HCV) cresce rapidamente durante as primeiras semanas, atingindo seus índices máximos entre 10⁵ e 10⁷ UI/mL, imediatamente antes do pico dos níveis séricos de aminotransferases, coincidindo com o início dos sintomas, exceto nos assintomáticos (VILLANO et al., 1999).

A infecção pelo HCV é principal causa da hepatite crônica, cirrose e hepatocarcinoma. Uma grande proporção de pessoas infectadas pelo HCV, variando de 75% - 85%, desenvolve infecção crônica num período de 10 a 30 anos, podendo ocorrer a progressão para fibrose no fígado, e estima-se que 10% a 20% dos portadores desenvolvem cirrose. Num estágio final, 1 a 4% dos indivíduos desenvolvem carcinoma hepatocelular (CHC) (Figura 9) (CHEN; MORGAN, 2006; LAUER; WALKER, 2001; SHEPARD; FINELLI; ALTER, 2005).

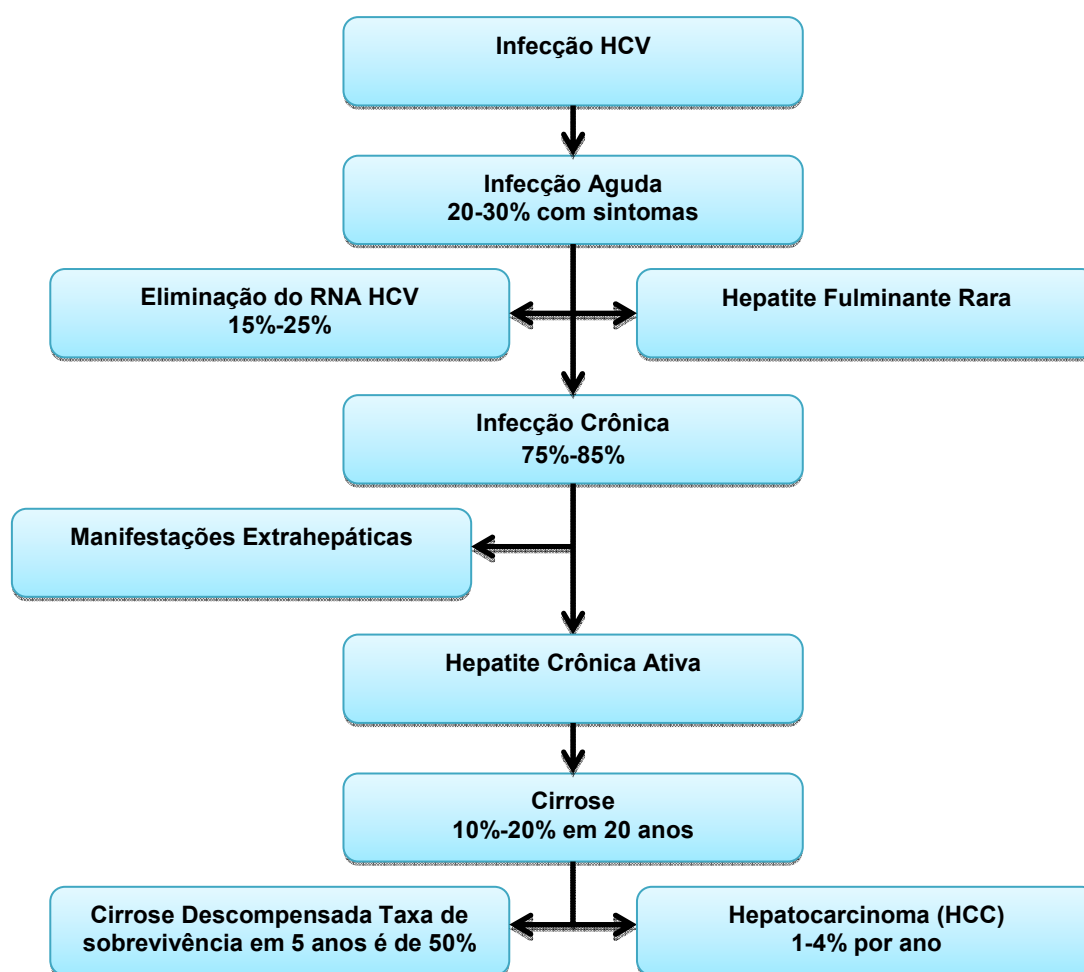


Figura 9 - História Natural da Infecção pelo vírus da hepatite C.

Fonte: CHEN; MORGAN, 2006. (adaptado).

A carga viral e a diversidade de quasiespécies são fatores importantes na progressão da doença. Esses fatores, em associação a alguns do hospedeiro como idade superior a 40 anos no momento da infecção, sexo masculino, a aquisição do HCV por via endovenosa, uso de álcool, tabagismo, coinfeção com o vírus da imunodeficiência humana (HIV), hepatite B (HBV) e vírus T-linfotrópicos humanos tipo I (HTLV-I), imunossupressão, esteatose hepática, resistência insulínica e

atividade necroinflamatória na primeira biópsia hepática, contribuem para a progressão da fibrose hepática (DONATO; BOFFETTA; PUOTI, 1998).

As características histológicas mais marcantes da hepatite C crônica são a necrose hepatocelular, infiltrado inflamatório e a fibrose. Diferentemente dos dois primeiros, a fibrose hepática evolui de forma progressiva como uma seqüela patológica devido à lesão hepática crônica induzida pelo HCV. A fibrose é resultado do acúmulo de componentes da matriz extracelular, levando à distorção da arquitetura do fígado, alterações da microcirculação hepática e disfunções celulares. Esse processo patológico hepático se desenvolve lenta e progressivamente, produzindo repercussões clínicas somente no seu estágio final: a cirrose hepática, o que pode levar décadas. Dessa forma, o reconhecimento do grau de fibrose através da biópsia hepática ou de sua taxa de progressão é crucial para o entendimento da história natural da hepatite C crônica (SICILIANO; BARONE, 2008).

A biópsia hepática tem como base dois parâmetros principais: os graus de alteração arquitetural (fibrose) e atividade inflamatória (parenquimatosa). Para tanto, foram elaborados vários sistemas de classificação no estadiamento e graduação das hepatites crônicas. Porém, um critério comumente utilizado no Brasil é a classificação Metavir, 1994 (Tabela 2), por se tratar de uma avaliação que apresenta simplicidade, reprodutibilidade e possibilidade de aplicação a um grande número de biópsias (BEDOSSA; POYNARD, 1996; BRASIL, 2011b; ROCKEY et al., 2009).

Tabela 2 - Classificação histopatológica do grau de atividade necroinflamatória e estadio de fibrose hepática – Metavir.

Descrição Anatomopatológica	Metavir
Atividade Inflamatória	
Ausência	A0
Hepatite crônica mínima	A1
Hepatite crônica leve	A1
Hepatite crônica moderada	A2
Hepatite crônica severa	A3
Alteração Arquitetural (fibrose)	
Ausência	F0
Leve – Fibrose portal	F1
Moderada – Fibrose periportal ou septos porta-porta	F2
Grave – Fibrose centro-centro (pouca)	F2
Grave – Fibrose centro-centro (muita)	F3
Cirrose	F4

Fonte: MELLO; ALVES, 2008.

Portanto, a contribuição do estudo histopatológico das amostras colhidas por biópsia hepática é considerada decisiva para o diagnóstico, para o estadiamento do dano arquitetural e para a identificação do grau de atividade necroinflamatória na hepatite C crônica, assumindo papel decisivo na indicação de terapêutica de agentes antivirais (MELLO; ALVES, 2008).

1.2.6 Tratamento

O tratamento na fase aguda da infecção pelo HCV objetiva deter a progressão para doença hepática crônica pela inibição da replicação viral (WEDEMEYER et al., 2004). A detecção da infecção aguda e o início precoce do tratamento são imprescindíveis para as melhores taxas de sucesso, pois a redução da atividade inflamatória costuma impedir a evolução para cirrose e carcinoma hepatocelular, havendo também melhora na qualidade de vida dos pacientes (COREY et al., 2010; STRAUSS, 2001). O início tardio da terapia associa-se à menor resposta virológica sustentada (RVS). Quando a infecção é tratada precocemente, as taxas de RVS alcançam valores superiores a 80% e, em algumas situações, próximos de 98% (WEDEMEYER; MANNIS, 2002).

Os medicamentos disponíveis até o momento, entretanto, nos mais diversos esquemas em termos de doses, duração ou associações conseguem atingir os objetivos propostos em menos da metade dos pacientes tratados. Embora ainda desanimadora, a situação atual representa a melhor possível, se comparada à conduta há 10 ou 15 anos. A precocidade do diagnóstico é importante para tratar pacientes frequentemente assintomáticos, impedindo que quase a metade deles evolua para fases sintomáticas da doença hepática, de controle mais difícil (STRAUSS, 2001).

É importante destacar que os fatores ligados ao vírus constituem os indicadores mais fidedignos em termos de avaliação, no pré-tratamento e, durante o seu curso, as probabilidades de boa resposta terapêutica. Como o genótipo do HCV constitui um dos mais importantes preditores de resposta ao tratamento antiviral e de duração da terapia, sabe-se que o tipo 1 é aquele que apresenta a pior resposta terapêutica. Já os tipos 2 e 3, nos subtipos a ou b costumam apresentar boa resposta terapêutica ao uso de IFN, assim como na sua associação com ribavirina (SHIRATORI; OMATA, 2000).

De acordo com Fried et al. (2002) e Zeuzem et al. (2004), de maneira geral, 40 a 50% dos pacientes com genótipo 1 apresentam uma resposta virológica sustentada ao tratamento com interferon peguilado alfa combinado com ribavirina. Por outro lado, os pacientes com genótipos 2 e 3 respondem numa porcentagem de aproximadamente 80% frente a esse esquema de tratamento.

A carga viral, ou seja, a determinação sérica da quantidade de genomas virais/mL também é importante na avaliação da resposta terapêutica, pois quanto menor a carga viral, maiores as perspectivas de bons resultados. Além da carga viral pré-tratamento, o acompanhamento da viremia no curso da terapia também se mostrou de importância prognóstica. Quanto mais precoce for o desaparecimento do RNA-HCV da circulação, maiores as probabilidades de resposta sustentada. Assim, quando a negativação do RNA-HCV ocorre entre 15 e 30 dias após o início do tratamento, as porcentagens de respostas sustentadas ultrapassam 80%. Se a negativação do RNA-HCV ocorrer até o 3º mês, as perspectivas continuarão boas, embora um pouco menores (NIH, 1997).

O esquema terapêutico irá variar de acordo com o genótipo do vírus e carga viral, e os medicamentos que estão disponíveis no Brasil são o IFN convencional alfa-2a ou alfa-2b ou IFN peguilado (PEG-IFN) alfa-2a ou alfa-2b, por via subcutânea, associado à ribavirina (RBV), por via oral (BRASIL, 2011b). Nos últimos anos, ensaios clínicos utilizando agentes antivirais de ação direta contra o HCV têm mostrado que os inibidores de protease (IP) são uma estratégia eficaz para o tratamento de pacientes mono infectados pelo genótipo 1, com fibrose avançada (Metavir F3 e F4) ou cirrose compensada. Boceprevir (BOC) e telaprevir (TVR) são os primeiros IP para tratamento do HCV e foram recentemente registrados na ANVISA, permitindo sua introdução no arsenal terapêutico nacional. Essas duas medicações apresentam moléculas diferentes e atuam inibindo a enzima protease serina NS3 do HCV, agindo diretamente sobre o vírus através do bloqueio da sua replicação. Ambos são utilizados em associação ao PEG-IFN + RBV (PR), constituindo assim uma terapia tripla (PR + IP), que têm demonstrado melhores taxas de respostas virológicas sustentadas em pacientes infectados pelo HCV (BRASIL, 2013c; BRASIL, 2012c; JACOBSON et al., 2011).

Com a publicação da Portaria do Ministério da Saúde do Brasil, nº 221, em 13 de julho de 2011, ocorreu a atualização do protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para hepatite viral C e coinfeções. Dentre as alterações relevantes, destacam-se (BRASIL, 2011b):

- I. Indivíduos infectados pelo HCV em fase inicial, de qualquer genótipo, devem ser tratados com IFN α convencional em associação ou não com RBV por 24 semanas.
- II. Pacientes portadores de hepatite C crônica, genótipo 1, o esquema recomendado de tratamento é constituído de alfapeginterferona associada à ribavirina, durante 48 a 72 semanas. A dose de alfapeginterferona 2a é de 180 mcg, por via subcutânea, uma vez por semana; ou alfapeginterferona 2b, 1,5 mcg/kg, por via subcutânea, uma vez por semana; ambas associadas com ribavirina, na dose de 15mg/kg/dia, por via oral (dose diária dividida de 12 em 12 horas). Considerar duração do tratamento de 72 semanas para pacientes portadores de genótipo 1 que estejam em tratamento com alfapeginterferona associada à ribavirina e apresentem boa adesão, com RVP parcial na semana 12 e RNA-HCV indetectável na semana 24, levando em consideração aspectos de adesão, tolerabilidade e aceitabilidade.
- III. O esquema recomendado para tratamento da hepatite crônica C, genótipo 2 ou 3 e carga viral superior a 600.000 UI/mm³ e/ou Metavir = F3 é a associação de alfapeginterferona e ribavirina, durante 24 semanas, enquanto aqueles com cirrose (Metavir = F4 ou manifestações clínicas de cirrose), independentemente da carga viral, devem ser tratados por 48 semanas. A biópsia hepática para portadores dos genótipos 2 e 3 é facultativa. Aqueles com HCV-RNA < 600.000 UI/mL, sem biópsia hepática, devem ser considerados para receber IFN α .
- IV. Não é necessária a realização de biópsia hepática para indicar tratamento em pacientes com sinais clínicos e/ou evidências ecográficas de cirrose e portadores de hepatite C crônica. Recomenda-se, nessa situação, endoscopia digestiva alta com o intuito de afastar varizes de esôfago e, portanto, hipertensão portal, comorbidades relacionadas ao maior índice de morbimortalidade dos pacientes.
- V. Em todos os casos, o tratamento só deverá ser completado se for observada a presença de resposta virológica precoce (RVP) na 12^a semana de tratamento, com negativação ou redução de 2 log (100 vezes) dos níveis de RNA do HCV em relação ao pré-tratamento. Ao término da terapia antiviral deverá ser realizado o teste qualitativo para avaliação da resposta virológica ao final do tratamento (RVFT) e, caso esse exame indique resultado não detectado, ele deverá ser repetido após 24 semanas para avaliação da RVS.

Um dos maiores entraves relatados pelos pacientes quanto à adesão ao tratamento são os efeitos colaterais decorrentes da terapia medicamentosa, como anemia, trombocitopenia, leucopenia, cefaleia, fadiga, febre, mialgias intensas, além de sintomas psiquiátricos e alterações tireoideanas (BRASIL, 2011b). Porém, apesar de existir necessidade de um tratamento precoce e de existirem tratamentos com taxas de sucesso cada vez mais elevadas, é necessário antever algumas problemáticas que podem surgir com o decurso do mesmo. Uma delas é a adesão à terapêutica e a outra são os efeitos secundários, sendo que esta última irá interferir de forma direta na primeira. Cabe assim aos profissionais de saúde estabelecer uma assistência multidisciplinar de forma a promover o cuidado integral, proporcionando individualização na abordagem, contribuindo para a adequada adesão ao tratamento (AMORIM; OLIVEIRA, 2013; SHUTT; ROBATHAN; VYAS, 2008).

O estabelecimento de vínculo entre a equipe de saúde e o usuário é de fundamental importância na adesão e é influenciada pela linguagem, atitude do profissional de saúde e o tempo da consulta, entre outros fatores (BRASIL, 2010c). Porém, vale ressaltar que a orientação dos indivíduos com hepatite C sobre os efeitos colaterais do tratamento, como manejá-los, assim como a dificuldade de adesão à terapêutica continuam sendo um grande desafio para a Enfermagem (FERRI; KIRTON, 2003).

1.3 A coinfeção HIV/HCV

A coinfeção, definida no presente estudo pela existência simultânea dos vírus da imunodeficiência humana (HIV) e da hepatite C (HCV), representa um grande problema de saúde pública, pela complexidade do tratamento e pela morbimortalidade associada, já que o tratamento antirretroviral (TARV) para esses pacientes pode levar a uma maior hepatotoxicidade relacionada aos medicamentos ou à própria infecção pelo HCV (MILLER et al., 2002).

Atualmente, estima-se que existam no mundo mais de 150 milhões de pessoas infectadas pelo HCV, 35 milhões pelo HIV e cerca de 10 milhões de indivíduos coinfectados (SORIANO et al., 2004; WHO, 2013). A coinfeção HIV/HCV é comum na Europa e nos Estados Unidos, com aproximadamente 30% dos

indivíduos infectados com HIV-1 e 10% dos pacientes infectados com HCV (SHERMAN et al., 2002). Já no Brasil, há poucos dados sobre pacientes coinfectedados pelo HIV-1/HCV. Segundo Boletim Epidemiológico de Hepatites Virais, a proporção estimada de coinfeção HCV-HIV variou de 9,8 a 13,8% entre os anos 2007 e 2010 (BRASIL, 2011a)

O HIV e o HCV são vírus transmitidos por exposição percutânea a sangue contaminado, por via sexual e vertical. Porém, os modos de exposição parenteral, tais como uso de drogas injetáveis (UDI) com compartilhamento de material ou múltiplas transfusões têm sido encontrados como principais fatores de risco para coinfeção (GEORGE et al., 2002; VACHON et al., 2008; TEDALDI et al., 2003). Nos pacientes infectados pelo HIV com história de UDI, a taxa de infecção pelo HCV varia de 82 a 93% (ROTMAN; LIANG, 2009; SOLOMON et al., 2008). Isso ocorre porque o HCV é muito mais infeccioso que o HIV-1 na exposição parenteral, sendo transmitido entre 15 e 30 de 1000 injúrias provocadas por materiais perfurocortantes, comparado com 3 de 1000 do HIV-1 (CDC, 2001). E ainda, o HCV é mais resistente, podendo continuar infeccioso no meio ambiente por pelo menos 16 horas, enquanto o HIV-1, por 6. (KAMILI et al., 2007; WEI et al., 2003). Por isso, é mais fácil e rápida a aquisição do HCV por via parenteral, sendo 10 vezes mais infectante que o HIV, quando há exposição a agulhas contaminadas (HAGAN et al., 2001; THORPE et al., 2002; WASLEY; ALTER, 2000). Além disso, as taxas de replicação do HCV são maiores do que as do HIV-1, resultando em elevada viremia, o que por si só constitui um fator para a transmissão (DAVIES, 2005).

Entretanto, a transmissão sexual é pouco frequente, o que explica a baixa prevalência, em torno de 4% a 8% das coinfeções em indivíduos homossexuais contaminados pelo HIV-1. A predominância da contaminação sexual não é significativa entre casais heterossexuais monogâmicos infectados apenas com HCV, todavia, é mais expressiva entre os homossexuais masculinos HIV-1 positivos (HALFON et al., 2001; MATTHEWS-GREER et al., 2001).

Em relação à transmissão vertical, sabe-se que a coinfeção do HIV/HCV aumenta o risco de contaminação perinatal quando as mães apresentam alta carga viral de HCV (ROCKSTROH; SPENGLER, 2004). O risco de transmissão vertical do HCV sobe de 2-5% dos recém-nascidos de mães infectadas com HCV para 17-20%, caso a mãe esteja coinfectedada com HIV. Até o momento, não foi observada

nenhuma associação entre a amamentação e a aquisição do HCV (ROBERTS; YEUNG, 2002).

A mortalidade e a morbidade dos indivíduos com infecção pelo HIV estão em declínio contínuo, resultado da terapia antirretroviral (TARV) e profilaxia das infecções oportunistas. Assim, a sobrevivência dos pacientes sem a progressão para a aids é cada vez mais prolongada. No entanto, a morbidade e a mortalidade pela coinfeção com o HCV estão aumentando nessa população (SILVA; BARONE, 2006), pelo fato da infecção pelo HIV exacerbar as manifestações produzidas pelo HCV e aumentar o risco de progressão para cirrose, insuficiência hepática e hepatite C crônica, piorando o prognóstico (PUOTI et al., 2004).

É imprescindível destacar que a hepatite C, em pacientes coinfectados, evolui de forma rápida para cirrose. Nessa condição, a prevalência de cirrose é de aproximadamente 10% em até oito anos, sendo que a falência hepática ocorre em 6% a 20% dos pacientes num período de 15 anos. Cerca de 25% dos UDI coinfectados desenvolvem cirrose após 15 anos, em comparação a 6,5% em não infectados pelo HIV. Os coinfectados que desenvolvem cirrose apresentam maior risco de descompensação hepática e desenvolvimento de hepatite C crônica, independentemente do *status* imunológico (GAIL; DORE, 2008).

De forma geral, as hepatites virais estão mais associadas à esteatohepatite não alcoólica, quando na presença de coinfeção. O uso de terapia antirretroviral pode contribuir para a agressão hepática, ocasionando quadros de hepatotoxicidade medicamentosa que acentuam as manifestações dos vírus hepatotrópicos (VAN DEN EYNDE et al., 2009).

A rápida progressão para cirrose em pacientes coinfectados ocorre na presença do HIV que altera a história natural da infecção pelo HCV, fazendo com que a viremia do HCV aumente, elevando o risco de transmissão vertical e possivelmente o risco de transmissão sexual. Após a aquisição do HCV, a infecção tende à cronicidade em até 90% dos pacientes infectados pelo HIV devido à falta de respostas adequadas das células TCD4+ contra o HCV (DANTA et al., 2008; DANTA; DUSHEIKO, 2008). Uma vez que a infecção crônica pelo HCV é estabelecida, a progressão da fibrose se dá de forma muito rápida, resultando em uma alta frequência de cirrose e suas complicações, assim como do carcinoma hepatocelular (CHC) em pacientes coinfectados em relação aos mono infectados pelo HCV (GIORDANO et al., 2004; GRAHAM et al., 2001). Adicionalmente, a

infecção crônica pelo HCV aumenta o risco de hepatotoxicidade dos antirretrovirais, dificultando o manejo do HIV (SULKOWSKI et al., 2000).

Outra explicação possível para a progressão da doença hepática pode envolver o eixo intestino-fígado (Figura 10). Durante a infecção primária pelo HIV, existe uma depleção significativa das células TCD4⁺ no tecido linfóide intestinal, e que persiste na infecção crônica. Essa depleção T CD4⁺ está associada ao aumento da permeabilidade intestinal e da translocação bacteriana (refletida dos níveis de lipopolissacárides - LPS), causando uma ativação do sistema imune (BRENCHLEY et al., 2006). Portanto, o HIV pode influenciar o resultado da infecção pelo HCV através da infecção das células TCD4⁺, dos efeitos da proteína gp120 nos hepatócitos e via outras células imunes com receptores de citocinas. A infecção pelo HIV do tecido linfóide associado ao intestino leva ao aumento da captação dos lipopolissacárides, resultando na ativação das células estreladas e no aumento da fibrose. A possível infecção das células estreladas pelo HIV também pode levar à sua ativação (ROTMAN; LIANG, 2009).

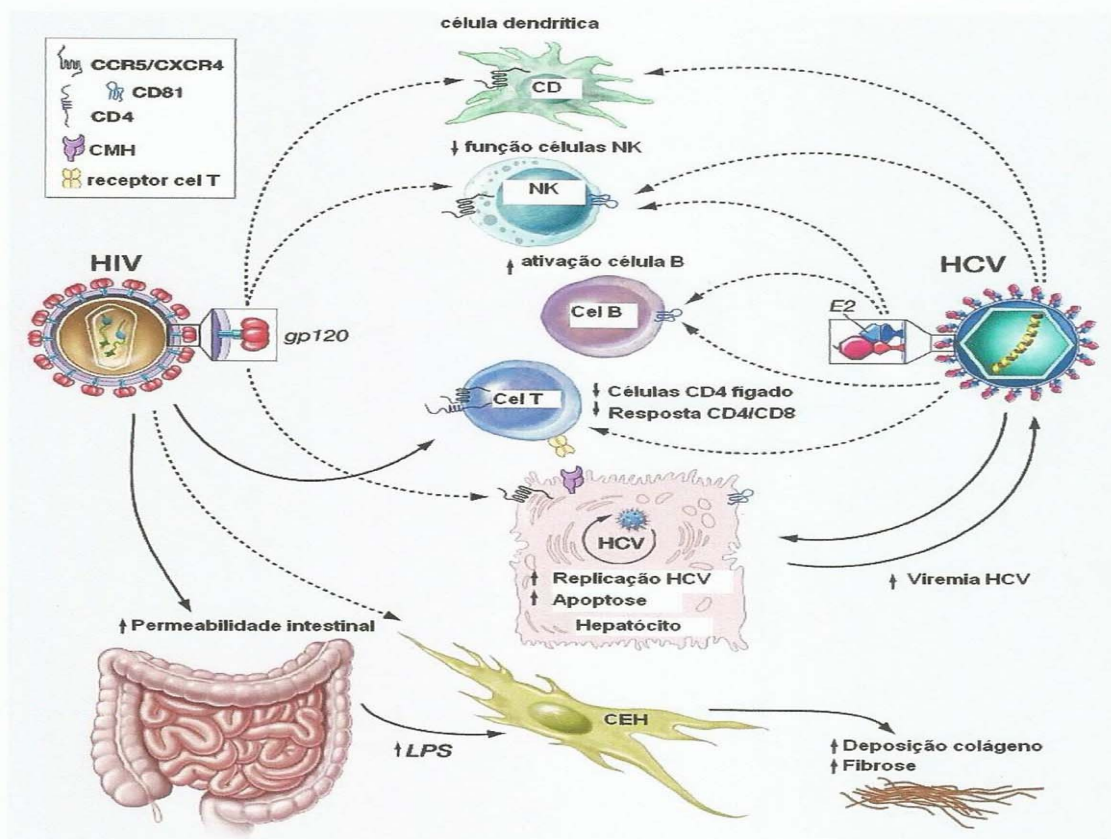


Figura 10 - Fisiopatogenia da fibrose hepática na coinfeção HIV-HCV.

Fonte: ROTMAN; LIANG, 2009. (adaptado).

Outra causa para a rápida evolução das lesões hepáticas na coinfeção HIV/HCV são a exacerbação da resposta imune inflamatória (KUNTZEN et al., 2008) mediadas por citocinas e a presença da molécula HLA-G nos pacientes infectados pelo HIV (LOZANO et al., 2002).

1.4 Antígeno Leucocitário Humano – G

O complexo principal de histocompatibilidade (MHC, do inglês *major histocompatibility complex*), é uma região encontrada no genoma de todos os vertebrados, descrito em 1937 por Peter Gorer durante estudo de transplantes em camundongos, sendo constituído, entre outros, por genes com importantes funções imunológicas (ABBAS; LICHTMAN, 2005; GORER, 1937). Posteriormente Jean Dausset, em 1958, publicou as suas observações sobre a capacidade do soro de pacientes submetidos a transfusões sanguíneas aglutinar leucócitos dos seus respectivos doadores. O primeiro desses aloantígenos foi caracterizado por Dausset e recebeu a denominação inicial de MAC (atualmente HLA-A*02). Como os aloantígenos que causavam a aglutinação estavam presentes nos leucócitos humanos, estes foram chamados de antígenos leucocitários humanos (HLA) (THORSBY, 2009).

Os genes do MHC está localizado no braço curto do cromossomo 6, mais precisamente na posição 6p.21.3, que ocupa uma região cromossômica de cerca de 7,6 megabases de DNA, contendo 421 loci com 252 genes expressos (HORTON et al., 2004; MHC CONSORTIUM, 1999), representando cerca de 2,5% do genoma humano (KLEIN; SATO, 2000).

As moléculas HLA são codificadas pelos genes do MHC, e didaticamente são organizadas de acordo com a estrutura e a função dos produtos gênicos em três grupos, denominados de genes de classe I, II e III (Figura 11). Os genes de classe I se subdividem em Ia (clássicos – HLA-A, -B e -C) e Ib (não-clássicos – HLA-E, F, G e HFE, MICA e MICB), apresentam aproximadamente 2000Kb, localizam-se na extremidade telomérica, são co-dominantemente expressos na superfície da todas as células nucleadas e responsáveis por apresentar peptídeos intracelularmente aos linfócitos TCD8⁺ (GERAGHTY, 1993; FISCHER; MAYR, 2001). Os genes de classe II

HLA-DR (-DRB1, -DRB3, DRB4, -DRB5), HLA-DQ (-DQA1, -DQB1), e HLA-DP (-DPA1, -DPB1) são encontrados na extremidade centromérica do MHC, sua expressão está limitada aos linfócitos B, macrófagos, e células dendríticas que participam na apresentação de antígenos aos linfócitos TCD4⁺. Já MHC da classe III codifica várias proteínas com diferentes funções no sistema imune, incluindo componentes do sistema complemento e moléculas envolvidas na inflamação (ACTOR, 2007).

As moléculas HLA são de importância fundamental na apresentação de antígenos aos linfócitos T, CD4⁺ e CD8⁺ (ABBAS; LICHTMAN, 2005). Dessa forma, para que os linfócitos T reconheçam antígenos, é necessário que estes sejam processados na forma de peptídeos e apresentados por moléculas HLA. Com o auxílio das moléculas HLA, os linfócitos T são capazes de reconhecer a presença de um agressor extracelular (como por exemplo, fungos, bactérias extracelulares); invasores intracelulares (como em infecções virais) ou alterações celulares (tais como as neoplasias). (ABUÁZAR, 2008).

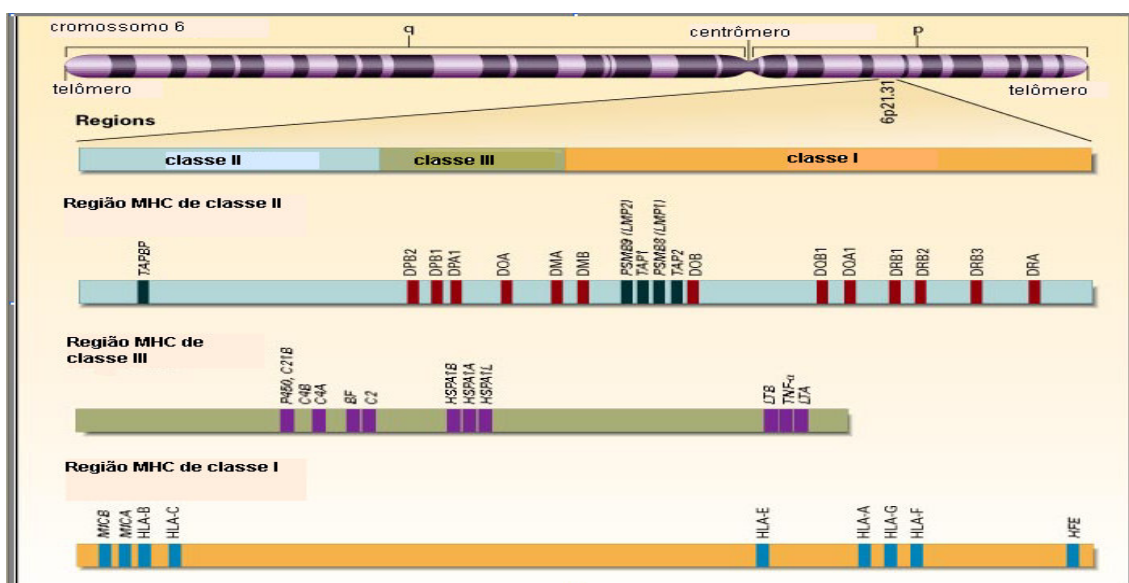


Figura 11 - Representação esquemática do cromossomo 6 humano, com as regiões do complexo de Histocompatibilidade (MHC) e o sistema gênico HLA. Em laranja, está representada a região de classe I, em azul a região de classe II e em verde a região de classe III. Fonte: KLEIN; SATO, 2000.

O gene *HLA-G* codifica uma molécula de classe Ib, que foi descrita pela primeira vez por Geraghty e colaboradores em 1987 (KAMISHIKIRYO; MAENAKA,

2009). Vale ressaltar que sua estrutura assemelha-se às moléculas clássicas do HLA de classe I, com uma cadeia alfa constituída por até três domínios, não covalentemente associada a uma cadeia de β 2- microglobulina, conforme Figura 12 (VEIT; CHIES, 2009). É responsável pela síntese de moléculas presentes, constitutivamente, em tecidos do trofoblasto (ROUAS-FREISS et al., 1997), córnea, ilhotas do pâncreas, células epiteliais adultas tímicas (CAROSELLA et al., 2011; ITO et al., 2005; CIRULLI et al., 2006).

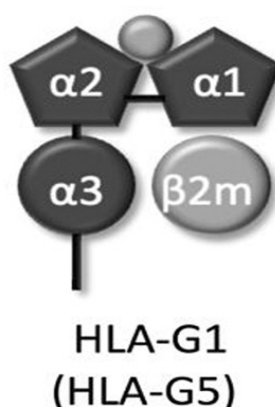


Figura 12 - Representações esquemáticas da estrutura da molécula HLA-G.
Fonte: VEIT; CHIES, 2009.

O gene *HLA-G* possui 50 alelos descritos até o momento, codificam 16 proteínas diferentes com todas as isoformas (HLA-G*01:01, *01:02, *01:03, *01:04, *01:06, *01:07, *01:08, *01:09, *01:10, *01:11, *01:12, *01:14, *01:15 e *01:16), e pelo menos duas proteínas truncadas, codificadas pelos alelos G*01:05N e G*01:13N, de acordo com o banco de dados IMGT/HLA em julho de 2013 (*The International Immunogenetics Database-IMGT/HLA, database version 2.28.0, January 2013*).

Geneticamente, o *locus HLA-G* apresenta na região codificadora sete íntrons e oito éxons, codificados no cromossomo 6, enquanto a β 2-microglobulina é codificada por gene situado no cromossomo 15. O éxon 1 codifica o peptídeo sinal, os éxons 2, 3 e 4, os domínios extracelulares α 1, α 2 e α 3, respectivamente, e os éxons 5 e 6, os domínios transmembrana e citoplasmático da cadeia pesada. O éxon 7 está sempre ausente do RNAm maduro e, devido ao códon de parada no éxon 6, o éxon 8 não é traduzido, sendo considerado a região 3' não traduzida (3' NT) do gene (CAROSELLA et al., 2008).

HLA-G apresenta sete isoformas de proteínas (Figura 13) gerados pela edição alternativa do transcrito primário, quatro deles sendo ligados à membrana (HLA-G1, G2, G3 e G4) e três isoformas solúveis (G5, G6 e G7). O HLA-G1 é a isoforma de membrana completa, semelhante à molécula do HLA clássico, de classe I, associada à β_2 -microglobulina. A isoforma do HLA-G2 não possui domínio α_2 codificado pelo éxon 3. O HLA-G3 não apresenta os domínios α_2 e α_3 codificados pelos éxon 3 e 4. HLA-G4 perdeu o domínio α_3 codificado pelo éxon 4. Três isoformas são solúveis: HLA-G5 e HLA-G6 que possuem os mesmos domínios extraglobulares de HLA-G1 e HLA-G2, respectivamente, sendo geradas por transcritos que conservaram o íntron 4, havendo bloqueio da tradução do domínio transmembrana (éxon 5). A região 5' do íntron, em fase de leitura do éxon 4, é traduzido até a um códon de parada que confere às isoformas HLA-G5 e HLA-G6 uma cauda de 21 aminoácidos específicos implicados na sua solubilidade. A outra forma solúvel, HLA-G7, apresenta estrutura limitada ao domínio α_1 , conservando 2 aminoácidos específicos do íntron 2. Os transcritos alternativos são todos desprovidos do éxon 7 (DONADI et al., 2011).

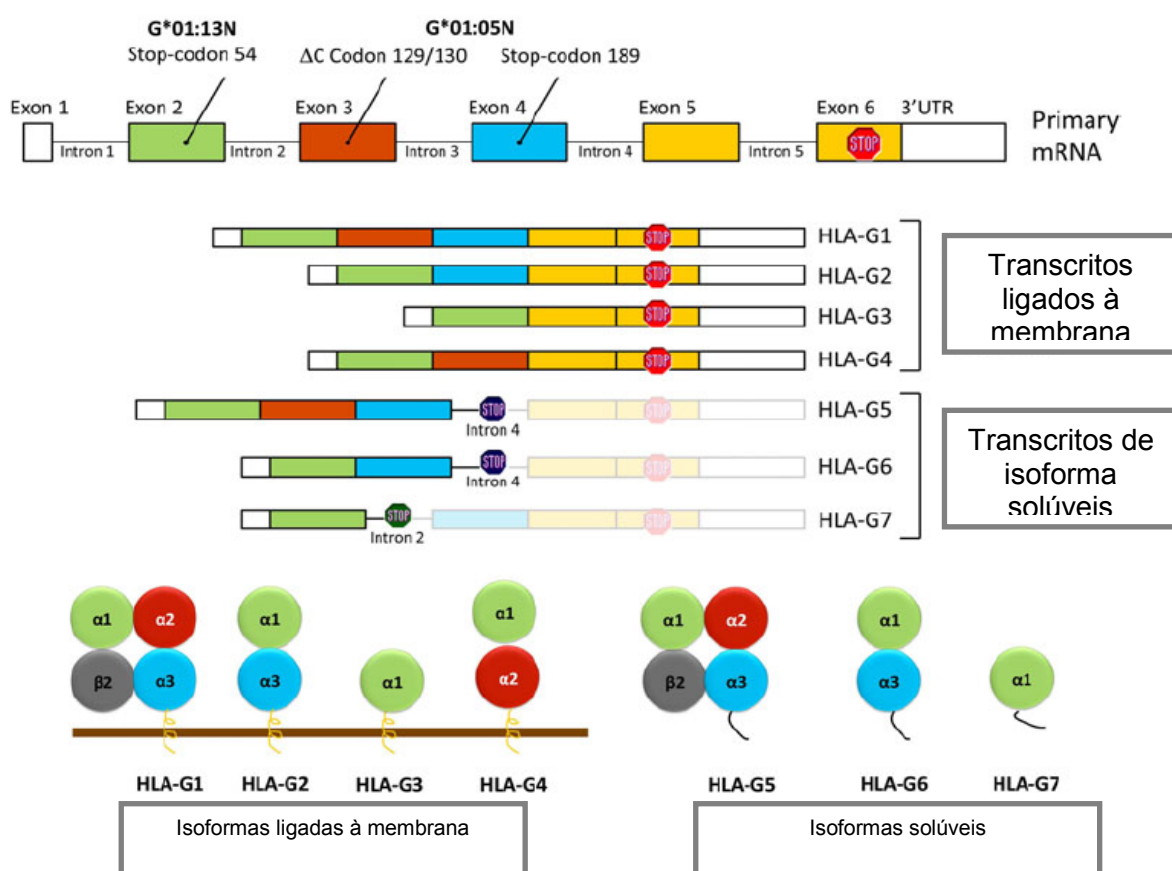


Figura 13 - Estrutura do gene *HLA-G*, com representação das moléculas ligadas à membrana e solúveis.

Fonte: DONADI et al., 2011. (adaptado).

HLA-G, tanto nas isoformas ligadas à membrana quanto solúveis no plasma atua como um imunorregulador, com importante função imunossupressora e possível indução de imunotolerância (VAN DER VEN; PFEIFFER; SKRABLIN, 2000).

Vários mecanismos de inibição do sistema imune mediados por HLA-G têm sido descritos, conforme a Figura 14, que inclui a inibição da atividade citotóxica das células NK e CD8⁺ (ROUAS-FREISS et al., 1997; LE GAL et al., 1999); inibição da proliferação de células TCD4⁺ e mudança do perfil de citocinas liberadas (BAINDRIDGE; ELLIS; SARGENT, 2000; VAN DER MEER et al., 2007); inibição da progressão do ciclo celular em células T humanas aloreativas (BAHRI et al., 2006); geração de um novo tipo de células reguladoras CD4⁺ e CD8⁺ através da transferência de membrana contendo o antígeno HLA-G (trogocitose) (LEMAOULT et al., 2007), indução de células dendríticas tolerantes associadas com a inibição da sua diferenciação (RISTICH et al., 2005), e indução de um perfil de citocinas de padrão Th2, como IL-3, IL-4 e IL-10 no microambiente tumoral (KANAI et al., 2001).

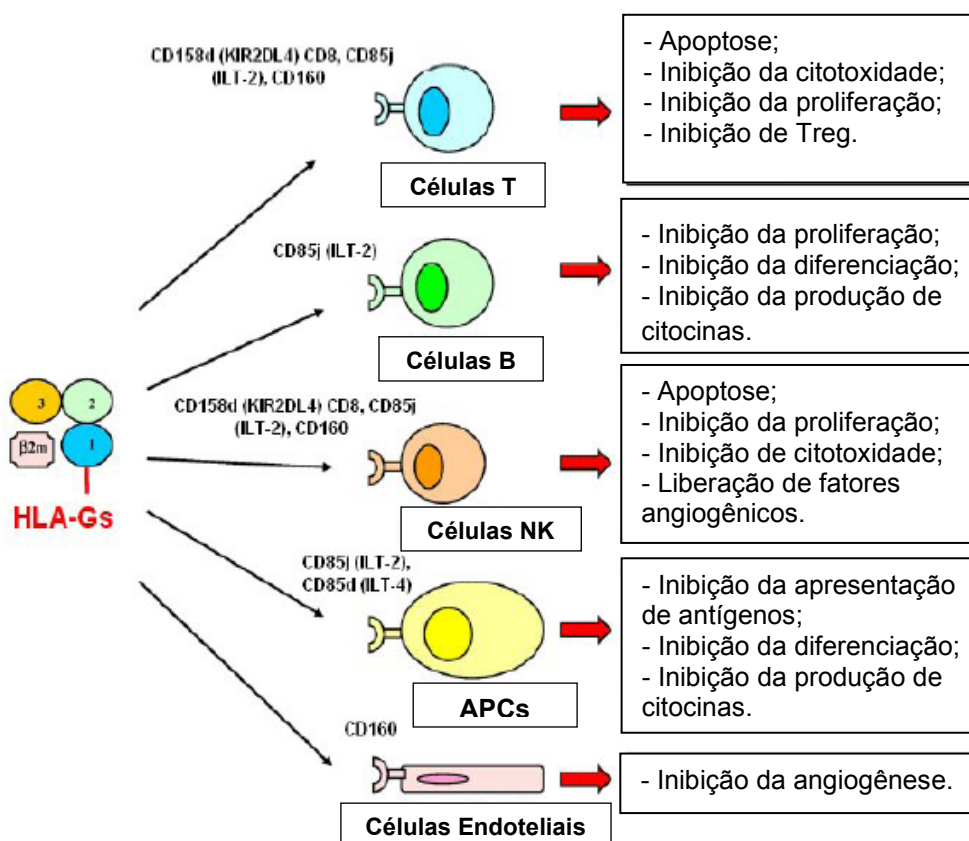


Figura 14 - Atividades imunorregulatórias mediadas pelo HLA-G.

Fonte: PISTOIA et al., 2007 (adaptado).

As atividades imunossupressoras mediadas principalmente pelas isoformas HLA-G1-G5 são mediadas pela sua ligação aos receptores CD85j (ILT-2), CD85d (ILT-4), CD158d (KIR2DL4) e CD160 (BY55). Esses receptores possuem uma distribuição celular diferencial, uma vez que CD85j (ILT-2) é expresso por células B, NK e T, CD160 (BY55) é expresso por células endoteliais, células NK e T, e CD85d (ILT-4) é expresso apenas pelos macrófagos e CD158d (KIR2DL4) apenas por células NK (PISTOIA et al., 2007). Sabendo que esses receptores apresentam uma atividade imunoreguladora na presença do HLA-G, estão sendo alvo de estudo para inibir, por exemplo, a angiogênese tumoral.

1.5 Polimorfismo e *HLA-G*

O nível de RNA mensageiro de um determinado gene é normalmente regulado pela taxa de sua síntese, principalmente devido a região promotora (5' NT), bem como pela sua taxa de degradação, estabilidade, localização e também sua taxa de tradução (KUERSTEN; GOODWIN, 2003). Dependendo da presença de fatores microambientais que podem regular a expressão de *HLA-G* e, dependendo da constituição genética do indivíduo, qualquer tecido pode expressar esse gene. Além disso, a expressão de *HLA-G* pode ser benéfica ou deletéria, dependendo da resposta imune relacionada à doença de base do indivíduo (DONADI et al., 2011).

A expressão de *HLA-G* é prejudicial em doenças virais crônicas e câncer. Em contraste, quando resposta imune é indesejável, a expressão de *HLA-G* é benéfica, como em doenças autoimunes e enxerto de órgãos ou tecidos alogênicos (DONADI et al., 2011).

Muitos fatores que podem afetar os mecanismos de transcrição e pós-transcricional responsável pela regulação de *HLA-G* (MOREAU; FLAJOLLET; CAROSELLA, 2009) têm sido descritos, no entanto, as razões para a expressão de *HLA-G* em alguns tecidos não foram completamente elucidadas. A esse respeito, a região promotora e a região 3' não traduzida (3'NT) exibem diversos nucleotídeos que podem influenciar na expressão de *HLA-G*, conseqüentemente sendo alvo de estudos em condições patológicas, como câncer, doenças autoimune e transplante (DONADI et al., 2011).

O gene *HLA-G* é caracterizado por um polimorfismo limitado quando comparado aos demais genes do Complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC) de classe I clássicos, porém, alguns desses sítios polimórficos localizados na região 3' NT podem influenciar a expressão dessa molécula através de diferentes mecanismos. Entre esses, destacam-se: a) presença (inserção) ou ausência (deleção) de um fragmento de 14 pares de bases; b) polimorfismo de base única (SNP) na posição +3142, que pode estar relacionado à degradação do ácido ribonucleico mensageiro (mRNA) e supressão da tradução; c) polimorfismo de base única na posição +3187, relacionado à estabilidade e degradação do mRNA (DONADI et al., 2011).

Dentre os sítios polimórficos de *HLA-G*, o 14-pb deleção/inserção tem sido associado com a taxa de produção da molécula HLA-G (REBMANN et al., 2001) e modulação da estabilidade do RNAm (HIBY et al., 1999; HVIID et al., 2003; MARTELLI PALOMINO et al., 2013; ROUSSEAU et al., 2003), cujos mecanismos de ação ainda não estão completamente elucidados. O alelo que apresenta a sequência 14 pb 5' -ATTTGTTTCATGCCT-3' (HARRISON et al., 1993) tem sido associado à baixa produção de RNAm para a maioria das isoformas de membrana e isoformas solúveis em amostras de trofoblastos (HVIID et al., 2003; HVIID et al., 2006). Por outro lado, a fração de RNAm que apresenta a inserção de 14 pb pode ser processado (edição alternativa), o qual é delido de 92 bases do RNAm maduro do HLA-G, tornando-se uma molécula menor, dita mais estável do que a forma completa (HIBY et al., 1999; HVIID et al., 2003; ROUSSEAU et al., 2003). A edição alternativa provavelmente não é só influenciada pela presença do fragmento de 14-pb no transcrito principal, mas sim pela presença de outros sítios polimórficos em desequilíbrio de ligação com a inserção de 14-pb (CASTELLI et al., 2011).

A região +3142 C/G do gene *HLA-G* foi recentemente descrita como alvo para os microRNAs miR-148a, miR148b e miR-152, onde a presença de uma G nessa posição pode influenciar a expressão da molécula HLA-G, promovendo diminuição da viabilidade do RNAm pela sua degradação e inibição da tradução (TAN et al., 2007).

De acordo com Calin; Croce (2006) os microRNAs são pequenos RNAs (19 a 24 nucleotídeos) não codificadores de proteínas, oriundos de RNAs precursores em grampo que apresenta em torno de 60 a 110 nucleotídeos, envolvidos na regulação pós-transcricional de genes codificantes. MiRNAs maduros são resultantes de processamento sequencial de transcritos primários (pri-miRNAs), mediado por duas enzimas ribonucleases III (RNase III), denominadas de Drosha e Dicer. As formas

maduras apresentam de 18 a 24 nucleotídeos e regulam negativamente a expressão proteica pelo pareamento com seu RNAm alvo, levando à inibição da tradução ou degradação do RNAm alvo (HE; HANNON, 2004). A regulação pós-transcricional exercida pelos miRNAs ocorre por interação (pareamento de bases) na região 3' NT e depende do grau de complementaridade com o RNAm alvo, que resultará na inibição da tradução ou a degradação do RNAm (SEVIGNANI et al., 2006).

Como os miR-148a, miR148b e miR-152, estudo realizado por Castelli et al. (2009), caracterizou diferentes haplótipos, que constituem a região 3' NT do gene *HLA-G*, a partir de uma análise *in silico*, onde revelou diferentes miRNAs com potencial de se ligar à região 3' NT do RNAm maduro do *HLA-G* e influenciar a sua expressão. A capacidade de ligação desses miRNAs pode, potencialmente, ser influenciada pelos diversos sítios polimórficos presentes na região 3' NT, enfatizando a região do fragmento de 14-pb, e os SNPs observados nas posições +3003, +3010, +3027 e +3035, englobando uma região de 32 nucleotídeos que pode influenciar a ligação de diversos miRNAs.

Yie et al. (2008), ao caracterizar o sítio polimórfico +3187G/A em um grupo de mulheres que apresentaram pré-eclâmpsia, identificaram o alelo A relacionado com diminuição da estabilidade do RNAm. É importante ressaltar que SNP +3187 está localizado muito próximo à sequência repetitivas ricas em AU, estando associado com diminuição da estabilidade do RNA *in vitro* e com menor expressão de *HLA-G*.

Quanto aos demais polimorfismos de base única, Castelli et al. (2010), ao caracterizarem 5 outros sítios polimórficos da região 3' NT do *HLA-G* em uma amostra da população urbana brasileira, identificaram outros SNP, como: 3003T/C, +3010C/G, +3027A/C, +3035C/T e +3196C/G. Dessa maneira, com as variações das frequências alélicas e genotípicas foi possível a construção de diferentes combinações (haplótipos) dos 8 sítios polimórficos observados na região, das quais foram nomeadas de UTR-1 a UTR-8, em ordem crescente, de acordo com sua maior frequência na população.

Dentre os SNPs recém-identificados, Martelli-Palomino et al. (2013) associaram os genótipos 3010 C/G, 3027 A/C e 3035 C/C a altos níveis de HLA-G solúvel no plasma de indivíduos saudáveis, bem como à classificação dos mais frequentes haplotipos com os níveis de HLA-G solúvel, sendo a UTR-1 alta produtora, as UTR-2, -3, -4 e 6 como intermediárias e as UTR-5- e -7 como as baixas produtoras de HLA-G solúvel no plasma.

1.6 HLA-G e infecções virais

As moléculas de HLA não clássica é descrita como uma molécula capaz de inibir as respostas imunitárias tanto inata e adaptativa (ROUAS-FREISS et al., 1997). Recentemente foram apresentadas evidências de que o *HLA-G* é um fator importante durante a infecção (GAZIT et al., 2007). Nesse contexto, o vírus herpes simplex tipo 1 e vírus da raiva, bem como o vírus da imunodeficiência humana tipo 1 induzem a expressão de HLA-G em neurônios e células T, respectivamente (LAFON et al., 2005; LOZANO et al., 2002; MEGRET et al., 2007). Em pacientes com HIV foram detectadas moléculas de HLA-G1 na superfície de praticamente todos os monócitos e em 10% dos linfócitos T. Além disso, o soro de pacientes infectados pelo HIV foi capaz de induzir forte expressão de HLA-G1 em monócitos de indivíduos saudáveis. A expressão de HLA-G parece constituir um importante meio de escape imunológico do vírus (LE MAOULT et al., 2003).

Ao longo de sua evolução, os vírus desenvolveram mecanismos de escape da imunovigilância, a fim de se propagar e disseminar no hospedeiro. Escapar do ataque das células NK e modular sua ativação é uma estratégia comum desses microrganismos (FUNKE et al, 2011).

Normalmente, os peptídeos virais são apresentados aos linfócitos TCD8⁺ pelas moléculas HLA de classe I. Assim, para escapar da resposta específica de linfócitos TCD8⁺, o HIV inibe a expressão de HLA de classe I, importante para o reconhecimento e ativação dessas células. Entretanto, qualquer alteração na expressão de HLA de classe I é detectada por células NK, que lisam as células com padrão alterado de expressão. Para contornar esse problema, a proteína Nef do HIV-1 diminui a expressão das moléculas HLA-A e -B, que são responsáveis pela apresentação de antígenos aos linfócitos T CD8⁺, entretanto a expressão do HLA-C não é afetada e ocorre uma expressão aumentada de HLA-G, para que esses possam se ligar aos receptores inibitórios da NK (Figura 15). Dessa forma o HIV-1 consegue inibir a ação das principais células responsáveis pelo combate ao vírus (FUNKE et al, 2011; IWASZKO; BOGUNIA-KUBIK, 2011). Sendo assim, a indução da expressão da molécula de HLA-G por células infectadas por vírus pode ser um mecanismo adicional e induzido que o ajude a subverter as defesas do hospedeiro,

como demonstraram Donaghy et al. (2007), que verificaram que os níveis de HLA-G solúvel são maiores em indivíduos portadores do HIV-1.

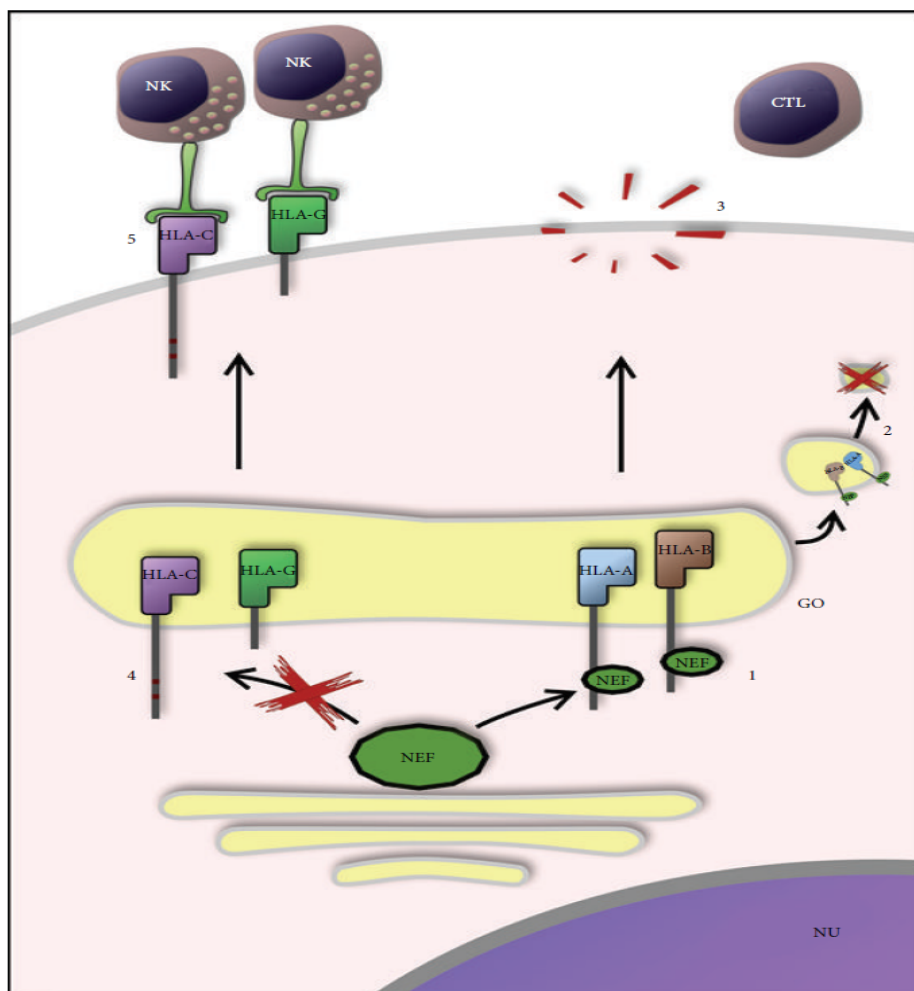


Figura 15 - Mecanismo do vírus HIV-1 para escapar do sistema imunológico. NU: núcleo; GO: aparelho de Golgi.
Fonte: CELSI et al., 2013.

Especificamente no caso do HIV, outro mecanismo utilizado por esse vírus, para inibir o sistema imunológico, ocorre através da proteína do envelope viral, gp41, que induz os monócitos a produzirem IL-10 (BARCOVA et al., 1998), elevando a expressão de citocinas indutoras da molécula HLA-G, dando uma característica imunomoduladora ao microambiente e facilitando a disseminação viral.

Vale ressaltar que, semelhante a outros mecanismos utilizados pelos vírus, a infecção pelo HCV pode desregular a expressão de HLA de classe I, através da inibição da região promotora do gene e também inibindo as proteínas TAP-1 e -2,

responsáveis pelo bombeamento dos peptídeos do citosol para o interior do retículo endoplasmático rugoso (GEORGOPOULOS; PROFFITT; BLAIR, 2000). No entanto, até o momento, os trabalhos sobre a participação da molécula HLA-G nas hepatites virais são escassos, particularmente os relacionados à hepatite C (CORDERO et al., 2009; SOUTO et al., 2011).

1.7 Aplicabilidade da pesquisa clínica para enfermagem

A pesquisa clínica pode ser definida como um estudo sistemático que segue métodos científicos aplicáveis aos seres humanos, designados voluntários ou sujeitos, que podem estar saudáveis ou enfermos, de acordo com a fase da pesquisa (LOUSANA, 2002).

Pesquisa clínica, ensaio clínico ou estudo clínico são os vários termos utilizados para designar esse processo de investigação científica envolvendo seres humanos. Como resultado, os pesquisadores clínicos (ou investigadores clínicos) poderão obter novos conhecimentos científicos sobre medicamentos, procedimentos ou métodos de abordagem de problemas que afetam a saúde do ser humano (SBPPC, 2007).

No Brasil, a trajetória da pesquisa clínica é recente, com suas primeiras atividades desenvolvidas na década de 1980 (LOUSANA, 2005). As regulamentações brasileiras mais expressivas são da década de 1990 e início do século XXI, como as Resoluções 166/12 e 251/97 do Conselho Nacional de Saúde (CNS), entre outras.

De acordo com as normas internacionais de Boas Práticas Clínicas, para a adequada condução de uma pesquisa clínica deve existir uma equipe de profissionais (médicos, enfermeiros, farmacêuticos, estatísticos, auxiliares de enfermagem e de informática, psicólogos, entre outros) bem treinados e um local onde tais pesquisas se realizarão (AGUIAR; CAMACHO, 2010)

Esse tipo de pesquisa trata-se de um tema ainda pouco discutido pela enfermagem, principalmente em cursos de graduação, por se tratar de um campo de atuação recente para esses profissionais. Em nosso país, o movimento da prática baseada em evidências na enfermagem é incipiente e a maioria da literatura

disponível é internacional (GALVÃO; SAWADA; MENDES, 2003). Porém, ao mesmo tempo percebe-se que é uma área em potencial desenvolvimento, o que amplia a possibilidade de expansão de nossa prática profissional.

Por isso é imprescindível que o enfermeiro seja habilitado no desenvolvimento da pesquisa experimental, fundamentada no conhecimento das ciências biológicas, para poder oferecer importantes contribuições em diferentes áreas de aplicação dos resultados da investigação, pois, conhecendo o mecanismo das doenças, esse profissional pode ser capaz de administrar, de forma substancial, a intersecção entre os estados fisiológico e psicológico do paciente (BOND; HEITKEMPER, 2001).

Aspectos da biologia do HLA-G, como as funções altamente inibitórias são fundamentais para a compreensão da relevância dessa molécula em condições patológicas e podem auxiliar a projetar estratégias diagnósticas e terapêuticas em várias áreas da medicina (BRENOL et al., 2012).

Também podemos destacar que enfermeiros especializados na área de biologia molecular, com conhecimento de técnicas avançadas de imunohistoquímica, DNA recombinante, dentre outras, têm a oportunidade de investigar e decifrar as bases das doenças, o tratamento e a interação da moléstia com o ambiente (FEETHAM, 2000). Além disso, vislumbra-se a possibilidade de atuação preventiva e curativa, por meio de uma abordagem mais acurada do paciente durante o aconselhamento genético ou por meio de propostas de novas modalidades de tratamento, por exemplo.

Dessa forma, podemos pressupor que a inserção da enfermagem na pesquisa clínica voltada para elucidação da problemática que envolve a coinfeção HIV/HCV tem papel importante no que diz respeito à melhoria da assistência aos portadores dessa patologia, já que os indivíduos coinfectados são mais susceptíveis à cronificação da infecção e progressão para carcinoma hepatocelular. Por isso, o enfermeiro, que acompanha ativamente a progressão da coinfeção HIV/HCV, entra em contato com a grande diversidade de problemas enfrentados pelo paciente, tanto em relação aos aspectos clínicos e psicológicos como também aos que dizem respeito às questões imunológicas e genéticas.

Justificativa

2 JUSTIFICATIVA

Tendo em vista a grande prevalência da coinfeção HIV/HCV, o seu impacto na gravidade da doença hepática que requer intervenções especializadas na assistência de enfermagem; o papel do HLA-G no escape do reconhecimento do sistema imune; que a produção do HLA-G é geneticamente controlada e a ausência de trabalhos nessa temática, pretende-se, nesse estudo, avaliar a associação dos polimorfismos do *HLA-G* (região 3' NT) com a coinfeção HIV/HCV e com os grupos controles.

Ademais, o estudo corrobora para que a enfermagem, fundamentada em ciências biológicas, esteja envolvida e inserida na produção de conhecimentos e tecnologias que oferecem importantes contribuições para a aplicação dos resultados desta investigação nas intervenções especializadas, ou seja, no desenvolvimento de procedimentos diagnósticos e/ou terapêuticos, buscando a excelência na prestação de cuidados.

Objetivos

3 OBJETIVOS

Geral:

Associar os polimorfismos do *HLA-G* (região 3' NT) com a coinfeção HIV/HCV e com os grupos controles (HIV, HCV, indivíduos saudáveis).

Específicos:

- Caracterizar sociodemograficamente e clinicamente os grupos de pacientes estudados (HIV/HCV, HIV, HCV, indivíduos saudáveis).
- Tipificar os polimorfismos do *HLA-G* (região 3' NT) de pacientes com a coinfeção HIV/HCV e dos grupos controle (HIV, HCV, HIV/HCV, indivíduos saudáveis).
- Associar os polimorfismos do *HLA-G* (região 3' NT) com os aspectos clínicos dos pacientes dos grupos HIV/HCV, HIV e HCV.

HIPÓTESE: Os alelos, genótipos e haplótipos de alta expressão do *HLA-G* estarão presentes em maior frequência nos pacientes coinfectados pelo HIV/HCV que nos controles.

Material e Métodos

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Delineamento do estudo e aspectos éticos

Trata-se de estudo transversal, comparativo e descritivo. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto sob o processo número 1324/2011 e recebeu ciência e de acordo do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP. Os pacientes a serem incluídos no estudo, e que estavam vivos, foram convidados a assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, conforme resolução 496/12 do Conselho Nacional de Saúde (BRASIL, 2012d).

4.2 Seleção dos participantes

Foram selecionadas para o estudo 4 grupos distintos:

Grupo 1 (HIV/HCV): constituído por 102 indivíduos coinfectados pelos vírus HIV/HCV, recrutados no ambulatório de Hepatites e Imunodeficiência da Unidade Especial de Tratamento de Doenças Infecciosas (UETDI) do HCFMRP-USP. Critérios de inclusão: indivíduos com sorologias positivas para o HIV e HCV, sorologias negativas para demais hepatites virais e ausência de hepatite autoimune.

Grupo 2 (HIV): constituído por 186 indivíduos com sorologia positiva para o HIV, recrutados nos ambulatórios da UETDI do HCFMRP-USP. Critérios de inclusão: indivíduos com sorologia positiva para o HIV, sorologias negativas para todos os tipos de hepatites virais e com ausência de hepatite autoimune.

Grupo 3 (HCV): constituído por 116 indivíduos com sorologia positiva para o HCV, recrutados no ambulatório de Gastroenterologia do HCFMRP-USP. Critérios de inclusão: indivíduos com sorologia positiva para o HCV, sorologias negativas para o HIV e demais tipos de hepatites virais e com ausência de hepatite autoimune.

Grupo 4 (Controle): constituído por 156 indivíduos saudáveis, doadores de sangue da Fundação Hemocentro da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP, sem histórico de doenças infectocontagiosas, crônicas e/ou autoimunes.

Para garantir a exequibilidade do estudo, as amostras de DNA dos grupos HIV positivo, HCV positivo, uma parte do número amostral do grupo coinfeção HIV/HCV e indivíduos saudáveis haviam sido coletadas em estudos anteriores. As amostras de pacientes com infecção pelo HCV e/ou HIV encontram-se no Banco de Amostra Biológica do Departamento de Clínica Médica – Divisão de Gastroenterologia do HCFMRP-USP, aprovado de acordo com o Processo HCRP nº 3416/2003, sob responsabilidade da Profa. Dra. Ana de Lourdes Candolo Martinelli. As amostras dos indivíduos saudáveis encontram-se no Banco de Amostras do Núcleo de Pesquisa em Imunogenética (BANPI) do HCFMRP-USP, aprovado de acordo com o Processo HCRP nº 7581/2007, sob responsabilidade do Prof. Dr. Eduardo Antonio Donadi. Diante disso, foi necessária a complementação do número amostral do grupo de pacientes com a coinfeção HIV/HCV. Esse procedimento foi autorizado pelo Comitê de Ética da EERP/USP sob o processo nº 1324/2011 (Anexo A).

4.3 Variáveis do estudo

Os dados pessoais, clínicos, laboratoriais e histológicos dos indivíduos HIV, HCV e HIV/HCV, incluídos neste estudo foram coletados por meio de consulta aos prontuários médicos fornecidos pelo HCFMRP-USP e os dados pessoais dos indivíduos saudáveis foram obtidos por meio de entrevistas. Todas as variáveis serão descritas a seguir:

Variáveis sócio-demográficas

- Sexo: foram considerados os sexos masculino e feminino.
- Idade: foram considerados anos completos no momento do diagnóstico para os indivíduos HIV, HCV e HIV/HCV, para os indivíduos saudáveis anos completos no momento da entrevista.

- Cor da pele: foi classificada de acordo com o IBGE (2011) em quatro categorias (branca, preta, parda e amarela).

Variáveis clínicas relacionadas à infecção pelo HIV, HCV e HIV/HCV

- Categoria de exposição para adquirir a infecção pelo HCV foi classificada de acordo com Brasil (2012b), em: transfusão sanguínea, acidentes com objetos perfurocortantes, uso de drogas injetáveis-UDI com compartilhamento do material utilizado, uso de estimulantes injetáveis com material não descartável e ignorado.
- Categoria de exposição para adquirir a infecção pelo HIV e HIV/HCV, foi classificada de acordo com Brasil (2011c), em: homem que faz sexo com homem – HSH, heterossexual, usuário de drogas injetáveis – UDI, transfusão sanguínea, transmissão vertical e ignorado.
- Sorologia para HIV: foi realizada no HCFMRP-USP, através do Elisa (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) e para confirmação do resultado positivo foi utilizado o teste Western Blot.
- Sorologia para HCV: foi realizada no HCFMRP-USP, através do anti-HCV.
- Genotipagem do HCV: foi realizada HCFMRP-USP, através do kit VERSANT[®] HCV Genotype Assay 2.0 (LiPA), *Siemens Healthcare Diagnostics Ltd, Tarrytown, NY, EUA* utilizando o produto do DNA amplificado, resultante da PCR, gerado através da amplificação da região 5'UTR e região nuclear do RNA do HCV por RT-PCR, a partir de soro ou plasma humanos. E os genótipos foram classificados de 1 a 6 e tendo os subtipos 1 a 3 como os principais. Essa variável foi caracterizada nos genótipos para HCV que podemos observar na Tabela 3 (tendo como base as definidas por BRASIL, 2011b):

Tabela 3 – Classificação dos genótipos do HCV.

Genótipos	1
	2
	3

Fonte: BRASIL, 2011b

- A contagem de linfócitos TCD4⁺ foi realizada pela Fundação Hemocentro de Ribeirão Preto da FMRP-USP. O estadiamento clínico dos pacientes soropositivos para HIV baseou-se no sistema de classificação recomendada pelo *Centers for Disease Control and Prevention* - CDC (CDC, 2012c). Esse estudo baseou-se na categorização do CDC de HIV/aids que é baseado nas concentrações séricas do número de linfócitos TCD4⁺ (Tabela 4):

Tabela 4 – Categorias pela contagem de CD4⁺.

Categoria	Número de células CD4 ⁺
Categoria 1	>500 células/mL
Categoria 2	200-499 células/mL
Categoria 3	<200 células/mL

Fonte: CDC, 2012c

- Carga Viral do HIV: foi realizada no HCFMRP-USP, através do teste VERSANT[®] HIV-1 RNA 3.0 Assay (bDNA), Bayer HealthCare, Tarrytown, NY, EUA. A detecção quantitativa do RNA-HIV no plasma se deu através da técnica de PCR, seguida de amplificação do bDNA alvo por PCR e hibridização de ácidos nucleicos amplificados com sondas oligonucleotídicas específicas e finalmente detecção do DNA amplificado e fixo à sonda por determinação colorimétrica. As categorias de carga viral deste estudo tiveram como base as definidas por Brasil (2008b):

Tabela 5 – Categorias de Carga Viral do HIV.

Categoria	Carga Viral
Categoria 1	≤ 50 cópias/mL
Categoria 2	> 50 cópias/mL

Fonte: Brasil, 2008b

- Carga Viral do HCV: foi realizada no HCFMRP-USP. A detecção quantitativa do RNA-HCV no soro foi realizada através da técnica de PCR, por transcrição reversa do RNA alvo para produzir o DNA complementar (cDNA), seguida de amplificação do cDNA alvo por PCR e hibridização de ácidos nucleicos amplificados com sondas oligonucleotídicas específicas e finalmente detecção do DNA amplificado e fixo à

sonda por determinação colorimétrica. Foi utilizado o *kit* comercial (Abbott RealTime HCV, EUA). As categorias de Carga Viral deste estudo tiveram como base as definidas por García-Samaniego et al (2013) em:

Tabela 6 – Categorias de Carga Viral do HCV.

Categoria	Carga Viral
Categoria 1	< 400.000 cópias mL
Categoria 2	≥ 400.000 cópias mL

Fonte: García-Samaniego et al (2013)

- **Biopsia Hepática:** os resultados das biopsias hepáticas foram coletados nos prontuários no SAME do HCFMRP. As amostras de fígado foram classificadas segundo Crispim et al. (2012) em três fases de acordo com a gravidade da fibrose hepática em leve (estágio da fibrose de 0 a 1), moderada (estágio 2) e grave (estágio 3 e 4), como podemos observar na Tabela 7.

Tabela 7 – Classificação quanto ao grau de fibrose hepática (escore Metavir).

Classificação	Grau de Fibrose
Fibrose leve	F0 – ausente; F1 – leve
Fibrose moderada	F2 – moderada
Fibrose grave	F3 - grave e F4 – cirrose

Fonte: Crispim et al. (2012)

4.4 Coleta das amostras biológicas

Foram coletados 10 mL de sangue venoso periférico de cada indivíduo em tubos Vacutainer (Beckton & Dickinson, USA) contendo EDTA K3 (0.054mL/tubo) para a extração de DNA genômico, enquanto aguardavam consulta médica. O mesmo volume de sangue foi coletado dos indivíduos saudáveis, doadores de sangue do Hemocentro da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP, após passarem por consulta médica.

4.5 Técnica de Extração do DNA

O DNA foi extraído por *salting out* a partir de células do sangue periférico, utilizando-se o procedimento descrito por Miller, Dykes e Polesky (1988). Resumidamente, 10 mL do sangue total foram transferidos para tubo de polipropileno de 50 mL, sendo adicionados 4 volumes de tampão de lise de glóbulos vermelhos (sacarose 3M, TRIS-HCl 10 mM, MgCl 5 mM e TRITON X100 a 1%). A solução foi homogeneizada por inversão e centrifugada a 1400xg, por 5 minutos, a 4°C. O sobrenadante foi cuidadosamente desprezado e ao precipitado foi adicionado 5 mL de tampão de lise de glóbulos brancos (NaCl 0,075 M, Na-EDTA 0,024 M, NaClO₄H₂O 25 mM e SDS a 2,5%).

A preparação foi agitada vigorosamente por 10 segundos à temperatura ambiente. Para a extração de proteínas, foram adicionados 2,0 mL de NaCl a 6,0 M, agitando-se os tubos vigorosamente por 15 segundos. Após a centrifugação a 1700xg por 5 minutos à temperatura ambiente, o sobrenadante foi recolhido em tubo de polipropileno de 50 mL, sendo adicionados 7 mL de isopropanol absoluto. A precipitação do DNA ocorreu por inversão manual lenta. O DNA precipitado foi então retirado com auxílio de pipeta Pasteur selada. O DNA foi lavado 2 vezes em 3 mL de etanol a 70% e redissolvido em 100 a 300 µL de água bidestilada deionizada esterilizada (H₂O_{dd}). O material foi estocado a -20°C até o momento da análise.

4.6 Quantificação do DNA nas amostras

Todas as amostras de DNA foram avaliadas quanto ao grau de pureza, por medida espectrofotométrica (*Thermo Scientific NanoDrop™* 1000 Spectrophotometer) foram consideradas as amostras com valores de absorbâncias A_{260}/A_{280} entre 1,8 - 2,0, indicando amostras livres de proteínas.

4.7 Tipificação da região 3' NT do gene *HLA-G*

A região 3' NT do loco *HLA-G* foi inicialmente amplificada, utilizando a reação de cadeia da polimerase (*Polymerase Chain Reaction- PCR*), com os iniciadores específicos para cada variante que estão descritos na Tabela 8.

Tabela 8 – Iniciadores para detecção dos polimorfismos da região 3'UTR do gene *HLA-G*.

Iniciadores	Seqüência (5'- 3')	Alvo	Referência
HLAG8R	GTCTTCCATTTATTTTGTCTCT	3'UTR do loco <i>HLA-G</i>	BERMINGHAM et al., 2000
HLAG8F	TGTGAAACAGCTGCCCTGTGT		BERMINGHAM et al., 2000

A reação de amplificação foi realizada em volume final de 25 µL, contendo água ultra-pura desionizada, 1 X tampão de amplificação (0,2 M Tris-HCl pH 8,5; 0,5 M KCl), 0,2 mM de DNTP, 5 pmol de cada iniciador, 1,50 mM de MgCl₂, 0,5 U de DNA polimerase Platinum (Invitrogen, Carlsbad, CA) e 200 ng de DNA genômico. A reação foi realizada no termociclador Veriti (Applied BioSystems, EUA), utilizando-se os ciclos de temperatura/tempo descritos abaixo (Tabela 9):

Tabela 9 – Protocolo de amplificação da tipificação da região 3' NT do *HLA-G*

Temperatura	Tempo	Ciclos
94 °C	5 minutos	1
95 °C	45 segundos	30
59 °C	45 segundos	
72 °C	24 segundos	
72 °C	10 minutos	1
4 °C	∞	

°C: graus Celsius; ∞: infinito

A presença do fragmento de 345-pb ou de 359-pb indica a presença da deleção ou inserção do polimorfismo de 14-pb, respectivamente (CASTELLI et al., 2010). O produto de cada reação foi avaliado por meio de eletroforese em gel de poliacrilamida 7%, corado por impregnação pela prata. Somente as reações apresentando padrão de amplificação adequado seguiram as etapas posteriores (Figura 15).

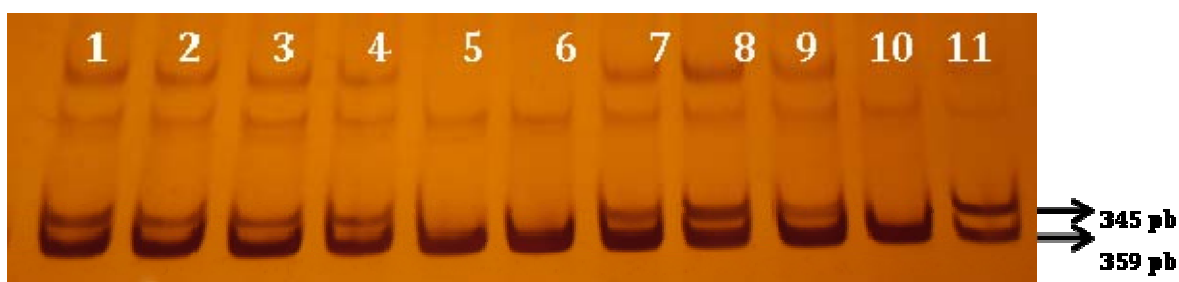


Figura 16 - Gel de poliacrilamida 7% corado pela prata, ilustrando a detecção do polimorfismo de 14-pb do gene *HLA-G*. Indivíduos 1, 2, 3, 4, 7, 8, 9, 11 são heterozigotos para Deleção/Inserção e indivíduos 5, 6 e 10 são homozigotos para Deleção/Deleção.

O gel foi preparado misturando-se o glicerol, água, solução de bis-acrilamida e o TBE (10X), formando uma mistura de gel previamente preparada e armazenada. Os catalisadores da reação de polimerização, TEMED e persulfato de potássio foram adicionados à mistura de gel imediatamente antes de vertê-la em um cassete montado, composto de duas placas de vidro de tamanho 14 cm x 16,5 cm, separadas por espaçadores de *teflon* e presas com grampos. Logo após, um pente de *teflon* era colocado na borda superior, formando poços no gel, onde posteriormente foram aplicadas as amostras de DNA amplificado por PCR. Aguardou-se a polimerização por no mínimo 20 minutos.

Após a polimerização do gel, o pente foi retirado e os poços foram lavados em água corrente. O gel polimerizado foi montado em cuba de eletroforese vertical, contendo tampão (1X) em ambos os polos (porção inferior e superior). Em seguida, 6 μ L do produto da amplificação, misturados a 2 μ L do tampão de amostra foram aplicados diretamente ao gel. A cuba foi então conectada a fonte de voltagem, Pharmacia - EPS 600 (Upsalla, Suécia), ajustada a voltagem constante de 250V, por aproximadamente duas horas e meia. Com o término da corrida eletroforética, o gel era cuidadosamente retirado das placas de vidro e submetido aos procedimentos de coloração e secagem.

4.8 Coloração e secagem do gel

Reagentes e soluções:

Solução fixadora: 856 mL de álcool etílico; 35 mL de ácido acético glacial e 4,165 mL de H₂O (volume final: 5 L).

Solução reveladora: 90g de NaOH; 4 L de H₂O. Adicionar 1 mL de formaldeído para cada 100 mL de solução reveladora, somente no momento do uso (volume final 5 L).

Solução de nitrato de prata: 20g de Nitrato de prata; 100 mL de H₂O. Armazenar em tubo de vidro escuro coberto com papel alumínio para evitar contato com a luz (volume final 100 mL).

Após a retirada das placas de vidro e dos espaçadores, o gel era colocado em recipiente de vidro contendo 100 mL de solução fixadora por aproximadamente 3 minutos. Posteriormente, adicionou-se 1 mL de solução de nitrato de prata, e agitou-se por cinco minutos. A solução foi então descartada e o gel lavado com água quente por cerca de dez segundos, agitando levemente e, ao final, descartando a água. A solução reveladora foi pré-aquecida em microondas a 65°C para facilitar a reação de coloração, e então, foi despejada cuidadosamente no recipiente contendo o gel, que foi submetido à agitação por alguns minutos até que as bandas aparecessem nitidamente. Após, a solução reveladora foi descartada e a reação foi bloqueada com lavagem direta do gel em 100 mL de solução fixadora. Após a análise do comportamento eletroforético dos produtos amplificados, todos os géis foram secados entre duas folhas de papel celofane embebidas em água, sobre uma placa de vidro, à temperatura ambiente por 1 dia.

4.9 Purificação de produto da PCR por ExoSAP

Para a purificação do produto de PCR foram adicionados 2 uL de ExoSAP – IT (USB® - Products, EUA) para 5 uL de produto de PCR e colocado para ciclar no *Termociclador Veriti* (Applied BioSystems, EUA), por 15 minutos a 37 °C e 15 minutos a 80 °C.

4.10 Sequenciamento

Cada produto de amplificação foi diretamente sequenciado com o iniciador HLAG8R – GTCTTCCATTTATTTTGTCTCT, em sequenciador automático ABI 3500 Genetic Analyzer (Applied Biosystems, EUA), usando BigDye® Terminator v3.1 CycleSequencing kit (Applied Biosystems, EUA). A cada microtubo de 0,2 mL, devidamente identificado, foram acrescentados 2,5 uL de H₂O, 3,0 uL de tampão BigDye®, 0,5 uL do iniciador HLA-G8R e 1 uL de BigDye® e foi acrescentado 3 uL da amostra, após purificação por ExoSAP. O perfil de ciclagem utilizado encontra-se na tabela 10.

Tabela 10 – Protocolo de sequenciamento da região 3' NT do *HLA-G*

Temperatura	Tempo	Ciclos
96 °C	10 segundos	1
96 °C	10 segundos	25
50°C	5 segundos	
60 °C	4 minutos	
4 °C	∞	

°C: graus Celsius; ∞: infinito

Após a reação de sequenciamento, todo o conteúdo, cerca de 10 µL, foi transferido para microtubo de volume 1,5 mL, a esse acrescentou-se 5 ul de EDTA 2,5 mM pH=8 e 60 µL de etanol 100%. Posteriormente, essa mistura foi deixada em repouso por 15 minutos à temperatura ambiente. Passados 15 minutos, centrifugou-se por 20 minutos a 900xg, e descartou-se o sobrenadante. Em seguida, adicionou-se 60 uL de etanol 75% e centrifugou-se por cinco minutos a 900xg. Após a centrifugação, descartou-se o sobrenadante. Os microtubos foram então centrifugados à vácuo por cerca de 20 minutos até a sua secagem total. Foram estudados os oito sítios polimórficos já descritos para a região 3' NT do gene *HLA-G* (14pb Del/Ins, +3003 T/C, +3010 C/G, +3027 C/A, +3035C/T, +3142 C/G + 3187 A/G e + 3196 C/G). (CASTELLI et al., 2010).

4.11 Leitura do sequenciamento

A leitura do sequenciamento foi realizada pelo aparelho sequenciador ABI 3500 Genetic Analyzer (Applied Biosystems, EUA), usando BigDye® Terminator v3.1 CycleSequencing kit (Applied Biosystems, EUA). Após a precipitação, as amostras foram ressuspensas em 10 uL de formamida Hi-Di (Applied Biosystems, EUA) desnaturadas a 95°C por três minutos e coloca no gelo por 5 minutos, sendo posteriormente inseridas no sequenciador. As sequências resultantes da leitura de cada amostra foram então alinhadas com sequências genômicas de alelos oficiais reconhecidos pelo Sistema de Informação Internacional de Imunogenética, utilizando-se o programa SeqMan. Cada SNP detectado foi individualmente anotado para identificar os alelos do *HLA-G* da região 3' não traduzida do gene (Figura 16).



Figura 17 - Alinhamento dos cromatogramas obtidos a partir de sequenciamento direto do produto de amplificação.

4.12 Análise Estatística

Os dados foram armazenados em um banco utilizando-se o *software* “Microsoft Office Excel 2003”.

Para análise das variáveis sócio-demográficas e os aspectos clínicos foi utilizado o teste exato de Fisher. O nível de significância utilizado em todos os testes estatísticos foi $\leq 0,05$.

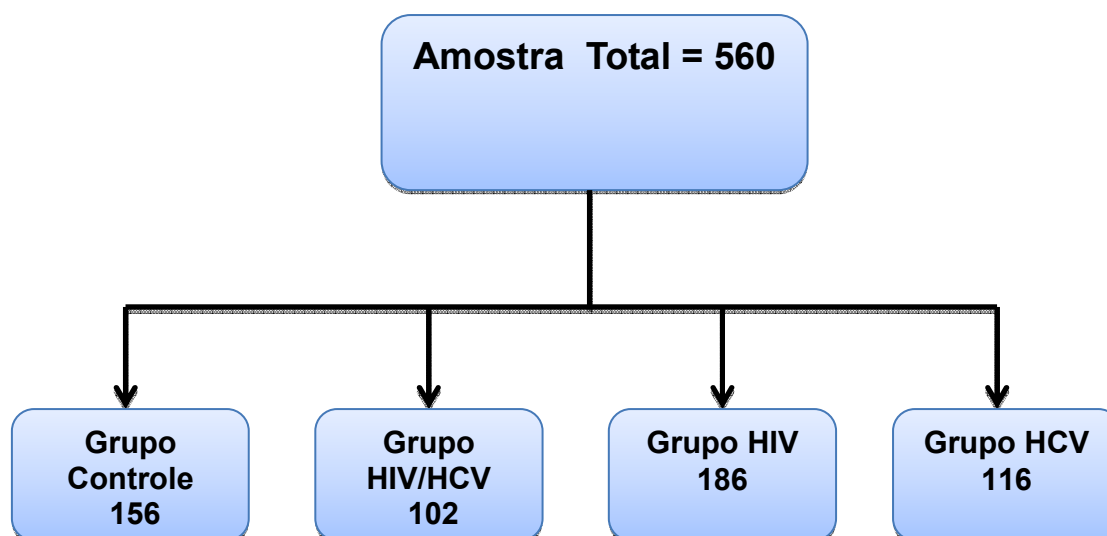
As frequências alélicas e genotípicas para cada sítio polimórfico foram estimadas por contagem direta utilizando-se o programa GENEPOP 3.4 (RAYMOND; ROUSSET, 1995a). A aderência das frequências genotípicas observadas às proporções teóricas de Hardy-Weinberg foi verificada pelo teste exato de Guo e Thompson (GUO; THOMPSON, 1992) utilizando-se o programa GENEPOP 3.4 (RAYMOND; ROUSSET, 1995a).

A presença de uma associação significativa entre os sítios polimórficos foi verificada por meio de teste de desequilíbrio de ligação implementado no programa GENEPOP 3.4 (RAYMOND; ROUSSET, 1995a), além do teste exato de diferenciação populacional (RAYMOND; ROUSSET, 1995b). Dada uma associação positiva, porém de fase gamética desconhecida, o método PHASE (STEPHENS; SMITH; DONNELLY, 2001) e algoritmo EM (EXCOFFIER; SLATKIN, 1995) foram utilizados para inferir os haplótipos. As frequências alélicas, genotípicas e haplotípicas foram comparadas usando o teste exato de Fisher e Odds Ratio. Como também as frequências alélicas e genotípicas e os aspectos clínicos foram comparadas pelo teste exato de Fisher.

Resultados

5 RESULTADOS

O estudo foi constituído de 560 indivíduos, distribuídos nos grupos controle HIV/HCV, HIV e HCV, conforme fluxograma abaixo. Os pacientes foram selecionados no Banco de Amostra Biológica do Departamento de Clínica Médica – Divisão de Gastroenterologia do HCFMRP-USP e no Banco de Amostras do Núcleo de Pesquisa em Imunogenética (BANPI) do HCFMRP-USP.



5.1 Características sociodemográficas dos participantes do estudo

A média de idade \pm desvio padrão (DP) nos grupos foi: controle de 32,9 \pm 8,1 (variação de 19 a 52 anos); HIV/HCV de 45,6 \pm 6,7 (variação de 29 a 65 anos); HIV de 36,8 \pm 8,3 (variação de 17 a 59 anos); HCV de 51,6 \pm 9,6 (variação de 33 a 81 anos).

Tabela 11 - Medidas descritivas para a idade dos pacientes distribuídos em três grupos e o grupo controle saudável. Coleta realizada no HCFMRP-USP no período de abril a julho de 2013.

Medidas descritivas	Idade dos pacientes			
	Controle	HIV/HCV	HIV	HCV
Tamanho da amostra	155*	102	126**	116
Mediana	32	45	36	50
Média Aritmética	32.9	45.6	36.8	51.6
Desvio Padrão	8.1	6.7	8.3	9.6

Fonte: pesquisa de campo.

* 1 indivíduo não informou a idade; ** 60 indivíduos não informaram a idade.

Com relação ao sexo, identificou-se no grupo controle 113 (72,4%) indivíduos do sexo masculino; no grupo HIV 120 (64,5%) indivíduos do sexo masculino; no grupo HCV 89 (76,7%) indivíduos do sexo masculino e no grupo HIV/HCV 76 (74,5%) indivíduos do sexo masculino. O teste associação para variável sexo não resultou em diferenças significantes entre os grupos de HIV e HIV/HCV ($P=0,0874$), como também nos grupos HCV e HIV/HCV ($P=0,7528$). A Tabela 12 ilustra a distribuição em relação ao sexo nos pacientes do estudo.

Tabela 12 - Amostra dos grupos de pacientes e grupo controle saudável estratificados por sexo. Coleta realizada no HCFMRP-USP no período de abril a julho de 2013.

Grupos	SEXO		
	Masculino	Feminino	Total
Controle	113 (72,4%)	43 (27,6%)	156 (100%)
HIV	120 (64,5%)	66 (35,5%)	186 (100%)
HCV	89 (76,7%)	27 (23,3%)	116 (100%)
HIV/HCV	76 (74,5%)	26 (25,5%)	102 (100%)
Total	398 (71,1%)	162 (28,9%)	560 (100%)

Fonte: pesquisa de campo.

No que diz respeito à cor da pele dos participantes do estudo, no grupo controle, 118 (75,6%) consideravam-se da cor branca, no grupo HIV, 145 (78,0%) referiam-se da cor branca, no grupo HCV, 108 (93,1%) mencionaram-se da cor branca, e no grupo HIV/HCV 74 (72,5%) consideravam-se da cor branca. O teste associação para essa variável mostrou que não houve associação significativa da cor da pele na comparação entre os grupos HIV e HIV/HCV ($P=0,1223$), porém na comparação entre os grupos HCV e HIV/HCV, observou-se um maior número de coinfectados apresentando a cor preta e parda do que nos mono infectados ($P=0,0001$).

Tabela 13 - Amostra dos grupos de pacientes e grupo controle saudável estratificados por cor da pele. Coleta realizada no HCFMRP-USP no período de abril a julho de 2013.

Grupos	COR DA PELE				Total
	Branca	Parda	Preta	Ignorada	
Controle	118 (75,6%)	25 (16,0%)	13 (8,3%)	0 (0,0%)	156 (100%)
HIV	145 (78,0%)	22 (11,8%)	10 (5,4%)	9 (1,6%)	186 (100%)
HCV	108 (93,1%)	4 (3,4%)	4 (3,4%)	0 (0,0%)	116 (100%)
HIV/HCV	74 (72,5%)	17 (16,7%)	11 (10,8%)	0 (0,0%)	102 (100%)
Total	445 (79,5%)	68 (12,1%)	38 (6,8%)	9 (1,6%)	560 (100%)

Fonte: pesquisa de campo.

5.2 Características clínicas dos participantes do estudo

Com relação à categoria de exposição para aquisição do HIV, observou-se que 125/186 casos ocorreram em heterossexuais; no grupo de HCV foram 40/116 casos em usuários de drogas injetáveis – UDI e no grupo de HIV/HCV foram 47/102 casos em UDI. Na comparação entre os grupos HIV e HIV/HCV, observou-se diferença significativa na transmissão por via heterossexual, sendo sua frequência significativamente maior no grupo HIV ($P=0,0000$; $OR=6,2714$; $95\%IC: 3,3523 - 11,9877$). No caso da comparação entre os grupos HCV e HIV/HCV, observou-se também diferença significativa na transmissão por via heterossexual, sendo sua frequência significativamente maior no grupo HIV/HCV ($P=0,0001$; $OR=0,1653$; $95\%IC: 0,0462 - 0,4784$).

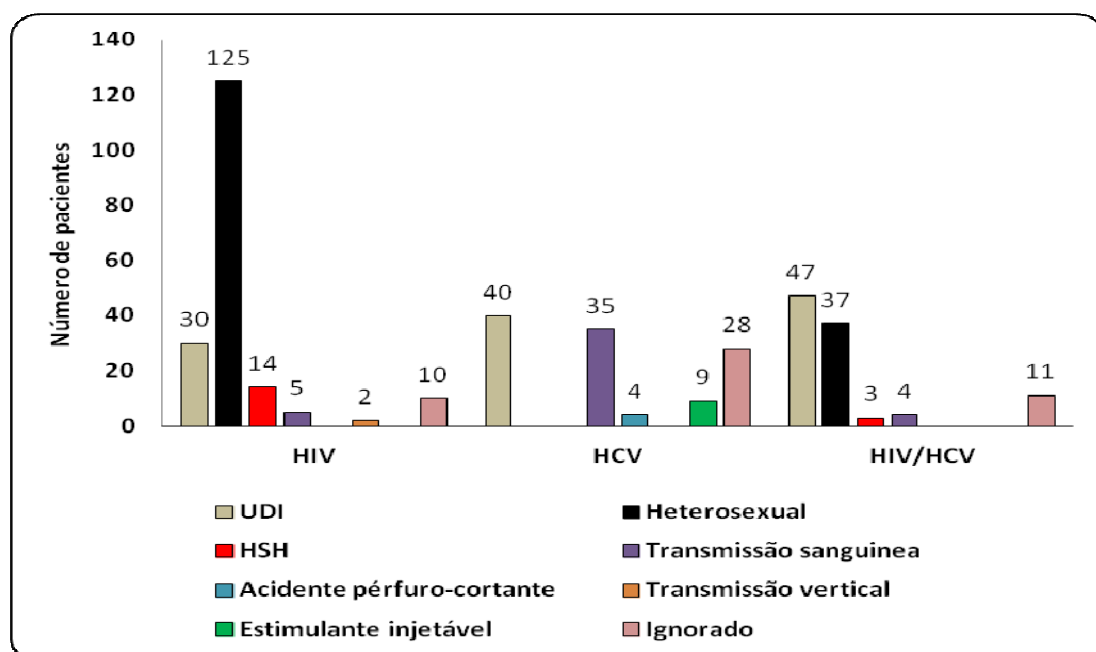


Gráfico 4 – Distribuição dos pacientes com HIV, HCV e coinfetados HIV/HCV, de acordo com a categoria de exposição. Coleta realizada no HCFMRP-USP no período de abril a julho de 2013.

Fonte: pesquisa de campo. *UDI-usuários de drogas injetáveis e HSH* - Homem que faz sexo com homem.

No que tange às características do HCV, verificou-se que no grupo de HIV/HCV houve o predomínio do genótipo 1, com 91/102 (89,2%) casos, sendo 66/102 (64,7%) subtipo 1a, 20/102 (19,6%) subtipo 1b, 05/102 (5,0%) subtipo 1a/1b,

2/102 (1,9%) subtipo 2b, e em 09/102 (8,8%) subtipo 3a. Foram identificados no grupo HCV um predomínio do genótipo 1, 75/116 (64,6%) casos, assim distribuídos: 45/116 (39%) subtipo 1a, 25/116 (21,5%) subtipo 1b, 5/116 (4,3%) subtipo 1a/1b, 40/116 (34,4%) subtipo 3a e 1/116 (0,8%). Na comparação entre os grupos HCV e HIV/HCV, observou-se diferença significativa no genótipo 1a, sendo sua frequência significativamente maior nos coinfectados ($P=0,0001$; $OR=0,3325$; 95%IC: 0,1815 – 0,5999).

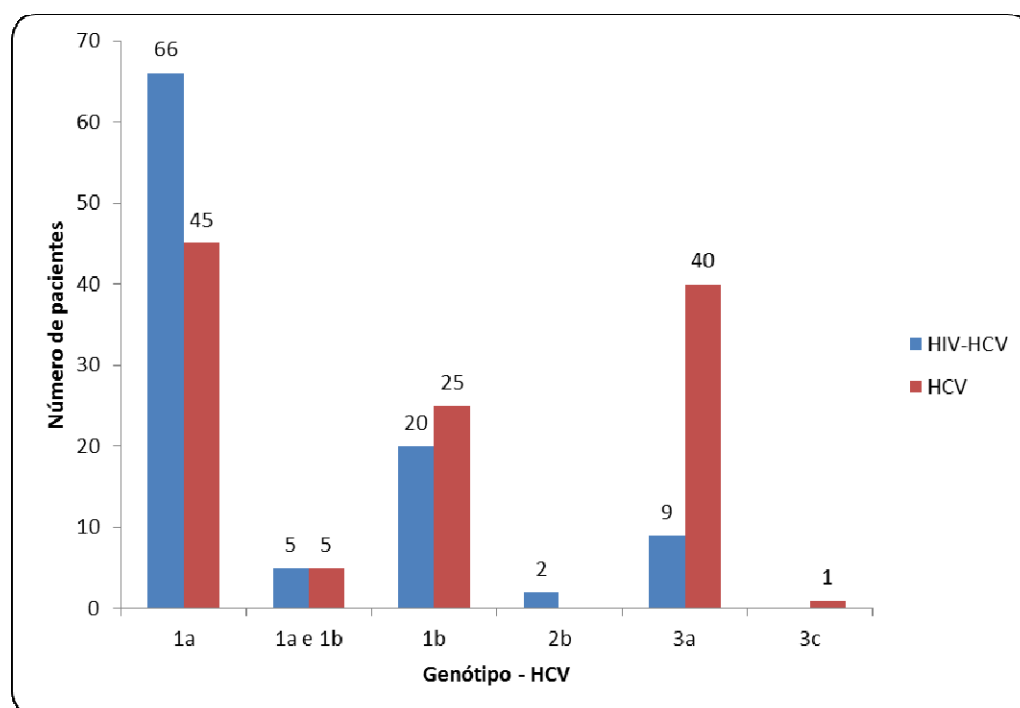


Gráfico 5 – Distribuição dos pacientes coinfectados HIV/HCV e HCV de acordo com os genótipos (1, 2, 3 e subtipos). Coleta realizada no HCFMRP-USP no período de abril a julho de 2013.
Fonte: pesquisa de campo.

Com relação ao grau de fibrose hepática, no grupo de HCV observa-se que 44/116 (38%) indivíduos foram classificados de acordo com o Metavir em fibrose grave, e no grupo de HIV/HCV 46/102 (45%) pacientes apresentaram o grau de fibrose leve. Na comparação entre os grupos HCV e HIV/HCV, observou-se que o grupo da coinfeção tem mais fibrose leve do que o grupo da monoinfecção ($P=0,0009$; $OR=2,8381$; 95%IC: 1,4574 – 5,7070).

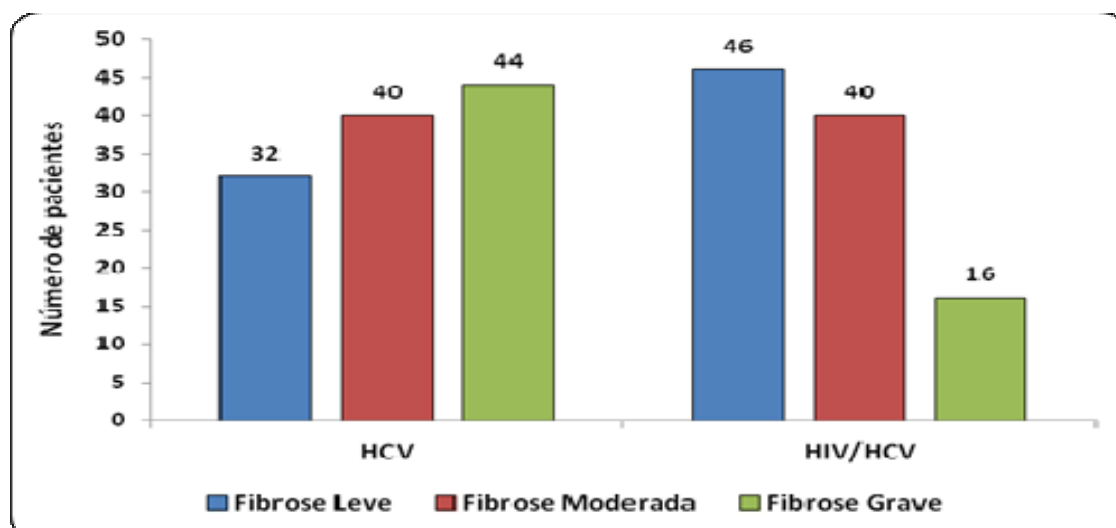


Gráfico 6 – Distribuição dos pacientes com HCV e HIV/HCV de acordo com o grau de fibrose. Coleta realizada no HCFMRP-USP no período de abril a julho de 2013.

Fonte: pesquisa de campo.

No que diz respeito à contagem de linfócitos TCD4⁺, observou-se no grupo de HIV que 98/186 (53%) indivíduos apresentavam CD4⁺ entre 0-199 células/mL, 55/186 (29%) apresentavam CD4⁺ entre 200-499 células/mL, 16/186 (9%) apresentavam CD4⁺ ≥ 500 células/mL e para 17/186 (9%), não foi possível a obtenção desse dado. No grupo de coinfectados com HIV/HCV, também houve predomínio de 53/102 (52%) indivíduos com contagem de CD4⁺ entre 0-199 células/mm³mL, seguidos por 37/102 (36%) com CD4⁺ entre 200-499 células/mL, 3/102 (3%) com CD4⁺ ≥ 500 células/mL e para 9/102 (9%), não foi possível a obtenção desse dado. O teste associação para essa variável mostrou que não houve associação significativa do número de linfócitos TCD4⁺ na comparação entre os grupos HIV e HIV/HCV ($P=0,8966$).

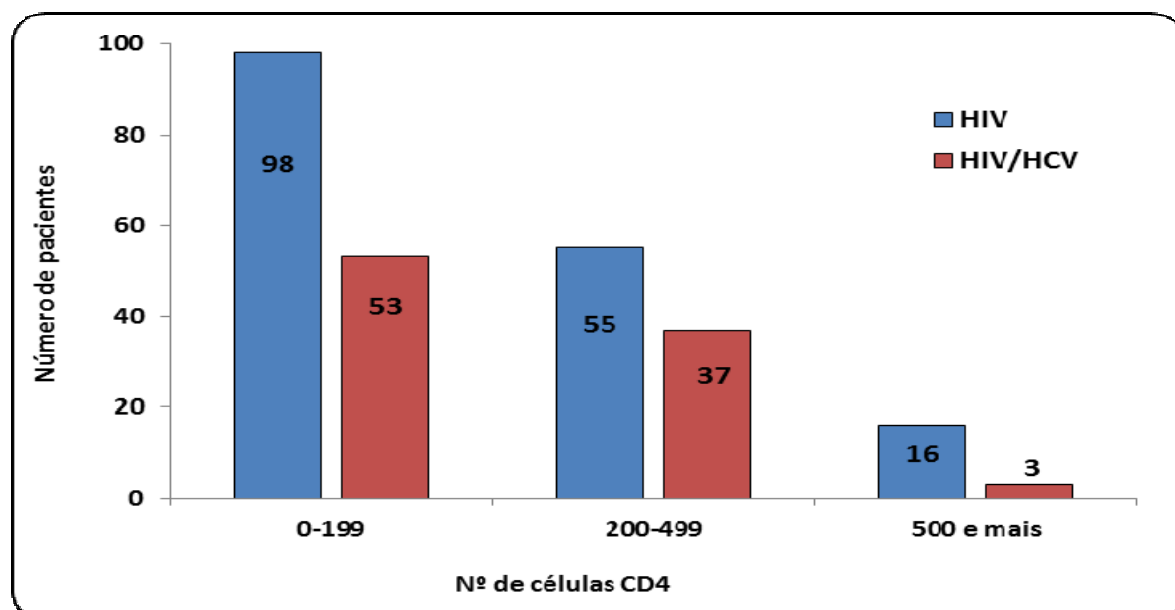


Gráfico 7 – Distribuição dos pacientes com HIV e HIV/HCV de acordo com o número de células CD4⁺. Coleta realizada no HCFMRP-USP no período de abril a julho de 2013. Fonte: Pesquisa de campo.

Com relação à carga viral do HIV, em 22/186 (12%) dos pacientes a mesma era menor ou igual a 50 cópias virais/mL; em 140/186 (75%) era maior que 50 cópias virais/mL, e para 24/186 (13%) não foi possível a obtenção desse dado. Com relação ao grupo de coinfectados com HIV/HCV, em 5/102 (5%) dos pacientes a carga viral era menor ou igual a 50 cópias virais/mL, em 95/102 (93%) era maior que 50 cópias virais/mL, e para 2/102 (2%) não foi possível a obtenção desse dado. Na comparação entre os grupos HIV e HIV/HCV, observou-se que o grupo da monoinfecção apresentou maior carga viral do que o grupo da coinfeção ($P=0,0350$; $OR=0,3361$; $95\%IC: 0,0960 - 0,9522$).

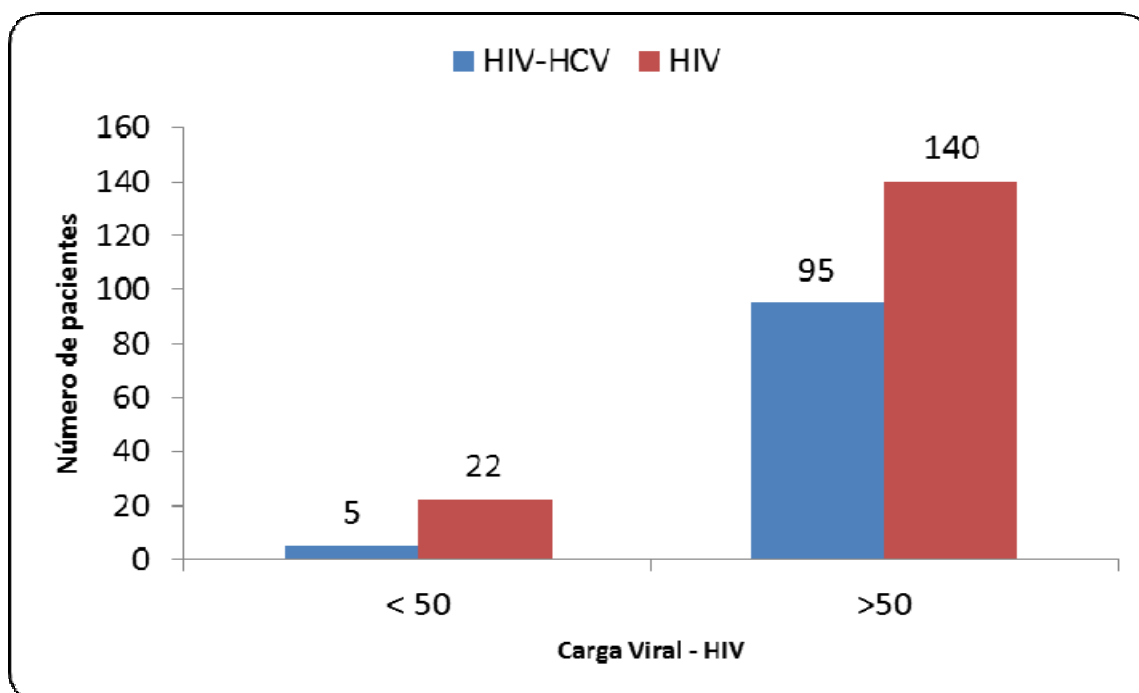


Gráfico 8 - Distribuição dos pacientes com HIV e HIV/HCV de acordo com a carga viral HIV. Coleta realizada no HCFMRP-USP no período de abril a julho de 2013. Fonte: pesquisa de campo.

Quanto à carga viral do HCV, em 39/116 (34%) dos pacientes, esta era menor ou igual a 400 000 cópias virais/mL, em 66/116 (57%) era maior que 400 000 cópias virais/mL, e para 11/116 (9%) não foi possível a obtenção desse dado. Com relação ao grupo de coinfectados com HIV/HCV, em 5/102 (5%) dos pacientes a carga viral era menor ou igual a 400 000 cópias virais/mL, em 90/102 (88%) era maior que 400 000 cópias virais/mL, e para 7/102 (7%) não foi possível a obtenção desse dado. O teste associação de Fisher para essa variável mostrou que não houve associação significativa entre a carga viral do HCV na comparação entre os grupos HCV e HIV/HCV ($P=0,7712$).

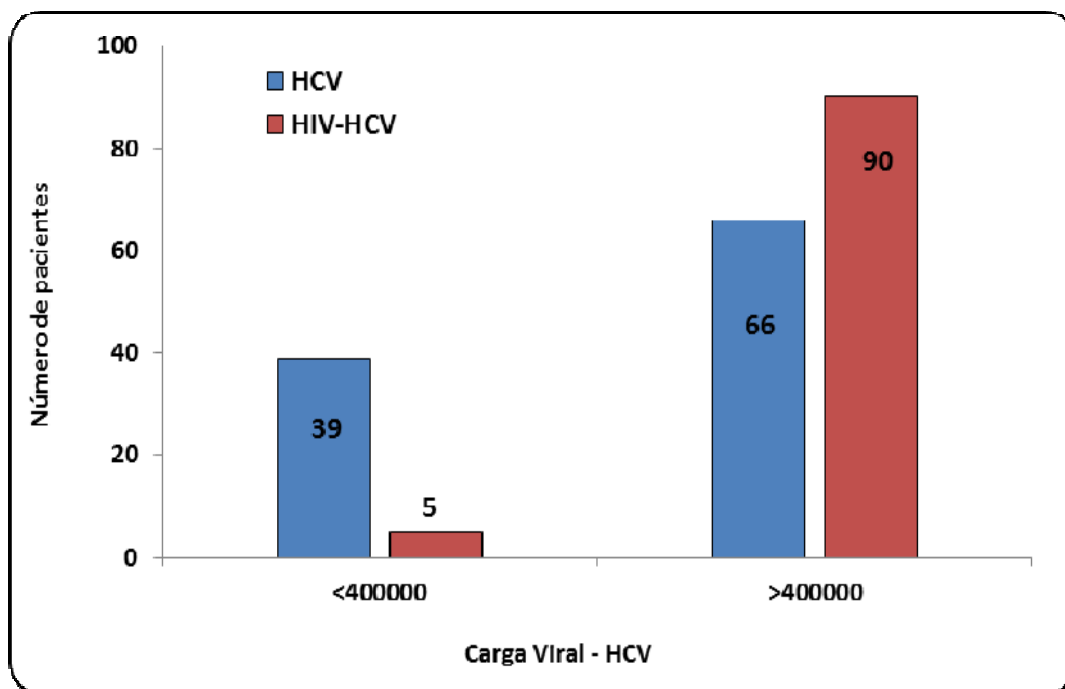


Gráfico 9 - Distribuição dos pacientes com HCV e HIV/HCV de acordo com a carga viral HCV. Coleta realizada no HCFMRP-USP no período de abril a julho de 2013.

Fonte: pesquisa de campo.

5.3 Comparação entre as frequências alélicas, genotípicas e haplotípicas entre indivíduos com HIV, HCV, HIV/HCV e o grupo controle

Os polimorfismos genéticos foram analisados nos quatro grupos estudados (controle, paciente HIV, HCV e HIV/HCV). Foram analisados oito sítios polimórficos da região 3' NT do *HLA-G*, sendo eles: 14 bp Ins/Del (rs1704), +3003C/T (rs1707), +3010C/G (rs1710), +3027A/C (rs17179101), +3035C/T (rs17179108), +3142C/G (rs1063320), +3187A/G (rs9380142) e +3196C/G (rs1610696). Esse conjunto de sítios polimórficos produziu pelo menos sete de combinações (haplótipos) com frequência considerável (UTR-1 a UTR-7), e ainda outras três com baixa frequência (UTR-8 a UTR-10) (CASTELLI et al., 2010).

Grupos Controle e HIV/HCV

Na comparação entre os grupos HIV/HCV e controle observou-se diferença significativa no genótipo 14 pb Ins/Del, sendo que a frequência de heterozigose D/I foi significativamente maior no grupo HIV/HCV ($P=0,0216$; OR= 1,8455; 95% IC: 1,1139 - 3,0574).

Tabela 14 – Comparação das frequências alélicas, genotípicas e haplotípicas entre os grupos HIV/HCV e grupo controle para os diferentes sítios polimórficos da região 3'NT do gene *HLA-G*. Ribeirão Preto – SP. 2013.

Grupos		HIV/HCV	Controle	P	OR	IC95%
Alelos	14 pb D	0,2745 (114/204)*	0,3910 (187/312)*	0,3631	-	-
	14 pb I	0,4412 (90/204)*	0,4006 (125/312)*	0,3631	-	-
Genótipos	14 pb DD	0,2745 (28/102)**	0,3910 (61/156)**	0,0613	-	-
	14 pb DI	0,5686 (58/102)**	0,4167 (65/156)**	0,0216	1,8455	(1,1139 - 3,0574)
	14 pb II	0,1569 (16/102)**	0,1923 (30/156)**	0,5093	-	-
Alelos	+3003 C	0,1127 (23/204)*	0,1314 (41/312)*	0,5861	-	-
	+3003 T	0,8873 (181/204)*	0,8686 (271/312)*	0,5861	-	-
Genótipos	+3003 CC	0	0	1,0000	-	-
	+3003 CT	0,2255 (23/102)**	0,2628 (41/156)**	0,5566	-	-
	+3003 TT	0,7745 (79/102)**	0,7372 (115/156)**	0,5566	-	-
Alelos	+3010 C	0,5539 (113/204)*	0,5256 (164/312)*	0,5881	-	-
	+3010 G	0,4461 (91/204)*	0,4744 (148/312)*	0,5881	-	-
Genótipos	+3010 CC	0,3431 (35/102)**	0,2885 (45/156)**	0,4091	-	-
	+3010 CG	0,4216 (43/102)**	0,4744 (74/156)**	0,4439	-	-
	+3010 GG	0,2353 (24/102)**	0,2372 (37/156)**	1,0000	-	-
Alelos	+3027 A	0,0539 (11/204)*	0,0577 (18/312)*	1,0000	-	-
	+3027 C	0,9461 (193/204)*	0,9423 (294/312)*	1,0000	-	-
Genótipos	+3027 AA	0,0098 (1/102)**	0,0064 (1/156)**	1,0000	-	-
	+3027 AC	0,0882 (9/102)**	0,1026 (16/156)**	0,8306	-	-
	+3027 CC	0,9020 (92/102)**	0,8910 (139/156)**	0,8379	-	-
Alelos	+3035 C	0,8431(172/204)*	0,8494 (265/312)*	0,9007	-	-
	+3035 T	0,1569 (32/204)*	0,1506 (47/312)*	0,9007	-	-
Genótipos	+3035 CC	0,7255 (74/102)**	0,7179 (112/156)**	1,0000	-	-
	+3035 CT	0,2353 (24/102)**	0,2628 (41/156)**	0,6618	-	-
	+3035 TT	0,0392 (4/102)**	0,0192 (3/156)**	0,4397	-	-
Alelos	+3142 C	0,4167 (85/204)*	0,4647 (145/312)*	0,3191	-	-
	+3142 G	0,5833 (119/204)*	0,5353 (167/312)*	0,3191	-	-
Genótipos	+3142 CC	0,1765 (18/102)**	0,2179 (34/156)**	0,4332	-	-
	+3142 CG	0,4804 (49/102)**	0,4936 (77/156)**	0,8988	-	-
	+3142 GG	0,3431 (35/102)**	0,2885 (45/156)**	0,4091	-	-

Grupos		HIV/HCV	Controle	P	OR	IC95%
Alelos	+3187 A	0,7647 (156/204)*	0,7468 (233/312)*	0,6768	-	-
	+3187 G	0,2353 (48/204)*	0,2532 (79/312)*	0,6768	-	-
Genótipos	+3187 AA	0,5882 (60/102)**	0,5449 (85/156)**	0,5228	-	-
	+3187 AG	0,3529 (36/102)**	0,4038 (63/156)**	0,4345	-	-
	+3187 GG	0,0588 (6/102)**	0,0513 (8/156)**	0,7859	-	-
Alelos	+3196 C	0,6961 (142/204)*	0,7532 (232/312)*	0,1561	-	-
	+3196 G	0,3039 (62/204)*	0,2468 (76/312)*	0,1561	-	-
Genótipos	+3196 CC	0,4608 (47/102)**	0,5714 (88/156)**	0,0968	-	-
	+3196 CG	0,4706(48/102)**	0,3636(56/156)**	0,0929	-	-
	+3196 GG	0,0686 (7/102)**	0,0649 (10/156)**	1,0000	-	-
Haplótipos	UTR-1	0,2327 (47/202)***	0,2532 (79/312)***	0,6747	-	-
	UTR-2	0,2822 (57/202)***	0,2404 (75/312)***	0,3025	-	-
	UTR-3	0,1287 (26/202)***	0,1346 (45/312)***	0,8945	-	-
	UTR-4	0,1040 (21/202)***	0,1314 (41/312)***	0,4063	-	-
	UTR-5	0,0792 (16/202)***	0,0929 (29/312)***	0,6348	-	-
	UTR-6	0,0693 (14/202)***	0,0801 (25/312)***	0,7344	-	-
	UTR-7	0,0545 (11/202)***	0,0577 (18/312)***	1,0000	-	-
	UTR-8	0,0050 (1/202)***	0,0096 (3/312)***	1,0000	-	-
	UTR-9	0,0149 (3/202)***	0,0000 (0/312)***	0,0601	-	-
	UTR-10	0,0000 (0/202)***	0,0000 (0/312)***	1,0000	-	-

*Resultados mostrados em frequência alélica e entre parênteses valor absoluto do número de alelos encontrados/número total de alelos.

**Resultados mostrados em frequência genotípica e entre parênteses valor absoluto do número de genótipos encontrados/número total de genótipos.

***Resultados mostrados em frequência haplotípica e entre parênteses valor absoluto do número de haplótipos encontrados/número total de haplótipos; P: p-valor; OR: *Odds ratio*; IC: intervalo de confiança, %: porcentagem; D: deleção; I: inserção; A: adenina; G: guanina; C: Citosina; T: Timina; pb: pares de bases; UTR: untranslated region; *HLA-G*: molécula de histocompatibilidade G.

Fonte: pesquisa de campo.

Grupos Controle e HIV

Na comparação entre os grupos HIV e controle, observou-se diferença significativa para a posição +3196C/G, sendo a frequência da heterozigose (C/G) desse genótipo estava significativamente maior no grupo HIV ($P=0,0213$; OR=

1,6763; 95% IC: 1,0835- 2,5935). Foi encontrado valor significativo no haplótipo da UTR-10, sendo a frequência maior no grupo HIV ($P=0,0044$; OR= 16,8919; 95% IC: 0,9792-291,4091) e não sendo encontrados valores significantes para os outros sítios polimórficos e haplótipos do loco *HLA-G*, conforme evidenciado na Tabela 15.

Tabela 15 – Comparação entre as frequências alélicas, genótípicas e haplotípicas entre indivíduos com HIV e o grupo controle para os diferentes sítios polimórficos da região 3'NT do gene *HLA-G*. Ribeirão Preto – SP. 2013.

Grupos		HIV	Controle	P	OR	IC95%
Alelos	14 pb D	0,6263 (233/372)*	0,5994 (187/312)*	0,4789	-	-
	14 pb I	0,3737 (139/372)*	0,4006 (125/312)*	0,4789	-	-
Genótipos	14 pb DD	0,3925 (73/186)**	0,3910 (61/156)**	1,0000	-	-
	14 pb DI	0,4677 (87/186)**	0,4167 (65/156)**	0,3825	-	-
	14 pb II	0,1398 (26/186)**	0,1923 (30/156)**	0,2404	-	-
Alelos	+3003 C	0,1156 (43/372)*	0,1314 (41/312)*	0,5598	-	-
	+3003 T	0,8844 (329/372)*	0,8686 (271/312)*	0,5598	-	-
Genótipos	+3003 CC	0,0108 (2/186)**	0,0000 (0/156)**	0,5024	-	-
	+3003 CT	0,2097 (39/186)**	0,2628 (41/156)**	0,2519	-	-
	+3003 TT	0,7796 (145/186)**	0,7372 (115/156)**	0,3758	-	-
Alelos	+3010 C	0,5349 (199/372)*	0,5256 (164/312)*	0,8179	-	-
	+3010 G	0,4651 (173/372)*	0,4744 (148/312)*	0,8179	-	-
Genótipos	+3010 CC	0,2688 (50/186)**	0,2885 (45/156)**	0,7171	-	-
	+3010 CG	0,5323 (99/186)**	0,4744 (74/156)**	0,3286	-	-
	+3010 GG	0,1989 (37/186)**	0,2372 (37/156)**	0,4300	-	-
Alelos	+3027 A	0,0430 (16/372)*	0,0577 (18/312)*	0,3842	-	-
	+3027C	0,9570 (356/372)*	0,9423 (294/312)*	0,3842	-	-
Genótipos	+3027 AA	0,0000 (0/186)**	0,0064 (1/156)**	0,4561	-	-
	+3027 AC	0,0860 (16/186)**	0,1026 (16/156)**	0,7099	-	-
	+3027 CC	0,9140 (170/186)**	0,8910 (139/156)**	0,5818	-	-
Alelos	+3035 C	0,8817 (328/372)*	0,8494 (265/312)*	0,2164	-	-
	+3035 T	0,1183 (44/372)*	0,1506 (47/312)*	0,2164	-	-
Genótipos	+3035 CC	0,7688 (143/186)**	0,7179 (112/156)**	0,3191	-	-
	+3035 CT	0,2258 (42/186)**	0,2628 (41/156)**	0,4492	-	-
	+3035 TT	0,0054 (1/186)**	0,0192 (3/156)**	0,3347	-	-

Grupos		HIV	Controle	P	OR	IC95%
Alelos	+3142 C	0,4651 (173/372)*	0,4647 (145/312)*	1,0000	-	-
	+3142 G	0,5349 (199/372)*	0,5353 (167/312)*	1,0000	-	-
Genótipos	+3142 CC	0,1989 (37/186)**	0,2179 (34/156)**	0,6896	-	-
	+3142 CG	0,5323 (99/186)**	0,4936 (77/156)**	0,5151	-	-
	+3142 GG	0,2688 (50/186)**	0,2885 (45/156)**	0,7171	-	-
Alelos	+3187A	0,6909 (257/372)*	0,7468 (233/312)*	0,1252	-	-
	+3187G	0,3091 (115/372)*	0,2532 (79/312)*	0,1252	-	-
Genótipos	+3187 AA	0,4409 (82/186)**	0,5449 (85/156)**	0,0649	-	-
	+3187 AG	0,5000 (93/186)**	0,4038 (63/156)**	0,0819	-	-
	+3187 GG	0,0591 (11/186)**	0,0513 (8/156)**	0,8161	-	-
Alelos	+3196 C	0,7124 (265/372)*	0,7532 (232/312)*	0,2589	-	-
	+3196 G	0,2876 (107/372)*	0,2468 (76/312)*	0,2589	-	-
Genótipos	+3196 CC	0,4677 (87/186)**	0,5714 (88/156)**	0,0642	-	-
	+3196 CG	0,4892 (91/186)**	0,3636 (56/156)**	0,0213	1,6763	1,0835- 2,5935
	+3196 GG	0,0430 (8/186)**	0,0649 (10/156)**	0,4672	-	-
Haplótipos	UTR-1	0,2944 (106/360)***	0,2532 (79/312)***	0,2604	-	-
	UTR-2	0,2472 (89/360)***	0,2404 (75/312)***	0,8575	-	-
	UTR-3	0,1389 (50/360)***	0,1346 (42/312)***	0,9107	-	-
	UTR-4	0,1139 (41/360)***	0,1314 (41/312)***	0,5549	-	-
	UTR-5	0,0667 (24/360)***	0,0929 (29/312)***	0,2510	-	-
	UTR-6	0,0528 (19/360)***	0,0801 (25/312)***	0,1623	-	-
	UTR-7	0,0444 (16/360)***	0,0577 (18/312)***	0,4826	-	-
	UTR-8	0,0000 (0/360)***	0,0096 (3/312)***	0,0996	-	-
	UTR-9	0,0000 (0/360)***	0,0000 (0/312)***	1,0000	-	-
	UTR-10	0,0250 (9/351)***	0,0000 (0/312)***	0,0044	16,8919	0,9792 - 291,4091

*Resultados mostrados em frequência alélica e entre parênteses valor absoluto do número de alelos encontrados/número total de alelos.

**resultados mostrados em frequência genotípica e entre parênteses valor absoluto do número de genótipos encontrados/número total de genótipos.

***resultados mostrados em frequência haplotípica e entre parênteses valor absoluto do número de haplótipos encontrados/número total de haplótipos; P: p-valor; OR: *Odds ratio*; IC: intervalo de confiança, %: porcentagem; D: deleção; I: inserção; A: adenina; G: guanina; C: Citosina; T: Timina; pb: pares de bases; UTR: untranslated region; *HLA-G*: molécula de histocompatibilidade G.

Fonte: pesquisa de campo.

Grupos Controle e HCV

Na comparação entre os grupos HCV e controle, observou-se diferenças significativas na posição +3003C/T, sendo a frequência do alelo +3003C estava significativamente maior para o grupo controle ($P=0,0147$; OR= 0,4569; 95% IC: 0,2463-0,8475); a frequência do alelo +3003T significativamente maior no grupo HCV ($P=0,0147$; OR= 2,1887; 95% IC: 1,1800-4,0596). A avaliação do genótipo revelou que na posição +3003C/T, a frequência do genótipo +3003C/T estava significativamente menor no grupo controle HCV ($P=0,0095$; OR= 0,4166; 95% IC: 0,2177-0,7972); e a frequência do genótipo +3003T/T estava significativamente maior no grupo HCV ($P=0,0095$; OR= 2,4006; 95% IC: 1,2544-4,5939). Foi encontrado valor significativo no haplótipo da UTR-4, sendo a frequência menor no grupo HCV ($P=0,0147$; OR= 0,4569; 95% IC: 0,2463 - 0,8475) e não sendo encontrados valores significantes para os outros sítios polimórficos e haplótipos do loco *HLA-G*, conforme evidenciado na Tabela 16.

Tabela 16 – Comparação entre as frequências alélicas, genotípicas e haplotípicas entre indivíduos com HCV e o grupo controle para os diferentes sítios polimórficos da região 3'NT do gene *HLA-G*. Ribeirão Preto – SP. 2013.

Grupos		HCV	Controle	P	OR	IC95%
Alelos	14 pb D	0,5647 (131/232)*	0,5994 (187/312)*	0,4296	-	-
	14 pb I	0,4353 (101/232)*	0,4006 (125/312)*	0,4296	-	-
Genótipos	14 pb DD	0,3103 (36/116)**	0,3910 (61/156)**	0,2008	-	-
	14 pb DI	0,5086 (59/116)**	0,4167 (65/156)**	0,1413	-	-
	14 pb II	0,1810 (21/116)**	0,1923 (30/156)**	0,8759	-	-
Alelos	+3003 C	0,0647 (15/232)*	0,1314 (41/312)*	0,0147	0,4569	0,2463-0,8475
	+3003 T	0,9353 (217/232)*	0,8686 (271/312)*	0,0147	2,1887	1,1800-4,0596
Genótipos	+3003 CC	0,0000 (0/116)**	0,0000 (0/156)**	1,0000	1,3433	0,0265 – 68,1985
	+3003 CT	0,1293 (15/116)**	0,2628 (41/156)**	0,0095	0,4166	0,2177 – 0,7972
	+3003 TT	0,8707 (101/116)**	0,7372 (115/156)**	0,0095	2,4006	1,2544-4,5939
Alelos	+3010 C	0,5733 (133/232)*	0,5256 (164/312)*	0,2963	-	-
	+3010 G	0,4267 (99/232)*	0,4744 (148/312)*	0,2963	-	-

Grupos		HCV	Controle	P	OR	IC95%
Genótipos	+3010 CC	0,3276 (38/116)**	0,2885 (45/156)**	0,5079	-	-
	+3010 CG	0,4914 (57/116)**	0,4744 (74/156)**	0,8070	-	-
	+3010 GG	0,1810 (21/116)**	0,2372 (37/156)**	0,2966	-	-
Alelos	+3027 A	0,0517 (12/232)*	0,0577 (18/312)*	0,8505	-	-
	+3027 C	0,9483 (220/232)*	0,9423 (294/312)*	0,8505	-	-
Genótipos	+3027 AA	0,0086 (1/116)**	0,0064 (1/156)**	1,0000	-	-
	+3027 AC	0,0862 (10/116)**	0,1026 (16/156)**	0,6830	-	-
	+3027 CC	0,9052 (105/116)**	0,8910 (139/156)**	0,8407	-	-
Alelos	+3035 C	0,8664 (201/232)*	0,8494 (265/312)*	0,6218	-	-
	+3035 T	0,1336 (31/232)*	0,1506 (47/312)*	0,6218	-	-
Genótipos	+3035 CC	0,7672 (89/116)**	0,7179 (112/156)**	0,4036	-	-
	+3035 CT	0,1983 (23/116)**	0,2628 (41/156)**	0,2485	-	-
	+3035 TT	0,0345 (4/116)**	0,0192 (3/156)**	0,4643	-	-
Alelos	+3142 C	0,4138 (96/232)*	0,4647 (233/312)*	0,4929	-	-
	+3142 G	0,5862 (136/232)*	0,5353 (79/312)*	0,4929	-	-
Genótipos	+3142 CC	0,1638 (19/116)**	0,2179 (34/156)**	0,8062	-	-
	+3142 CG	0,5000 (58/116)**	0,4936 (77/156)**	0,8035	-	-
	+3142 GG	0,3362 (39/116)**	0,2885 (45/156)**	0,3250	-	-
Alelos	+3187A	0,7198 (167/232)*	0,7468 (232/312)*	0,4929	-	-
	+3187G	0,2802 (65/232)*	0,2532 (79/312)*	0,4929	-	-
Genótipos	+3187 AA	0,5259 (61/116)**	0,5449 (85/156)**	0,8062	-	-
	+3187 AG	0,3879 (45/116)**	0,4038 (63/156)**	0,8035	-	-
	+3187 GG	0,0862 (10/116)**	0,0513 (8/156)**	0,3250	-	-
Haplótipos	UTR-1	0,2802 (65/232)***	0,2532 (79/312)***	0,4929	-	-
	UTR-2	0,2888 (67/232)***	0,2404 (75/312)***	0,2362	-	-
	UTR-3	0,1509 (35/232)***	0,1346 (42/312)***	0,6200	-	-
	UTR-4	0,0647 (15/232)***	0,1314 (41/312)***	0,0147	0,4569	0,2463 - 0,8475
	UTR-5	0,0819 (19/232)***	0,0929 (29/312)***	0,7603	-	-
	UTR-6	0,0690 (16/232)***	0,0801 (25/312)***	0,7431	-	-
	UTR-7	0,0517 (12/232)***	0,0577 (18/132)***	0,8505	-	-
	UTR-8	0,0129 (3/232)***	0,0096 (3/312)***	0,7036	-	-
	UTR-9	0,0000 (0/232)***	0,0000 (0/312)***	1,0000	-	-

Grupos		HCV	Controle	P	OR	IC95%
	UTR-10	0,0000 (0/232)***	0,0000 (0/312)***	1,0000	-	-

*Resultados mostrados em frequência alélica e entre parênteses valor absoluto do número de alelos encontrados/número total de alelos.

**resultados mostrados em frequência genotípica e entre parênteses valor absoluto do número de genótipos encontrados/número total de genótipos.

***resultados mostrados em frequência haplotípica e entre parênteses valor absoluto do número de haplótipos encontrados/número total de haplótipos; P: p-valor; OR: *Odds ratio*; IC: intervalo de confiança, %: porcentagem; D: deleção; I: inserção; A: adenina; G: guanina; C: Citosina; T: Timina; pb: pares de bases; UTR: untranslated region; *HLA-G*: molécula de histocompatibilidade G.

Fonte: pesquisa de campo.

Grupos HIV e HIV/HCV

Na comparação entre os grupos HIV/HCV e HIV, observou-se diferença significativa na posição +3187, sendo que a frequência do genótipo +3187 AA estava significativamente maior no grupo HIV/HCV ($P=0,0193$; OR= 1,8118; 95% IC: 1,1109 - 2,9550) e a frequência do genótipo +3187 AG estava significativamente menor no grupo HIV/HCV ($P=0,0187$; OR= 0,5455; 95% IC: 0,3317 - 0,8971). Foram encontrados valores significantes nos haplótipos da UTR-9, sendo sua frequência maior no grupo HIV/HCV ($P=0,0460$; OR= 12,6491; 95% IC: 0,6501 - 246,1196) e na UTR-10 com frequência maior no grupo HIV ($P=0,0300$; OR= 0,0914; 95% IC: 0,0053 - 1,5779). Vale ressaltar que não foram encontrados valores significantes para os outros sítios polimórficos e haplótipos do loco *HLA-G*, conforme evidenciado na Tabela 17.

Tabela 17 – Comparação entre as frequências alélicas, genotípicas e haplotípicas entre indivíduos com HIV/HCV e o grupo HIV para os diferentes sítios polimórficos da região 3'NT do gene *HLA-G*. Ribeirão Preto – SP. 2013.

GRUPOS		HIV/HCV	HIV	P	OR	IC95%
Alelos	14 pb D	0,5588 (114/204)*	0,6263 (233/372)*	0,1302	-	-
	14 pb I	0,4412 (90/204)*	0,3737 (139/372)*	0,1302	-	-
Genótipos	14 pb DD	0,2745 (28/102)**	0,3925 (73/186)**	0,0528	-	-
	14 pb DI	0,5686 (58/102)**	0,4677 (87/186)**	0,1103	-	-
	14 pb II	0,1569 (16/102)**	0,1398 (26/186)**	0,7285	-	-
Alelos	+3003 C	0,1127 (23/204)*	0,1156 (43/372)*	1,0000	-	-
	+3003 T	0,8873 (181/204)*	0,8844 (329/372)*	1,0000	-	-
Genótipos	+3003 CC	0,0000 (0/102)**	0,0108 (2/186)**	0,5409	-	-
	+3003 CT	0,2255 (23/102)**	0,2097 (39/186)**	0,7660	-	-
	+3003 TT	0,7745 (79/102)**	0,7796 (145/186)**	1,0000	-	-

GRUPOS		HIV/HCV	HIV	P	OR	IC95%
Alelos	+3010 C	0,5539 (113/204)*	0,5349 (199/372)*	0,7266	-	-
	+3010 G	0,4461 (91/204)*	0,4651 (173/372)*	0,7266	-	-
Genótipos	+3010 CC	0,3431 (35/102)**	0,2688 (50/186)**	0,2240	-	-
	+3010 CG	0,4216 (43/102)**	0,5323 (99/186)**	0,0847	-	-
	+3010 GG	0,2353 (24/102)**	0,1989 (37/186)**	0,5466	-	-
Alelos	+3027 A	0,0539 (11/204)*	0,0430 (16/372)*	0,5435	-	-
	+3027 C	0,9461 (193/204)*	0,9570 (356/372)*	0,5435	-	-
Genótipos	+3027 AA	0,0098 (1/102)**	0,0000 (0/186)**	0,3542	-	-
	+3027 AC	0,0882 (9/102)**	0,0860 (16/186)**	1,0000	-	-
	+3027 CC	0,9020 (92/102)**	0,9140 (170/186)**	0,8302	-	-
Alelos	+3035 C	0,8431 (172/204)*	0,8817 (328/372)*	0,1997	-	-
	+3035 T	0,1569 (32/204)*	0,1183 (44/372)*	0,1997	-	-
Genótipos	+3035 CC	0,7255 (74/102)**	0,7688 (143/186)**	0,4750	-	-
	+3035 CT	0,2353 (24/102)**	0,2258 (42/186)**	0,8840	-	-
	+3035 TT	0,0392 (4/102)**	0,0054 (1/186)**	0,0548	-	-
Alelos	+3142 C	0,4167 (85/204)*	0,4651 (173/372)*	0,2933	-	-
	+3142 G	0,5833 (119/204)*	0,5349 (199/372)*	0,2933	-	-
Genótipos	+3142 CC	0,1765 (18/102)**	0,1989 (37/186)**	0,7543	-	-
	+3142 CG	0,4804 (49/102)**	0,5323 (99/186)**	0,4598	-	-
	+3142 GG	0,3431 (35/102)**	0,2688 (50/186)**	0,2240	-	-
Alelos	+3187 A	0,7647 (156/204)*	0,6909 (257/372)*	0,0663	-	-
	+3187 G	0,2353 (48/204)*	0,3091 (115/372)*	0,0663	-	-
Genótipos	+3187 AA	0,5882 (60/102)**	0,4409 (82/186)**	0,0193	1,8118	1,1109 - 2,9550
	+3187 AG	0,3529 (36/102)**	0,5000 (93/186)**	0,0187	0,5455	0,3317 - 0,8971
	+3187 GG	0,0588 (6/102)**	0,0591 (11/186)**	1,0000	-	-
Alelos	+3196 C	0,6961 (142/204)*	0,7124 (265/372)*	0,7025	-	-
	+3196 G	0,3039 (62/204)*	0,2876 (107/372)*	0,7025	-	-
Genótipos	+3196 CC	0,4608 (47/102)**	0,4677 (87/186)**	1,0000	-	-
	+3196 CG	0,4706 (48/102)**	0,4892 (97/186)**	0,8058	-	-
	+3196 GG	0,0686 (7/102)**	0,0430 (8/186)**	0,4086	-	-
Haplótipos	UTR-1	0,2327 (47/202)***	0,2944(106/360)***	0,1383	-	-
	UTR-2	0,2822 (57/202)***	0,2472 (89/360)***	0,3687	-	-

GRUPOS		HIV/HCV	HIV	P	OR	IC95%
	UTR-3	0,1287 (26/202)***	0,1389 (50/360)***	0,7978	-	-
	UTR-4	0,1040 (21/202)***	0,1139 (41/360)***	0,7800	-	-
	UTR-5	0,0792 (16/202)***	0,0667 (24/360)***	0,6098	-	-
	UTR-6	0,0693 (14/202)***	0,0528 (19/360)***	0,4568	-	-
	UTR-7	0,0545 (11/202)***	0,0444 (16/360)***	0,6817	-	-
	UTR-8	0,0050 (1/202)***	0,0000 (0/360)***	0,3594	-	-
	UTR-9	0,0149 (3/202)***	0,0000 (0/360)***	0,0460	12,6491	0,6501 - 246,1196
	UTR-10	0,0000 (0/202)***	0,0250 (9/360)***	0,0300	0,0914	0,0053 - 1,5779

*Resultados mostrados em frequência alélica e entre parênteses valor absoluto do número de alelos encontrados/número total de alelos.

**resultados mostrados em frequência genotípica e entre parênteses valor absoluto do número de genótipos encontrados/número total de genótipos.

***resultados mostrados em frequência haplotípica e entre parênteses valor absoluto do número de haplótipos encontrados/número total de haplótipos; P: p-valor; OR: *Odds ratio*; IC: intervalo de confiança, %: porcentagem; D: deleção; I: inserção; A: adenina; G: guanina; C: Citosina; T: Timina; pb: pares de bases; UTR: untranslated region; *HLA-G*: molécula de histocompatibilidade G.

Fonte: pesquisa de campo.

Grupos HCV e HIV/HCV

Não houve diferença significativa entre as frequências alélicas, genotípicas e haplotípicas quando comparados os grupos HIV/HCV e o HCV (Tabela 18).

Tabela 18 – Comparação entre as frequências alélicas, genotípicas e haplotípicas entre indivíduos com HIV/HCV e o HCV para os diferentes sítios polimórficos da região 3'NT do gene *HLA-G*. Ribeirão Preto – SP. 2013.

GRUPOS		HIV/HCV	HCV	P	OR	IC95%
Alelos	14 pb D	0,5588 (114/204)*	0,5647 (131/232)*	0,9231	-	-
	14 pb I	0,4412 (90/204)*	0,4353 (101/232)*	0,9231	-	-
Genótipos	14 pb DD	0,2745 (28/102)**	0,3103 (36/116)**	0,6551	-	-
	14pb DI	0,5686 (58/102)**	0,5086 (59/116)**	0,4152	-	-
	14pb II	0,1569 (16/102)**	0,1810 (21/116)**	0,7188	-	-
Alelos	+3003 C	0,1127 (23/204)*	0,0647 (15/232)*	0,0892	-	-
	+3003 T	0,8873(181/204)*	0,9353 (217/232)*	0,0892	-	-
Genótipos	+3003 CC	0,0000 (0/102)**	0,0000 (0/116)**	1,0000	-	-
	+3003 CT	0,2255 (23/102)**	0,1293 (15/116)**	0,0741	-	-
	+3003 TT	0,7745 (79/102)**	0,8707 (101/116)**	0,0741	-	-

GRUPOS		HIV/HCV	HCV	P	OR	IC95%
Alelos	+3010 C	0,5539 (113/204)*	0,5733 (133/232)*	0,6995	-	-
	+3010 G	0,4461 (91/204)*	0,4267 (99/232)*	0,6995	-	-
Genótipos	+3010 CC	0,3431 (35/102)**	0,3276 (38/116)**	0,8858	-	-
	+3010 CG	0,4216 (43/102)**	0,4914 (57/116)**	0,3412	-	-
	+3010 GG	0,2353 (24/102)**	0,1810 (21/116)**	0,4020	-	-
Alelos	+3027 A	0,0539 (11/204)*	0,0517 (12/232)*	1,0000	-	-
	+3027 C	0,9461 (193/204)*	0,9483 (220/232)*	1,0000	-	-
Genótipos	+3027 AA	0,0098 (1/102)**	0,0086 (1/116)**	1,0000	-	-
	+3027 AC	0,0882 (9/102)**	0,0862 (10/116)**	1,0000	-	-
	+3027 CC	0,9020 (2/102)**	0,9052 (105/116)**	1,0000	-	-
Alelos	+3035 C	0,8431 (172/204)*	0,8664 (201/232)*	0,4985	-	-
	+3035 T	0,1569 (32/204)*	0,1336 (31/232)*	0,4985	-	-
Genótipos	+3035 CC	0,7255 (74/102)**	0,7672 (89/116)**	0,5331	-	-
	+3035 CT	0,2353 (24/102)**	0,1983 (23/116)**	0,5146	-	-
	+3035 TT	0,0392 (4/102)**	0,0345 (4/116)**	1,0000	-	-
Alelos	+3142 C	0,4167 (85/204)*	0,4138 (96/232)*	1,0000	-	-
	+3142 G	0,5833 (119/204)*	0,5862 (136/232)*	1,0000	-	-
Genótipos	+3142 CC	0,1765 (18/102)**	0,1638 (19/116)**	0,8575	-	-
	+3142 CG	0,4804 (49/102)**	0,5000 (58/116)**	0,7875	-	-
	+3142 GG	0,3431 (35/102)**	0,3362 (39/116)**	1,0000	-	-
Alelos	+3187 A	0,7647 (156/204)*	0,7198 (167/232)*	0,3245	-	-
	+3187 G	0,2353 (48/204)*	0,2802 (65/232)*	0,3245	-	-
Genótipos	+3187 AA	0,5882 (60/102)**	0,5259 (61/116)**	0,4129	-	-
	+3187 AG	0,3529 (36/102)**	0,3879 (45/116)**	0,6738	-	-
	+3187 GG	0,0588 (6/102)**	0,0862 (10/116)**	0,6041	-	-
Haplótipos	UTR-1	0,2327 (47/202)***	0,2802 (65/232)***	0,2731	-	-
	UTR-2	0,2822 (57/202)***	0,2888 (67/232)***	0,9154	-	-
	UTR-3	0,1287 (26/202)***	0,1509 (35/232)***	0,5803	-	-
	UTR-4	0,1040 (21/202)***	0,0647 (15/232)***	0,1636	-	-
	UTR-5	0,0792 (16/202)***	0,0819 (19/232)***	1,0000	-	-
	UTR-6	0,0693 (14/202)***	0,0690 (16/232)***	1,0000	-	-
	UTR-7	0,0545 (11/202)***	0,0517 (12/232)***	1,0000	-	-

GRUPOS		HIV/HCV	HCV	P	OR	IC95%
	UTR-8	0,0050 (1/202)***	0,0129 (3/232)***	0,6269	-	-
	UTR-9	0,0149 (3/202)***	0,0000 (0/232)***	0,1000	-	-
	UTR-10	0,0000 (0/202)***	0,0000 (0/232)***	1,0000	-	-

*Resultados mostrados em frequência alélica e entre parênteses valor absoluto do número de alelos encontrados/número total de alelos.

**Resultados mostrados em frequência genotípica e entre parênteses valor absoluto do número de genótipos encontrados/número total de genótipos.

***Resultados mostrados em frequência haplotípica e entre parênteses valor absoluto do número de haplótipos encontrados/número total de haplótipos; P: p-valor; OR: *Odds ratio*; IC: intervalo de confiança, %: porcentagem; D: deleção; I: inserção; A: adenina; G: guanina; C: Citosina; T: Timina; pb: pares de bases; UTR: untranslated region; *HLA-G*: molécula de histocompatibilidade G.

Fonte: pesquisa de campo.

Grupos HIV e HCV

Na comparação entre os grupos HIV e HCV, observou-se diferenças significativas na posição +3003, sendo que a frequência do alelo +3003C estava significativamente maior no grupo HIV ($P=0,0463$; OR= 1,8908; 95% IC: 1,0251 - 3,4876); a frequência do alelo +3003T estava significativamente menor no grupo HIV ($P=0,0463$; OR= 0,5289; 95% IC: 0,2867 - 0,9755). A avaliação do genótipo revelou que a frequência do genótipo +3003T/T estava significativamente menor no grupo HIV ($P=0,0494$; OR= 0,5252; 95% IC: 0,2759 - 0,9998). Foi encontrado diferença significativa no haplótipo da UTR-10, sendo sua frequência maior no grupo HIV ($P=0,0140$; OR= 12,5676; 95% IC: 0,7280 - 216,9694) e não sendo encontrados valores significantes para os outros sítios polimórficos e haplótipos do loco *HLA-G*, conforme evidenciado na Tabela 19.

Tabela 19 – Comparação entre as frequências alélicas, genotípicas e haplotípicas entre indivíduos com HIV e o grupo HCV para os diferentes sítios polimórficos da região 3'NT do gene *HLA-G*. Ribeirão Preto – SP. 2013.

GRUPOS		HIV	HCV	P	OR	IC95%
Alelos	14pb D	0,6263 (233/372)*	0,5647 (131/232)*	0,1463	-	-
	14pb I	0,3737(139/372)*	0,4353 (101/232)*	0,1463	-	-
Genótipos	14pb DD	0,3925 (73/186)**	0,3103 (36/116)**	0,1756	-	-
	14 DI	0,4677 (87/186)**	0,5086 (59/116)**	0,5541	-	-
	14 II	0,1398 (26/186)**	0,1810 (21/116)**	0,3338	-	-

GRUPOS		HIV	HCV	P	OR	IC95%
Alelos	+3003 C	0,1156 (43/372)*	0,0647 (15/232)*	0,0463	1,8908	1,0251 - 3,4876
	+3003 T	0,8844 (329/372)*	0,9353 (17/232)*	0,0463	0,5289	0,2867 - 0,9755
Genótipos	+3003 CC	0,0108 (2/186)**	0,0000 (0/116)**	0,5253	-	-
	+3003 CT	0,2097 (39/186)**	0,1293 (15/116)**	0,0898	-	-
	+3003 TT	0,7796 (145/186)**	0,8707 (101/116)**	0,0494	0,5252	0,2759 - 0,9998
Alelos	+3010 C	0,5349 (199/372)*	0,5733 (133/232)*	0,4005	-	-
	+3010 G	0,4651 (173/372)*	0,4267 (99/232)*	0,4005	-	-
Genótipos	+3010 CC	0,2688 (50/186)**	0,3276 (38/116)**	0,2988	-	-
	+3010 CG	0,5323 (99/186)**	0,4914 (57/116)**	0,5541	-	-
	+3010 GG	0,1989 (37/186)**	0,1810 (21/116)**	0,7650	-	-
Alelos	+3027 A	0,0430 (16/372)*	0,0517 (12/232)*	0,4005	-	-
	+3027 C	0,9570 (356/372)*	0,9483 (220/232)*	0,4005	-	-
Genótipos	+3027 AA	0,0000 (0/186)**	0,0086 (1/116)**	0,2988	-	-
	+3027 AC	0,0860 (16/186)**	0,0862 (10/116)**	0,5541	-	-
	+3027 CC	0,9140 (170/186)**	0,9052 (105/116)**	0,7650	-	-
Alelos	+3035 C	0,8817 (328/372)*	0,8664 (201/232)*	0,6127	-	-
	+3035 T	0,1183 (44/372)*	0,1336 (31/232)*	0,6127	-	-
Genótipos	+3035 CC	0,7688 (143/186)**	0,7672 (89/116)**	1,0000	-	-
	+3035 CT	0,2258 (42/186)**	0,1983 (23/116)**	0,6662	-	-
	+3035 TT	0,0054 (1/186)**	0,0345 (4/116)**	0,0737	-	-
Alelos	+3142 C	0,4651 (173/372)*	0,4138 (96/232)*	0,2389	-	-
	+3142 G	0,5349 (199/372)*	0,5862 (136/232)*	0,2389	-	-
Genótipos	+3142 CC	0,1989 (37/186)**	0,1638 (19/116)**	0,5429	-	-
	+3142 CG	0,5323 (99/186)**	0,5000 (58/116)**	0,6362	-	-
	+3142 GG	0,2688 (50/186)**	0,3362 (39/116)**	0,2432	-	-
Alelos	+3187 A	0,6909 (257/372)*	0,7198 (167/232)*	0,4656	-	-
	+3187 G	0,3091 (115/372)*	0,2802 (6/232)*	0,4656	-	-
Genótipos	+3187 AA	0,4409 (82/186)**	0,5259 (61/116)**	0,1571	-	-
	+3187 AG	0,5000 (93/186)**	0,3879 (45/116)**	0,0589	-	-
	+3187 GG	0,0591 (11/186)**	0,0862 (10/116)**	0,3646	-	-
Haplótipos	UTR-1	0,2944 (106/372)***	0,2802 (65/232)***	0,7806	-	-
	UTR-2	0,2472 (89/372)***	0,2888 (67/232)***	0,2933	-	-

GRUPOS		HIV	HCV	P	OR	IC95%
	UTR-3	0,1389 (50/372)***	0,1509 (35/232)***	0,7193	-	-
	UTR-4	0,1139 (41/372)***	0,0647 (15/232)***	0,0606	-	-
	UTR-5	0,0667 (24/372)***	0,0819 (19/232)***	0,5184	-	-
	UTR-6	0,0528 (19/372)***	0,0690 (16/232)***	0,4761	-	-
	UTR-7	0,0444 (16/372)***	0,0517 (12/232)***	0,6954	-	-
	UTR-8	0,0000 (0/372)***	0,0129 (3/232)***	0,0597	-	-
	UTR-9	0,0000 (0/372)***	0,0000 (0/232)***	1,0000	-	-
	UTR-10	0,0250 (9/372)***	0,0000 (0/232)***	0,0140	12,5676	0,7280 - 216,9694

*Resultados mostrados em frequência alélica e entre parênteses valor absoluto do número de alelos encontrados/número total de alelos.

**resultados mostrados em frequência genotípica e entre parênteses valor absoluto do número de genótipos encontrados/número total de genótipos.

***resultados mostrados em frequência haplotípica e entre parênteses valor absoluto do número de haplótipos encontrados/número total de haplótipos; P: p-valor; OR: *Odds ratio*; IC: intervalo de confiança, %: porcentagem; D: deleção; I: inserção; A: adenina; G: guanina; C: Citosina; T: Timina; pb: pares de bases; UTR: untranslated region; *HLA-G*: molécula de histocompatibilidade G.

Fonte: pesquisa de campo.

5.4 Comparação entre os aspectos clínicos e as frequências alélicas e genotípicas

Para esta análise, os dados clínicos foram analisados independente do grupo em que os pacientes pertenciam. Assim, a contagem do número de linfócitos TCD4+ e carga viral do HIV foi avaliado somando os dados dos grupos que ofereciam esse dado específico, ou seja, HIV e HIV/HCV. Para esses dados, não houve nenhum tipo de associação entre polimorfismos 3' NT do *HLA-G*.

Tabela 20 – Comparação das frequências alélicas e genóticas do grupo HIV/HCV e HIV com relação ao número de células CD4⁺ para os diferentes sítios polimórficos da região 3'NT do gene *HLA-G*. Ribeirão Preto – SP. 2013.

		Polimorfismo	CD4 (0-199)	CD4(≥200)	Total	P	OR	IC95 %
14 pb	Alelos	D	0.57 (178/312)*	0.43 (134/312)*	312	0,8593	-	-
		I	0.54 (114/212)*	0.46 (98/212)*	212	0,5092	-	-
	Genótipos	DD	0.57 (50/88)**	0.43 (38/88)**	88	0,6577	-	-
		II	0.47 (18/38)**	0.53 (20/38)**	38	0,6577	-	-
		DI	0.57 (78/136)**	0.43 (58/136)**	136	0,6577	-	-
+3003C/T	Alelos	C	0.57 (33/58)*	0.43 (25/58)*	58	0,7597	-	-
		T	0.56 (259/466)*	0.44 (207/466)*	466	0,5098	-	-
	Genótipos	CC	1.00 (2/2)**	(0/2)**	2	0,6409	-	-
		TT	0.56 (115/206)**	0.44 (91/206)**	206	0,6409	-	-
		CT	0.54 (29/54)**	0.46 (25/54)**	54	0,6409	-	-
3010C/G	Alelos	C	0.55 (156/286)*	0.45 (130/286)*	286	0,6392	-	-
		G	0.57 (136/238)*	0.43 (102/238)*	238	0,5833	-	-
	Genótipos	CC	0.55 (42/76)**	0.45 (34/76)**	76	0,6381	-	-
		GG	0.62 (32/52)**	0.38 (20/52)**	52	0,6381	-	-
		CG	0.54 (72/134)**	0.46 (62/134)**	134	0,6381	-	-
3027C/A	Alelos	C	0.56 (277/499)*	0.44 (222/499)*	499	1	-	-
		A	0.60 (15/25)*	0.40 (10/25)*	25	0,8291	-	-
	Genótipos	CC	0.55 (132/238)**	0.45 (106/238)**	238	0,8046	-	-
		AA	1.00 (1/1)**	(0/1)**	1	0,8046	-	-
		CA	0.57 (13/23)**	0.43 (10/23)**	23	0,8046	-	-
3035C/T	Alelos	C	0.56 (255/454)*	0.44 (199/454)*	454	0,1397	-	-
		T	0.53 (37/70)*	0.47 (33/70)*	70	0,666	-	-
	Genótipos	CC	0.57 (112/196)**	0.43 (84/196)**	196	0,2631	-	-
		TT	0.75 (3/4)**	0.25 (1/4)**	4	0,2631	-	-
		CT	0.50 (31/62)**	0.50 (31/62)**	62	0,2631	-	-
3142C/G	Alelos	C	0.57 (134/234)*	0.43 (100/234)*	234	0,5833	-	-
		G	0.54 (158/290)*	0.46 (132/290)*	290	0,8708	-	-
	Genótipos	CC	0.62 (30/48)**	0.38 (18/48)**	48	0,7433	-	-
		GG	0.55 (42/76)**	0.45 (34/76)**	76	0,7433	-	-
		CG	0.54 (74/138)**	0.46 (64/138)**	138	0,7433	-	-

3187A/G	Alelos	A	0.57 (213/374)*	0.43 (161/374)*	374	1	-	-
		G	0.53 (79/150)*	0.47 (71/150)*	150	0,0607	-	-
	Genótipos	AA	0.60 (76/127)**	0.40 (51/127)**	127	0,1104	-	-
		GG	0.60 (9/15)**	0.40 (6/15)**	15	0,1104	-	-
		AG	0.51 (61/120)**	0.49 (59/120)**	120	0,1104	-	-
3196C/G	Alelos	C	0.57 (211/371)*	0.43 (160/371)*	371	0,7663	-	-
		G	0.53 (81/153)*	0.47 (72/153)*	153	0,6167	-	-
	Genótipos	CC	0.59 (71/121)***	0.41 (50/121)***	121	0,7516	-	-
		GG	0.50 (6/12)***	0.50 (6/12)***	12	0,7516	-	-
		CG	0.53 (69/129)***	0.47 (60/129)***	129	0,7516	-	-

*Resultados mostrados em frequência alélica e entre parênteses valor absoluto do número de alelos encontrados/número total de alelos.

**Resultados mostrados em frequência genotípica e entre parênteses valor absoluto do número de genótipos encontrados/número total de genótipos; P: p-valor; OR: *Odds ratio*; IC: intervalo de confiança, %: porcentagem; D: deleção; I: inserção; A: adenina; G: guanina; C: Citosina; T: Timina; pb: pares de bases; *HLA-G*: molécula de histocompatibilidade G.

Fonte: pesquisa de campo.

Tabela 21 – Comparação das frequências alélicas, genotípicas e haplotípicas do grupo HIV/HCV e HIV de acordo com a carga viral do HIV para os diferentes sítios polimórficos da região 3'NT do gene *HLA-G*. Ribeirão Preto – SP. 2013.

		Polimorfismo	≤ 50 cópias/ml	> 50 cópias/ml	Total	P	OR	IC95%
		14pb	Alelos	D	0.10 (31/313)*	0.90 (282/313)*	313	0,2692
		I	0.10 (23/211)*	0.90 (188/211)*	211	0,8323	-	-
14pb	Genótipos	DD	0.11 (10/91)**	0.89 (81/91)**	91	0,4326	-	-
		II	0.15 (06/40)**	0.85 (34/40)**	40	0,4326	-	-
		DI	0.8 (11/131)**	0.92 (120/131)**	131	0,4326	-	-
3003C/T	Alelos	C	0.12 (07/58)*	0.88 (51/58)*	58	0,6197	-	-
		T	0.10 (47/466)*	0.90 (419/466)*	466	1	-	-
	Genótipos	CC	(0/02)**	1.00 (02/02)**	02	0,566	-	-
		TT	0.10 (20/206)**	0.90 (186/206)**	206	0,566	-	-
		CT	0.13 (07/54)**	0.87 (47/54)**	54	0,566	-	-
3010C/G	Alelos	C	0.11 (31/285)*	0.89 (254/285)*	285	0,4655	-	-
		G	0.10 (23/239)*	0.90 (216/239)*	239	1	-	-
	Genótipos	CC	0.10 (08/79)**	0.90 (71/79)**	79	0,695	-	-
		GG	0.07 (04/56)**	0.93 (52/56)**	56	0,695	-	-
		CG	0.12 (15/127)**	0.88 (112/127)**	127	0,695	-	-

3027C/A	Alelos	C	0.10 (51/498)*	0.90 (447/498)*	498	1	-	-
		A	0.12 (03/26)*	0.88 (23/26)*	26	0,7304	-	-
	Genótipos	CC	0.10 (24/237)**	0.90 (213/237)**	237	0,7519	-	-
		AA	(0/01)**	1.00 (01/01)**	01	0,7519	-	-
		CA	0.12 (03/24)**	0.88 (21/24)**	24	0,7519	-	-
3035C/T	Alelos	C	0.10 (45/452)*	0.90 (407/452)*	452	0,422	-	-
		T	0.13 (09/72)*	0.87 (63/72)*	72	0,643	-	-
	Genótipos	CC	0.10 (19/195)**	0.90 (176/195)**	195	0,5547	-	-
		TT	0.20 (01/05)**	0.80 (04/05)**	05	0,5547	-	-
		CT	0.11 (07/62)**	0.89 (55/62)**	62	0,5547	-	-
3142C/G	Alelos	C	0.09 (22/233)*	0.91 (211/233)*	233	1	-	-
		G	0.11 (32/291)*	0.89 (259/291)*	291	0,4362	-	-
	Genótipos	CC	0.06 (03/50)**	0.94 (47/50)**	50	0,5463	-	-
		GG	0.10 (08/79)**	0.90 (71/79)**	79	0,5463	-	-
		CG	0.12 (16/133)**	0.88 (117/133)**	133	0,5463	-	-
3187A/G	Alelos	A	0.11 (40/379)*	0.89 (339/379)*	379	1	-	-
		G	0.10 (14/145)*	0.90 (131/145)*	145	1	-	-
	Genótipos	AA	0.11 (14/131)**	0.89 (117/131)**	131	1	-	-
		GG	0.07 (01/14)**	0.93 (13/14)**	14	1	-	-
		AG	0.10 (12/117)**	0.90 (105/117)**	117	1	-	-
3196C/G	Alelos	C	0.09 (35/372)*	0.91 (337/372)*	372	0,6436	-	-
		G	0.12 (19/152)*	0.88 (133/152)*	152	0,3112	-	-
	Genótipos	CC	0.08 (10/124)**	0.92 (114/124)**	124	0,411	-	-
		GG	0.14 (02/14)**	0.86 (12/14)**	14	0,411	-	-
		CG	0.12 (15/124)**	0.88 (109/124)**	124	0,411	-	-

*Resultados mostrados em frequência alélica e entre parênteses valor absoluto do número de alelos encontrados/número total de alelos.

**Resultados mostrados em frequência genotípica e entre parênteses valor absoluto do número de genótipos encontrados/número total de genótipos; P: p-valor; OR: *Odds ratio*; IC: intervalo de confiança, %: porcentagem; D: deleção; I: inserção; A: adenina; G: guanina; C: Citosina; T: Timina; pb: pares de bases; *HLA-G*: molécula de histocompatibilidade G.

Fonte: pesquisa de campo.

Em relação à carga viral do HCV dos pacientes dos grupos HIV/HCV e HCV, os resultados mostraram que a presença do alelo T na posição +3035 está significativamente associado à carga viral do HCV acima de 400.000 ($P=0,0244$). Adicionalmente, embora

não significativa, a presença do genótipo TT nessa posição também se mostrou associado com a carga viral do HCV acima de 400.000 ($P=0,0632$). Para o polimorfismo dos 14 pb, a presença do alelo inserção (Ins), embora não significativa, mostrou-se associado com a carga viral do HCV acima de 400.000 ($P=0,0500$).

Tabela 22 – Comparação das frequências alélicas, genótípicas e haplotípicas do grupo HIV/HCV e HCV de acordo com a carga viral do HCV para os diferentes sítios polimórficos da região 3'NT do gene *HLA-G*. Ribeirão Preto – SP. 2013.

		Polimorfismo	≤ 400.000 cópias/ml	> 400.000 cópias/ml	Total	P	OR	IC95%
14pb	Alelos	D	0.41 (90/218)*	0.59 (128/218)*	218	0,1858	-	-
		I	0.32 (58/182)*	0.68 (124/182)*	182	0,0500	0,5225	0,2635-1,0330
	Genótipos	DD	0.48 (26/54)**	0.52 (28/54)**	54	0,0909	-	-
		II	0.28 (10/36)**	0.72 (26/36)**	36	0,0909	-	-
		DI	0.35 (38/110)**	0.65 (72/110)**	110	0,0909	-	-
3003C/T	Alelos	C	0.44 (14/32)*	0.56 (18/32)*	32	0,5545	-	-
		T	0.36 (134/368)*	0.64 (234/368)*	368	1	-	-
	Genótipos	CC	0	0	0	-	-	-
		TT	0.36 (60/168)**	0.64 (108/168)**	168	0,5545	-	-
		CT	0.44 (14/32)**	0.56 (18/32)**	32	0,5545	-	-
3010C/G	Alelos	C	0.34 (79/233)*	0.66 (154/233)*	233	0,0924	-	-
		G	0.43 (71/167)*	0.57 (96/167)*	167	0,1702	-	-
	Genótipos	CC	0.31 (22/70)**	0.69 (48/70)**	70	0,1347	-	-
		GG	0.49 (18/37)**	0.51(19/37)**	37	0,1347	-	-
		CG	0.38 (35/93)**	0.62 (58/93)**	93	0,1347	-	-
3027C/A	Alelos	C	0.39 (147/377)*	0.61 (230/377)*	377	0,5241	-	-
		A	0.30 (07/23)*	0.70 (16/23)*	23	0,8132	-	-
	Genótipos	CC	0.39 (70/179)**	0.61 (109/179)**	179	0,7429	-	-
		AA	(0/02)**	1.00 (02/02)**	02	0,7429	-	-
		CA	0.37 (07/19)**	0.63 (12/19)**	19	0,7429	-	-
3035C/T	Alelos	C	0.40 (135/338)*	0.60 (203/338)*	338	0,4149	-	-
		T	0.27 (17/62)*	0.73 (45/62)*	62	0,0244	-	1,1020
	Genótipos	CC	0.40 (59/146)**	0.60 (87/146)**	146	0,0632	-	-
		TT	(0/08)**	1.00 (08/08)**	08	0,0632	-	-
		CT	0.37 (17/46)**	0.63 (29/46)**	46	0,0632	-	-

3142C/G	Alelos	C	0.44 (69/158)*	0.56 (89/158)*	158	0,1291	-	-
		G	0.39 (83/242)*	0.66 (159/242)*	242	0,1481	-	-
	Genótipos	CC	0.52 (15/29)**	0.48 (14/29)**	29	0,1382	-	-
		GG	0.31 (22/71)**	0.69 (49/71)**	71	0,1382	-	-
		CG	0.39 (39/100)**	0.61 (61/100)**	100	0,1382	-	-
3187A/G	Alelos	A	0.35 (105/297)*	0.65 (192/297)*	297	0,4226	-	-
		G	0.46 (47/103)*	0.54 (56/103)*	103	0,1103	-	-
	Genótipos	AA	0.33 (37/113)**	0.67 (76/113)**	113	0,2371	-	-
		GG	0.50 (08/16)**	0.50 (08/16)**	16	0,2371	-	-
		AG	0.44 (31/71)**	0.56 (40/71)**	71	0,2371	-	-
3196C/G	Alelos	C	0.56 (74/133)*	0.44 (59/133)*	133	1	-	-
		G	0.39 (22/57)*	0.61 (35/57)*	57	1	-	-
	Genótipos	CC	0.64 (28/44)**	0.36 (16/44)**	44	1	-	-
		GG	0.33 (02/06)**	0.67 (04/06)**	06	1	-	-
		CG	0.40 (18/45)**	0.60 (27/45)**	45	1	-	-

*Resultados mostrados em frequência alélica e entre parênteses valor absoluto do número de alelos encontrados/número total de alelos.

**resultados mostrados em frequência genotípica e entre parênteses valor absoluto do número de genótipos encontrados/número total de genótipos; P: p-valor; OR: *Odds ratio*; IC: intervalo de confiança, %: porcentagem; D: deleção; I: inserção; A: adenina; G: guanina; C: Citosina; T: Timina; pb: pares de bases; *HLA-G*: molécula de histocompatibilidade G.

Fonte: pesquisa de campo.

Em relação aos tipos de genótipos do HCV, nos grupos HCV e HIV/HCV, os resultados mostraram uma associação significativa no SNP +3027, entre a presença do alelo C com o tipo 1a do HCV ($P=0,0109$). Adicionalmente à presença do genótipo CC na posição +3027 também está significativamente associado com o genótipo 1a do HCV ($P=0,0015$). Ainda em relação ao genótipo do HCV, os nossos resultados mostraram que o alelo A do SNP +3187, mostrou-se significativamente associado com os outros genótipos do HCV, excluindo-se o 1a ($P=0,0369$).

Tabela 23 – Comparação das frequências alélicas, genotípicas e haplotípicas do grupo HIV/HCV e HCV de acordo com o genótipo do HCV para os diferentes sítios polimórficos da região 3'NT do gene *HLA-G*. Ribeirão Preto – SP. 2013.

14pb	Alelos	Polimorfismo	1a	Outros Genótipos***	Total	P	OR	IC95%
		D	0.54 (133/245)*	0.46 (112/245)*	245	0,2093	-	-
		I	0.47 (89/191)*	0.53 (102/191)*	191	0,5497	-	-

	Genótipos	<i>DD</i>	0.55 (35/64)**	0.45 (29/64)**	64	0,4313	-	-
		<i>II</i>	0.35 (13/37)**	0.65 (24/37)**	37	0,4313	-	-
		<i>DI</i>	0.54 (63/117)**	0.46 (54/117)**	117	0,4313	-	-
3003C/T	Alelos	<i>C</i>	0.58 (22/38)*	0.42 (16/38)*	38	0,5908	-	-
		<i>T</i>	0.50 (200/398)*	0.50 (198/398)*	398	1	-	-
	Genótipos	<i>CC</i>	0	0	0	-	-	-
		<i>TT</i>	0.49 (89/180)**	0.51 (91/180)**	180	0,5908	-	-
		<i>CT</i>	0.58 (22/38)**	0.42 (16/38)**	38	0,5908	-	-
3010C/G	Alelos	<i>C</i>	0.49 (121/246)*	0.51 (125/246)*	246	0,3192	-	-
		<i>G</i>	0.53 (101/190)*	0.47 (89/190)*	190	0,8863	-	-
	Genótipos	<i>CC</i>	0.49 (36/73)**	0.51 (37/73)**	73	0,5823	-	-
		<i>GG</i>	0.58 (26/45)**	0.42 (19/45)**	45	0,5823	-	-
		<i>CG</i>	0.49 (49/100)**	0.51 (51/100)**	100	0,5823	-	-
3027C/A	Alelos	C	0.52 (215/414)*	0.48 (199/414)*	414	0,0109	3,4861	1,2147-11,4445
		<i>A</i>	0.32 (07/22)*	0.68 (15/22)*	22	0,5038	-	-
	Genótipos	CC	0.53 (105/197)**	0.47 (92/197)**	197	0,0015	-	-
		<i>AA</i>	1.00 (01/01)**	(00/01)**	01	0,0015	-	-
		<i>CA</i>	0.25 (05/20)**	0.75 (15/20)**	20	0,0015	-	-
3035C/T	Alelos	<i>C</i>	0.53 (196/373)*	0.47 (177/373)*	373	1	-	-
		<i>T</i>	0.41 (26/63)*	0.59 (37/63)*	63	0,2769	-	-
	Genótipos	<i>CC</i>	0.54 (88/163)**	0.46 (75/163)**	163	0,5348	-	-
		<i>TT</i>	0.38 (03/08)**	0.62 (05/08)**	08	0,5348	-	-
		<i>CT</i>	0.43 (20/47)**	0.57 (27/47)**	47	0,5348	-	-
3142C/G	Alelos	<i>C</i>	0.55 (99/181)*	0.45 (82/181)*	181	0,7751	-	-
		<i>G</i>	0.48 (123/255)*	0.52 (132/255)*	255	0,1458	-	-
	Genótipos	<i>CC</i>	0.65 (24/37)**	0.35 (13/37)**	37	0,2748	-	-
		<i>GG</i>	0.49 (36/74)**	0.51 (38/74)**	74	0,2748	-	-
		<i>CG</i>	0.48 (51/107)**	0.52 (56/107)**	107	0,2748	-	-
3187A/G	Alelos	A	0.49 (158/323)*	0.51 (165/323)*	323	0,0369	3,7514	0,9891-21,1415
		<i>G</i>	0.57 (64/113)*	0.43 (49/113)*	113	0,5852	-	-
	Genótipos	<i>AA</i>	0.49 (59/121)**	0.51 (62/121)**	121	0,1003	-	-
		<i>GG</i>	0.75 (12/16)**	0.25 (04/16)**	16	0,1003	-	-
		<i>AG</i>	0.49 (40/81)**	0.51 (41/81)**	81	0,1003	-	-

3196C/G	Alelos	C	0.63 (90/142)*	0.37 (52/142)*	142	1	-	-
		G	0.68 (42/62)*	0.32 (20/62)*	62	0,2836	-	-
	Genótipos	CC	0.60 (28/47)**	0.40 (19/47)**	47	0,4645	-	-
		GG	0.57 (04/07)**	0.43 (03/07)**	07	0,4645	-	-
		CG	0.71 (34/48)**	0.29 (14/48)**	48	0,4645	-	-

*Resultados mostrados em frequência alélica e entre parênteses valor absoluto do número de alelos encontrados/número total de alelos.

**Resultados mostrados em frequência genotípica e entre parênteses valor absoluto do número de genótipos encontrados/número total de genótipos.

***Outros genótipos: 1a e 1b, 1b, 2b, 3a, 3c.P: p-valor; OR: *Odds ratio*; IC: intervalo de confiança, %: porcentagem; D: deleção; I: inserção; A: adenina; G: guanina; C: Citosina; T: Timina; pb: pares de bases; *HLA-G*: molécula de histocompatibilidade G.

Fonte: pesquisa de campo.

Ainda para esses grupos de pacientes, os nossos resultados não mostraram nenhum tipo de associação entre os diferentes graus de fibrose com o polimorfismo da região 3' NT do gene *HLA-G*.

Tabela 24 – Comparação das frequências alélicas, genotípicas e haplotípicas do grupo HIV/HCV e HCV de acordo com o grau de fibrose para os diferentes sítios polimórficos da região 3'NT do gene *HLA-G*. Ribeirão Preto – SP. 2013.

		Polimorfismo	Fibrose leve/moderada***	Fibrose grave***	Total	P	OR	IC95 %
14pb	Alelos	D	0.72 (177/245)*	0.28 (68/245)*	245	0,6897	-	-
		I	0.71 (135/191)*	0.29 (56/191)*	191	0,3259	-	-
	Genótipos	DD	0.77 (49/64)**	0.23 (15/64)**	64	0,4194	-	-
		II	0.76 (28/37)**	0.24 (9/37)**	37	0,4194	-	-
		DI	0.68 (79/117)**	0.32 (38/117)**	117	0,4194	-	-
3003C/T	Alelos	C	0.76 (29/38)*	0.24 (09/38)*	38	0,556	-	-
		T	0.71 (283/398)*	0.29 (115/398)*	398	1	-	-
	Genótipos	CC	0	0	0	-	-	-
		TT	0.44 (79/180)**	0.56 (101/180)**	180	0,556	-	-
		CT	0.76 (29/38)**	0.24 (9/38)**	38	0,556	-	-
3010C/G	Alelos	C	0.72 (177/246)*	0.28 (69/246)*	246	0,854	-	-
		G	0.71 (135/190)*	0.29 (55/190)*	190	0,635	-	-
	Genótipos	CC	0.74 (54/73)**	0.26 (19/73)**	73	0,7719	-	-
		GG	0.73 (33/45)**	0.27 (12/45)**	45	0,7719	-	-
		CG	0.69 (69/100)**	0.31 (31/100)**	100	0,7719	-	-

3027C/A	Alelos	C	0.71 (293/413)*	0.29 (120/413)*	413	1	-	-
		A	0.83 (19/23)*	0.17 (04/23)*	23	0,4466	-	-
	Genótipos	CC	0.71 (139/197)**	0.29 (58/197)**	197	0,7089	-	-
AA		1.00 (02/02)*	(00/02)**	02	0,7089	-	-	
CA		0.79 (15/19)**	0.21 (04/19)**	19	0,7089	-	-	
3035C/T	Alelos	C	0.71 (263/373)*	0.29 (110/373)*	373	0,4452	-	-
		T	0.78 (49/63)*	0.22 (14/63)*	63	0,3929	-	-
	Genótipos	CC	0.70 (114/163)**	0.30 (49/163)**	163	0,5545	-	-
		TT	0.87 (7/8)**	0.13 (01/08)**	08	0,5545	-	-
		CT	0.74 (35/47)**	0.26 (12/47)**	47	0,5545	-	-
3142C/G	Alelos	C	0.71 (128/181)*	0.29 (53/181)*	181	0,6346	-	-
		G	0.72 (184/255)*	0.28 (71/255)*	255	1	-	-
	Genótipos	CC	0.73 (27/37)**	0.27 (10/37)**	37	0,7605	-	-
		GG	0.74 (55/74)**	0.26 (19/74)**	74	0,7605	-	-
		CG	0.69 (74/107)**	0.31 (33/107)**	107	0,7605	-	-
3187A/G	Alelos	A	0.72 (231/323)*	0.28 (92/323)*	323	1	-	-
		G	0.72 (81/113)*	0.28 (32/113)*	113	1	-	-
	Genótipos	AA	0.72 (87/121)**	0.28 (34/121)**	121	0,9722	-	-
		GG	0.75 (12/16)**	0.25 (4/16)**	16	0,9722	-	-
		AG	0.70 (57/81)**	0.30 (24/81)**	81	0,9722	-	-
3196C/G	Alelos	C	0.84 (119/142)*	0.16 (23/142)*	142	1	-	-
		G	0.76 (47/62)*	0.24 (15/62)*	62	0,1186	-	-
	Genótipos	CC	0.89 (42/47)**	0.11 (05/47)**	47	0,1989	-	-
		GG	0.86 (06/07)**	0.14 (01/07)**	07	0,1989	-	-
		CG	0.73 (35/48)**	0.27 (13/48)**	48	0,1989	-	-

*Resultados mostrados em frequência alélica e entre parênteses valor absoluto do número de alelos encontrados/número total de alelos.

**Resultados mostrados em frequência genotípica e entre parênteses valor absoluto do número de genótipos encontrados/número total de genótipos; Fibrose leve/moderada (F0-F2) e Fibrose grave (F3-F4); OR: *Odds ratio*; IC: intervalo de confiança; %: porcentagem; D: deleção; I: inserção; 3'NT: região 3' não traduzida; HLA-G: molécula de histocompatibilidade não clássica-G.

Fonte: pesquisa de campo.

Discussão

6 DISCUSSÃO

6.1 Aspectos sociodemográficos e clínicos

Com o surgimento e eficácia da política de acesso universal ao tratamento antirretroviral (TARV), que combina medicamentos com distintas formas de ação, associada ao progresso tecnológico e ao melhor conhecimento da etiopatogenia da doença, houve aumento significativo da sobrevida e qualidade de vida dos indivíduos convivendo com o HIV/aids (ONUSIDA, 2011; RIBEIRO; VERAS; GUERRA, 2009). Dessa forma, ocorreu uma diminuição acentuada da incidência de infecções oportunistas, comprovada pela redução de internações hospitalares e pelo aumento da expectativa de vida. Atualmente, a patologia apresenta um caráter crônico e uma evolução lenta (CRUM et al., 2006; OLIVEIRA, et al., 2013; ONUSIDA, 2011; RIBEIRO; VERAS; GUERRA, 2009).

No entanto, com o prolongamento da sobrevida, os indivíduos infectados são expostos a complicações anteriormente não vistas, com risco de adquirir outras doenças crônicas, assim como o HCV, que possui mecanismos de transmissão semelhantes aos do HIV. Isso explica a elevada prevalência da hepatite C nos portadores de HIV (ONUSIDA, 2011; PUOTI et al., 2012; BRASIL, 2011b). As complicações da hepatite C são importantes causas de morbimortalidade entre as pessoas que vivem com HIV/aids (CHASTAIN; NAGGIE, 2013; RIBEIRO; VERAS; GUERRA, 2009). Conseqüentemente, conhecer a epidemiologia e a dinâmica da co-infecção HIV/HCV é imprescindível para estabelecer estratégias preventivas e curativas na abordagem dessa patologia.

Conhecimentos têm sido adquiridos com relação à história natural da coinfeção por HIV/HCV, trazendo informações importantes relacionadas a fatores envolvidos na progressão da doença hepática e à cinética viral na vigência do tratamento. No entanto, ainda há a necessidade de obtenção de mais conhecimento nessa área, a fim de melhorar as estratégias terapêuticas e prognóstico. No presente estudo, avaliamos indivíduos apresentando HIV/HCV, HIV, HCV e controle saudável e suas características sociodemográficas, clínicas e genéticas (polimorfismos da região 3' NT do *HLA-G*).

Foram incluídos no presente estudo 560 indivíduos que preencheram os critérios de inclusão. A amostra, em sua grande maioria, foi composta por indivíduos do sexo masculino (71,1%). No que diz respeito à cor da pele dos participantes do estudo, a maioria considerava-se da cor branca (79,5%). Em relação à idade dos participantes, predominou a presença de pessoas adultas na pesquisa. Essas características são semelhantes às encontradas em outros estudos com pacientes mono infectados com HCV ou HIV e coinfetados HIV/HCV (CARNEIRO et al., 2010; LAGUNO et al., 2004; MARTINELLI; RAMALHO; ZUCOLOTO, 2004; MORENO et al., 2005).

Em estudo de Poynard et al. (2003), no qual foi avaliado o grau de fibrose hepática em indivíduos com infecção crônica pelo HCV, foi observado predomínio do sexo masculino (60%), em um total de 1.379 casos. Martinelli; Ramalho; Zucoloto (2004), estudando hepatite C crônica, encontraram sexo masculino em 78% dos casos. Em estudo prévio com 402 pacientes com hepatite C crônica, foi encontrado também predominância do sexo masculino (75,6%) (SOUZA, 2007). Dados recentes do Ministério da Saúde estão de acordo com esses dados, em que no período de 1999 a 2011, 60,1% dos casos notificados de hepatite C no país eram do sexo masculino (BRASIL, 2012b). No Brasil, considerando os dados acumulados de aids, no período de 1980 a 2012, 64,9% dos casos notificados eram do sexo masculino e 35,1% do sexo feminino (BRASIL, 2012a). Pesquisa recente realizada por Sanmartin et al (2013) encontraram que 73% dos pacientes coinfetados com HIV/HCV eram também do sexo masculino.

A faixa etária mais representada no presente estudo foi a da quarta década. Esses dados sugerem uma epidemia caminhando para o “envelhecimento”, semelhante ao panorama da epidemia no Brasil. Segundo o Ministério da Saúde, houve um importante aumento nas faixas etárias de 30 anos ou mais na última década, em ambos os sexos, com destaque para as faixas etárias de 35 a 39 anos e 40 a 49 anos, sugerindo um certo “envelhecimento” da epidemia da aids no Brasil (BRASIL, 2012a; 2013b)

Na comparação entre os grupos HCV e HIV/HCV, observou-se um maior número de coinfetados apresentando a cor preta e parda do que nos mono infectados ($P=0,0001$). Pesquisa recente do Ministério da Saúde mostrou que no ano de 2011, 49,7% dos indivíduos com aids consideravam-se da cor branca, 38,8% parda, 10,7% preta, 0,5% amarela, e 0,3% indígenas. Segundo os sexos, no

ano de 2011, 50,6% dos casos notificados entre os homens são em brancos; 38,7% em pardos; 9,8% em pretos; 0,5% em amarelos; e 0,3% em indígenas (BRASIL, 2012a).

Na comparação entre os grupos HIV e HIV/HCV, observou-se diferença significativa na transmissão por via sexual, sendo sua frequência significativamente maior no grupo HIV ($P=0,0000$). No caso da comparação entre os grupos HCV e HIV/HCV, observou-se também diferença significativa na transmissão heterossexual, sendo sua frequência significativamente maior no grupo HIV/HCV ($P=0,0001$). Esses dados estão de acordo com o perfil epidemiológico da epidemia da aids, que apresentou diversas mudanças ao longo dos anos. Atualmente, no Brasil, e no mundo, dados epidemiológicos apontam que boa parte dos casos de contaminação pelo HIV tiveram como principal via de transmissão a sexual, particularmente através das relações heterossexuais (BRASIL, 2013b; DAVIDSON et al., 2009; JEMMOTT et al., 2014; LI et al., 2014).

De acordo com o Ministério da Saúde, do total de 15.411 casos de aids no sexo masculino notificados no Sinan, no ano de 2011, 42,6% são em heterossexuais; 24,1% em homossexuais; 8,2% em bissexuais; 4,7% em usuários de drogas injetáveis; 0,4% ocorreram por transmissão vertical; e 0,1% são em hemofílicos. No sexo feminino, do total de 8.147 casos notificados no Sinan no ano de 2011, 87,9% são em heterossexuais; 2,2% em UDI; 0,7% ocorreram por transmissão vertical; e 0,1% por transfusão (BRASIL, 2012a).

Quanto aos achados relacionados ao genótipo do HCV, na comparação entre os grupos HCV e HIV/HCV, observou-se diferença significativa no genótipo 1a, sendo sua frequência significativamente maior nos coinfectados ($P=0,0001$). A prevalência do genótipo 1 no Brasil é estimada em 64% (BRASIL, 2012c; CAMPIOTTO et al., 2005). Isto é condizente com o estudo clínico de Martins et al. (2006) que encontrou prevalência para o genótipo 1 (70,5%) na população de pacientes com HCV.

Um estudo realizado Vieira et al. (2007) identificou o genótipo 1 (subtipos 1a e 1b) como sendo o mais prevalente (60,8%), seguido dos genótipos 3 (subtipo 3a) (30,6%), 4 (7,6%) e 2 (1%). Outro estudo (dezembro de 2009 a abril de 2011) apresentou uma distribuição de genótipos de 57,3%, 25,5% e 15,4%, respectivamente para os genótipos 1, 3 e 4 (SÊCO et al., 2011). Mais recentemente,

Konerman et al (2013) identificou a prevalência do genótipo 1 em 93,4% dos pacientes coinfectados com HIV/HCV.

Alguns estudos internacionais relatam evidências da maior prevalência do genótipo 1 nos portadores de HCV, e associam ao prognóstico presumidamente pior dos indivíduos com HIV/HCV (GARCIA-SAMANIEGO et al., 1997; MORENO et al., 2005; KONERMAN et al., 2013). Sabendo que o genótipo 1 do HCV é um importante preditor de resposta à terapêutica da hepatite C (MONDELLI; SILINI, 1999), a nossa população de estudo se caracteriza como menos propensa a responder ao tratamento.

Um estudo realizado por Sabin et al. (1997) identificou que a infecção pelo genótipo 1 do HCV estava associada a maiores níveis de RNA do HCV, baixas contagens de células CD4⁺ e maior risco de mortalidade associada à aids comparada com genótipos não-1.

Com relação ao grau de fibrose hepática, na comparação entre os grupos HCV e HIV/HCV, observou-se que o grupo da coinfeção tem mais fibrose leve do que o grupo da monoinfeção ($P=0,0009$). Muitos estudos têm demonstrado maior grau de fibrose em pacientes coinfectados com HIV/HCV. Porém, os dados do nosso estudo se contrapõe ao que demonstrou uma pesquisa realizada por Poynard, Bedossa e Opolon (1997), em que frequência de hepatite moderada foi de 35,1% e de hepatite grave de 8%. No entanto, em outro estudo, Poynard et al. (2003), encontraram fibrose leve em 45% dos casos de pacientes com hepatite C.

Vale ressaltar que, a implicação do HIV/aids no curso clínico da infecção pelo HCV é reconhecido na literatura (ROTMAN; LIANG, 2009; THEIN et al., 2008) e há evidências de que a coinfeção HIV/HCV esteja associada à progressão acelerada da fibrose hepática para cirrose (SORIANO et al., 2007) e ao aumento na mortalidade associada a doença hepática em coinfectados HIV/HCV (ROSENTHAL et al., 2009; WEIS et al., 2006; MERWAT; VIERLING, 2011) quando comparados como monoinfectados pelo HCV.

Vários estudos têm evidenciado maior grau de fibrose em indivíduos coinfectados com HIV/HCV em relação aos monoinfectados pelo HIV ou HCV (MARTINEZ-SIERRA et al., 2003; MOHSEN et al., 2003; RULIER et al., 2004). Por outro lado, outras pesquisas não demonstraram diferenças entre os monoinfectados e os coinfectados com HIV/HCV (DI MARTINO et al., 2002; LAGUNO et al., 2004; MORENO et al., 2004; TORRIANI et al., 2004). Pesquisas mais recentes com

pacientes coinfectados, em uso de terapia antirretroviral, demonstraram que essa terapia pode representar um efeito protetor sobre a evolução da fibrose hepática (BENHAMOU et al., 2001; MACIAS et al., 2009; TURAL et al., 2003).

No que diz respeito a contagem de linfócitos TCD4⁺, o nosso estudo não encontrou associação significativa do número de células TCD4⁺ na comparação entre os grupos HIV e HIV/HCV ($P=0,8966$). Esses dados corroboram os resultados da pesquisa realizada por Durrocci et al (1995), que não encontraram diferença estatística em indivíduos portadores do HIV coinfectados por HIV/HCV. Alguns autores evidenciaram em seus trabalhos que durante a infecção por HCV em indivíduos com HIV, ocorreu perda da resposta pelos linfócitos TCD4⁺ pela diminuição desse tipo celular (LAUER et al., 2002, KIM et al., 2005; OCKENGA et al., 1997).

É importante destacar que a sobrevivência de pacientes infectados pelo HIV, após a diminuição da contagem de células TCD4⁺ a valores inferiores que 200/mL, foi estimada em 3,7 anos, e em 1,3 anos após uma doença definidora de aids, na ausência da terapia antirretroviral (BARTLETT; GALLANT, 2005).

Conforme alguns autores, o efeito da terapia antirretroviral diminuiu significativamente a mortalidade relacionada à doença hepática (QURISHI et al., 2003); outros pesquisadores, no entanto, concluíram que a resposta à terapia antirretroviral nos coinfectados, estaria comprometida, em termos de supressão da carga viral e aumento de células TCD4⁺, comparada com indivíduos infectados com o HIV. Pesquisa realizada por Peters et al (2009) com indivíduos apresentando coinfeção HIV/HCV não mostrou relação no aumento do número de células TCD4⁺, quando na máxima supressão da carga viral com o início do tratamento antirretroviral.

Com relação à carga viral do HCV, nosso estudo não identificou associação significativa entre a carga viral do HCV na comparação entre os grupos HCV e HIV/HCV ($P=0,7712$). Entretanto, estudos realizados por Amaral et al (2010) e Martinez-Sierra et al (2003) identificaram que as cargas virais plasmáticas do HCV são mais elevadas nos pacientes coinfectados com HIV/HCV quando comparados com as cargas virais dos monoinfectados pelo HCV.

No que diz respeito à carga viral do HIV, na comparação entre os grupos HIV e HIV/HCV, observou-se que o grupo da monoinfecção apresentou maior carga viral do que o grupo da coinfeção ($P=0,0350$). Esses dados são concordantes com

trabalho realizado por Rockstroh (2006), que encontrou um declínio da carga viral do HIV em função da coinfeção pelo HCV. Dentre os fatores predeterminantes da sobrevida, a carga viral plasmática do HIV é importante indicador de prognóstico (MELLORS et al., 1995) e fortemente associado com mortalidade. O *set point* viral determina a velocidade de progressão da infecção; quanto maior esse valor, maior é a rapidez na queda do número de linfócitos TCD4⁺ (LAVREYS et al., 2006).

Vale ressaltar que todos os dados clínicos descritos acima foram associados com o polimorfismo da região 3' NT do *HLA-G* com o intuito de verificar se os diferentes alelos e genótipos estudados, poderiam ter algum papel nessas variáveis clínicas.

6.2 Alelos, genótipos e haplótipos da região 3' NT do gene *HLA-G*

O *HLA-G* foi inicialmente descrito na interface materno-fetal (KOVATS et al., 1990). A interação da molécula *HLA-G* com seus receptores leucocitários, presentes em APCs, CTLs e NKs, apresenta efeitos inibitórios bem conhecidos, caracterizando o efeito imunomodulador da molécula, em situações fisiológicas como na gravidez, e ainda, em diversas situações patológicas, como câncer, infecções virais, doenças autoimunes e transplantes, favorecendo ou perturbando a resposta imune frente à condição subjacente (CAROSELLA, 2011; CAROSELLA et al., 2003). Assim, nas doenças autoimunes e nos transplantados, a molécula inibe a atividade de células reativas propiciando efeitos benéficos.

No entanto, em neoplasias ou tecidos infectados por determinados vírus, como: HIV (LOZANO, et al., 2002), CMV (YAN et al. 2009), HBV (SHI et al., 2011), HCV (WENG et al., 2011), e na maioria das infecções virais, a expressão de *HLA-G* pode apresentar mecanismo de escape do sistema imune, o que traria efeitos não desejáveis, devido à inibição da resposta imune (CAROSELLA et al., 2011). Desse modo, é imprescindível o entendimento dos diversos mecanismos responsáveis pelo controle da expressão do gene *HLA-G* nas infecções virais, tais como HIV, HCV e coinfeção pelo HIV/HCV.

Este estudo correlacionou os polimorfismos do *HLA-G* da região 3' NT nos grupos controle saudável, HIV, HCV e coinfectados com HIV/HCV. Uma vez que

essa região possui elementos de regulação da expressão da molécula (como por exemplo, influência na tradução e susceptibilidade à degradação do RNAm) e os diferentes alelos, genótipos e haplótipos obtidos podem ser associados a uma maior ou menor expressão de HLA-G (ALVES et al., 2012).

Após a análise dos alelos, genótipos e haplótipos observados na coinfeção pelo HIV/HCV e nos grupos HIV, HCV e controles saudáveis foi verificada algumas associações entre os polimorfismos estudados e que serão descritas a seguir.

No presente trabalho, foi encontrado que a heterozigose no genótipo Del/Ins de 14 pb, apresentou maior frequência nos indivíduos coinfectados pelo HIV/HCV ($P=0,0216$) quando comparados com o grupo controle. O sítio Del/Ins de 14 bp foi um dos primeiros descritos no éxon 8 do gene *HLA-G* (HARRISON et al., 1993) e tem sido descrito como forte candidato na regulação da expressão de HLA-G (REBMANN et al., 2001) e na modulação da estabilidade do RNAm (HIBY et al., 1999; O'BRIEN et al., 2001). Entretanto, os mecanismos implicados na regulação do gene *HLA-G* ainda não foram completamente desvendados. A frequência desse alelo foi descrita associada a diferentes doenças, como por exemplo, complicações gestacionais como abortos espontâneos recorrentes, pré-eclâmpsia (HVIID et al., 2006), rejeição a enxertos transplantados (MISRA et al., 2013; CILIÃO et al., 2012), infecções virais causadas pelo HPV (SIMÕES et al., 2009), e alguns tumores malignos (CAROSELLA et al., 2008).

No entanto, quando há infecção por vírus, particularmente o HIV, as células hospedeiras passam a expressar o HLA-G como uma forma de escape do reconhecimento do sistema imune, o que contribui para a maior progressão da doença (LAFON et al., 2005). A magnitude da expressão da molécula pode ser influenciada pela presença de sítios polimórficos na região 3' NT (ROUSSEAU et al., 2003).

Vale ressaltar que, os vírus de modo geral apresentam mecanismos de escape do sistema imune. As partículas virais serão englobadas pelas moléculas HLA de classe I clássicas e apresentadas por esse sistema, ocasionando uma resposta imune. No entanto, na evolução do vírus eles desenvolveram mecanismos de escape, como podemos citar o relacionado ao aumento da expressão do HLA-G, que tem a função de inibição do sistema imune (ONNO et al., 2000; LOZANO et al., 2002; LE GAL et al., 1999; PARK et al., 2004; CAROSELLA et al., 1999; ISHITANI et al., 2003; LEMAOULT et al., 2004). Alguns estudos (MARTELLI-PALOMINO et al.,

2013; HVIID, 2006; REBMANN et al., 2001) mostraram que os indivíduos que apresentam no 14 pb o genótipo Del/Del ou Del/Ins tendem a expressar mais HLA-G, propiciando escape do sistema imune e conseqüentemente uma inibição da resposta imune. Dessa forma, as propriedades imunossupressoras de HLA-G podem contribuir para a persistência de infecções virais (DONADI et al., 2011).

Acredita-se que o genótipo Del/Ins de 14 pb possa ocasionar uma instabilidade do RNAm, comparado ao genótipo homozigoto Del/Del, causando uma menor expressão da proteína solúvel HLA-G (HVIID et al., 2003). Uma diminuição na citocinas pró-inflamatórias tem sido mostrada no anti-HIV *in vitro* (CONNOLLY; CHARADA; RINALDO, 2005). Porque *HLA-G* altera a resposta de linfócitos T citotóxicos, sendo o genótipo 14 pb importante para a sobrevivência entre indivíduos HIV-positivos.

Os polimorfismos do *HLA-G* (incluindo o polimorfismo de 14 pb), foram associados com um risco aumentado da transmissão do HIV-1 através do contato heterossexuais em mulheres africanas (MATTE et al., 2004); como também da transmissão vertical do HIV-1 de mães infectadas para os seus filhos (AIKHIONBARE et al., 2006). Além disso, foi relatado que o genótipo Del/Del foi significativamente associado a um risco reduzido de transmissão vertical do HIV em crianças brasileiras, enquanto que a presença do genótipo Del/Ins não reduziu o risco da transmissão vertical (FABRIS et al., 2009).

Um estudo realizado por Larsen et al (2013), identificou que indivíduos infectados pelo HIV, que apresentavam no 14 pb o genótipo Del/Ins, tiveram um menor risco de mortalidade, resultando em uma maior taxa de sobrevivência de 4 anos (80%), do que os indivíduos homozigotos para o genótipo Del/Del (66%).

Estudo realizado recentemente por Silva et al. (2014), identificaram que indivíduos brasileiros de origem africana, infectados pelo HIV, apresentaram maior frequência no genótipo Ins/Ins dos 14 pb na região 3' NT do *HLA-G* do que indivíduos não infectados. Vale ressaltar que, esse polimorfismo está fortemente associado à baixa expressão de HLA-G. Este estudo sugere que o *HLA-G* desempenha papel importante na infecção por HIV, sabendo que houve maior frequência em pacientes infectados com HIV, do genótipo Ins/Ins (baixo produtor da molécula). Já no grupo coinfectedados por HIV/HCV não foi encontrada diferenças significativas nas frequências alélicas e genotípicas dos referidos polimorfismos.

Em relação ao SNP +3003, foi encontrado neste estudo diferenças significantes na comparação dos grupos HCV e controle saudável, a frequência do alelo +3003T foi significativamente maior no grupo HCV ($P=0,0147$); o alelo +3003C revelou uma frequência significativamente maior para o grupo controle ($P=0,0147$); no genótipo +3003C/T, sendo a frequência desse genótipo significativamente maior no grupo controle ($P=0,0095$). A frequência do genótipo +3003T/T estava significativamente maior no grupo HCV ($P=0,0095$). Observou-se na comparação entre os grupos HIV e HCV, diferenças significantes no alelo +3003C, sendo sua frequência significativamente maior no grupo HIV ($P=0,0463$); já o alelo +3003T apresentou sua frequência significativamente maior no grupo HCV ($P=0,0463$) e o genótipo +3003T/T teve uma frequência significativamente maior no grupo HCV ($P=0,0494$).

Estudo realizado Martelli-Palomino et al. (2013) na região 3' NT, quanto a expressão do HLA-G, não encontraram diferenças significativas no SNP +3003. Porém, um estudo *in silico*, realizado em 2009, demonstrou que o polimorfismo +3003 está localizado em uma região de ligação a microRNAs. Alguns desses microRNAs, que podem interagir com essa região, possuem especificidade para ligar-se com o alelo *T ou com o alelo *C. Além disso, existem ainda, alguns microRNAs que se ligam a haplótipos específicos +3003*T ou *C/ +3010*G ou *C (CASTELLI et al., 2009). Sendo assim, é possível perceber que, além dos polimorfismos do gene *HLA-G*, é preciso, também, conhecer melhor as variações de expressão de microRNAs nas células e tecidos de interesse. Considerando que a regulação da expressão da molécula HLA-G pode ser resultado do somatório do tipo de microRNA produzido com o polimorfismo presente no gene, além, é claro, de outros fatores regulatórios.

Observamos no SNP +3187, diferença significativa na comparação entre os grupos HIV/HCV e HIV, no genótipo +3187 A/A, a frequência estava significativamente maior no grupo HIV/HCV ($P=0,0193$); e a frequência do genótipo +3187 A/G, estava significativamente maior no grupo HIV ($P=0,0187$).

Martelli-Palomino et al. (2013) analisando o SNP +3187A/G, encontrou que o genótipo +3187G/G é maior produtor de HLA-G em relação ao +3187A/G, e o grupo de indivíduos +3187A/A foi o menor produtor de HLA-G. Também encontrou diferença entre os homozigotos para o SNP +3187, sendo que indivíduos com o

genótipo +3187G/G expressaram significativamente mais HLA-G do que os indivíduos +3187A/A.

Yie et al. (2008), estudando a posição +3187A/G no éxon 8 na região 3' não traduzida do gene *HLA-G*, identificaram o alelo A como relacionado com diminuição da estabilidade do RNAm e, conseqüentemente, risco aumentado de desenvolver pré-eclâmpsia. Interessante notar que o SNP +3187 está localizado muito próximo à sequência AUUUAA pentamérica. Esses elementos ricos em AU têm sido descritos na região 3' NT de diferentes RNAm lábeis, como os codificantes para citocinas, fatores de crescimento e outras proteínas reguladoras (GRZYBOWSKA; WILCZYNSKA; SIEDLECKI 2001), estando associados com diminuição da estabilidade do RNA *in vitro* e com menor expressão de HLA-G (YIE et al., 2008).

Um estudo de associação entre o lupus eritematoso sistêmico (LES) e a presença do alelo A na posição +3187 e o genótipo +3187A/A, mais uma vez, encontrou na região 3' NT do *HLA-G* uma menor disponibilidade do RNAm, devido à presença do alelo A na posição +3187, mostrando uma susceptibilidade ao LES. No entanto, foi identificado que o polimorfismo do SNP +3187, está de alguma forma associado ao SNP +3142, porque quase todos os pacientes portadores do alelo G +3187, também apresentou o alelo C +3142, e a influência dos dois polimorfismos do *HLA-G*, podem ser co-dependente (LUCENA-SILVA et al., 2013).

Além desses polimorfismos, observamos no SNP +3196, diferença significativa na comparação entre os grupos HIV e controle saudável, no genótipo +3196C/G, sendo a frequência desse significativamente maior no grupo HIV ($P=0,0213$).

Martelli-Palomino et al (2013) identificou que indivíduos com o genótipo +3196G/G expressam significativamente mais HLA-G quando comparado aos grupos +3196C/G, e o grupo de indivíduos +3196C/C expressa menos HLA-G. Nesse estudo não foi encontrada diferença significativa quando houve a comparação dos dois grupos formados por homocigotos para o SNP +3196.

Por fim, neste estudo, foram encontrados ainda valores significantes nos haplótipos da UTR-10, na comparação entre os grupos HIV e controle saudável, sendo a frequência maior no grupo HIV ($P=0,0044$); como também na comparação entre o grupo HIV/HCV e HIV, sendo sua frequência maior no grupo HIV ($P=0,0300$), e na comparação do grupo HIV e HCV, sendo a frequência maior no grupo HIV ($P=0,0140$). Ainda, foi encontrado valor significativo no haplótipo da UTR-4 na comparação dos grupos HCV e controle saudável, sendo a frequência maior no

grupo controle ($P=0,0147$). Da mesma maneira, foi encontrado valor significativo no haplótipo da UTR-9 na comparação dos grupos HIV/HCV e HIV, sendo sua frequência maior no grupo HIV/HCV ($P=0,0460$).

Os haplótipos das UTRs parecem estar implicados em diferentes padrões de expressão HLA-G. Estudo realizado por Martelli-Palomino et al. (2013) classificou os mais frequentes haplótipos com os níveis de HLA-G solúvel, e foi identificado a UTR-1 como alta produtora, as UTR-2, -3, -4 e 6 como intermediárias e as UTR-5- e -7 como as baixas produtoras de HLA-G solúvel no plasma. No entanto, um estudo realizado por Carlini et al. (2013) numa população africana identificou que, especificamente, o haplótipo da UTR-2 estava associado aos baixos níveis de HLA-G, exibindo um efeito negativo dominante. Vale ressaltar que não existem estudos publicados na literatura acerca da associação desses haplótipos como a coinfeção do HIV/HCV.

Os resultados do estudo realizado por Courtin et al. (2013) identificou associações consistentes com o envolvimento do HLA-G na susceptibilidade à tripanossomíase africana humana (HAT). Na análise individual, a inserção de 14 pb e o alelo G na posição +3196 foram associados com um risco aumentado de desenvolvimento de HAT, enquanto que o alelo C na posição +3003 e o alelo G nas posições +3010 e +3187 estão associados a uma diminuição no risco de desenvolver a doença. Além disso, a análise dos haplótipos revelou que a UTR-2 (incluindo a inserção de 14 pb e o alelo G na posição +3196), foi largamente transmitida para a descendência afetada enquanto que a UTR-4 (incluindo o alelo C na posição +3003 e o alelo G na posição +3010), foi considerada subtransmitida.

Algumas pesquisas relativas à associação entre a expressão de HLA-G e infecção pelo HIV-1 mostram resultados contraditórios. Uma vez que o aumento da expressão de HLA-G em monócitos e linfócitos T foi observado em indivíduos infectados pelo HIV-1 e tratados com antirretroviral (LOZANO et al., 2002). No entanto, os baixos níveis HLA-G foram associadas à infecção pelo HIV-1 em profissionais do sexo no Benin, que não tinham sido submetidas a nenhum tratamento (LAJOIE et al., 2010). As divergências encontradas nesses estudos pode ser relacionada à indução da expressão de HLA-G no sangue de pacientes infectados pelo HIV devido à terapia antirretroviral (CABELLO et al., 2003; RIVERO et al., 2007). No estudo das profissionais do sexo beninense, a expressão reduzida de HLA-G solúvel no plasma permaneceu associada à infecção do HIV-1 e ao genótipo homocigoto Ins/Ins do 14 pb da região 3' NT do *HLA-G* (LAJOIE et al.,

2010). Portanto, a expressão de HLA-G pode variar durante o curso da infecção e pode variar entre diferentes velocidades de progressão da doença.

Lajoie et al. (2009) realizaram o acompanhamento dos níveis de HLA-G em indivíduos com HIV, apresentando diversas formas de progressão da doença e mostraram que os níveis foram aumentados nas fases iniciais da infecção para todos os indivíduos infectados com HIV e manteve-se elevada durante o acompanhamento em progressores rápidos que realizaram a terapia antirretroviral.

Uma associação entre os polimorfismos do *HLA-G* e a infecção pelo HCV também tem sido descrito. Martinetti et al. (2006) observaram que a homozigotia para a deleção de 14 pb (que está associado a uma maior expressão de HLA-G), bem como a presença de um alelo que contém a deleção parece ser um fator de risco para a transmissão vertical do HCV, enquanto que o alelo que contém a inserção de 14 pb confere proteção. No entanto, no estudo de Cordero et al. (2009), o genótipo de 14 pb não estava relacionado com a susceptibilidade à infecção pelo HCV. Uma possível explicação para esses resultados conflitantes são os contextos distintos de exposição ao HCV focados por cada estudo: a transmissão vertical do HCV implica em uma superação da barreira placentária antes de entrar no organismo da criança, porém não existe essa barreira quando adquire-se o vírus diretamente através de transfusões de sangue, que foi o objetivo principal do estudo de Cordero et al. (2009). Portanto, esses estudos revelaram que os locais polimórficos na região 3' NT gene *HLA-G* estão potencialmente associados à magnitude da produção de HLA-G que foi associada aos fatores de risco para a transmissão vertical do HCV (MARTINETTI et al., 2006) e a susceptibilidade a infecção pelo HCV em pacientes com doença falciforme (CORDERO et al., 2009).

Recentemente, Weng et al. (2011) relatou que os níveis de HLA-G solúveis no plasma foram alterados de forma dramática em indivíduos com infecção crônica pelo HCV, no entanto, a expressão de HLA-G e o seu papel na infecção pelo HCV permanece desconhecido.

Esses estudos sugerem que no contexto das infecções virais, tais como HIV e HCV, a expressão do HLA-G é um processo complexo. Segundo Donadi et al. (2011) a expressão do HLA-G, pode ser modulada pelos seguintes fatores: o polimorfismo do *HLA-G*, estágio da infecção, terapia medicamentosa, e padrões de expressão de citocinas, que podem contribuir para que o ambiente imunológico, possa afetar o resultado da infecção.

6.3 Aspectos clínicos associados as frequências alélicas e genótípicas dos indivíduos com HIV/HCV, HIV, HCV

Muitos estudos têm sido realizado sobre o polimorfismo da região 3' NT do gene *HLA-G* e sua expressão correlacionando diversas patologias, grande parte desses estudos indicam que os polimorfismos do *HLA-G* podem estar associados ao desenvolvimento de doença ou sugerem como marcador de prognóstico da doença. Desse modo, a associação entre *HLA-G* e doenças infecciosas mostram que esse gene pode estar relacionado à resistência ou à susceptibilidade a determinadas patologias infecciosas como as provocadas pelos HIV e/ou HCV. Vale ressaltar que este estudo é pioneiro em relacionar o polimorfismo da região 3' NT do gene *HLA-G* e associação com aspectos clínicos em pacientes coinfectados pelos HIV e/ou HCV.

Vários estudos já evidenciaram que, dentre os fatores genéticos envolvidos na resposta imune contra o HIV e HCV, o *HLA-G* parece exercer uma forte influência na replicação viral e progressão da doença (AMIOT et al., 2014; LARSEN et al., 2013; LIN et al., 2010). Como já foi mencionado anteriormente esse papel do *HLA-G* está principalmente associado à inibição das células natural killer (NK), além da regulação dos linfócitos TCD4⁺ e TCD8⁺ (BAINDRIDGE; ELLIS; SARGENT, 2000; ROUAS-FREISS et al., 1997; VA DER MEER et al., 2007).

O polimorfismo genético, dentre os diversos fatores, pode afetar os níveis de expressão da molécula *HLA-G* no organismo. Portanto, é de fundamental importância estudos sobre o papel imunossupressor do *HLA-G* nas diversas condições patológicas como infecções virais crônicas (DONADI et al., 2011).

Neste trabalho foi realizada uma análise descritiva, utilizando o teste exato de Fisher, para averiguar possíveis associações entre os polimorfismos da região 3' NT do *HLA-G* e dados clínicos, como: número de células TCD4⁺, carga viral do HIV e HCV, genótipos do HCV e graus de fibrose, dos pacientes apresentando mo infecção pelo HIV e HCV, e coinfectados pelo HIV/HCV, com o objetivo de verificar se os diferentes alelos e genótipos dos 8 sítios polimórficos estudados poderiam ter algum impacto nessas variáveis clínicas.

No presente trabalho, não foi encontrado nenhum tipo de associação entre os polimorfismos da região 3' NT do *HLA-G* e a contagem de células TCD4⁺ para o grupo de infectados com HIV e HIV/HCV. Da mesma forma não houve nenhum tipo de

associação em relação à carga viral do HIV. No entanto, estudo realizado por Larsen et al. (2013) em uma população de zimbabwianos infectados pelo HIV, observando o polimorfismo de inserção (+14) ou deleção (-14) de 14 pares de base do gene *HLA-G* mostrou que a homozigose para o genótipo *HLA-G -14/-14* estava associado à maior carga viral e a menor contagem de células TCD4⁺ em pessoas vivendo com HIV-1, sugerindo que a expressão dessa molécula possa estar associada à imunodeficiência. O polimorfismo de inserção ou deleção de 14 pares de bases na região 3' NT do éxon 8 tem sido associado com a estabilidade dessa molécula, sendo que a deleção está associada à maior expressão da molécula e consequente maior imunotolerância, ocasionando supressão da resposta imune contra o HIV-1.

Em relação à carga viral do HCV em coinfetados com HIV/HCV foi encontrado neste estudo que presença do alelo T na posição +3035 estava significativamente associada a uma maior carga viral do HCV, acima de 400.000 cópias/mL ($P=0,0244$). Da mesma forma, embora não significante, a presença do genótipo +3035T/T, também se mostrou associada com a carga viral do HCV acima de 400.000 cópias/mL ($P=0,0632$). Foi encontrado também que a presença do alelo de inserção do 14 pb, embora não significante, se mostrou associado à carga viral do HCV acima de 400.000 cópias/mL ($P=0,0500$).

Quando correlacionamos os genótipos do HCV e os polimorfismos da região 3' NT do *HLA-G*, os resultados mostraram uma associação significativa no SNP +3027, entre a presença do alelo C com o genótipo do subtipo 1a do HCV ($P=0,0109$). Adicionalmente à presença do genótipo C/C na posição +3027 também está significativamente associado ao genótipo do subtipo 1a do HCV ($P=0,0015$). Ainda em relação ao genótipo do HCV, os nossos resultados mostraram que o alelo A do SNP +3187, mostrou-se significativamente associado a outros genótipos do HCV ($P=0,0369$).

Devido à ausência de estudos avaliando a associação da carga viral e os diferentes tipos genótipos do HCV com o polimorfismo da região 3' NT do *HLA-G*, trazemos a seguir um estudo que comparou a expressão do HLA-G com a carga viral e o genótipo do HCV. Weng et al. (2011), em um estudo sobre a expressão dos níveis de HLA-G em pacientes cronicamente infectados com HCV e indivíduos saudáveis, observaram que não houve associação significativa entre o genótipo e carga viral do HCV com os níveis de HLA-G, IL-10 e IFN- γ nos pacientes portadores de hepatite C crônica. Crispim et al. (2012) em um estudo semelhante, realizado

com pacientes infectados com HCV, também não encontraram associação entre a expressão hepática do HLA-G e o genótipo do HCV. Esses resultados indicaram que o aumento de expressão do HLA-G em pacientes com HCV era independente do genótipo e da carga viral. Dada a sua propriedade imunotolerante, um aumento na expressão do HLA-G em pacientes com infecção crônica por HCV sugere que o referido gene possa desempenhar um papel na patogênese da infecção por HCV.

Pouca informação está disponível sobre o comportamento da expressão do HLA-G em infecções virais hepatotrópicas. Souto et al. (2011) descreveu recentemente a expressão de HLA-G em aproximadamente 75% dos pacientes infectados pelo HBV, observados principalmente nos hepatócitos e células do ducto biliar, em contraste com o tecido normal do fígado, que não apresentava a expressão de HLA-G. Além disso, observou-se uma associação positiva entre a carga viral do HBV e a magnitude da expressão HLA-G, sugerindo que a expressão de HLA-G pode desempenhar um papel nos mecanismos que facilitem a cronicidade da infecção por HBV.

Por fim, os resultados do nosso estudo não mostraram nenhum tipo de associação entre os polimorfismos da região 3' NT do *HLA-G* e os diferentes graus de fibrose.

Considerando que não foram encontrados na literatura estudos de associação entre os polimorfismos da região 3' NT do gene *HLA-G* e os diferentes graus de fibrose em pacientes coinfectados pelo HIV/HCV, é importante destacarmos o estudo realizado por Crispim et al. (2012) sobre o perfil de expressão de HLA-G no tecido hepático de pacientes infectados com o HCV. No geral, os dados desse estudo mostraram que a expressão do HLA-G foi mais frequente em pacientes que estavam no estágio mais leve da hepatite C (67,4%), do que na moderada (27,8%) e grave (36%). Tendo em vista que, a maior frequência de expressão do HLA-G foi identificada nas formas mais leves de fibrose, os autores afirmam que não pode ser excluído um possível papel de proteção dessa molécula.

Lin et al. (2010) mostrou que a expressão do HLA-G foi observada em 50,2% das lesões primárias de paciente com hepatite C crônica (HCC), além disso, a expressão de HLA-G nos indivíduos com HCC foi fortemente correlacionada com estágio avançado da doença e foi mais frequentemente observada em pacientes idosos. No entanto, estudo realizado por Cai et al. (2009), relataram altos níveis de expressão de HLA-G em HCC (57,0%), e que a expressão do HLA-G foi

independentemente associada à sobrevida global reduzida e aumento da recorrência do tumor. Porque a infecção de longa duração de HCV está implicada no aumento da incidência de carcinoma hepatocelular (BARTOSCH et al., 2009), e a relevância clínica da expressão do HLA-G em várias doenças malignas tem sido extensivamente abordada (ROUAS-FREISS et al., 2007; UROSEVIC; DUMMER, 2008).

Considerando a expressão do HLA-G em tecidos de fígado, os dados do estudo de Amiot et al (2014) mostraram que o HLA-G expresso pelos mastócitos em áreas fibróticas do fígado de pacientes infetados com HCV, está associado com a progressão da fibrose, e que o IFN- α produzido em resposta à infecção pelo HCV regula a secreção de HLA-G. Como isso, o HLA-G pode promover a fuga viral a partir do sistema imunitário, através da inibição da imunidade inata e adaptativa, de tal modo que as células infectadas com HCV seriam protegidas e a progressão viral favorecida. Outra possibilidade referida pelo autor supracitado é que, como no choque séptico, a expressão do HLA-G tende a ocasionar uma resposta adequada e eficiente para os processos inflamatórios que ocorrem durante a infecção viral. Com efeito, o HLA-G pode ter diferentes funções, de acordo com a fase da infecção: deletérios no início do processo da hepatite crônica, e de proteção durante a fase de fibrose estabelecida. Porém, é necessário mais trabalhos para elucidar os respectivos papéis do *HLA-G* na gênese e evolução da fibrose hepática.

Embora não esteja totalmente esclarecida a função e atuação do gene *HLA-G*, estudos têm sido desenvolvidos para melhor elucidar sua função nos contextos fisiológicos, como gestação; e patológicos, como tumores, transplantes, doenças inflamatórias e infecciosas. Tais estudos procuram ampliar o conhecimento sobre nosso sistema imunológico e contribuem para o desenvolvimento de novas estratégias diagnósticas e terapêuticas. Os resultados do presente estudo contribuem para a ampliação do conhecimento sobre os polimorfismos da região 3' NT do gene *HLA-G*, na coinfeção pelo HIV/HCV, como também na melhoria da assistência de enfermagem, que deve buscar reduzir a morbimortalidade pela referida patologia. Porém, ainda há um longo percurso a ser percorrido na compreensão dos fatores imunogenéticos envolvidos na coinfeção pelo HIV/HCV.

Conclusões

7 CONCLUSÕES

Este estudo é o primeiro avaliando os polimorfismos do *HLA-G* da região 3' NT nos grupos da coinfeção por HIV/HCV e nos grupos HIV, HCV e controles saudáveis, bem como sua associação aos aspectos sociodemográficos e clínicos.

Aspectos Sociodemográficos:

Este estudo identificou que amostra na sua grande maioria foi composta por indivíduos adultos, do sexo masculino e apresentando a cor branca. Na variável “sexo” não foram encontradas diferenças significantes na comparação entre os grupos de HIV e HIV/HCV, como também nos grupos HCV e HIV/HCV. No que diz respeito à cor da pele, não houve associação significativa na comparação entre os grupos HIV e HIV/HCV, porém, na comparação entre os grupos HCV e HIV/HCV observou-se um maior número de coinfectados por HIV/HCV apresentando a cor preta e parda, do que nos monoinfectados por HCV.

Aspectos Clínicos:

Com relação à categoria de exposição para aquisição do HIV, na comparação entre os grupos HIV e HIV/HCV, observou-se diferença significativa na transmissão por via heterossexual, sendo sua frequência significativamente maior no grupo HIV. No caso da comparação entre os grupos HCV e HIV/HCV, observou-se também diferença significativa na transmissão heterossexual, sendo sua frequência significativamente maior no grupo HIV/HCV.

Quanto aos achados relacionados ao genótipo do HCV, na comparação entre os grupos HCV e HIV/HCV, observou-se diferença significativa no genótipo 1a, sendo sua frequência maior nos coinfectados.

Em relação ao grau de fibrose hepática, observou-se que o grupo da coinfeção teve mais fibrose leve do que o grupo da monoinfecção.

No que diz respeito à contagem de linfócitos TCD4⁺, não houve associação significativa na comparação entre os grupos HIV e HIV/HCV.

Já em relação à carga viral do HIV, observou-se que o grupo da monoinfecção apresentou maior carga viral do que o grupo da coinfeção. No entanto, não foi observada associação significativa entre a carga viral do HCV na comparação entre os grupos HCV e HIV/HCV.

Polimorfismos de alelos e genótipos:

Quanto os polimorfismos genéticos da região 3' NT do *HLA-G*, foi encontrado que o genótipo de heterozigose Del/Ins de 14 pb apresentou diferença significativamente maior nos indivíduos coinfectados pelo HIV/HCV, quando comparados com o grupo controle saudável, não sendo encontrados diferenças significantes para os outros sítios polimórficos e haplótipos do loco *HLA-G*.

Em relação ao SNP +3003, foi encontrado neste estudo diferenças significantes na comparação dos diversos grupos. A frequência do alelo +3003T estava maior no grupo HCV em comparação ao controle saudável e a frequência do alelo +3003C estava maior para o grupo controle; em relação ao genótipo, a frequência de +3003C/T estava maior no grupo controle e a frequência do genótipo +3003T/T estava maior no grupo HCV. Observou-se também que a frequência do alelo +3003C estava significativamente maior no grupo HIV em relação ao grupo HCV e o alelo +3003T estava maior no grupo HCV; já a frequência do genótipo +3003T/T estava maior no grupo HCV do que no grupo HIV.

Observamos no SNP +3187, diferença significativa na comparação entre os grupos HIV/HCV e HIV, o genótipo +3187 A/A apresentou uma frequência significativamente maior no grupo HIV/HCV, e o genótipo +3187 A/G maior no grupo HIV.

O SNP +3196 mostrou uma diferença significativa na comparação entre os grupos HIV e controle saudável, sendo que a frequência do genótipo +3196C/G estava significativamente maior no grupo HIV.

Polimorfismos de haplótipos:

Neste estudo, foram encontrados valores significantes nos haplótipos da UTR-10. Na comparação entre os grupos HIV e controle, sua frequência estava maior no grupo HIV. Na comparação entre os grupos HIV/HCV e HIV, sua frequência

estava maior no grupo HIV; e na comparação do grupo HIV e HCV a frequência estava maior no grupo HIV.

Na comparação entre os grupos HCV e controle saudável, a frequência do haplótipo da UTR-4 estava maior no grupo controle.

Para a UTR-9, a comparação dos grupos HIV/HCV e HIV mostrou uma frequência maior no grupo HIV/HCV.

Polimorfismos e dados clínicos:

Vale ressaltar que neste estudo foi realizada a associação dos polimorfismos da região 3' NT do *HLA-G* e os dados clínicos. No entanto, não houve nenhum tipo de associação entre polimorfismos 3' NT do gene *HLA-G* e a contagem de células TCD4⁺ e a carga viral do HIV.

Em relação a carga viral do HCV, a presença do alelo T na posição +3035, foi significativamente associado a uma maior carga viral do HCV, acima de 400.000 cópias/mL. A presença do genótipo +3035T/T, também se mostrou associado com a carga viral do HCV acima de 400.000 cópias/mL. Foi encontrado também que a presença do alelo de inserção do 14 pb, embora não significante, se mostrou associado com a carga viral do HCV acima de 400.000 cópias/mL.

Em relação aos tipos de genótipos do HCV, os resultados mostraram uma associação significativa no SNP +3027, entre a presença do alelo C com o tipo 1a do HCV. Adicionalmente, a presença do genótipo CC na posição +3027 também foi significativamente associada ao genótipo 1a do HCV. Ainda em relação ao genótipo do HCV os nossos resultados mostraram que o alelo A do SNP +3187, se mostrou significativamente associado a outros genótipos do HCV, excluindo-se o 1a.

Por fim, os resultados do nosso estudo não mostraram nenhum tipo de associação entre os polimorfismos da região 3' NT do *HLA-G* e os diferentes graus de fibrose.

O presente estudo contribui para a ampliação de conhecimentos sobre a temática do *HLA-G* e a coinfeção pelo HIV/HCV, e destaca a importância de que a enfermagem, fundamentada nas ciências biológicas, esteja envolvida na produção de conhecimentos e tecnologias, o que reflete na melhoria da prestação do cuidado ao paciente e fortalecimento da profissão. Outros estudos são necessários para o melhor entendimento do papel do *HLA-G* nas infecções virais, especificamente HIV

e HCV, e propiciar o desenvolvimento de intervenções profiláticas e terapêuticas mais eficazes na prática clínica para melhorar a qualidade de vida dos pacientes acometidos por essas patologias.

Referências

REFERÊNCIAS

ABBAS, A.K., LICHTMAN, A.H., POBER, J. S. **Cellular and molecular immunology**. W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1997. 494p.

ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H. O complexo principal de histocompatibilidade. In: **Imunologia celular e molecular**. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005. p. 65-81.

ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. **Imunologia celular e molecular**. 7 ed. Rio de Janeiro: Elsevier Brasil, 2012.

ABUÁZAR, C. S. **Análise de microssatélites da região MHC em uma amostra de doadores voluntários de medula óssea**. 2008. 97 f. Dissertação (Mestrado). Universidade Federal do Paraná. Curitiba, 2008

ACTOR, J. K. **Imunologia e microbiologia**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007.

AGUIAR, D. F. DE; CAMACHO, K. G. O cotidiano do enfermeiro em pesquisa clínica: um relato de experiência. **Rev Esc Enferm USP**. v. 44, n. 2, p. 526-530, 2010. Disponível em:< <http://www.scielo.br/>>. Acesso em: 03 set. 2013.

AIKHIONBARE, F. O. et al. HLA-G DNA sequence variants and risk of perinatal HIV-1 transmission. **AIDS Res Ther**. v. 3, n. 28, 2006.

ALTER, H.J. et al. Detection of antibody to hepatitis C virus in prospectively followed transfusion recipients with acute and chronic non-A, non-B hepatitis. **N Engl J Med**. v. 321, n. 22, p. 1494-1500, 1989. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2509915>>. Acesso em: 20 out. 2013.

ALTER, M. et al. Risk factors for acute non-A, non-B hepatitis in the United States and association with hepatitis C virus infection. **JAMA**. v. 264, n. 17, p. 2231-2235, 1990. Disponível em:< <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2170702>>. Acesso em: 20 out. 2013.

ALTER, M. et al. The natural history of community-acquired HCV in the United States. **N Engl J Med**. v. 327, n. 27, 1899-1905, 1992. Disponível em:< <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1280771>>. Acesso em: 20 out. 2012.

ALTER, M. J. The epidemiology of acute and chronic hepatitis C. **Clin. Liver Dis.**, v. 1, n. 3, p. 559-68, 1997. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15560058>. Acesso em: 06 jul. 2013.

- ALTER, M.J. Epidemiology of hepatitis C virus infection. **World journal of gastroenterology**: v.13, n.17, p.2436–2441, 2007. Disponível em: <<http://www.wjnet.com/1007-9327/full/v13/i17/>>. Acesso em: 22 abr. 2013.
- ALVES, D. et al. Human leukocyte antigen-G 3' untranslated region polymorphisms are associated with better kidney allograft acceptance. **Human immunology**, v. 73, n. 1, p. 52-9, 2012. Disponível em: <www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22044721>. Acesso em: 6 maio 2013.
- AMARAL, I. S. A. et al. Coinfecção provocada pelos vírus da imunodeficiência humana e hepatite C (HIV-1/HCV): uma casuística da Amazônia brasileira. **Rev Pan-Amaz Saude**. v. 1, n. 2, p. 137-142, 2010. Disponível em: <scielo.iec.pa.gov.br/pdf/rpas/v1n2/v1n2a17.pdf>. Acesso em: 26 maio 2013.
- AMIOT, L. et al. Expression of HLA-G by mast cells is associated with hepatitis C virus-induced liver fibrosis. **J Hepatol**. v. 60, n. 2, p. 245-252, 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24036009>>. Acesso em: 10 out. 2014.
- AMORIM, S.; OLIVEIRA, R. Controle da sintomatologia para o aumento da adesão à terapêutica no tratamento da hepatite C. **Rev Clin Hosp Prof Dr Fernando Fonseca**. v. 1, n. 1, p. 19-22, 2013. Disponível em: <<http://repositorio.hff.min-saude.pt/bitstream/10400.10/977/1/Controlo%20Hepat>>. Acesso em: 10 nov. 2013
- ANZOLA, M.; BURGOS, J. J. Hepatocellular carcinoma: molecular interactions between hepatitis C virus and p53 in hepatocarcinogenesis. **Expert Reviews in Molecular Medicine**, v.5, n. 28, 2003. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14987403>>. Acesso em: 20 mar. 2013
- AUGUSTO, F.; LOBATO, C. Hepatite C. In: **Hepatites víricas**. Portugal, 2003. Disponível em: <http://www.aidsportugal.com/>. Acesso em: 22 abr. 2013.
- ASZTALOS, B.F. et al. Protease inhibitor-based haart, hdl, and chd-risk in hiv-infected patients. **Atherosclerosis**. v. 184, n. 1, p. 72-77, 2006. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15935358>>. Acesso em: 02 abr. 2013.
- BAINBRIDGE, D. R.; ELLIS, S. A.; SARGENT, I. L. HLA-G suppresses proliferation of CD4(+) T-lymphocytes. **J Reprod Immunol**. v. 48, n. 1, p. 17-26, 2000. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10996380>>. Acesso em: 13 jun. 2013.
- BAYER HEALTHCARE, C. **Manual Versant HIV-1 RNA Assay (bDNA)**. USA, 2006.
- BD, B.C. BD facscalibur flow cytometer: **The automated, multicolor flow cytometry system**, 2007.

BAHRI, R. et al. Soluble HLA-G inhibits cell cycle progression in human alloreactive T lymphocytes. **J Immunol.** v. 176, p. 1331-1339, 2006. Disponível em: <<http://www.jimmunol.org/content/176/3/1331.full.pdf>>. Acesso em: 07 fev. 2013.

BARCOVA, M. et al. Gp41 envelope protein of human immunodeficiency virus induces interleukin (IL)-10 in monocytes, but not in B, T, or NK cells, leading to reduced IL-2 and interferon- γ production. **Journal of Infectious Diseases.** v.177, n.4, p.905–913, 1998. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>>. Acesso em: 07 ago. 2013.

BARTOSCH, B. et al. Hepatitis C virus-induced hepatocarcinogenesis. **Journal of Hepatology.** v. 51, n. 4, p. 810-820, 2009. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article>>. Acesso em: 13 mai. 2013.

BARTENSCHLAGER, R., LOHMANN, V. Replication of hepatitis C virus. **Journal of General Virology.** v. 8, p. 1631–1648, 2000. Disponível em: <<http://vir.sgmjournals.org/content/81/7/1631.full>>. Acesso em: 03 mai. 2013.

BARTLETT, J. G.; GALLANT, J. E. **2005-2006 Medical management of HIV infection.** Baltimore: Johns Hopkins Medicine Health Publishing, 2005.

BARBARO, G. Highly active antiretroviral therapy-associated metabolic syndrome and cardiovascular risk. **Am J Ther.** , v. 13, n. 3, p. 248-260, 2006. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16772767>>. Acesso em: 20 dez. 2013.

BARRÉ-SINOUSSE, F. et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). **Science.** v. 220, p. 868-871, 1983. Disponível em: <<http://www.sciencemag.org/>>. Acesso em: 04 abr. 13.

BARRE-SINOUSSE, F. HIV as the cause of AIDS. **Lancet.** v. 348, p. 31-35, 1996. Disponível em: <<http://cdn.elsevier.com/assets/pdf>>. Acesso em: 11 nov. 2012.

BASTOS, F. I. et al. A epidemia de AIDS no Brasil. In: **Os Muitos Brasis: Saúde e População na Década de 80** (M. C. S. Minayo, org.), São Paulo: Hucitec, 1995.

BEDOSSA, P.; POYNARD, T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. **Hepatology.** v. 24, n. 2, p. 289-293, 1996. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8690394>>. Acesso em: 05 mai. 2013.

BENHAMOU, Y. et al. Factors affecting liver fibrosis in human immunodeficiency virus-and hepatitis C virus-coinfected patients: impact of protease inhibitor therapy. **Hepatology.** v. 34, p. 283-287. 2001. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11481613>>. Acesso em: 12 abr. 2013.

BERMINGHAM, J. et al. Genetic analysis of insulin-like growth factor and HLA-G in pre-eclampsia. **Biochem. Soc. Trans.**, v. 28, n. 2, p. 215-219, 2000.

BELLO, G.; GUIMARAES, M. L.; MORGADO, M.G. Evolutionary history of HIV-1 subtype B and F infections in Brazil. **AIDS**. v. 20. p. 763-68, 2006. Disponível em: <<http://journals.lww.com/aidsonline/Fulltext/2006/03210/>>. Acesso em: 02 ago. 2012.

BOND, E. F.; HEITKEMPER, M. M. Physiological nursing science: emerging directions. **Res Nurs Health**. v. 24, n. 5, p. 345-348, 2001. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11746064>>. Acesso em: 05 ago. 2012.

BOUVIER-ALIAS, M. et al. Clinical utility of total HCV core antigen quantification: a new indirect marker of HCV replication. **Hepatology**. v. 36, p. 211-218, 2002. Disponível em: <www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>. Acesso em: 03 ago. 2012.

BPHC. Boston Public Health. Vírus da imunodeficiência humana (HIV). **Informativo de Saúde Pública**. 2013. Disponível em: <<http://www.bphc.org/programs/Fact%20Sheets/CDC/>>. Acesso em: 20 ago. 2013.

BRADLEY, D. W. et al. Posttransfusion non-A, non-B hepatitis in chimpanzees. Physicochemical evidence that the tubule-forming agent is a small, enveloped virus. **Gastroenterol**. v. 88, n. 3, p. 773-779, 1985. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2981754>>. Acesso em: 11 abr. 2013.

BRASIL. **Lei Nº 9.313, de 13 de novembro de 1996**. Dispõe sobre a distribuição gratuita de medicamentos aos portadores do HIV e doentes de AIDS, 1996. Disponível em: <<http://www.planalto.gov.br/ccivil>>. Acesso em: 11 nov. 2012.

_____. Ministério da Saúde. Programa Nacional de DST e AIDS. **Manual de controle das doenças sexualmente transmissíveis dst**. Brasília-DF, 1999. p. 1-46. Disponível em: <<http://ligadst.com/.pdf>>. Acesso em: 02 mai. 2013.

_____. Ministério da Saúde. Programa Nacional de DST e AIDS. **Boletim epidemiológico aids**. Brasília-DF, p. 1-46, 2004. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/sites/default/files/BOLETIM>>. Acesso em: 11 nov. 2012.

_____. Ministério da Saúde. Programa Nacional de DST e AIDS. **Boletim epidemiológico aids**. Brasília-DF, Ano III, n. 1, p. 3-5, 2006.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais. **Material instrucional para capacitação em vigilância epidemiológica das hepatites virais**. Brasília-DF: Ministério da Saúde, 2008a. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br>>. Acesso em: 08 abr. 2013.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. **Recomendações para terapia anti-retroviral em adultos infectados pelo HIV**: manual de bolso. Brasília-DF: Ministério da Saúde, 2008b.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Guia de vigilância epidemiológica**. 7. ed. – Brasília : Ministério da Saúde. 2009. 816 p. Disponível em: <<http://portal.saude.gov.br/portal/>>. Acesso em: 11 nov. 2012.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Doenças infecciosas e parasitárias**: guia de bolso/ Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. 8. ed. Brasília : Ministério da Saúde, 2010a.

_____. Ministério da Saúde. Departamento de AIDS, DST e Hepatites virais. Hepatites Virais. **Boletim epidemiológico**. v. 3, n.1, p. 1-62, 2010b. Disponível em: <www.aids.gov.br>. Acesso: 20 mai. 2013.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Estudo de prevalência de base populacional das infecções pelos vírus das hepatites A, B e C nas capitais do Brasil**: dados preliminares. Recife: Ministério da Saúde, 2010c. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/publicacao/2010/>>. Acesso em: 03 maio. 2013.

_____. Ministério da Saúde. Programa Nacional de DST e AIDS. **Boletim epidemiológico hepatites virais**. Brasília-DF, Ano II - nº 1, 2011a. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/publicacao/2011/boletim-epidemiologico-hepatites-virais-2011>. Acesso em: 01 set. 2013.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para hepatite viral C e coinfeções**. Brasília: Ministério da Saúde, 2011b. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/sites>>. Acesso em: 22 jul. 2013.

_____. Ministério da Saúde. Programa Nacional de DST e AIDS. **Boletim epidemiológico aids e dst**. Brasília–DF, Jan-Jun, 2011c. p. 1-159. Ano VII, n. 1. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/sites>>. Acesso em: 22 jul. 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Programa Nacional de DST e AIDS. **Boletim epidemiológico hiv/aids**. Brasília-DF, Ano I, n. 1, p. 1-63, dez./2012a. Disponível em:<<http://www.aids.gov.br/sites/default/files/>>. Acesso em: 12 abr. 2013.

_____. Ministério da Saúde. Programa Nacional de DST e AIDS. **Boletim epidemiológico de hepatites virais**. Brasília–DF, Ano III, n. 1, p. 1-172, 2012b. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/sites/>>. Acesso em: 22 julh. 2013.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. **Inibidores de protease (boceprevir e telaprevir) para o tratamento da hepatite crônica C**. Brasília: Ministério da Saúde, 2012c. Disponível em: <<http://portal.saude.gov.br/portal/pdf/>>. Acesso em: 20/09/2013.

_____. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. **Resolução 466 de 12 de dezembro 2012**. Brasília, 2012d.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para adultos vivendo com HIV/aids**. Versão Preliminar. Brasília, 2013a. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/publicacao/2013/consenso>>. Acesso: 20 nov. 2012.

_____. Ministério da Saúde. Programa Nacional de DST e AIDS. **Boletim epidemiológico HIV/aids**. Brasília-DF, Ano II, n. 1, p. 1-64, dez./2013b. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/sites/>>. Acesso em: 07 jan. 2013

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para hepatite viral C e coinfeções: manejo do paciente infectado cronicamente pelo genótipo 1 de HCV e fibrose avançada**. Brasília: Ministério da Saúde, 2013c. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/>. Acesso em: 10 out. 2013.

BRENOL, C. V. et al. O papel do gene e da molécula HLA-G na expressão clínica das doenças reumatológicas. **Rev. Bras. Reumatol.**, v. 52, n. 1, p. 82-91, 2012. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid>. Acesso em: 06 fev. 2014

BRENCHLEY et al. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection. **Nat Med.** v. 12, n. 12, p. 1365-1371, 2006. Disponível em: <www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17115046>. Acesso em: 03 jan. 2013.

CABELLO, A. et al. HAART induces the expression of HLA-G on peripheral monocytes in HIV-1 infected individuals. **Hum Immunol.** v. 64, n. 11, p. 1045–1049, 2003. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14602234>>. Acesso em: 13 mai. 2013.

CAI, M.Y. et al. Human leukocyte antigen-G protein expression is an unfavorable prognostic predictor of hepatocellular carcinoma following curative resection. **Clin Cancer Res.** v. 15, p. 4686-4693, 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19584149>>. Acesso em: 13 maio 2013.

CALIN, G.A.; CROCE, C.M. MicroRNA signatures in human cancers. **Nat. Rev. Cancer**. v. 6, p. 857-866, 2006. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>>. Acesso em: 07 jul. 2012.

CAMPIOTO, S. et al. Geographic distribution of hepatitis C virus genotypes in Brazil. **Braz J Med Biol Res**. v. 38, n. 1, p. 41-49, 2005. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15665987>>. Acesso em: 03 set. 2013.

CARLINI, F. et al. HLA-G UTR conservação haplotype na população do Mali: Associação com HLA-G solúvel. **PLoS One**. v. 8, n. 12, p. 1-10, 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24376542>>. Acesso em: 26 mai. 2013.

CARNEIRO, M. V. et al. The H63D genetic variant of the HFE gene is independently associated with the virological response to interferon and ribavirin therapy in chronic hepatitis C. **Eur J Gastroenterol Hepatol**. v. 22, n. 10, p. 1204-1210, 2010. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>>. Acesso em: 21 set. 2012.

CAROSELLA, E. D. et al. Immunotolerant functions of HLA-G. **Cell Mol Life Sci** v. 55, n. 3, p. 327–333, 1999. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>>. Acesso em: 13 set. 2012.

CAROSELLA, E. D. et al. HLA-G molecules: from maternal-fetal tolerance to tissue acceptance. **Adv Immunol**. v. 81, p. 199-252, 2003. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14711057>>. Acesso em: 09 set. 2013.

CAROSELLA, E. D. et al. HLA-G: from biology to clinical benefits. **Trends Immunol**. v. 29, p. 25–132, 2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>>. Acesso em: 03 abr. 2013.

CAROSELLA, E. D. The tolerogenic molecule HLA-G. **Immunology Letters**. v. 138, n. 1, p. 22-24, 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>>. Acesso em: 09 set. 2013.

CARR, J.K. et al. Reference sequences representing the principal genetic diversity of HIV-1 in the Pandemic. **Analyses**. v. 3, p. 10-19, 1998. Disponível em: <<http://www.hiv.lanl.gov/content/sequence/>>. Acesso em: 20 jun. 2013.

CARVALHO, F. H. et al. Co-infecção por HIV/HCV em hospital universitário de Recife, Brasil. **Rev Saúde Pública**. v. 43, n. 1, p.133-139, 2009. Disponível em: <<http://www.scielo.br/>>. Acesso em: 10 out. 2012.

CASTELLI, E. C. et al. In silico analysis of microRNAs targeting the HLA-G 3' untranslated region alleles and haplotypes. **Hum Immunol**. v. 70, p. 1020–1025, 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>>. Acesso em: 08 out. 2013.

CASTELLI, E.C. et al. The genetic structure of 3'untranslated region of the HLA-G gene: polymorphisms and haplotypes. **Genes Immun.** n.11, p.134–141, 2010. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19798077>>. Acesso em: 23 ago. 2012.

CASTELLI, E.C et al. A comprehensive study of polymorphic sites along the HLA-G gene: implication for gene regulation and evolution. **Mol Biol Evol.**, v. 28, n.11, p.3069-86, nov. 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21622995>>. Acesso em: 13 abr. 2013.

CDC - Centers for Disease Control. Update on acquired immune deficiency syndrome (AIDS)—United States. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep.** v. 31, n. 37, p. 507–508, 1982. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6815471>>. Acesso em: 20 mar. 2013.

_____. Current Trends Update: Acquired immunodeficiency syndrome. United States. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep.** v. 35, p. 757-760, 1986. Disponível em: <<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/>> Acesso em: 02/12/2012.

_____. Centers for Disease Control. Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV-related chronic disease. Centers for Disease Control and Prevention. **MMWR.** v. 47, n. 19, p. 1-39, 1998. Disponível em: <<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/>>. Acesso em: 20 mar. 2013.

_____. Centers for Disease Control and Prevention. Updated U.S. public health service guidelines for the management of occupational exposures to hbv, hcv, and hiv and recommendations for postexposure prophylaxis. **MMWR**, 50: 1-42. Jun. 2001. Disponível em: <<http://www.cdc.gov/mmwr/>>. Acesso em: 20 ago. 2013

_____. Public Health Service Guidelines for the Management of Occupational Exposures to HIV and Recommendations for Postexposure Prophylaxis. **Centers for Diseases Control and Prevention - CDC. Updated U.S.** v. 54, n. 9, p. 1-17. 2005. Disponível em: <<http://www.cdc.gov/mmwr/>>. Acesso em: 02 set. 2013.

_____. **HIV/AIDS basics.** Atlanta-GA. Center for disease control and prevention. 2006. Disponível em: <http://www.cdc.gov/hiv/resources/qa/definitions.htm>. Acesso em: 03 abr. 2013.

_____. Monitoring selected national HIV prevention and care objectives by using HIV surveillance data—United States and 6 U.S. dependent areas—2010. **HIV Surveillance Supplemental Report**, v. 17, n. 3, (part A), 2012a. Disponível em: <http://www.cdc.gov/hiv/pdf/statistics_2010_HIV_t>. Acesso em: 07 ago. 2012.

_____. **Issues Affecting ART Success: Adherence, ARV Toxicity, Drug Interactions**, 2012b. Disponível em: <<http://www.aidsctc.org/>>. Acesso em: 10 maio, 2013.

_____. **HIV Classification: CDC and WHO Staging Systems** Guide for HIV/AIDS Clinical Care, HRSA HIV/AIDS. 2012c. Disponível em: <<http://www.aidsctc.org/>>. Acesso em: 10 mai. 2012.

_____. **HIV in the United States: At A Glance**. 2013a. Disponível em: <<http://www.cdc.gov/hiv/statistics/basics/ataglance>>. Acesso em: 21 set. 2013.

_____. Centers for Disease Control. **Hepatitis C FAQs for Health Professionals**, 2013b. Disponível em: <www.cdc.gov/>. Acesso em: 12 abr. 13

CELSI, F. et al. HLA-G/C, miRNAs, and Their Role in HIV Infection and Replication. **BioMed Research International**. v. 2013, p. 1-13, 2013. Disponível em: <http://www.hindawi.com/journals/bmri/2013/693643/>. Acesso em: 15 ago. 2013.

CERNY, A.; CHISARI, F.V. Pathogenesis of chronic hepatitis C: Immunological features of hepatic injury and viral persistence. **Hepatology**. v. 30, p. 595-601, 1999. Disponível em: <www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>. Acesso em: 03 abr. 2013.

CIRULLI, V. et al. The class I HLA repertoire of pancreatic islets comprises the nonclassical class Ib antigen HLA-G. **Diabetes**. v. 55, p. 1214-1222, 2006. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16644675>>. Acesso em: 11 jun. 2013.

COCQUEREL, L.; VOISSET, C.; DUBUISSON, J. Hepatitis C virus entry: potential receptors and their biological functions. **J Gen Virol** v. 87, n. 5, p. 1075-1084, 2006. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16603507>>. Acesso em: 17 abr. 2013.

CHASTAIN, C. A.; NAGGIE, S. Treatment of Genotype 1 HCV Infection in the HIV Coinfected Patient in 2014. **Curr HIV/AIDS Rep**. v. 10, n. 4, p. 408-419, 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24272069>>. Acesso em: 02 dez. 2013.

CHEN, S. L.; MORGAN, T. R. The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection. **International Journal of Medical Sciences**. v. 3, n. 2, p. 47-52, 2006. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/>>. Acesso em: 21 abr. 2013.

- CHISARI, F.V. Cytotoxic T cells and viral hepatitis. **J Clin Invest.** v. 100, n. 12, p. 9-24, 1997. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC507965/>. Acesso em: 20 jan. 2013
- CHISARI, F. V. Unscrambling hepatitis c virus – host interactions. **Nature.** v. 436, p. 930-932, 2005. Disponível em: <http://www.nature.com/nature/journal/>. Acesso em: 24 jun. 2013.
- CHOO, Q.L. et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. **Science.** v. 244, n. 4902, p. 359-362, 1989. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>. Acesso em: 12 abr. 13
- CHOO, Q.L. et al. Genetic organization and diversity of the hepatitis c virus. **Proc Natl Acad Sci USA.** v. 88, n. 6, p. 2451-2455, 1991. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC51250/>. Acesso em: 22 nov. 2012.
- CILIÃO, D. C. A. et al. Human leukocyte antigen-G 3' untranslated region polymorphisms are associated with better kidney allograft acceptance. **Hum Immunol.** v. 73, n. 1, p. 52-59, 2012. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22044721>. Acesso em: 02 dez. 2013.
- CONNOLLY, N. C.; CHARADA, S. A.; RINALDO, C. R. Proinflammatory cytokines in HIV disease—a review and rationale for new therapeutic approaches. **AIDS Rev.** v. 7, n. 3, p. 168-180, 2005. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>. Acesso em: 05 fev. 2013.
- CORDERO, E. A. et al. HLA-G polymorphism influences the susceptibility to HCV infection in sickle cell disease patients. **Tissue Antigens.** v. 74, n. 4, p. 308-313, 2009. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>. Acesso em: 21 out. 2013.
- COREY, K. E. et al. Early treatment improves outcomes in acute hepatitis C virus infection: a meta-analysis. **J. Viral. Hepat.** v. 17, p. 201-207, 2010. Disponível em: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19674285. Acesso: 04 ago. 2013.
- COURTIN, D. et al. HLA-G 3' UTR-2 haplotype is associated with Human African trypanosomiasis susceptibility. **Infection, Genetics and Evolution.** v. 17, p. 1-7, 2013. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/>. Acesso em: 06 out. 2013.
- CRISPIM, J. C. de O. et al. Upregulation of soluble and membrane-bound human leukocyte antigen G expression is primarily observed in the milder histopathological stages of chronic hepatitis C virus infection. **Human Immunology.** v. 73, p. 258-262, 2012. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article>. Acesso em: 06 out. 2013.

CRUM, N. F. et al. Comparisons of causes of death and mortality rates among HIV-infected persons: analysis of the pre-early, and late HAART (highly active antiretroviral therapy) eras. **J Acquir Immune Defic Syndr.** v. 41, n. 2, p. 194-200, 2006. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>>. Acesso em: 21 dez. 2013.

DANTA, M. et al. Impact of HIV on host-virus interactions during early hepatitis C virus infection. **J. Infect. Dis.** v. 197, p. 1558–1566, 2008. Disponível em: <www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18419344>. Acesso em: 21 jul. 2013.

DANTA, M.; DUSHEIKO, G. M. Acute HCV in HIV-positive individuals - a review. **Curr. Pharm. Des.**, v. 14, p. 1690–1697, 2008. Disponível em: <www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18673193>. Acesso em: 02 jan. 2013.

DAVIES, L. HIV treatment bulletin: HIV/HCV coinfection. **HIV i-Base.** v. 6, n. 8, p. 10-16, 2005. Disponível em: <<http://i-base.info/>>. Acesso em: 24 jun. 2013.

DAVIDSON, F. et al. Human immunodeficiency virus 1 subtypes detected in Scottish blood donors. **Vox Sanguinis**, v. 96, n. 2 p. 160–162, 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>>. Acesso em: 10 abr. 2012.

DE COCK, K.M., JAFFE, H.W.; CURRAN, J. W. Reflections on 30 years of AIDS. **Emerg Infect Dis.** v. 17, n.6, 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/>>. Acesso em: 16 jun. 13.

DI MARTINO, V. et al. HIV coinfection does not compromise liver histological response to interferon therapy in patients with chronic hepatitis C. **AIDS.** v. 16, n. 3, p. 441-445, 2002. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>>. Acesso em: 10 abr. 2012.

DIAZ, R. S. **A história de uma doença:** os primeiros 30 anos da epidemia pelo HIV e a ciência por detrás da história. São Paulo: Permanyer, 2012.

DONAHUE, J.G. et al. The declining risk of post-transfusion hepatitis C virus infection. **N Engl J Med.** v. 327, n. 6, p. 369-373, 1992. Disponível em: <<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM>>. Acesso em: 06 jan. 2013.

DONADI, E. A. et al. Implications of the polymorphism of HLA-G on its function, regulation, evolution and disease association. **Cell. Mol. Life Sci.** v. 68, p. 369–395, 2011. Disponível em: <www.ncbi.nlm.nih.gov/>. Acesso em: 03 mai. 2012.

DONAGHY, L. et al. Elevated levels of soluble non-classical major histocompatibility class I molecule human leucocyte antigen (HLA)-G in the blood of HIV-infected patients with or without visceral leishmaniasis. **Clin Exp Immunol**, v. 147, n. 2, p. 236-240, 2007. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1810473/>. Acesso em: 20 dez. 2013.

DONATO, F.; BOFFETTA, P.; PUOTI, M. A meta-analysis of epidemiological studies on the combined effect of hepatitis B and C virus infections in causing hepatocellular carcinoma. **Int. J. Cancer**. v. 75, n. 3, p. 347-54, 1998. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9455792>. Acesso em: 10 jun. 2013.

EUROPEAN ASSOCIATION OF THE STUDY OF THE LIVER. 2011. European association of the study of the liver hepatitis C virus clinical practice guidelines. **Liver international**. v. 32, n. 1, p. 2-8, 2012. Disponível em: http://www.easl.eu/_clinical-practice-guideline. Acesso em: 20 ago. 2012.

EXCOFFIER, L.; SLATKIN, M. Maximum-likelihood estimation of molecular haplotype frequencies in a diploid population. **Mol. Biol. Evol.**, v. 12, p. 921-927, 1995.

FABRIS, A. et al. Association between HLA-G 3'UTR 14-bp polymorphism and HIV vertical transmission in Brazilian children. **AIDS**. v. 23, p. 177-182, 2009. Disponível em: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19098486. Acesso em: 03 mai. 2012.

FEETHAM, S. L. The new genetics: opportunities for nursing research and leadership. **Res Nurs Health**. v. 23, n. 4, p. 257-259, 2000. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi>. Acesso em: 15 set. 2013.

FERRI, R. S.; KIRTON, C. A. Hepatitis C virus/HIV coinfection: a new challenge for nurses in AIDS care. **J Assoc Nurses AIDS Care**. v. 14, n.5, p. 7S-17S, 2003. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>. Acesso em: 10 jun. 2013.

FISCHER, G. F.; MAYR, W. R. 2001 Molecular genetics of the HLA complex. **Wien Klin Wochenschr**. v. 113, p. 814-824, 2001. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11732117>. Acesso em: 20 out. 2013.

FOCACCIA, R. et al. Demographic and anthropometrical analysis and genotype distribution of chronic hepatitis C patients treated in public and private reference centers in Brazil. **Braz. J. Infect. Dis**. v. 8, n. 5, p. 348-35, 2004. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/bjid/v8n5/a03v8n5.pdf> . Acesso em: 06 jul. 2012.

FOCACCIA, R. et al. Hepatite C Epidemiologia. In: Focaccia, R., editor. Veronesi-**Tratado de Infectologia**. 3. ed. São Paulo: Atheneu; 2006. p. 476- 481.

FOCACCIA, R.; GALANTE, v. C.; OLIVEIRA, U. B. História natural – diagnóstico. In: Veronesi: **Tratado de Infectologia**. 3. ed. São Paulo: Atheneu; 2009.

FUNKE, J. et al. Natural Killer cells in HIV-1 infection: A double-edged sword. **AIDS Rev**. v. 13., n. 2, p. 67-76. 2011. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21587340>. Acesso em: 30 jan. 2014.

FURTADO, M.R. Persistence of HIV-1 transcription in peripheral blood mononuclear cells in patients receiving potent antiretroviral therapy. **N. Engl. J.** v. 340, n. 21, p. 1614-1622, 1999. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>>. Acesso em: 01 set. 2013.

FRIED, M.W. et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. **N Engl J Med.** v. 347, n. 13, p. 975-982, 2002. Disponível em: <www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12324553>. Acesso em: 10 jun. 2013.

GAO, X. et al. Prevalence and trend of hepatitis C virus infection among blood donors in Chinese mainland: a systematic review and meta-analysis. **BMC Infect Dis.** v. 11, n. 8, p. 1-14, 2011. Disponível em: <<http://www.biomedcentral.com/>>. Acesso em: 12 out. 2012.

GAIL, V.; DORE, G. J. HIV and hepatitis C coinfection. **J. Gastroenterol. Hepatol.**, v. 23, p. 1000-8, 2008.

GALVÃO, J. **Aids no Brasil: a agenda de construção de uma epidemia.** Rio de Janeiro: Editora 34, 2000.

GALVÃO, C. M.; SAWADA, N. O.; MENDES, I. A. C. A busca das melhores evidências. **Rev Esc Enferm USP.** v. 37, n. 4, p. 43-50, 2003. Disponível em: <www.scielo.br>. Acesso em: 12 out. 2012.

GARCIA-SAMANIEGO, J. et al. Influence of hepatitis C virus genotypes and HIV infection on histological severity of chronic hepatitis C. The Hepatitis/HIV Spanish Study Group. **Am J Gastroenterol.** v. 92, n. 7, p. 1130-1134, 1997. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9219784>>. Acesso em: 03 maio 2012.

GARCIA-SAMANIEGO, J. et al. Factors associated with early virological response to peginterferon- α -2a/ribavirin in chronic hepatitis C. **World J Gastroenterol.** v. 19, n. 12, p. 1943-1952, 2013. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>. Acesso em: 10 out. 2012.

GAZIT, E. HLA-G expression is induced in Epstein-Barr virus-transformed B-cell lines by culture conditions. **Hum Immunol.** v. 68, n. 6, 2007. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17509445>>. Acesso em: 07 jul. 2013.

GERLACH, J. T. et al. Recurrence of hepatitis C virus after loss of virus – specific CD4 (+) T-cell response in acute hepatitis C. **Gastroenterology.** v. 177, p. 933-941, 1999. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>>. Acesso em: 23 abr. 2013.

GEORGE, S. L. et al. Hepatitis C virus viremia in HIV-infected individuals with negative HCV antibody tests. **J Acquir Immune Defic Syndr.** v. 31, p. 154–162, 2002. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>>. Acesso em: 01 set. 2013.

GEORGOPOULOS, N. T.; PROFFITT, J. L.; BLAIR, G. E. Transcriptional regulation of the major histocompatibility complex (MHC) class I heavy chain, TAP1 and LMP2 genes by the human papillomavirus (HPV) type 6b, 16 and 18 E7 oncoproteins. **Oncogene.** v. 19, p. 4930-4935, 2000. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11039910>>. Acesso em: 23 jul. 2013.

GIORDANO, T. P. et al. Cirrhosis and hepatocellular carcinoma in HIV-infected veterans with and without the hepatitis C virus: a cohort study, 1992-2001. **Arch. Intern. Med.**, v. 164, p. 2349–2354, 2004. Disponível em: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15557414. Acesso em: 21 fev. 2013.

GERAGHTY, D. E. Structure of the HLA class I region and expression. Of its resident genes. **Curr Opin Immunol.** v. 5, n. 1, p. 3-7, 1993. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8452672>>. Acesso em: 10 set. 2013.

GORER, P. A. The genetic and antigenic basis of tumour transplantation. **The Journal of Pathology and Bacteriology.** v. 44, n. 3, p. 691-697, 1937. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/>>. Acesso em: 17 ago. 2013.

GONZALEZ, M.E.; CARRASCO, L. Viroporins. **FEBS Lett.** v. 552, n. 1, p. 28-34. 2003. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>>. Acesso em: 20 ago. 2012.

GRAHAM, C. S. et al. Influence of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. **Clin. Infect. Dis.**, v. 33, p. 562-569, 2001. Disponível em: <www.ncbi.nlm.nih.gov/>. Acesso em: 01 set. 2012.

GRUNER, N. H. et al. Association of hepatitis C virus-specific CD8+ T cells with viral clearance in acute hepatitis C. **J Infect Dis.** v. 181, n. 5, p. 1528-1536, 2000. Disponível em: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10823750. Acesso em: 07 jul. 2013.

GRZYBOWSKA, E.A., WILCZYNSKA, A.; SIEDLECKI, J.A. 2001. Regulatory functions of 3'UTRs. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** v. 288, p. 291–295, 2001. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>>. Acesso em: 09 jun. 2013.

GUO, S. W.; THOMPSON, E. A. Performing the exact test of Hardy-Weinberg proportion for multiple alleles. **Biometrics**, v. 48, n. 2, p. 361-372, 1992.

- HAGAN, H. et al. Sharing of drug preparation equipment as a risk factor for hepatitis C. **Am J Public Health**. v. 91, p. 42-46, 2001. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1446500>>. Acesso em: 21 jul. 2013
- HALFON, P. et al. Molecular evidence of male-to-female sexual transmission of hepatitis C virus after vaginal and anal intercourse. **J. Clin. Microbiol.** v. 39, p. 1204-1206, 2001. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>>. Acesso em: 11 ago. 2012.
- HARRISON, G. A. et al. A 14 bp deletion polymorphism in the HLA-G gene. **Hum Mol Genet.** v. 2, n. 12, 1993. Disponível em: <www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>. Acesso em: 12 out. 2012.
- HE, L.; HANNON, G.J. MicroRNAs: small RNAs with a big role in gene regulation. **Nat. Rev. Genet.** 5, 522-531. 2004. Disponível em: <<http://www.nature.com/>>. Acesso em: 07 jul. 2013.
- HERZER, K. et al. Hepatitis viruses: live and let die. **Liver Int.** v. 27, n. 3, p. 293-301, 2007. Disponível em: www.ncbi.nlm.nih.gov/. Acesso em: 03/11/2013
- HIBY, S. E. et al. Molecular studies of trophoblast HLA-G: polymorphism, isoforms, imprinting and expression in preimplantation embryo. **Tissue Antigens**. v. 53, n. 1, p.1-13, 1999. Disponível em: <www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10082426>. Acesso em: 10 dez. 2013.
- HO, D. D., MOUDGIL, T., ALAM, M. Quantitation of human immunodeficiency virus type 1 in the blood of infected persons. **The New England Journal of Medicine**. v. 321, p. 1621-1625, 1989. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>>. Acesso em: 18 abr. 2013.
- HOUGHTON, M. et al. Molecular biology of the hepatitis C viruses: implications for diagnosis, development and control of viral disease. **Hepatology** v. 14, n. 2 p. 381-388, 1991. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>>. Acesso em: 06 out. 2012.
- HOUGHTON, M. Discovery of the hepatitis C. **Liver Intern.** v. 29, n. 1, p. 82-88, 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>>. Acesso em: 03 out. 2012.
- HOOFNAGLE, J. Course and outcome of hepatitis C. **Hepatology**, v. 36, n. 5, p. 21-29, 2002. Disponível em: <www.ncbi.nlm.nih.gov>. Acesso em: 20 mai. 2013.
- HOFFMANN, C.; ROCKSTROCH, J. K.; KAMPS, B. S. **HIV Medicine 2007**. Flying Publisher, Paris, 15. ed., 2007. Disponível em: <<http://hivmedicine.com>>. Acesso em: 20 abr. 2013.

- HORTON, R., L et al. Gene map of the extended human MHC. **Nat. Rev. Genet.** v. 5, p. 889–899, 2004. Disponível em: <<http://www.nature.com/>>. Acesso em: 01 ago. 2013.
- HUGHES, R. A. Drug injectors and cleaning of needles and syringes. **Eur Addict Res.** v. 6, p. 20-30, 2000. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>>. Acesso em: 12 jul. 2013
- HVIID, T. V. et al. HLA-G allelic variants are associated with differences in the HLA-G mRNA isoform profile and HLA-G mRNA levels. **Immunogenetics.** v. 55, n. 2, p. 63-79, 2003. Disponível em: <www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>. Acesso em: 10 dez. 2013.
- HVIID, T. V. HLA-G in human reproduction: aspects of genetics, function and pregnancy complications. **Hum Reprod Update.** v. 12, n. 3, p. 209–232, 2006. Disponível em: <<http://humupd.oxfordjournals.org/>>. Acesso em: 20 jul. 2013.
- IBGE. **Características étnicas** – raciais da população: um estudo das categorias de classificação de cor ou raça 2008. Rio de Janeiro: 2011. Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/>>. Acesso em: 22 jul. 2013.
- ISHII, S.; KOZIEL, M. J. Immune responses during acute and chronic infection with hepatitis C virus. **Clinical Immunology**, Nova York, v. 128, p. 133-147, 2008. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/>>. Acesso em: 01 jun. 2012.
- ISHITANI, A. et al. Protein expression and peptide binding suggest unique and interacting functional roles for HLA-E, F, and G in maternal placental immune recognition. **J Immunol.** v. 171, n. 3, p. 1376–1384, 2003. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12874228>>. Acesso em: 13 abr. 2013.
- ITO, T. et al. . Immunology of the human nail apparatus: the nail matrix is a site of relative immune privilege. **J Invest Dermatol.** v. 125, p. 1139-1148, 2005. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>>. Acesso em: 13 abr. 2013.
- IWASZKO, M.; BOGUNIA-KUBIK, K. Clinical Significance of the HLA-E and CD94/NKG2. **Interaction. Arch. Immunol. Ther. Exp.** v. 59., n. 5, p. 353-67. 2011. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21800130>. Acesso em: 30 jan. 2014.
- JAWETZ, E.; MELNICK, J.L.; ADELBERG, E.A. **Microbiologia médica.** 21. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000.

JANEWAY, C, A et al. **Imunobiologia**: o sistema imunológico na saúde e na doença. 4. ed. Porto Alegre: Artes Médicas Sul, 2000.

JACOBSON, I. M. et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. **N Engl J Med**. v.364, p. 2405-2416, 2011. Disponível em: www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1012912. Acesso em: 10 set. 2013

JANG, J.Y.; CHUNG, R. T. New treatments for chronic hepatitis C. **Korean J Hepatol**. v. 16, n. 3, p. 263-277, 2010. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20924208>. Acesso em: 20 out. 2013.

JEMMOTT, J. B. Cluster-randomized controlled trial of an hiv/sexually transmitted infection risk-reduction intervention for south african men. **Am. J. of Public Health**. p. 1-7. 2014. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24432923>. Acesso em: 10 dez. 2013.

JINUSHI, M. et al. Negative regulation of NK cell activities by inhibitory receptor CD94/ NKG2A leads to altered NK cell-induced modulation of dendritic cell functions in chronic hepatitis C virus infection. **J.Immunol.**; v. 173, n. 10, p. 6072-6081, 2004. Disponível em: www.ncbi.nlm.nih.gov. Acesso em: 07 maio 2013.

KAITO, M. et al. Hepatitis C virus particle detected by immunoelectron microscopic study. **J Gen Virol**. v. 75, n. 7, p. 1755-1760. 1994. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7517432>. Acesso em: 07 maio 2013.

KAMILI, S. et al. Infectivity of hepatitis C virus in plasma after drying and storing at room temperature. **Infect Control Hosp Epidemiol**. v. 28, n. 5, p. 519-524, 2007. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>. Acesso em: 02 set. 2013.

KAMISHIKIRYO, J. MAENAKA, K. HLA-G molecule. **Curr Pharm Des**. v. 15, n. 28, p. 3318-3324, 2009. Disponível em: www.ncbi.nlm.nih.gov. Acesso em: 14 set. 2013.

KANAI, T. et al. Soluble HLA-G influences the release of cytokines from allogeneic peripheral blood mononuclear cells in culture. **Mol Hum Reprod**. v. 7, p. 195-200, 2001. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>. Acesso em: 16 fev. 2013.

KANTO, T.; HAYASHI, N. Immunopathogenesis of hepatitis C virus infection: multifaceted strategies subverting innate and adaptive immunity. **Intern Med**. n. 45, v. 4, p. 183-191, 2006. Disponível em: www.ncbi.nlm.nih.gov. Acesso em: 20 fev. 2013.

KIYOSAWA, K. et al. Interrelationship of blood transfusion, non-A, non-B and hepatocellular carcinoma: analysis by detection of antibody to hepatitis C virus. **Hepatology**. v. 12, p. 671-675, 1991. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2170265>>. Acesso em: 14 out. 2012.

KHER, U. A. Name for the plague. **Time**, 1982. Disponível em: <<http://www.time.com/time/specials/packages/article/>>. Acesso em: 20 mar. 2013

KIM, A.Y. et al. The magnitude and breadth of hepatitis C virus-specific CD8+ T cells depend on absolute CD4+ T cell count in HIV-1 coinfecting individuals. **Blood**. v. 105, n. 3, p. 1170-1178, 2005. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>>. Acesso em: 24 abr. 2013.

KLEIN, J.; SATO, A. The HLA system. First of two parts. **N Engl J Med.**, n. 343, p. 702-709, 2000. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>>. Acesso em: 13 mai. 2013.

KONERMAN, M. A. Fibrosis progression in human immunodeficiency virus/hepatitis C virus coinfecting adults: Prospective analysis of 435 liver biopsy pairs. **Hepatology**, p. 1-9. 2013. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.26741>>. Acesso em: 10 dez. 2013.

KOVATS, S. et al. A class I antigen, HLA-G, expressed in human trophoblasts. **Science**. v. 248, n. 4952, p. 220-223, 1990. Disponível em: <www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2326636>. Acesso em: 21 mai. 2013.

KRAMER, A. S. et al. Alterações metabólicas, terapia antirretroviral e doença cardiovascular em idosos portadores de HIV. **Arq Bras Cardiol**. v. 93, n. 5, p. 561-568, 2009. Disponível em: <<http://www.scielo.br/>>. Acesso em: 04 jun. 2013.

KUERSTEN, S.; GOODWIN, E.B. The power of the 3' UTR: translational control and development. **Nat Rev Genet**. v. 4, p. 626-637, 2003. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12897774>>. Acesso em: 07 ago. 2013.

KUNTZEN, T. Intrahepatic mRNA expression in hepatitis C virus and HIV/hepatitis C virus co-infection: infiltrating cells, cytokines, and influence of HAART. **AIDS**, v. 22, n. 2, p. 203-210, 2008. Disponível em: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18097222. Acesso em: 12/09/2012

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. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2496467>> Acesso em: 12 set. 2012.

KOURTIS, A. P. et al. Mother-to-child transmission of HIV-1: timing and implications for prevention. **Lancet Infect** . v. 6, p. 726-732, 2006. Disponível em: <<http://www.thelancet.com/journals/laninf/article>>. Acesso em: 21/08/2012

LAFON, M. et al. Modulation of HLA-G expression in human neural cells after neurotropic viral infections. **J Virol**. v. 79, n. 24, p.15226–15237, 2005. Disponível em: <www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16306594>. Acesso em: 12 out. 2012.

LAGUNO, M. et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of HIV/HCV co-infected patients. **AIDS**, v. 18, n. 13, p. 27-36, 2004. Disponível em: <www.ncbi.nlm.nih.gov>. Acesso em: 12 out. 2012.

LAJOIE, J. et al. Blood soluble human leukocyte antigen G levels are associated with human immunodeficiency virus type 1 infection in Beninese commercial sex workers. **Hum Immunol**. v. 71, n. 2, p. 182–185, 2010. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19913587>>. Acesso em: 6 out. 2013.

LAJOIE, J. et al. Persistence of high levels of blood soluble human leukocyte-G is associated with rapid progression of HIV infection. **AIDS**. v. 23, n. 11, p. 1437–1440, 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>>. Acesso em: 6 out. 2013.

LARSEN, M. H. et al. HLA-G 3' untranslated region 14–base pair deletion: association with poor survival in an hiv-1–infected zimbabwean population. **J Infect Dis**. v. 207, n. 6, p. 903-906, 2013. Disponível em: <<http://jid.oxfordjournals.org/content/207/>> Acesso em: 12 out. 2012.

LAUER, G.M.; WALKER, B.D. Hepatitis C virus infection. **The New England Journal of Medicine**. v. 345, n. 1, p. 41-52, 2001. Disponível em: <www.nejm.org/doi/full/10.1056/>. Acesso em: 12 out. 2012.

LAUER, G.M. et al. Human immunodeficiency virus type 1 hepatitis C virus coinfection: intraindividual coparison of cellular immune responses against two persistent viruses. **Journal of Virology**. v. 76, n. 6, p. 2817-2826, 2002. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>>. Acesso em: 12 out. 2012.

LAVREYS et al. Higher set point plasma viral load and more-severe acute hiv type 1 (hiv-1) illness predict mortality among high-risk hiv-1–infected african women. **Clin Infect Dis**. v. 42, n. 9, p. 1333-1339. 2006. Disponível em: <<http://cid.oxfordjournals.org/content/42/9/1333.full>>. Acesso em: 31 jan. 2013.

LAZZAROTTO, A. R.; DERESZ, L. F.; SPRINZ, E. HIV/AIDS e treinamento concorrente: a revisão sistemática. **Rev Bras Med Esporte**. v. 16, n. 2, 2010. Disponível em: <<http://www.scielo.br/scielo>>. Acesso em: 03 set. 2013.

LECHNER et al. CD8+ T lymphocyte responses are induced during acute hepatitis C virus infection but are not sustained. **Eur J Immunol.** v. 30, n. 9, p. 2479-2487, 2000. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>>. Acesso em: 06jun. 2013

LE GAL, F. A. et al. HLA-G-mediated inhibition of antigen-specific cytotoxic T lymphocytes. **Int Immunol.** v.11, n. 8, p. 1351–1356, 1999. Disponível em: <<http://intimm.oxfordjournals.org/content/11/8/1351.full>>. Acesso em: 02 out. 2013.

LEGLER, T.J. et al. Testing of individual blood donations for HCV RNA reduces the residual risk of transfusion-transmitted HCV infection. **Transfusion.** v. 40, p. 1192-1197, 2000. Disponível em: <www.ncbi.nlm.nih.gov>. Acesso em: 12 out. 2012.

LEMAOULT J., et al. Biology and functions of human leukocyte antigen-G in health and sickness*. **Tissue Antigens.** v. 62, p. 273-284, 2003. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12974794>>. Acesso em: 20 jun. 2013.

LEMAOULT, J. HLA-G1- expressing antigen-presenting cells induce immunosuppressive CD4+ T cells. **Proc Natl Acad Sci USA.** v. 101, n. 18, p. 7064–7069, 2004. Disponível em: <www.pnas.org>. Acesso em: 13 out. 2013.

LEMAOULT, J. et al. Immune regulation by pretenders: cell-to-cell transfers of HLA-G make effector T cells act as regulatory cells. **Blood.** v. 109, p. 2040-2048, 2007. Disponível em: <www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>. Acesso em: 17 abr. 2013.

LI, X. et al. Near full-length genome identification of a novel hiv-1 recombinant form (crf01_ae/b'/c) among heterosexuals in Jilin, China. **AIDS Res Hum Retroviruses.** 2014. Disponível em: <www.ncbi.nlm.nih.gov>. Acesso em: 23 jan. 2014.

LIN, A. et al. Aberrant human leukocyte antigen-G expression and its clinical relevance in hepatocellular carcinoma. **J Cell Mol Med.** v. 14, n. 8, p. 2162-2171, 2010. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>>. Acesso em: 23 jan. 2014.

LOUSANA, G. **Pesquisa clínica no Brasil.** Rio de Janeiro: Revinter, 2002.

LOUSANA, G. **Boas práticas clínicas nos Centros de Pesquisa.** Rio de Janeiro: Revinter: 2005.

LOZANO, J. M. et al. Monocytes and T lymphocytes in HIV-1-positive patients express HLA-G molecule. **AIDS,** v. 16, n. 3, p. 347-351, 2002. Disponível em: <www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11834945>. Acesso em: 14/09/2012.

LUCENA-SILVA, N. et al. HLA-G 3' untranslated region polymorphisms are associated with systemic lupus erythematosus in 2 Brazilian populations. **J Rheumatol.** v. 40, n. 7, p. 1104-1113, 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2367>>. Acesso em: 03 jan. 2013.

MACÊDO, O. **Caracterização molecular da resistência genotípica secundária aos antirretrovirais em pacientes com aids e prevalência de subtipos do hiv-1 nos estados do pará e amazonas, brasil: 2002 a 2006**. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Pará, Belém, 2010. Disponível em: <http://www.baip.ufpa.br/OLINDA_MACEDO.pdf>. Acesso em: 22/07/2013.

MACEDO, G.; RIBEIRO, T. Transmission of HCV: the portuguese case. **Am J Gastroenterol.** v. 5, p. 1380-1381, 2000. Disponível em: <<http://www.nature.com/ajg/journal/v95/n5/full/>>. Acesso em: 12 jul. 2013.

MACIAS, J. et al. Fast fibrosis progression between repeated liver biopsies in patients coinfecting with human immunodeficiency virus/hepatitis C virus. **Hepatology.** v. 50, p. 1056-1063, 2009. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.23136>>. Acesso em: 11 abril. 2013.

MHC CONSORTIUM. Complete sequence and gene map of a human major histocompatibility complex. The MHC sequencing consortium. **Nature**, n.401, p.921-23, oct. 1999. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>>. Acesso em: 08 ago. 2012.

MAHESHWARI, A.; RAY, S.; THULUVATH, P. J. Acute hepatitis C. **Lancet.** v. 372, p. 321-332, 2008. Disponível em: <www.ncbi.nlm.nih.gov>. Acesso em: 06 jul. 2013

MATTHEWS-GREER, J. M. et al. Comparison of HCV viral loads in patients with or without HIV-1. **Clin. Diagn. Immunol.** v. 8, n. 4, p. 690–694, 2001. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/>>. Acesso em: 01 set. 2012

MARTELLI-PALOMINO, G. et al. Polymorphic sites at the 3' untranslated region of the hla-g gene are associated with differential hla-g soluble levels in the brazilian and french population. **Plos One.** v. 8, n. 10, p. 1-10, 2013. Disponível em: <<http://www.plosone.org/article>>. Acesso em: 04 jan. 2014.

MATTE, C. et al. Functionally active HLA-G polymorphisms are associated with the risk of heterosexual HIV-1 infection in African women. **AIDS.** v. 18, p. 427-431, 2004. Disponível em: <journals.lww.com/aidsonline>. Acesso em: 10 out. 2013.

MARTINEZ-SIERRA, C. et al. Progression of chronic hepatitis c to liver fibrosis and cirrhosis in patients coinfecting with hepatitis c virus and human immunodeficiency virus. **Clin Infect Dis.** v. 36, n. 4, p. 491-498, 2003. Disponível em: <<http://cid.oxfordjournals.org/content/36/4/491>>. Acesso em: 17 dez. 2013.

MARTINELLI, A. L. C.; RAMALHO, L. N. Z.; ZUCOLOTO, S. Hepatic stellate cells (HSC) in hepatitis C patients: relationship with liver iron deposits and severity of liver disease. **Journal Gastroenterology and Hepatology**, v. 19, n. 1, p. 91-98, 2004. Disponível em: <onlinelibrary.wiley.com/doi/>. Acesso em: 07 out. 2013.

- MARTINETTI, M. et al. Hierarchy of baby-linked immunogenetic risk factors in the vertical transmission of hepatitis C virus. **Int J Immunopathol Pharmacol**. v. 19, n. 2, p. 369-378, 2006. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>>. Acesso em: 07 out. 2013.
- MARTINS, R. M. B. et al. Distribution of hepatitis c virus genotypes among blood donors from mid-west region of brazil. **Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo**. v. 48, n. 1, p. 53-55, 2006. Disponível em: <www.ncbi.nlm.nih.gov>. Acesso em: 24 ago. 2013.
- MARTINS, T.; NARCISO-SCHIAVON, J. L.; SCHIAVON, L. L. Epidemiologia da infecção pelo vírus da hepatite C. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, v. 57, n. 1, p. 107-112, 2011. Disponível em: <<http://www.scielo.br/>>. Acesso em: 28 out. 2013.
- MARSCHNER, I. C. et al. Use of changes in plasma levels of human immunodeficiency virus type 1 RNA to assess the clinical benefit of antiretroviral therapy. **Journal of Infectious Diseases**, v. 177, p. 40-47, 1998. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>. Acesso em: 20 mar. 2013.
- MEGRET, F. et al. Modulation of HLA-G and HLA-E expression in human neuronal cells after rabies virus or herpes virus simplex type 1 infections. **Hum Immunol**. v. 68, p. 294-302, 2007. Disponível em: <www.ncbi.nlm.nih.gov>. Acesso em: 10 jul. 2013.
- MELLORS, J. W. et al. Quantitation of HIV-1 RNA in plasma predicts outcome after seroconversion. **Ann Intern Med**. v. 122, n. 8, p. 573-579, 1995. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7887550>>. Acesso em: 03 abr. 2013.
- MELLO, E. S. de; ALVES, V. A. F. Hepatite crônica pelo vírus c - anatomia patológica. In: **I Consenso da Sociedade Brasileira de Infectologia para o Manuseio e Terapia da Hepatite C**. 2008. Disponível em: <www.infectologia.org.br>. Acesso em: 03 abr. 2013.
- MERWAT, S. N.; VIERLING, J. M. HIV infection and liver: the importance of HCV/HIV coinfection and drug-induced liver injury. **Clin Liver Dis**. v. 15, n. 1, p. 131-152. 2011. Disponível em: <www.ncbi.nlm.nih.gov>. Acesso em: 03 jan. 2013.
- MILLER, S. A.; DYKES, D. D.; POLESKY, H. F. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. **Nucleic Acids Res**. v. 16, n. 3, p. 1215, 1988. Disponível em: <www.ncbi.nlm.nih.gov>. Acesso em: 02 fev. 2012.
- MISRA, M. K. et al. Association of HLA-G promoter and 14-bp insertion-deletion variants with acute allograft rejection and end-stage renal disease. **Tissue Antigens**. v. 82, n. 5, p. 317-326, 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24131018>>. Acesso em: 06 jan. 2014.

MISSALE, G. et al. Different clinical behaviors of acute hepatitis C virus infection associated with different vigor of the anti-viral cell-mediated immune response. **J Clin Invest**. v. 98, n.3, p. 706-714, 1996. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8698862>>. Acesso em: 07 jul. 2013.

MILLER, C.L. et al. Opportunities for Prevention: hepatitis C prevalence and incidence in cohort of young injection drug users. **Hepatology**. v. 36, n. 3, p. 732-742, 2002. Disponível em:<[ncbi.nlm.nih.gov/pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed)>. Acesso em: 23 mai. 2013.

MODELI, M. U.; SILINI, E. Clinical significance of hepatitis C virus genotypes. **J Hepatol**. v. 31, n. 1, p. 65-70, 1999. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10622563>>. Acesso em: 01 nov. 2012.

MOHSEN, A. H. et al. Impact of human immunodeficiency virus (HIV) infection on the progression of liver fibrosis in hepatitis C virus infected patients. **Gut**. v. 52, n. 7, p. 1035-1040, 2003. Disponível em:<www.gut.bmj.com/content/52/7/1035>. Acesso em: 11 maio 2013.

MORADPOUR, D.; PENIN, F.; RICE, C.M. Replication of hepatitis C virus. **Nat Rev Microbiol**. v. 5, p. 453-463, 2007. Disponível em:<www.ncbi.nlm.nih.gov>. Acesso em: 20 ago. 2012.

MOREAU, P.; FLAJOLLET, S.; CAROSELLA, E.D. Nonclassical transcriptional regulation of HLA-G: An update. **J Cell Mol Med**. v. 13, n. 9, p. 2973–2989, 2009. Disponível em:<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>>. Acesso em: 05 set. 2013.

MORENO, A. et al. HCV clearance and treatment outcome in genotype 1 HCV-monoinfected, HIV coinfecting and liver transplanted patients on peg-IFN-alpha-2b/ribavirin. **J Hepatol**. v. 43, n. 5, p. 783-790, 2005. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/>> Acesso em: 24 ago. 2013.

MORENO, L. et al. Pegylated interferon α 2b plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in HIV-infected patients. **AIDS**. v. 18, n. 1, p. 67-73, 2004. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>> Acesso em: 03 fev. 2013.

MORISKY, D. E.; GREEN, L. W.; LEVINE, D. M. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. v. 24, n. 1, p. 67-74, 1986.

MURPHY, K.; TRAVERS, P.; WALPORT, M. **Imunologia de Janeway**. 7. ed. Porto Alegre: Artmed, 2010.

MURRAY, P. R.; ROSENTHAL, K. S.; PFALLER, M. A. **Microbiologia médica**. 6 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009.

NAINAN, O. V. et al. Hepatitis C virus genotypes and viral concentrations in participants of a general population survey in the United States. **Gastroenterology**. v. 131, n. 2, p. 478-484, 2006. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16890602>>. Acesso em: 20 ago. 2012.

NAPOLI, J. et al. Progressive liver injury in chronic hepatitis C infection correlates with increased intrahepatic expression of Th1-associated cytokines. **Hepatology**. v. 24, p. 759-765, 1996. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>>. Acesso em: 05 maio 2013.

NGUYEN, M.H.; KEEFF, E.B. Prevalence and treatment of hepatitis C vírus genotypes 4, 5 and 6. **Clinical Gastroenterology and hepatology**, v., n. 2, p. 97-101, 2005. Disponível em:<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>>. Acesso em: 12 out. 2012.

NIH. National Institutes of Health. Management of Hepatitis C. **NIH Consensus Statement**. Mar 24-26, 1997. Disponível em:<<http://consensus.nih.gov/>>. Acesso em: 05 maio 2013.

O'BRIEN, M. Altered HLA-G transcription in pre-eclampsia is associated with allele specific inheritance: possible role of the HLA-G gene in susceptibility to the disease. **Cell Mol Life Sci**. v. 5, p. 1943–1949, 2001. Disponível em:<link.springer.com/article/10.1007%2FPL00000>. Acesso em: 21 nov. 2013.

OCKENGA, J. et al. Hepatitis B and C in HIV-infected patients. **Journal of Hepatology**. v. 27 n. 1, p. 18-24, 1997. Disponível em: <[://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9252068](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9252068)>. Acesso em: 03 fev. 2013.

OEDT. **Observatório europeu da droga e da toxicodependência. Relatório Anual sobre a evolução do fenómeno da droga na União Europeia e na Noruega- 2002**. Observatório Europeu da Droga e Toxicodependência. Disponível em: [http://annualreport.emcdda.eu.int/pt/page 32-pt.html](http://annualreport.emcdda.eu.int/pt/page%2032-pt.html). Acesso em: 07 jul. 2013.

OLIVEIRA, R. V. C. et al. Modelos multiestado para determinação dos graus de cronicidade de acordo com a adesão de paciente infectado pelo HIV. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 29, n. 4, p. 801-811, 2013. Disponível em: <<http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0102311X20>>. Acesso em: 27 dez. 2013.

ONNO, M. et al. Modulation of HLA-G antigens expression by human cytomegalovirus: specific induction in activated macrophages harboring human cytomegalovirus infection. **J Immunol**. v. 164, n. 12, p. 6426–6434, 2000. Disponível em: <<http://www.jimmunol.org/content/164/12/6426.long>>. Acesso em: 21 jul. 2013.

- ONUSIDA. **Informe de ONUSIDA para el día mundial del sida**. 2011. Disponível em: <<http://www.unaids.org/es/resources/publications>>. Acesso em: 21 out. 2012.
- ORLAND, J.R.; WRIGHT, T.I.; COOPER, S. Acute hepatitis C. **Hepatology**, v. 33, p. 321-327, 2001. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/>>. Acesso em: 12 jan. 2013.
- OZARAS, R.; TAHAN, V. Acute hepatitis C: prevention and treatment. **Expert Review of Anti-infective Therapy**, v. 7, n. 3, p. 351-361, 2009. Disponível em: <http://www.expert-reviews.com/doi/pdf/10.1586/eri.09.8>. Acesso em: 04 abr. 2013.
- PARK, G. M. et al. Soluble HLA-G generated by proteolytic shedding inhibits NK-mediated cell lysis. **Biochem Biophys Res Commun**. v. 313, n. 3, p. 606-611, 2004. Disponível em: <www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>. Acesso em: 21 jul. 2013.
- PASSOS, A.D.C. et al. Hepatitis C among former athletes: association with the use of injectable stimulants in the past. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, v.103, n, 8, p. 809-12. Dez. 2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>>. Acesso em: 12 jul. 2013.
- PARHAM, P. **O sistema imune**. Porto Alegre: Artmed, 2001.
- PARSLOW, T. G. **Imunologia médica**. Rio de Janeiro: Koogan, 2004.
- PAWLITSKY, J. M.; CHEVALIEZ, S.; MCHUTCHISON, J. G. The hepatitis C virus life cycle as a target for new antiviral therapies. **Gastroenterology**. v. 132, n. 5, p. 1979-1998, 2007. Disponível em: <www.ncbi.nlm.nih.gov>. Acesso em: 20 set. 2012
- PAWLITSKY, J. M. Pathophysiology of hepatitis C infection and related liver disease. **Trends Microbiol**. v. 12, n. 2, p. 96-102, 2004. Disponível em: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15036326. Acesso em: 04 abr. 2013
- PEÑA-ORELLANA, M. et al. Prevalence of HCV risk behaviors among prison inmates: tattooing and injection drug use meharry medical college. **J Health Care Poor Underserved**. v. 22, n.3, p. 962-982, 2011. Disponível em: <http://muse.jhu.edu/journals/journal_of_health_care_for_>. Acesso em: 03 jun. 2012.
- PERELSON, A. S. et al. HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time. **Science**. v. 271, p. 1582-1586, 1996. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>>. Acesso em: 03 maio 2013.
- PERZ, J.F. et al. Estimated global prevalence of hepatitis C virus infection. **In: 42nd Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America**. Boston; Sept 30-Oct 3, 2004.

PETERS, L. et al. Hepatitis C virus coinfection does not influence the CD4 cell recovery in HIV-1-infected patients with maximum virologic suppression. **J Acquir Immune Defic Syndr.** v. 50, n. 5, p. 457-463, 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19360931>>. Acesso em: 25 maio 2012.

PINHO, J. R. R. O vírus da hepatite C. In: SILVA, L. C. **Hepatites agudas e crônicas**. 3. ed. São Paulo: Sarvier, 2003. cap. 5. p. 26-37.

PISTOIA, V. et al. Soluble HLA-G: are they clinically relevant? **Semin Cancer Biol**, v. 17, n. 6, p. 469-479, 2007. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/>>. Acesso em: 22 mar. 2013.

PONTES, L. R. **Comportamento epidemiológico da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana na região de Ribeirão Preto de 1984 a 1991**. Ribeirão Preto, 235f. 1992. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 1992.

PRADO, I. B.; NAKHLE, M. C.; SILVA, L. C. Imunopatogenia das hepatites agudas e crônicas. In: SILVA, L. C., editor. **Hepatites agudas crônicas**. 3 ed. São Paulo: Sarvier. p. 99-106. 2003.

POYNARD, T. et al. A comparison of fibrosis progression in chronic liver disease. **Journal of Hepatology**, v. 38, p. 257-265, 2003. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12586290>> Acesso em: 13 maio 2012.

POYNARD, T.; BEDOSSA, P.; OPOLON, P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. **Lancet**, Londres, v. 349, p. 825-832, 1997. Disponível em: <www.ncbi.nlm.nih.gov>. Acesso em: 03 nov. 2012.

PUOTI, M. et al. Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients: epidemiological features, clinical presentation and outcome. **AIDS**. v. 18, p. 2285-93, 2004. Disponível em: <www.ncbi.nlm.nih.gov>. Acesso em: 23 ago. 2012.

PUOTI, M. et al. The burden of liver disease in HIV-infected patients. **Semin Liver Dis.** v. 32, n. 2, p. 103-132, 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22760649>>. Acesso em: 20 dez. 2013.

QURISHI, N. et al Effect of antiretroviral therapy on liver-related mortality in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. **Lancet**. v. 362, n. 9397, p. 1708-1713, 2003. Disponível em: <www.ncbi.nlm.nih.gov>. Acesso em: 02 dez. 2012.

RAMBAUT, A. et al. The causes and consequences of HIV evolution. **Nature Reviews Genetics**. n. 5. p. 52-61. 2004. Disponível em: <<http://www.nature.com/nrg/journal/v5/n1/pdf/nrg1246>>. Acesso em: 24 jan. 2013.

RAYMOND, M.; ROUSSET, F. GENEPOP (version 1.2): population genetics software for exact tests and ecumenicism. **J. Hered.**, v. 86, p. 248-249, 1995a.

RAYMOND, M.; ROUSSET, F. An exact test for population differentiation. **Evolution**, v. 49, p. 1280-1283, 1995b.

REBMANN, V. et al. Association of soluble HLA-G plasma levels with HLA-G alleles. **Tissue Antigens**. v. 57, n.1, p. 15–21, 2001. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11169254>>. Acesso em: 11 jun. 2013.

RIBEIRÃO PRETO. **Divisão de Vigilância Epidemiológica SinanNet e Sinan Windows**. 2012. Disponível em:<www.ribeiraopreto.sp.gov.br>. Acesso em: 03 maio 2013.

RIBEIRO, A. F.; VERAS, M. A. de S. M.; GUERRA, M. A. T. Epidemiologia. In: FOCCACIA, R.; VERONESI, R. **Tratado de Infectologia**. 4. ed. São Paulo: Atheneu, 2009. p. 137-156.

RISTICH, V. et al. Tolerization of dendritic cells by HLA-G. **Eur J Immunol**. v. 35, p. 1133-42, 2005. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15770701>>. Acesso em: 08 abr. 2013

RIVERO, A. et al. Nucleoside reverse transcriptase inhibitors are able and protease inhibitors unable to. **Hum Immunol**. v. 68, n. 4, p. 303-306, 2007. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>>. Acesso em: 10 jan. 2013.

ROBBINS, S.L. **Fundamentos de Robbins: patologia estrutural e funcional**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2001.

ROBERTS, L.; COHEN, J. Making headway under hellacious circumstances. **Science**. v. 313, 2006. Disponível em: <www.sciencemag.org>. Acesso em: 10 jun. 2012.

ROBERTS, E. A.; YEUNG, L. Maternal-infant transmission of hepatitis C virus infection. **Hepatology**. v. 36, n. 5, p. 106-113, 2002. Disponível em: <www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12407583>. Acesso em: 23 ago. 2012.

ROCKSTROH, J. k.; SPENGLER, U. HIV-1 and hepatitis C co-infection. **Lancet Infectious Diseases**. v. 4, p. 437-444, 2004. Disponível em: <www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15219554>. Acesso em: 23 ago. 2012.

- ROCKSTROH, J.K. Influence of viral hepatitis on HIV infection. **Journal of hepatology**, v. 44, p. 25-27, 2006. Disponível em: <www.ncbi.nlm.nih.gov>. Acesso em: 10 jan. 2013.
- ROCKEY, D. C. et al. Liver biopsy. **Hepatology**, Baltimore, v. 49, n. 3, p. 1017-44, 2009. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com>>. Acesso em: 05 mai. 2013.
- ROSENTHAL, E. et al. Liver-related deaths in HIV-infected patients between 1995 and 2005 in the French GERMIVIC Joint Study Group Network (Mortavic 2005 study in collaboration with the Mortalité 2005 survey, ANRS EN19). **HIV Med.** v. 10, n. 5, p. 282-289, 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19226410>>. Acesso em: 02 dez. 2012.
- ROSENBERG, S. Recent advances in the molecular biology of hepatitis C virus. **Journal of Molecular Biology.** v. 313, n. 3, p. 451-464, 2001. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/>>. Acesso em: 03 out. 2012.
- ROUAS-FREISS, N. et al. Direct evidence to support the role of HLA-G in protecting the fetus from maternal uterine natural killer cytotoxicity. **Proc Natl Acad Sci U S A.**, n. 94, p.11520–11525, 1997. Disponível em: <<http://www.pnas.org/content/94/21/11520.abstract>>. Acesso em: 15 ago. 2013.
- ROUAS-FREISS, N. et al. Expression of tolerogenic HLA-G molecules in cancer prevents antitumor responses. **Seminars in Cancer Biology.** v. 17, n. 6, p. 413-421, 2007. Disponível em: <www.sciencedirect.com>. Acesso em: 02 dez. 2012.
- ROUSSEAU, P. et al. The 14 bp deletion-insertion polymorphism in the 3' UT region of the HLA-G gene influences HLA-G mRNA stability. **Hum Immunol.** v. 64, n. 11, p. 1005–1010, 2003. Disponível em: <www.ncbi.nlm.nih.gov>. Acesso em: 10 jan. 2013.
- ROTMAN, Y.; LIANG, T. J. Coinfection with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus: virological, immunological, and clinical outcomes. **J. Virol.** v. 83, n. 15, p. 7366-7374, 2009. Disponível em: <jvi.asm.org/content>. Acesso em: 21 out. 2012.
- ROSEN, H. R.; GRETCH, D.R. Hepatitis C virus: current understanding and prospects for future therapies. **Molecular Medicine Today.** v. 5, n.9, p. 393-399, 1999. Disponível em: <www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>. Acesso em: 03 ago. 2012.
- RULIER, A. et al. Fibrosis is worse in HIV-HCV patients with low-level immunodepression referred for HCV treatment than in HCV-matched patients. **Hum Pathol.** v. 35, n. 9, p. 1088-1094, 2004. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>>. Acesso em: 05 fev. 2013.

SÁ, T. de A. de; REMBOLD, S. M. O papel do(a) enfermeiro(a) no incentivo à adesão à terapia antirretroviral em pacientes soropositivos. **Rev. Pesq. Cuid. Fundam.** v. 2, p. 775-777, 2010. Disponível em: <http://www.seer.unirio.br/index.php/cuidadofundamental/>. Acesso em: 07 jan. 2014.

SABIN, C. A. et al. The association between hepatitis C virus genotype and human immunodeficiency virus disease progression in a cohort of hemophilic men. *J Infect Dis.* v. 175, n. 1, p. 164-168, 1997. Disponível em: <http://jid.oxfordjournals.org/content/>. Acesso em: 05 fev. 2013.

SANMARTIN, R. et al. Progression of liver fibrosis in HIV/hepatitis C virus-coinfected individuals on antiretroviral therapy with early stages of liver fibrosis at baseline. **Med. HIV.** 2013. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/hiv.12105/> Acesso em: 28 dez. 2013.

SÃO PAULO. Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Coordenadoria de Controle de Doenças. Programa Estadual de DST/Aids de São Paulo. **Boletim epidemiológico.** Ano XXIII, n. 1, 2011. Disponível em: <http://www3.crt.saude.sp.gov.br/iec/boletim2011.pdf>. Acesso em: 04 mai. 2013.

SÃO PAULO, Centro de Referência e Treinamento DST/Aids. **Guia de bolso** - Definições de casos de agravos de notificação em DST/HIV/Aids. São Paulo, 2012. Disponível em: <http://www.saude.sp.gov.br/>. Acesso em: 18 abr. 2013.

SÃO PAULO. Secretaria de Informação de Agravos de Notificação. Centro de Vigilância Epidemiológica. **Divisão de hepatites virais**, 2013. Disponível em: <http://www.cve.saude.sp.gov.br/htm/hepatite/>. Acesso em: 28 out. 2013.

SANTOS, N.S.O., ROMANOS, M.T.V., WIGG, M.D. **Introdução à virologia humana**, Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 2002. 254p.

SCHWARTZ, S. A.; NAIR, M.P.N. Current concepts in human immunodeficiency virus infection and AIDS. **Clin. Diagn. Lab. Immunol.**, Washington, DC., v.6. n. 3, p.295-305, 1999. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>. Acesso em: 13 out. 2012.

SCHREIBER, G.B. et al. The risk of transfusion-transmitted viral infections. the retrovirus epidemiology donor study. **N Engl J Med.** v. 334, n. 26, p. 1685-1690, 1996. Disponível em: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/>. Acesso em: 02 abr. 2013.

SBPPC. Sociedade Brasileira de Profissionais em Pesquisa Clínica. **Manual sobre pesquisa clínica voltado para o paciente.** 2007. Disponível em: http://www.sbppc.org.br/asbppc_manual_publico_leigo.php. Acesso em: 10 set. 2013.

- SÊCO, A. B. L. et al. Distribution of hepatitis C virus genotypes in patients from Centro Hospitalar Lisboa Norte (CHLN) between December 2009 and April 2011. In. **14th Annual Meeting of the European Society for Clinical Virology**, 2011.
- SEVIGNANI, C. et al. Mammalian microRNAs: a small world for fine-tuning gene expression. **Mamm Genome**. v. 17, n. 3, p. 189-202, 2006. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16518686>>. Acesso em: 21 jun. 2013.
- SHEPARD, C.W.; FINELLI, L.; ALTER, M.J. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. **Lancet Infect Dis**. v. 5, p. 558-567, 2005. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16122679>>. Acesso em: 03 fev. 2013
- SHERMAN, K. E. et al. Hepatitis C virus prevalence among patients infected with human immunodeficiency virus: a cross-sectional analysis of the US adult aids Clinical Trials Group. **Clin Infect Dis**. v. 34, n. 6, p. 831-837, 2002. Disponível em: <www.ncbi.nlm.nih.gov>. Acesso em: 03 jun. 2013.
- SHI, S.T., LAI, M.M. Hepatitis C viral RNA: challenges and promises. **Cell. Mol. Life Sci**. v. 58, p. 1276–1295, 2001. Disponível em: <ink.springer.com/content>. Acesso em: 14 out. 2012.
- SHI, W. W. et al. Plasma soluble human leukocyte antigen-G expression is a potential clinical biomarker in patients with hepatitis B virus infection. **Hum Immunol**. v. 72, p. 1068-1073, 2011. Disponível em: <www.ncbi.nlm.nih.gov/>. Acesso em: 03 abr. 2013.
- SHIRATORI, Y.; OMATA, M. Predictors of the efficacy of interferon therapy for patients with chronic hepatitis C before and during therapy: how does this modify the treatment course? **Journal of Gastroenterology and Hepatology**. v. 15, p. 141-151, 2000.
- SHUTT, J. D.; ROBATHAN, J.; VYAS, S. K. Impact of a clinical nurse specialist on the treatment of chronic hepatitis C. **Br. J. Nurs**. v. 17, p.572-5, 2008. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>. Acesso em: 04 maio 2013.
- SILVA, G. K. da et al. Influence of HLA-G polymorphisms in human immunodeficiency virus infection and hepatitis C virus co-infection in Brazilian and Italian individuals. **Infect Genet Evol**. v. 21, p. 418-423, 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24389119>>. Acesso em: 21 jul. 2013.
- SILVA, A. C. M.; BARONE, A. A. Fatores de risco para infecção pelo HIV em pacientes com o vírus da hepatite C. **Rev Saúde Pública**. v. 40, n. 3, p. 482-488, 2006. Disponível em: <www.scielo.br/>. Acesso em: 06 out. 2012.

SIMÕES, R. T. et al. HLA-G polymorphisms in women with squamous intraepithelial lesions harboring human papillomavirus. **Mod Pathol.** v. 22, n. 8, p. 1075-1082, 2009. Disponível em: <www.ncbi.nlm.nih.gov>. Acesso em: 21 jul. 2013.

SICILIANO, R. F.; BARONE, A. A. Terapia antifibrótica na hepatite c crônica. In: **I Consenso da Sociedade Brasileira de Infectologia para o Manuseio e Terapia da Hepatite C.** 2008. Disponível em: <<http://www.infectologia.org.br/>>. Acesso em: 08 abr. 2013.

SIMMONDS, P. et al. A proposed system for the nomenclature of hepatitis C viral genotypes. **Hepatology.** v. 19, n. 5, p. 1321-1324, 1994. Disponível em: <www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8175159>. Acesso em: 20 ago. 2013.

SIMONS, J.N. et al. Isolation of novel virus-like sequences associated with human hepatitis. **Nature Med.** v. 1, n. 6, p. 564-569, 1995. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7585124>>. Acesso em: 01 out. 2012.

SOLOMON, S. S. et al. High prevalence of HIV, HIV/hepatitis C virus coinfection, and risk behaviors among injection drug users in Chennai, India: a cause for concern. **J Acquir Immune Defic Syndr.** v. 49, n. 3, p. 327-332, 2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18845962>>. Acesso em: 07 ago. 2013.

SORIANO, V. et al. Consensus conference on chronic viral hepatitis and HIV infection: updated spanish recommendations. **J Viral Hepat.** v. 11, p. 2-17, 2004. Disponível em: <www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>. Acesso em: 20 ago. 2013.

SORIANO, V. et al. Management and therapy of chronic hepatitis C in HIV. **Curr Opin HIV AIDS.** v. 2, n. 6, p. 482-488, 2007. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19372931>. Acesso em: 25 mai. 2013.

SOUTO, F. J. et al. Liver HLA-G expression is associated with multiple clinical and histopathological forms of chronic hepatitis B virus infection. **J Viral Hepat.** v. 18, n. 2, p. 102-105, 2011. Disponível em: <www.ncbi.nlm.nih.gov>. Acesso em: 10 jun. 2013.

SOUZA, F. F. **Papel dos depósitos de ferro no fígado e das mutações do gene HFE (C282Y E H63D) como fatores preditivos de progressão da fibrose hepática em pacientes com hepatite C crônica.** 2007. 63, 90, 118f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2007.

SOUZA, M. V. N.; ALMEIDA, M. V. Drogas anti-vih: passado, presente e perspectivas futuras. **Quim. Nova,** v. 26, n. 3, 366-372, 2003. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/qn/v26n3/15663.pdf>>. Acesso em: 20 out. 2012.

STEPHENS, M.; SMITH, N. J.; DONNELLY, P. A new statistical method for haplotype reconstruction from population data. **Am. J. Hum. Genet.**, v. 68: p. 978-989, 2001.

STRAUSS, E. Hepatite C. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. v. 34, n.1, p. 69-82, 2001. Disponível em: <<http://www.scielo.br/>>. Acesso em: 12 mai. 2013.

SULKOWSKI, M. S. et al. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C or B. **JAMA**. v. 283, n. 1, p. 74-80, 2000. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>>. Acesso em: 12 mai. 2013.

SUZUKI, R. et al. Signal peptidase complex subunit 1 participates in the assembly of hepatitis c virus through an interaction with e2 and ns2. **PLOS Pathogens**. v. 9, n. 8, p. 1-12, 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>>. Acesso em: 04 mai. 2013

SUZUKI, T. et al. Molecular biology of hepatitis C virus. **J Gastroenterol**. v. 42, p. 411-423, 2007. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17671755>. Acesso em: 21 abr. 2013

SZABÓ, E. et al. Viral hepatitis: new data on hepatitis C infection. **Pathology Oncology Research**. v. 9, p. 215-221, 2003. Disponível em: <www.ncbi.nlm.nih.gov>. Acesso em: 03 abr. 2013.

SZABÓ, E. et al. Similarities and differences in Hepatitis B and C virus induced hepatocarcinogenesis. **Pathology Oncology Research**. v. 10, p. 5-11, 2004. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>>. Acesso em: 03 abr. 2013.

TAN, Z. et al. Allele-specific targeting of microRNAs to HLA-G and risk of asthma. **Am J Hum Genet**. v. 81, p. 829–834. 2007. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles>>. Acesso em: 05 jul. 2012

TANAKA, H. et al. Hepatitis C virus 1b(II) infection and development of chronic hepatitis, liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma: a case-control study in Japan. **J Epidemiol**. v. 8, n. 4, p. 244-249, 1998. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9816816>>. Acesso em: 12 nov. 2012.

TAKAMIZAWA, A. et al. Structure and organization of the hepatitis C virus genome isolated from human carriers. **J Virol**. v. 65, n. 3, p. 1105- 1113, 1991. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/>>. Acesso em: 20 out. 2012.

TEDALDI, E. M. et al. Prevalence and characteristics of hepatitis c virus coinfection in a human immunodeficiency virus clinical trials group: the terry beirn community programs for clinical research on aids. **Clin Infect Dis.** v. 36, n. 10, p. 1313-1317, 2003. Disponível em: <<http://cid.oxfordjournals.org/>>. Acesso em: 06 set. 2013

TERRAULT, N. Sexual activity as a risk factor for hepatitis C. **Hepatology.** v. 36, p. 99-105, 2002. Disponível em:< <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12407582>>. Acesso em: 06 set. 2013.

The International Immunogenetics **Database-IMGT/HLA**, database version 2.28.0, January 2013. Disponível em:<<http://www.ebi.ac.uk/ipd/imgt/hla/allele.html>>. Acesso em: 12 dez. 2013.

THEIN, H.H. et al. Natural history of hepatitis C virus infection in HIV-infected individuals and the impact of HIV in the era of highly active antiretroviral therapy: a meta-analysis. **AIDS.** v. 22, n. 15, p. 1979-1991, 2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18784461>>. Acesso em: 30 out. 2012.

THIMME, R. et al. Determinants of viral clearance and persistence during acute hepatitis C virus infection. **J Exp Med.** v. 194, n. 10, p. 1395-1406. 2001. Disponível em: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11714747. Acesso em: 03 fev. 2013

THIMME, R. et al. A target on the move: innate and adaptive immune escape strategies of hepatitis C virus. **Antiviral Res.** v. 69, n. 3, p. 129-141, 2006. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>>. Acesso em: 28 mai. 2013

THORPE, L. E. et al. Risk of hepatitis C virus infection among young adult injection drug users who share injection equipment. **Am J Epidemiol.** v. 155, p. 645-653, 2002. Disponível em: <www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>. Acesso em: 07 ag. 2013

THORSBY, E. A short history of HLA. **Tissue Antigens**, v.74, n.2, p.101-16, 2009. Disponível em:<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>>. Acesso em: 04 abr. 2013.

TORRIANI, F. J. et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis c virus infection in hiv-infected patients. **N Engl J Med.** v 351, n. 5 p. 438-450, 2004. Disponível em:<[ww.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/)>. Acesso em: 03 jun. 2013.

TRABULSI, L. R.; ALTERTHUM, F. **Microbiologia.** 5. ed. São Paulo: Atheneu, 2008.

TURAL, C. et al. Time on antiretroviral therapy is a protective factor for liver fibrosis in HIV and hepatitis C virus (HCV) co-infected patients. **J Viral Hepat.**, v. 10, n. 2, p. 118-125, 2003. Disponível em:<www.ncbi.nlm.nih.gov>. Acesso em: 03 jun. 2013.

TURNER, B.G., SUMMERS, M.F. Structural biology of HIV. **Journal of Molecular Biology**. v. 285, p. 1-32, 1999. Disponível em: <http://ac.els-cdn.com/S0022283698923543/>. Acesso em: 24 jan. 2013.

UNAIDS/WHO - Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). **Global report: UNAIDS report on the global Aids epidemic**. 2010a. Disponível em: <http://www.unaids.org/globalreport/documents> Acesso em 20 dez. 2012

_____. Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV-AIDS (UNAIDS-Brasil). **A ONU e a resposta à aids no Brasil**. 2010b. Disponível em: <http://www.unaids.org.br/biblioteca/>. Acesso em: 02 jan. 2013

_____. **UNAIDS Report on the global AIDS epidemic**. Geneva, Switzerland: Joint United Nations Program on HIV/AIDS World Health Organization (UNAIDS/WHO), p.3-110, 2012. Disponível em: <http://www.unaids.org/en/>. Acesso em: 02 set. 2013.

UROSEVIC, M.; DUMMER, R. Human leukocyte antigen-g and cancer immunoediting. **Câncer Res**. v. 68, p. 627-630, 2008. Disponível em: <http://cancerres.aacrjournals.org/content/68/>. Acesso em: 03 jun. 2013.

VACHON, M. L. et al. HCV treatment challenges in patients co-infected with HIV. **HIV Ther**. v. 3, p. 87-100, 2008. Disponível em: <http://www.futuremedicine.com/>. Acesso em: 04 maio 2013

VAN DEN EYNDE, E. et al. Response guided-therapy for chronic hepatitis C virus infection in patients coinfecting with HIV: a pilot trial. **Clinical Infectious Diseases**, v. 48, p. 1152-9, 2009. Disponível em: www.ncbi.nlm.nih.gov. Acesso em: 04 maio 2013.

VAN DER MEER, A. et al. Soluble HLA-G promotes Th1-type cytokine production by cytokine-activated uterine and peripheral natural killer cells. **Mol Hum Reprod**. v. 13, n. 2, p. 123-133, 2007. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>. Acesso em: 10 maio 2013.

VAN DER VEN, K., PFEIFFER, K.; SKRABLIN, S. HLA-G polymorphisms and molecule function – questions and more questions – a review. **Placenta**, v. 21, p. S86-S92, 2000. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>. Acesso em: 13 jun. 2013.

VELOSA, J.; MARINHO, R.; GOUVEIA A. Fatores de risco para o carcinoma hepatocelular em doentes com cirrose hepática. **J Port Gastroenterol**. v. 1, p. 1-10, 1994; 1: 1-10.

- VEIT, T.D.; CHIES, J.A. Tolerance versus immune response – microRNAs as important elements in the regulation of the HLA-G gene expression. **Transpl Immunol.** v. 20, n. 4, p. 229-231, 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19038339>>. Acesso em: 06 jul. 2013.
- VERMUND, S. H., BROWN, A. J. L. The HIV epidemic: high-income countries. **Cold Spring Harb Perspect Med**, v. 2, n. 5, 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22553497>>. Acesso em: 06 jun. 2012
- VERONESI, R.; FOCACCIA, R. **Tratado de infectologia**. 4. ed. São Paulo: Atheneu, 2009.
- VIEIRA, A. et al. Hepatite C - casuística da consulta de hepatologia de um hospital distrital. **J Port Gastreenterol.** v. 14, n. 3, p. 134-140, 2007. Disponível em: <<http://www.scielo.gpeari.mctes.pt/>>. Acesso em: 18 jun. 2012.
- VILLANO, S. A. et al. Persistence of viremia and the importance of long-term follow-up after acute hepatitis C infection. **Hepatology**, v. 29, n. 3, p. 908-914, 1999. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>> . Acesso em: 05 mai. 2013.
- WAKITA, T. et al. Production of infectious hepatitis C virus in tissue culture from a cloned viral genome. **Nat Med.** v. 11, n. 7, p. 791-796, 2005. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15951748>>. Acesso em: 14 out. 2012.
- WARIS, G., SIDDIQUI, A. Regulatory mechanisms of viral hepatitis B and C. **Journal Bioscience.** v. 28, p. 311-321, 2003. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12734409>>. Acesso em: 13 out. 2012.
- WASLEY, A.; ALTER, M.J. Epidemiology of hepatitis C: geographic differences and temporal trends. **Semin Liver Dis.** v. 20, n. 1, 2000. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10895428>>. Acesso em: 02 fev. 2013
- WEDEMEYER, H. et al. Whom? when? how? another piece of evidence for early treatment of acute hepatitis C. **Hepatology**, v. 39, p. 1201-1203, 2004. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/>>. Acesso em: 21 out. 2013.
- WEDEMEYER, H.; MANNS, M. P. Acute hepatitis C – therapy with interferon α 2b. **Internest**, v. 43, p. 1477-1478, 2002.
- WEI, X. et al. Viral dynamics in human immunodeficiency virus type 1 infection. **Nature.** v. 373, p. 117-122, 1995. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>>. Acesso em: 20 dez. 2012.

WEI, X. et al. Antibody neutralization and escape by HIV-1. **Nature**. v. 422, n. 6929, p. 307-312, 2003. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12646921>. Acesso em: 02 ago. 2013.

WEIS, N. et al. Impact of hepatitis C virus coinfection on response to highly active antiretroviral therapy and outcome in HIV-infected individuals: a nationwide cohort study. **Clin Infect Dis**. v. 42, n. 10, p. 1481-1487, 2006. Disponível em: <http://cid.oxfordjournals.org/content/42/10/1481.long>. Acesso em: 18 abr. 2013.

WENG, P. J. et al. Elevation of plasma soluble human leukocyte antigen-G in patients with chronic hepatitis C virus infection. **Hum Immunol**. v. 72, p. 406-411, 2011. Disponível em: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/. Acesso em: 18 jun. 2012.

WHO – World Health Organization. **Hepatitis C**. n. 164, Julh. 2013. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/>. Acesso em 28 out. 13.

WILKINS, T. et al. Hepatitis C: diagnosis and treatment. **American Family Physician**, v. 81, n. 11, p. 1351-1357, Jun, 2010. Disponível em: <http://www.aafp.org/afp/2010/0601/p1351.pdf>. Acesso em: 02 maio 2013.

YAN, W.H. et al. Induction of both membrane-bound and soluble HLA-G expression in active human cytomegalovirus infection. **J Infect Dis**. v. 200, p. 820–826, 2009. Disponível em: jid.oxfordjournals.org/. Acesso em: 21 nov. 2013.

YIE, S. M. et al. A single base-pair mutation in the 3'-untranslated region of HLA-G mRNA is associated with pre-eclampsia. *Mol Hum Reprod*. v. 14, p. 649–653, 2008. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>. Acesso em: 23 abr. 2013.

YOUNG, J. et al. CD4 cell count and the risk of aids or death in hiv-infected adults on combination antiretroviral therapy with a suppressed viral load: a longitudinal cohort study from cohere. **PLoS Medicine**. v. 9, n. 3, 2012. Disponível em: <http://www.plosmedicine.org/>. Acesso em: 12 nov. 2012.

YU, M. L.; CHUANG, W.L. Treatment of chronic hepatitis C in Asia: when east meets west. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v. 24, n. 3, 336–345, Mar 2009. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/>. Acesso em: 20 abr. 2013.

ZEUZEM, S. et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C in previously untreated patients infected with HCV genotypes 2 or 3. **J Hepatol**. v. 40, 2004. Disponível em: [ncbi.nlm.nih.gov/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/). Acesso em: 06 jun. 2013.

Apêndices

APÊNDICES

APÊNDICE A – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO:

1- Iniciais..... Reg:..... Data: / /

2- Data de nascimento:.....

3- Idade (anos):.....

4- Sexo:.....

5- Cor:.....

INFECÇÃO PELO HIV/HCV

6- Modo de transmissão.....

7- Carga viral HIV: Data / /

8- Número linfócitos T CD4+: Data / /

9- Carga viral HCV: Data / /

10- Genótipo do HCV:.....

11- Classificação Metavir:.....

APÊNDICE B - CARACTERIZAÇÃO DOS SUJEITOS DA PESQUISA

Indivíduo	14pb	3003	3010	3027	3035	3142	3187	3196	Sexo	Idade	Cor	Exposição	Carga Viral HIV (cópias/mL)	CD4+ (cél./mm ³)	Carga Viral HCV (cópias/mL)	Genótipo do HCV	META VIR
1F	0605	0404	0301	0303	0303	0301	0201	0301	feminino	48	Branca	Heterossexual	240000	380	850000	1a	A3F2
2F	0505	0404	0301	0303	0303	0301	0201	0303	masculino	43	Parda	UDI	162000	475	34000	3a	A3F3
3F	0505	0404	0301	0303	0303	0301	0201	0303	masculino	46	Branca	UDI	52000	558	445000	3a	A3F2
4F	0605	0404	0303	0303	0303	0101	0202	0301	masculino	51	Branca	UDI	16000	139	850000	1a	A3F2
5F	0605	0404	0101	0303	0303	0301	0201	0301	masculino	46	Branca	HSH	74000	SD	2000180	1b	A2F2
6F	0605	0404	0101	0303	0304	0301	0201	0303	feminino	46	Branca	UDI	563200	60	850000	1a e 1b	A2F1
7F	0605	0404	0303	0303	0404	0101	0202	0303	masculino	52	Preta	UDI	220000	168	793750	1b	A1F2
8F	0605	0304	0101	0303	0303	0303	0202	0303	masculino	52	Branca	Transfusão sanguínea	350000	119	SD	3a	A2F2
10F	0605	0404	0301	0302	0304	0301	0201	0303	masculino	45	Branca	UDI	164900	65	850000	1a	A3F1
11F	0605	0404	0303	0303	0304	0101	0202	0303	masculino	34	Branca	UDI	78743	41	318673	1a	A1F1
12F	0605	0404	0303	0303	0303	0101	0202	0101	masculino	43	Branca	UDI	55000	179	850000	1a e 1b	A3F2
13F	0605	0304	0101	0303	0303	0303	0201	0303	feminino	43	Branca	Heterossexual	340455	61	SD	1a	A2F2
15F	0605	0404	0101	0303	0303	0303	0101	0303	masculino	46	Branca	Heterossexual	424754	27	850000	1a e 1b	A2F2
16F	0605	0304	0301	0303	0303	0301	0202	0301	masculino	41	Branca	UDI	72004	59	850000	1a	A3F2
17F	0605	0404	0303	0303	0303	0101	0202	0101	masculino	42	Branca	Heterossexual	50	106	740468	1a	A3F4
18F	0605	0404	0303	0303	0303	0101	0202	0101	feminino	40	Branca	UDI	302850	495	743913	1a	A3F1
19F	0605	0404	0303	0303	0303	0101	0201	0301	masculino	43	Branca	Heterossexual	27000	345	850000	1a	A2F2
20F	0605	0404	0301	0303	0303	0301	0201	0303	masculino	48	Parda	Heterossexual	33000	403	23239	1a	A1F1
21F	0605	0404	0301	0303	0303	0301	0202	0301	masculino	47	Branca	Heterossexual	146000	457	SD	1a	A3F3
22F	0605	0304	0101	0303	0304	0301	0202	0301	masculino	53	Branca	UDI	50	SD	156750	1b	A2F3
23F	0605	0404	0303	0302	0304	0101	0202	0303	masculino	43	Branca	Heterossexual	6795	309	69606	1a	A3F3

Quadro 1 - Caracterização dos indivíduos infectados pelo HIV/HCV segundo polimorfismos do HLA-G, dados sociodemográficos, e dados clínicos sobre a infecção pelo vírus. Ribeirão Preto-SP. 2014. Fonte: pesquisa de campo.

Legenda:

SD: sem dados; **pb:** pares de base; **UDI:** usuário de droga injetável; **01:** Guanina; **02:** Adenina; **03:** citosina; **04:** timina; **05:** deleção; **06:** Inserção.

Continuação

Indivíduo	14pb	3003	3010	3027	3035	3142	3187	3196	Sexo	Idade	Cor	Exposição	Carga Viral HIV (cópias/mL)	CD4+ (cél./mm3)	Carga Viral HCV (cópias/mL)	Genótipo do HCV	METAVIR
24F	0605	0404	0303	0303	0304	0101	0202	0301	feminino	56	Preta	UDI	451900	322	2747920	1a	A2F2
25F	0605	0404	0303	0303	0304	0101	0202	0303	masculino	29	Preta	Heterossexual	28650	100	SD	1a	A2F1
26F	0605	0304	0301	0303	0303	0301	0202	0301	masculino	44	Branca	UDI	205000	243	850000	1a	A3F2
27F	0605	0404	0301	0303	0303	0301	0201	0301	feminino	41	Parda	Heterossexual	140000	136	364874	1a e 1b	A3F2
28F	0605	0404	0301	0303	0304	0301	0201	0303	masculino	44	Branca	UDI	460288	450	9082898	1a	A2F2
29F	0605	0304	0301	0302	0304	0301	0202	0303	masculino	45	Branca	UDI	57000	47	518200	1a	A1F1
30F	0605	0404	0301	0303	0303	0301	0201	0301	feminino	46	Branca	SD	580000	776	36215	1a	A0F2
31F	0605	0304	0301	0303	0303	0301	0202	0303	masculino	43	Branca	UDI	612000	23	615000	1b	A3F2
32F	0605	0404	0101	0303	0303	0303	0101	0303	feminino	34	Branca	UDI	1114	220	25855	1a	A1F1
33F	0605	0304	0101	0303	0303	0303	0201	0303	masculino	46	Branca	UDI	52000	123	48806	1b	A1F1
34F	0605	0304	0301	0303	0303	0301	0202	0301	masculino	45	Branca	Heterossexual	158	61	850000	1a	A1F1
36F	0605	0404	0301	0303	0303	0301	0201	0301	masculino	65	Parda	Heterossexual	424000	333	482477	1b	A3F3
37F	0605	0404	0303	0303	0303	0101	0202	0301	feminino	42	Branca	Heterossexual	210000	30	296245	1a	A2F2
38F	0605	0304	0303	0303	0303	0101	0202	0303	feminino	48	Branca	UDI	1400	258	166437	3a	A1F2
40F	0605	0404	0303	0303	0303	0101	0202	0301	masculino	53	Branca	UDI	260000	164	850000	1a	A3F4
41F	0605	0404	0303	0202	0404	0101	0202	0303	masculino	42	Branca	Heterossexual	230000	197	850000	1a	A3F2
42F	0605	0404	0301	0303	0303	0301	0201	0301	feminino	40	Parda	Heterossexual	290215	218	17949	1a	A1F1
43F	0605	0404	0301	0303	0304	0301	0201	0303	masculino	57	Branca	UDI	280115	287	311235	1b	A2F2
44F	0605	0404	0301	0302	0304	0301	0201	0303	masculino	51	Branca	SD	121	376	549965	1b	A1F1
45F	0605	0404	0301	0303	0303	0301	0201	0301	masculino	52	Branca	Heterossexual	460209	119	49842	1a	A3F3
46F	0605	0404	0301	0303	0303	0301	0202	0301	masculino	44	Branca	UDI	180000	141	437006	1b	A1F3
47F	0605	0404	0301	0303	0304	0301	0201	0303	masculino	37	Parda	HSH	330000	36	656802	1a	A2F1
49F	0605	0304	0101	0303	0303	0303	0202	0303	masculino	43	Branca	UDI	193	444	476437	1a	A3F2
50F	0605	0404	0303	0302	0404	0101	0202	0303	masculino	36	Branca	Heterossexual	50	SD	2010120	1b	A1F1
51F	0605	0404	0301	0303	0303	0301	0201	0301	masculino	44	Branca	Heterossexual	42376	333	10080	1a	A3F3
52F	0605	0404	0101	0303	0303	0303	0101	0303	masculino	44	Branca	UDI	26734	163	117739	1a	A2F2
54F	0605	0304	0101	0303	0303	0303	0201	0303	masculino	44	Branca	Heterossexual	35750	SD	76	1a	A2F2

Continuação

Indivíduo	14pb	3003	3010	3027	3035	3142	3187	3196	Sexo	Idade	Cor	Exposição	Carga Viral HIV (cópias/mL)	CD4+ (cél./mm ³)	Carga Viral HCV (cópias/mL)	Genótipo do HCV	METAVIR
56F	0605	0404	0301	0303	0303	0301	0201	0301	masculino	39	Branca	SD	42108	447	850000	1a	A3F4
57F	0605	0404	0301	0303	0303	0301	0201	0301	feminino	38	Branca	Heterossexual	50221	321	342427	1a	A1F1
58F	0605	0404	0303	0303	0303	0101	0202	0301	masculino	42	Parda	UDI	290556	45	SD	1a	A2F2
60F	0605	0304	0101	0303	0303	0303	0202	0303	masculino	64	Branca	SD	50	416	120000	1a	A2F3
61F	0605	0404	0101	0303	0303	0303	0201	0303	masculino	43	Branca	Heterossexual	231287	22	850000	1b	A1F1
62F	0605	0404	0101	0303	0303	0303	0101	0303	masculino	57	Branca	UDI	464000	152	850000	1a	A0F1
65F	0605	0404	0303	0303	0303	0101	0202	0301	masculino	50	Branca	Heterossexual	2010830	80	485083	1a	A1F1
66F	0605	0404	0303	0303	0303	0101	0202	0101	masculino	62	Branca	HSH	50		32785	1a	A2F2
67F	0605	0304	0301	0303	0303	0301	0202	0303	feminino	55	Preta	Heterossexual	76	362	1074	1a	A1F1
69F	0605	0404	0303	0303	0304	0101	0202	0301	feminino	34	Branca	UDI	110400	222	266072	1a	A2F2
71F	0605	0404	0303	0303	0303	0101	0202	0101	masculino	40	Parda	SD	SD		521438	1a	A1F1
72F	0605	0304	0101	0303	0303	0303	0201	0303	masculino	54	Parda	Heterossexual	5251	237	41604	1a	A2F2
73F	0605	0404	0303	0302	0304	0101	0202	0303	feminino	44	Branca	Heterossexual	27331	152	686437	1a	A1F1
75F	0605	0404	0303	0303	0303	0101	0202	0301	masculino	40	Branca	UDI	71270	155	69435	1a	A1F1
78F	0605	0404	0301	0303	0303	0301	0202	0301	feminino	42	Branca	UDI	178336	28	29354	1a	A1F2
80F	0605	0404	0101	0303	0304	0301	0201	0303	feminino	35	Parda	UDI	163200	431	62633	1a	A2F1
81F	0605	0404	0303	0302	0304	0101	0202	0303	feminino	50	Branca	Heterossexual	280000	91	850000	1b	A1F1
82F	0605	0404	0301	0303	0303	0301	0202	0303	masculino	49	Parda	UDI	285259	76	1573184	1a	A1F1
83F	0605	0404	0301	0303	0303	0301	0202	0301	feminino	37	Preta	UDI	700000	173	SD	3a	A1F1
84F	0605	0304	0301	0303	0303	0301	0202	0301	feminino	41	Preta	UDI	288870	272	421063	1a	A1F1
85F	0605	0404	0303	0303	0304	0101	0202	0301	masculino	46	Parda	UDI	6700	81	1980330	1a	A1F1
86F	0605	0304	0101	0303	0303	0301	0202	0303	masculino	40	Branca	Heterossexual	12540	65	285067	1b	A1F1
87F	0605	0404	0301	0303	0303	0301	0202	0301	masculino	47	Branca	SD	50691	344	850000	2b	A2F2
88F	0605	0404	0301	0303	0303	0301	0201	0301	masculino	48	Branca	UDI	40213	322	379062	1b	A2F2
89F	0605	0404	0301	0303	0303	0301	0201	0301	masculino	42	Branca	UDI	50691	344	471000	2b	A2F3
91F	0605	0404	0303	0303	0303	0101	0202	0301	feminino	55	Preta	Heterossexual	55674	121	7321599	1a	A2F2
92F	0605	0404	0301	0303	0303	0301	0202	0301	masculino	50	Preta	Heterossexual	185152	5	891793	1a	A1F1

Continuação

Indivíduo	14pb	3003	3010	3027	3035	3142	3187	3196	Sexo	Idade	Cor	Exposição	Carga Viral HIV (cópias/mL)	CD4+ (cél./mm3)	Carga Viral HCV (cópias/mL)	Genótipo do HCV	METAVIR
93F	0605	0404	0101	0303	0303	0303	0101	0303	masculino	47	Branca	UDI	1579	966	720000	3a	A1F1
95F	0605	0404	0303	0303	0304	0101	0202	0301	masculino	46	Branca	SD	360000	420	1222240	1a e 1b	A3F3
96F	0605	0404	0301	0303	0303	0301	0202	0301	masculino	57	Branca	SD	2300	88	65972	3a	A1F2
98F	0605	0404	0101	0303	0303	0303	0101	0303	masculino	47	Preta	Transfusão sanguínea	326100	74	850000	1b	A2F1
99F	0605	0304	0101	0303	0303	0303	0202	0303	masculino	40	Branca	UDI	2700	34	315674	1a	A3F4
101F	0605	0304	0301	0303	0303	0301	0202	0301	masculino	54	Branca	UDI	110	157	850000	1a	A2F2
102F	0605	0404	0303	0303	0303	0101	0202	0301	feminino	35	Parda	Heterossexual	257300	341	850000	1a	A1F1
104F	0605	0404	0301	0303	0303	0301	0201	0303	masculino	40	Branca	Transfusão sanguínea	270000	360	12	3a	A1F2
105F	0605	0304	0301	0303	0304	0301	0202	0303	masculino	59	Branca	Transfusão sanguínea	220	91	850000	1a	A2F1
107F	0605	0404	0303	0303	0303	0101	0202	0101	feminino	47	Branca	Heterossexual	720000	282	187458	1b	A1F1
109F	0605	0404	0303	0303	0303	0101	0202	0301	feminino	43	Parda	Heterossexual	224000	336	653879	1a	A1F1
111F	0605	0304	0301	0303	0303	0301	0202	0301	masculino	50	Parda	UDI	358228	233	850000	1a	A2F3
113F	0605	0404	0303	0303	0303	0101	0202	0301	masculino	46	Branca	UDI	436587	144	11286799	1a	A2F1
114F	0605	0404	0301	0303	0303	0301	0201	0301	masculino	44	Branca	Heterossexual	216943	99	42372	1a	A1F1
117F	0605	0404	0301	0303	0303	0301	0201	0301	masculino	46	Parda	UDI	1800000	79	174575	1a	A1F1
118F	0605	0304	0101	0303	0303	0303	0201	0303	masculino	42	Branca	UDI	56000	21	850000	1a	A1F1
119F	0605	0404	0301	0303	0303	0301	0202	0301	masculino	53	Branca	UDI	110000		3000	1b	A3F2
120F	0605	0404	0303	0303	0304	0101	0202	0301	masculino	43	Preta	Heterossexual	98000	255	464339	1a	A3F2
121F	0605	0404	0303	0303	0304	0101	0202	0303	feminino	42	Branca	UDI	178336	28	850000	1a	A1F1
123F	0605	0404	0301	0303	0303	0301	0201	0301	masculino	45	Branca	UDI	45665	124	414552	1b	A2F4
124F	0605	0404	0303	0302	0304	0101	0202	0301	masculino	52	Branca	Heterossexual	55704	292	600	3a	A1F1
126F	0605	0404	0303	0203	0304	0101	0202	0303	masculino	34	Branca	SD	SD	SD	25307	1b	A2F4
127F	0605	0404	0101	0303	0304	0301	0201	0303	feminino	38	Branca	Heterossexual	17555	28	648852	1a	A1F1
128F	0605	0404	0303	0303	0404	0101	0202	0303	masculino	38	Parda	Heterossexual	480834	118	600000	1a	A1F1
129F	0605	0404	0101	0303	0303	0303	0202	0101	masculino	55	Branca	SD	170000	SD	SD	1b	A2F2
130F	0605	0304	0101	0303	0303	0303	0201	0303	masculino	51	Branca	UDI	110000	12	500042	1a	A2F2
131F	0605	0404	0301	0303	0303	0301	0201	0301	masculino	46	Preta	SD	590390	40	393085	1a	A1F0

Conclusão.

Indivíduo*	14bp*	3003*	3010*	3027*	3035*	3142*	3187*	3196*	Sexo*	Idade*	Cor*	Exposição*	CD4+ (cél./mm3)*	Carga Viral HIV(cópias/mL)*
H002	0606	0404	0303	0303	0303	0101	0202	0101	masculino	28	Branca	UDI	290	128820
H004	0505	0404	0301	0303	0303	0301	0201	0303	feminino	37	Branca	Heterossexual	22	229086
H005	0606	0404	0303	0303	0303	0101	0202	0101	feminino	39	Branca	UDI	150	177827
H006	0506	0404	0301	0203	0304	0301	0201	0303	masculino	33	Branca	UDI e Heterossexual	319	269153
H007	0606	0404	0303	0303	0304	0101	0202	0301	feminino	21	Branca	UDI	4	436515
H008	0506	0404	0301	0303	0304	0301	0202	0303	feminino	31	Branca	Transfusão sanguínea	218	457000
H009	0506	0404	0301	0203	0304	0301	0201	0303	masculino	38	Branca	Heterossexual	290	109647
H010	0606	0404	0303	0303	0304	0101	0202	0301	feminino	29	Preta	Heterossexual	623	1778
H011	0505	0304	0101	0303	0303	0303	0201	0303	masculino	27	Branca	Heterossexual	207	1778
H012	0506	0404	0303	0303	0303	0101	0202	0301	feminino	45	Branca	Heterossexual	75	1995262
H013	0505	0304	0101	0303	0303	0303	0201	0303	feminino	32	Branca	UDI	83	83176
H014	0505	0304	0101	0303	0303	0303	0202	0303	masculino	52	Branca	HSH	534	2089
H015	0506	0404	0301	0303	0303	0301	0201	0301	feminino	29	Branca	Heterossexual	121	80
H016	0505	0404	0101	0303	0303	0303	0202	0303	feminino	33	Parda	Heterossexual	25	85113
H017	0505	0404	0301	0303	0303	0301	0201	0303	masculino	40	Branca	Transfusão sanguínea	298	23988
H019	0606	0404	0303	0303	0303	0101	0202	0101	feminino	29	Branca	Heterossexual	73	48977
H020	0506	0404	0301	0303	0303	0301	0201	0301	feminino	36	Branca	Heterossexual	283	400
H021	0505	0404	0101	0303	0303	0303	0101	0303	masculino	28	Branca	UDI	212	28840
H022	0506	0404	0301	0303	0303	0301	0202	0301	feminino	36	Branca	Heterossexual	220	20892
H023	0606	0404	0303	0303	0304	0101	0202	0301	masculino	38	Parda	Heterossexual	86	80
H024	0506	0404	0301	0303	0303	0301	0201	0301	feminino	28	Branca	Heterossexual	40	SD

Quadro 2 - Caracterização dos indivíduos infectados pelo HIV segundo polimorfismos do HLA-G, dados sociodemográficos, e dados clínicos sobre a infecção pelo vírus. Ribeirão Preto-SP. 2014. Fonte: Prof. Dr. José Fernando (in Memória), Profa. Maria de Lourdes Veronezes e Dra. Neifi Hassan.

Legenda:

SD: sem dados; **pb:** pares de base; **UDI:** usuário de droga injetável; **01:** Guanina; **02:** Adenina; **03:** citosina; **04:** timina; **05:** deleção; **06:** Inserção.

Continuação

Indivíduo	14bp	3003	3010	3027	3035	3142	3187	3196	Sexo	Idade	Cor	Exposição	CD4+ (cél./mm ³)	Carga Viral HIV(cópias/mL)
H025	0505	0404	0301	0303	0303	0301	0201	0303	masculino	41	Branca	Transfusão sanguínea	510	2398000
H026	0506	0404	0301	0303	0303	0301	0202	0301	feminino	37	Branca	Heterossexual	110	363000
H027	0505	0404	0101	0303	0303	0303	0101	0303	feminino	45	Branca	Heterossexual	159	100000
H028	0505	0404	0301	0303	0303	0301	0201	0303	masculino	51	Branca	UDI	46	169824
H030	0506	0404	0303	0203	0304	0101	0202	0303	feminino	34	Branca	Heterossexual	88	208929
H031	0506	0404	0301	0303	0303	0301	0202	0301	masculino	49	Branca	Heterossexual	87	758577
H032	0505	0404	0301	0303	0303	0301	0201	0303	feminino	37	Branca	Heterossexual	115	141253
H033	0506	0404	0303	0303	0303	0101	0202	0301	masculino	36	Branca	HSH	357	22908
H034	0505	0404	0101	0303	0303	0303	0201	0303	feminino	34	Parda	UDI	231	1479108
H035	0506	0404	0301	0303	0303	0301	0201	0301	masculino	44	Branca	Heterossexual	378	15848
H036	0606	0404	0303	0303	0304	0101	0202	0301	masculino	33	Branca	UDI e Heterossexual	198	537
H037	0506	0404	0301	0303	0303	0301	0201	0301	masculino	50	Branca	Heterossexual	307	562
H038	0505	0404	0301	0303	0303	0301	0201	0303	masculino	34	Branca	UDI	49	309029
H039	0506	0404	0303	0303	0303	0101	0202	0301	masculino	30	Branca	UDI e Heterossexual	86	177827
H041	0506	0404	0301	0303	0303	0301	0201	0301	masculino	40	Branca	Heterossexual	11	190546
H042	0506	0404	0303	0303	0304	0101	0202	0303	masculino	40	Branca	Heterossexual	132	371500
H043	0606	0404	0303	0303	0303	0101	0202	0101	masculino	33	Branca	Heterossexual	444	117480
H044	0506	0304	0301	0303	0303	0301	0202	0301	feminino	36	Branca	Heterossexual	467	269
H045	0506	0404	0301	0303	0303	0301	0201	0301	feminino	32	Branca	Heterossexual	217	549540
H046	0506	0404	0303	0203	0304	0101	0202	0303	feminino	26	Branca	Heterossexual	296	2187
H047	0606	0404	0303	0303	0303	0101	0202	0101	feminino	29	Branca	Heterossexual	339	851130
H048	0506	0404	0301	0303	0303	0301	0201	0301	masculino	30	Preta	UDI	269	1479
H051	0606	0404	0303	0303	0303	0101	0202	0101	masculino	33	Preta	Heterossexual	119	109647
H053	0505	0404	0101	0303	0303	0303	0101	0303	masculino	29	Branca	Heterossexual	31	158489
H054	0505	0303	0101	0303	0303	0303	0202	0303	masculino	41	Branca	Heterossexual	130	128824
H056	0506	0404	0301	0303	0303	0301	0201	0301	feminino	52	Branca	Heterossexual	181	426579
H057	0505	0404	0301	0303	0303	0301	0201	0301	masculino	31	Branca	Heterossexual	283	8709
H060	0606	0404	0303	0303	0304	0101	0202	0301	masculino	35	Branca	Heterossexual	7	316227

Continuação

Indivíduo	14bp	3003	3010	3027	3035	3142	3187	3196	Sexo	Idade	Cor	Exposição	CD4+ (cél./mm ³)	Carga Viral HIV(cópias/mL)
H061	0506	0404	0301	0303	0303	0301	0201	0301	masculino	27	Branca	Heterossexual	75	489778
H064	0506	0404	0301	0303	0303	0301	0201	0301	masculino	40	Branca	HSH	238	12022
H068	0506	0404	0301	0203	0304	0301	0201	0303	feminino	33	Branca	Heterossexual	270	1288249
H070	0506	0404	0301	0303	0303	0301	0201	0301	masculino	26	Branca	UDI	26	141253
H071	0505	0404	0301	0303	0303	0301	0201	0303	masculino	35	Branca	UDI	86	109647
H073	0506	0404	0301	0303	0303	0301	0201	0301	masculino	43	Branca	Heterossexual	102	SD
H074	0505	0404	0301	0303	0303	0301	0201	0303	masculino	25	Branca	Heterossexual	82	97
H075	0506	0304	0301	0303	0303	0301	0202	0301	masculino	34	Branca	Heterossexual	153	301990
H077	0505	0304	0101	0303	0303	0303	0201	0301	feminino	44	Parda	Heterossexual	333	891
H078	0506	0404	0303	0303	0303	0101	0202	0301	masculino	34	Branca	Heterossexual	SD	177827
H081	0506	0404	0303	0303	0303	0101	0202	0301	masculino	SD	SD	SD	SD	SD
H082	0505	0304	0301	0303	0303	0301	0202	0303	feminino	SD	SD	SD	SD	SD
H083	0505	0304	0301	0303	0303	0301	0202	0303	feminino	SD	SD	SD	SD	SD
H084	0505	0304	0101	0303	0303	0303	0201	0303	masculino	SD	Parda	Heterossexual	280	818460
H085	0606	0404	0303	0303	0303	0101	0202	0101	masculino	37	Branca	Heterossexual	98	1995262
H086	0505	0304	0101	0303	0303	0303	0201	0301	feminino	SD	SD	SD	SD	SD
H087	0505	0404	0101	0303	0303	0303	0101	0303	feminino	SD	SD	SD	SD	SD
H088	0506	0404	0301	0303	0303	0301	0201	0301	masculino	SD	SD	SD	SD	SD
H089	0506	0404	0301	0303	0303	0301	0201	0301	feminino	59	Parda	SD	SD	SD
H090	0505	0304	0101	0303	0303	0303	0201	0303	masculino	SD	SD	SD	SD	SD
H091	0505	0404	0101	0303	0303	0303	0101	0301	feminino	SD	SD	SD	SD	SD
H092	0505	0404	0101	0303	0303	0303	0101	0303	masculino	SD	Parda	Heterossexual	42	371530
H093	0506	0304	0301	0203	0304	0301	0202	0303	feminino	SD	Branca	Heterossexual	5	630957
H094	0505	0304	0101	0303	0303	0303	0201	0303	masculino	SD	Branca	Heterossexual	35	501180
H095	0505	0304	0301	0303	0303	0301	0202	0303	feminino	SD	Branca	Heterossexual	484	75857
H096	0505	0304	0101	0303	0303	0303	0201	0303	masculino	SD	Branca	Heterossexual	295	34673
H097	0506	0404	0301	0203	0304	0301	0201	0303	feminino	SD	Branca	Heterossexual	194	158489
H098	0506	0404	0301	0303	0303	0301	0201	0301	feminino	SD	Branca	Heterossexual	89	69183

Continuação

Indivíduo	14bp	3003	3010	3027	3035	3142	3187	3196	Sexo	Idade	Cor	Exposição	CD4+ (cél./mm3)	Carga Viral HIV(cópias/mL)
H099	0505	0404	0301	0303	0303	0301	0201	0303	masculino	SD	Branca	HSH	162	363078
H100	0606	0404	0303	0303	0303	0101	0202	0101	feminino	SD	Branca	Heterossexual e Transfusão sanguínea	224	50118
H101	0506	0404	0301	0303	0303	0301	0201	0301	masculino	SD	Branca	HSH	318	630
H102	0506	0304	0301	0303	0303	0301	0202	0301	masculino	SD	Branca	Heterossexual	145	
H103	0505	0404	0303	0303	0303	0101	0202	0303	masculino	SD	Parda	Heterossexual	141	2511
H104	0506	0404	0301	0303	0304	0301	0201	0303	masculino	SD	Branca	Heterossexual	97	
H105	0506	0404	0303	0303	0303	0101	0202	0301	masculino	SD	Branca	Heterossexual	387	2511
H106	0505	0404	0101	0303	0303	0303	0101	0303	masculino	SD	Branca	Heterossexual	254	45708
H107	0506	0404	0303	0303	0303	0101	0202	0301	feminino	SD	Parda	Heterossexual	47	2818
H108	0505	0304	0301	0303	0303	0301	0202	0303	feminino	SD	Branca	Heterossexual	286	2951
H110	0505	0304	0101	0303	0303	0303	0201	0303	feminino	SD	Branca	Heterossexual	343	1584
H111	0505	0404	0303	0303	0303	0101	0202	0303	feminino	SD	Branca	Heterossexual	742	109
H112	0506	0404	0301	0303	0303	0301	0201	0301	masculino	SD	Preta	Heterossexual	250	50
H113	0606	0404	0303	0303	0304	0101	0201	0301	masculino	SD	Branca	HSH	150	51286
H114	0505	0404	0303	0303	0303	0101	0202	0301	masculino	SD	Branca	UDI	421	6760829
H115	0606	0404	0303	0303	0304	0101	0201	0301	masculino	SD	Branca	HSH	388	316220
H116	0506	0404	0301	0303	0303	0301	0201	0303	feminino	SD	Branca	Heterossexual	271	218770
H117	0506	0404	0301	0303	0303	0301	0201	0301	feminino	SD	Branca	Heterossexual	214	1698
H118	0506	0404	0303	0303	0304	0101	0202	0303	masculino	SD	Parda	Heterossexual	122	794328
H119	0505	0304	0301	0303	0303	0301	0202	0301	masculino	SD	Branca	Heterossexual	98	50
H120	0505	0404	0303	0303	0304	0101	0202	0303	feminino	SD	Branca	Heterossexual	109	199520
H121	0506	0404	0303	0303	0303	0101	0202	0301	masculino	SD	Branca	Heterossexual	172	50
H122	0506	0404	0301	0303	0304	0301	0201	0303	masculino	SD	Preta	Heterossexual	296	794320
H123	0505	0404	0301	0303	0303	0301	0201	0303	feminino	SD	Branca	Heterossexual	38	426570
H124	0505	0404	0101	0303	0303	0303	0201	0301	masculino	SD	Branca	UDI	407	933250
H125	0506	0404	0301	0303	0303	0301	0201	0301	feminino	SD	Branca	Heterossexual	91	50
H126	0505	0304	0301	0303	0303	0301	0202	0303	masculino	27	Branca	UDI	SD	322682

Indivíduo	14bp	3003	3010	3027	3035	3142	3187	3196	Sexo	Idade	Cor	Exposição	Continuação	
													CD4+ (cél./mm ³)	Carga Viral HIV(cópias/mL)
H127	0506	0304	0301	0303	0303	0301	0202	0301	masculino	35	Branca	Heterossexual	149	12022
H128	0505	0404	0301	0303	0303	0301	0201	0303	masculino	SD	Branca	HSH	71	870963
H129	0506	0404	0301	0203	0304	0301	0201	0303	masculino	SD	Branca	HSH	805	177
H130	0606	0404	0303	0203	0404	0101	0202	0303	feminino	SD	Branca	Heterossexual	86	138038
H131	0505	0404	0301	0303	0303	0301	0201	0303	feminino	SD	SD	SD	SD	SD
H132	0606	0404	0303	0203	0304	0101	0202	0301	feminino	37	Branca	Heterossexual	43	549540
H133	0506	0404	0303	0303	0304	0101	0202	0303	masculino	SD	Branca	UDI	SD	SD
H134	0505	0304	0301	0303	0303	0301	0202	0303	masculino	17	Branca	Transmissão Vertical	564	5495
H135	0506	0404	0301	0303	0303	0301	0201	0301	feminino	SD	Parda	Heterossexual	24	676080
H136	0505	0404	0101	0303	0303	0303	0101	0303	masculino	SD	Branca	Transfusão sanguínea	156	645654
H137	0506	0304	0301	0303	0303	0301	0202	0301	masculino	SD	Branca	Heterossexual	62	SD
H138	0606	0404	0303	0303	0304	0101	0202	0301	feminino	SD	Preta	Heterossexual	SD	SD
H139	0505	0304	0101	0303	0303	0303	0201	0303	masculino	28	Preta	UDI	SD	SD
H140	0506	0404	0301	0303	0303	0301	0201	0301	masculino	40	Branca	HSH	345	489778
H141	0606	0404	0303	0303	0304	0101	0202	0301	masculino	37	Branca	Heterossexual	411	50
H143	0505	0404	0301	0303	0303	0301	0201	0303	masculino	SD	Branca	Heterossexual	616	50
H144	0505	0404	0101	0303	0303	0303	0101	0303	masculino	42	Branca	Heterossexual	513	751
H145	0505	0404	0301	0303	0303	0301	0201	0301	masculino	39	Branca	HSH	39	50
H146	0506	0404	0303	0303	0303	0101	0202	0301	masculino	40	Branca	HSH	420	181
H147	0506	0404	0303	0303	0303	0101	0202	0301	feminino	47	Parda	Heterossexual	32	467735
H148	0505	0404	0301	0303	0303	0301	0202	0303	masculino	50	Branca	Heterossexual	598	50
H149	0506	0404	0301	0203	0304	0301	0201	0303	masculino	59	Branca	Heterossexual	24	160320
H150	0506	0404	0303	0303	0303	0101	0202	0301	masculino	47	Preta	Heterossexual	342	160320
H151	0506	0304	0301	0303	0304	0301	0202	0303	feminino	47	Branca	Heterossexual	185	2884031
H152	0506	0404	0301	0203	0304	0301	0201	0303	feminino	35	Branca	Heterossexual	336	6760829
H153	0505	0404	0301	0303	0303	0301	0201	0303	masculino	54	Branca	Heterossexual	849	50

Continuação

Indivíduo	14bp	3003	3010	3027	3035	3142	3187	3196	Sexo	Idade	Cor	Exposição	CD4+ (cél./mm ³)	Carga Viral HIV(cópias/mL)
H154	0506	0404	0301	0303	0303	0301	0101	0301	masculino	32	Parda	Heterossexual	849	50
H155	0506	0404	0301	0303	0303	0301	0201	0301	masculino	42	Branca	Heterossexual	99	117489
H156	0506	0404	0301	0303	0303	0301	0201	0301	masculino	51	Branca	Heterossexual	570	50
H157	0505	0404	0101	0303	0303	0303	0201	0303	masculino	52	Branca	Heterossexual	251	588800
H158	0506	0304	0301	0203	0304	0301	0202	0303	feminino	47	Branca	Heterossexual	671	50
H159	0606	0404	0303	0203	0304	0101	0202	0301	feminino	43	Branca	Heterossexual	728	50
H160	0506	0404	0301	0303	0303	0301	0201	0301	masculino	37	Branca	Heterossexual	229	150000
H161	0505	0304	0101	0303	0303	0303	0201	0303	masculino	45	Branca	HSH	220	435500
H162	0505	0404	0301	0303	0303	0301	0201	0303	masculino	45	Preta	Heterossexual	216	183
H163	0505	0304	0101	0303	0303	0303	0202	0303	masculino	43	Branca	HSH	778	50
H164	0505	0404	0301	0303	0303	0301	0201	0301	masculino	38	Branca	Heterossexual	421	138038
H165	0506	0404	0301	0303	0304	0301	0201	0303	masculino	44	Branca	Heterossexual	622	50
H166	0506	0404	0303	0303	0303	0101	0202	0301	feminino	53	Branca	Heterossexual	367	50
H167	0506	0404	0301	0303	0303	0301	0201	0301	masculino	42	Branca	Heterossexual	248	50
H168	0606	0404	0303	0303	0304	0101	0201	0301	masculino	45	Parda	Heterossexual	343	50
H169	0506	0404	0301	0303	0304	0301	0201	0303	feminino	39	Branca	Heterossexual	162	50
H170	0505	0304	0301	0303	0303	0301	0202	0301	feminino	50	Branca	Heterossexual	267	50
H003	0506	0404	0301	0303	0303	0301	0201	0301	masculino	32	Branca	UDI	7	20892
H004	0505	0404	0101	0303	0303	0303	0201	0303	masculino	35	Parda	Heterossexual	108	30902
H005	0505	0304	0101	0303	0303	0303	0202	0303	masculino	44	Branca	Heterossexual	45	229086
H009	0606	0404	0303	0303	0304	0101	0202	0301	masculino	34	Parda	Heterossexual	42	51286
H011	0506	0404	0301	0303	0303	0301	0201	0301	feminino	23	Parda	Heterossexual	157	147910
H012	0506	0304	0301	0303	0303	0301	0202	0301	masculino	37	Branca	UDI	28	851138
H013	0506	0304	0301	0303	0304	0301	0202	0303	masculino	40	Branca	UDI	103	9120
H014	0505	0304	0301	0303	0303	0301	0202	0301	feminino	36	Branca	Heterossexual	5	SD
H015	0505	0303	0101	0303	0303	0303	0202	0303	masculino	34	Branca	UDI e Heterossexual	76	26915
H016	0506	0404	0301	0303	0303	0301	0201	0301	masculino	32	Branca	UDI	2	SD
H017	0506	0404	0301	0303	0303	0301	0201	0301	feminino	26	Branca	Heterossexual	110	SD

Continuação

Indivíduo	14bp	3003	3010	3027	3035	3142	3187	3196	Sexo	Idade	Cor	Exposição	CD4+ (cél./mm3)	Carga Viral HIV(cópias/mL)
H018	0505	0404	0301	0303	0303	0301	0201	0301	masculino	36	Parda	Heterossexual	72	41686
H020	0506	0404	0301	0303	0303	0301	0202	0301	masculino	21	Branca	UDI	6	707945
H021	0505	0304	0101	0303	0303	0303	0201	0303	masculino	36	Branca	UDI	7	50118
H022	0506	0404	0301	0303	0303	0301	0101	0301	feminino	31	Branca	Heterossexual	90	SD
H024	0505	0404	0101	0303	0303	0303	0202	0303	masculino	32	Branca	Heterossexual	6	478630
H025	0505	0404	0301	0303	0303	0301	0201	0303	feminino	33	Branca	Heterossexual	4	87096
H026	0506	0404	0301	0303	0303	0301	0201	0301	masculino	32	Preta	Heterossexual	47	1698243
H028	0505	0404	0101	0303	0303	0303	0201	0303	masculino	41	Branca	Heterossexual	23	400
H029	0506	0404	0301	0303	0303	0301	0201	0301	masculino	27	Branca	Heterossexual	48	SD
H030	0506	0404	0301	0203	0304	0301	0202	0303	masculino	59	Branca	Heterossexual	25	158489
H031	0606	0404	0303	0303	0303	0101	0202	0301	masculino	27	Branca	UDI	165	19952
H032	0506	0304	0301	0303	0303	0301	0202	0301	masculino	24	Branca	UDI	13	512860
H033	0506	0404	0303	0303	0304	0101	0202	0303	masculino	32	Branca	Heterossexual	5	478630
H034	0506	0404	0301	0303	0303	0301	0201	0301	masculino	32	Branca	Heterossexual	106	831760
H035	0606	0404	0303	0303	0304	0101	0202	0301	masculino	34	Parda	Heterossexual	13	2454708
H036	0506	0404	0301	0303	0303	0301	0201	0301	masculino	30	Branca	UDI	368	218776
H038	0606	0404	0303	0203	0304	0101	0202	0301	masculino	32	Branca	Heterossexual	3	2754228
H039	0505	0304	0101	0303	0303	0303	0201	0303	masculino	35	Branca	Heterossexual	40	524807
H040	0506	0404	0301	0303	0304	0301	0202	0303	feminino	29	Branca	Heterossexual	11	707945
H042	0606	0404	0303	0303	0304	0101	0202	0301	masculino	29	Branca	Heterossexual	281	64565
H045	0506	0404	0301	0303	0303	0301	0201	0301	masculino	SD	Branca	UDI	12	408845
H046	0506	0404	0303	0303	0304	0101	0202	0303	masculino	SD	Branca	Heterossexual	82	175557
H047	0505	0404	0303	0303	0303	0101	0202	0303	masculino	SD	Amarela	Transmissão Vertical	SD	SD
H048	0505	0304	0101	0303	0303	0303	0201	0303	feminino	SD	Branca	Heterossexual	128	50
H049	0505	0304	0101	0303	0303	0303	0201	0303	masculino	SD	Parda	Heterossexual	25	140429
H050	0505	0304	0101	0303	0303	0303	0201	0303	masculino	SD	Parda	Heterossexual	SD	2723
H051	0506	0404	0301	0303	0303	0301	0201	0301	masculino	SD	Branca	Heterossexual	5	12907
H052	0505	0404	0301	0303	0303	0301	0201	0301	feminino	SD	Branca	Heterossexual	15	50

Conclusão.

Indivíduo*	14pb*	3003*	3010*	3027*	3035*	3142*	3187*	3196*	Sexo	Idade	Cor	Exposição	Carga Viral HCV (cópias/mL)	Genótipo do HCV	METAVIR
E015	0606	0404	0303	0303	0404	0101	0202	NA	masculino	55	Branca	Transfusão sanguínea	718294	1a e 1b	A3F4
E016	0506	0404	0303	0303	0304	0101	0202	NA	masculino	60	Parda	SD	13963	1a	A3F4
E017	0506	0404	0303	0303	0303	0101	0202	NA	masculino	60	Branca	UDI	146387	1b	A2F3
E018	0506	0404	0303	0303	0303	0101	0202	NA	masculino	52	Branca	Transfusão sanguínea	266239	1a	A3F3
E021	0505	0404	0103	0303	0303	0103	0102	NA	masculino	48	Branca	SD	SD	3a	A3F4
E024	0506	0304	0103	0203	0304	0103	0202	NA	feminino	54	Branca	SD	600	3a	A3F3
E025	0606	0404	0303	0303	0303	0101	0202	NA	masculino	45	Branca	Heterossexual	SD	1b	A1F2
E027	0506	0404	0303	0303	0303	0101	0202	NA	feminino	61	Branca	Transfusão sanguínea	314793	3a	A2F2
E028	0506	0404	0101	0303	0303	0103	0102	NA	masculino	50	Branca	Heterossexual	615	1b	A3F4
E032	0606	0404	0303	0203	0404	0101	0202	NA	masculino	35	Branca	Transfusão sanguínea	118550000	1b	A2F2
E036	0506	0404	0103	0303	0303	0103	0102	NA	feminino	59	Branca	Heterossexual	484644	1b	A2F3
E038	0506	0404	0103	0303	0304	0103	0202	NA	masculino	56	Branca	SD	145849	1a	A3F4
E043	0505	0404	0101	0303	0303	0303	0101	NA	masculino	64	Branca	UDI	357292	1a	A3F3
E044	0505	0404	0103	0303	0303	0103	0102	NA	masculino	40	Preta	UDI	600	1a	A2F2
E050	0506	0404	0303	0303	0303	0101	0202	NA	masculino	54	Branca	Fortificantes injetáveis	554914	1a	A3F4
E051	0506	0404	0103	0303	0303	0103	0202	NA	masculino	70	Branca	Fortificantes injetáveis	850000	1b	A3F4
E052	0506	0404	0103	0303	0303	0103	0102	NA	feminino	70	Branca	SD	600	3a	A3F4
E053	0505	0404	0101	0303	0303	0303	0101	NA	masculino	51	Branca	SD	73894	3a	A1F1
E054	0505	0404	0303	0303	0303	0101	0202	NA	masculino	60	Preta	Transfusão sanguínea	850000	1b	A2F2

Quadro 3 - Caracterização dos indivíduos infectados pelo HCV segundo polimorfismos do HLA-G, dados sociodemográficos, e dados clínicos sobre a infecção pelo vírus. Ribeirão Preto-SP. 2014. Fonte: pesquisa de campo (dados sociodemográficos, e dados clínicos).

Legenda:

SD: sem dados; **pb:** pares de base; **UDI:** usuário de droga injetável; **01:** Guanina; **02:** Adenina; **03:** citosina; **04:** timina; **05:** deleção; **06:** Inserção; **NA:** não amplificou.

OBS.: *Os dados dos polimorfismos do HLA-G foram fornecidos pelo Prof. Dr. Erick C. Castelli e pela Profa Dra Ana de Lourdes Martineli.

Continuação

Indivíduo	14pb*	3003*	3010*	3027*	3035*	3142*	3187*	3196*	Sexo	Idade	Cor	Exposição	Carga Viral HCV (cópias/mL)	Genótipo do HCV	META VIR
E058	0606	0404	0303	0303	0304	0101	0202	NA	masculino	52	Branca	Transfusão sanguínea	634582	1b	A2F2
E059	0606	0404	0303	0303	0303	0101	0202	NA	masculino	56	Branca	SD	658051	3a	A2F2
E060	0505	0404	0103	0303	0303	0103	0202	NA	masculino	41	Branca	UDI	600	1a	A1F1
E061	0505	0404	0103	0303	0303	0103	0102	NA	masculino	44	Branca	Transfusão sanguínea	12	3a	A1F1
E062	0506	0404	0103	0203	0304	0103	0102	NA	masculino	51	Branca	Fortificantes injetáveis	30000	3a	A2F2
E066	0505	0404	0101	0303	0303	0303	0101	NA	masculino	43	Branca	UDI	97089	1a	A3F3
E068	0606	0404	0303	0303	0304	0101	0202	NA	feminino	51	Branca	SD	9910000	1a e 1b	A2F3
E069	0506	0404	0303	0303	0303	0101	0202	NA	feminino	39	Branca	SD	8384	3a	A3F4
E070	0506	0404	0103	0303	0303	0103	0102	NA	masculino	51	Branca	UDI	400611000	1a	A2F3
E071	0505	0404	0103	0303	0303	0103	0202	NA	feminino	63	Branca	Transfusão sanguínea	389036	1a e 1b	A3F4
E073	0505	0304	0101	0303	0303	0303	0102	NA	masculino	49	Branca	Transfusão sanguínea	12	3a	A2F3
E074	0606	0404	0303	0203	0304	0101	0202	NA	masculino	60	Branca	SD	3652460	1b	A2F1
E075	0606	0404	0303	0303	0303	0101	0202	NA	masculino	50	Branca	Fortificantes injetáveis	545729	3a	A3F3
E076	0506	0404	0103	0303	0304	0103	0102	NA	masculino	45	Branca	Transfusão sanguínea	850000	3a	A3F4
E077	0506	0404	0303	0303	0303	0101	0202	NA	feminino	74	Parda	Transfusão sanguínea	1073430	1a	A2F1
E082	0505	0304	0101	0303	0303	0303	0102	NA	masculino	56	Parda	Transfusão sanguínea	14729	1a	A1F1
E083	0505	0304	0101	0303	0303	0303	0102	NA	masculino	54	Branca	SD	SD	3a	A1F1
E084	0606	0404	0303	0303	0303	0101	0202	NA	masculino	46	Branca	Fortificantes injetáveis	727188	3c	A1F1
E087	0506	0304	0103	0303	0303	0103	0202	NA	masculino	37	Parda	Transfusão sanguínea	SD	1a e 1b	A0F1
E098	0506	0404	0303	0203	0304	0101	0202	NA	masculino	77	Branca	Fortificantes injetáveis	102067	3a	A3F4
E100	0606	0404	0303	0303	0303	0101	0202	NA	masculino	54	Branca	UDI	600	3a	A3F3
E107	0506	0404	0103	0303	0303	0103	0202	NA	feminino	61	Branca	SD	850000	1b	A2F1

Continuação

Indivíduo	14pb*	3003*	3010*	3027*	3035*	3142*	3187*	3196*	Sexo	Idade	Cor	Exposição	Carga Viral HCV (cópias/mL)	Genótipo do HCV	METAVIR
E111	0505	0304	0101	0303	0303	0303	0102	NA	masculino	42	Branca	UDI	SD	3a	A2F2
E114	0506	0304	0103	0303	0303	0103	0202	NA	masculino	56	Branca	UDI	600000	1a	A1F1
E115	0505	0404	0303	0303	0303	0101	0202	NA	masculino	50	Branca	Transfusão sanguínea	850000	1a	A2F1
E118	0506	0404	0103	0303	0303	0103	0202	NA	masculino	46	Branca	UDI	600000	3a	A2F2
E120	0506	0404	0103	0303	0303	0103	0102	NA	masculino	39	Branca	Transfusão sanguínea	850000	3a	A1F1
E121	0506	0404	0103	0303	0304	0103	0102	NA	masculino	44	Branca	UDI	1759	1a	A0F0
E126	0506	0404	0103	0303	0303	0103	0102	NA	masculino	46	Branca	UDI	600000	1a	A1F1
E132	0506	0304	0103	0303	0303	0103	0202	NA	feminino	62	Branca	Transfusão sanguínea	841853	1a	A2F2
E133	0506	0404	0103	0303	0303	0103	0202	NA	feminino	72	Branca	Transfusão sanguínea	850000	3a	A2F2
E134	0506	0404	0103	0303	0303	0103	0102	NA	feminino	66	Branca	Acidente perfurocortante	249401	3a	A3F3
E135	0606	0404	0303	0303	0303	0101	0202	NA	feminino	65	Branca	Acidente perfurocortante	850000	1b	A3F3
E164	0606	0404	0303	0303	0303	0101	0202	NA	masculino	48	Preta	UDI	850000	1b	A3F3
E166	0505	0404	0103	0303	0303	0103	0102	NA	masculino	41	Branca	UDI	850000	3a	A1F1
E167	0505	0404	0103	0303	0303	0103	0102	NA	masculino	58	Branca	UDI	850000	1a	A3F4
E171	0506	0404	0103	0303	0303	0103	0202	NA	masculino	49	Branca	SD	850000	3a	A2F3
E172	0505	0404	0101	0303	0303	0303	0101	NA	masculino	50	Branca	SD	850000	1a	A1F1
E174	0505	0404	0103	0303	0303	0103	0102	NA	masculino	45	Branca	UDI	459009	1a e 1b	A2F2
E178	0505	0404	0101	0303	0303	0303	0101	NA	masculino	48	Branca	UDI	3000	1a	A2F2
E179	0506	0404	0103	0303	0303	0103	0102	NA	masculino	51	Branca	SD	850000	1a	A3F3
E181	0506	0404	0303	0303	0303	0101	0202	NA	feminino	65	Branca	UDI	618295	1a	A2F2
E186	0606	0404	0303	0303	0303	0101	0202	NA	masculino	52	Branca	UDI	371155	1a	A3F3
E190	0505	0404	0103	0303	0303	0103	0102	NA	feminino	47	Branca	Transfusão sanguínea	569615	3a	A1F1
E191	0505	0404	0103	0303	0303	0103	0202	NA	masculino	44	Branca	UDI	850000	1a	A2F2

Continuação

Indivíduo	14pb*	3003*	3010*	3027*	3035*	3142*	3187*	3196*	Sexo	Idade	Cor	Exposição	Carga Viral HCV (cópias/mL)	Genótipo do HCV	METAVIR
E192	0505	0404	0101	0303	0303	0303	0101	NA	masculino	49	Branca	Transfusão sanguínea	850000	1a	A2F2
E194	0506	0304	0103	0303	0304	0103	0202	NA	feminino	60	Branca	Transfusão sanguínea	767564	3a	A3F3
E197	0506	0404	0103	0203	0304	0103	0102	NA	masculino	48	Branca	SD	600000	3a	A1F1
E199	0505	0404	0101	0303	0303	0303	0101	NA	feminino	46	Branca	UDI	321987	1a	A3F4
E201	0606	0404	0303	0202	0404	0101	0202	NA	feminino	39	Branca	Transfusão sanguínea	576906	1a	A1F2
E203	0606	0404	0303	0303	0304	0101	0202	NA	feminino	58	Branca	Transfusão sanguínea	2624	1b	A1F1
E204	0505	0404	0103	0303	0303	0103	0102	NA	feminino	58	Branca	SD	850000	1a	A1F1
E207	0505	0304	0101	0303	0303	0303	0102	NA	masculino	55	Branca	UDI	SD	3a	A2F2
E209	0505	0404	0101	0303	0303	0303	0102	NA	masculino	41	Branca	UDI	SD	1a	A3F3
E210	0606	0404	0101	0303	0303	0101	0202	NA	masculino	40	Branca	UDI	850000	3a	A2F2
E211	0505	0404	0101	0303	0303	0303	0102	NA	masculino	65	Branca	Transfusão sanguínea	850000	3a	A3F3
E212	0506	0404	0303	0303	0303	0101	0202	NA	masculino	49	Branca	Transfusão sanguínea	464261	1b	A3F3
E213	0506	0404	0103	0303	0303	0103	0102	NA	masculino	50	Branca	Transfusão sanguínea	SD	1a	A3F3
E214	0506	0404	0103	0303	0304	0103	0202	NA	feminino	48	Preta	Transfusão sanguínea	388183	3a	A1F1
E215	0505	0404	0103	0303	0303	0103	0102	NA	masculino	63	Branca	UDI	SD	1a	A2F2
E216	0506	0404	0103	0303	0303	0103	0102	NA	masculino	50	Branca	Transfusão sanguínea	615000	1a	A2F2
E219	0506	0404	0103	0303	0304	0103	0102	NA	masculino	48	Branca	Fortificantes injetáveis	850000	1a	A2F2
E220	0606	0404	0303	0303	0304	0101	0202	NA	masculino	52	Branca	Acidente perfurocortante	588292	3a	A2F2
E221	0506	0404	0103	0303	0303	0103	0202	NA	masculino	46	Branca	UDI	1500000	1a	A2F2
E222	0505	0404	0101	0303	0303	0303	0101	NA	masculino	54	Branca	UDI	2611273	1a	A2F1
E223	0506	0404	0103	0303	0303	0103	0102	NA	masculino	68	Branca	UDI	850000	1b	A2F2
E224	0506	0404	0103	0303	0303	0103	0102	NA	masculino	81	Branca	Fortificantes injetáveis	511000	3a	A3F3
E225	0606	0404	0303	0203	0404	0101	0202	NA	masculino	61	Branca	SD	523027	1b	A2F2

Continuação

Indivíduo	14pb*	3003*	3010*	3027*	3035*	3142*	3187*	3196*	Sexo	Idade	Cor	Exposição	Carga Viral HCV (cópias/mL)	Genótipo do HCV	METAVIR
E226	0505	0304	0101	0303	0303	0303	0202	NA	masculino	42	Branca	SD	8996000	1a	A3F4
E227	0506	0404	0103	0303	0303	0103	0102	NA	masculino	50	Branca	UDI	600	1a	A2F2
E228	0506	0404	0103	0303	0303	0103	0102	NA	masculino	43	Branca	UDI	60727	1a	A2F2
E229	0505	0404	0101	0303	0303	0303	0101	NA	masculino	46	Branca	SD	229834	1a	A2F2
E230	0505	0304	0103	0303	0303	0103	0202	NA	masculino	49	Branca	UDI	762610	1b	A2F2
E231	0606	0404	0303	0303	0303	0101	0202	NA	masculino	65	Branca	SD	2000	1b	A2F2
E232	0505	0404	0101	0303	0303	0303	0102	NA	masculino	45	Branca	Transfusão sanguínea	SD	1a	A2F2
E236	0506	0404	0303	0303	0303	0101	0202	NA	masculino	41	Branca	UDI	607596	1a	A1F1
E238	0506	0404	0303	0203	0304	0101	0202	NA	feminino	53	Branca	UDI	822234	3a	A2F2
E239	0505	0404	0101	0303	0303	0303	0101	NA	masculino	33	Branca	Transfusão sanguínea	2726570	1a	A2F3
E241	0506	0404	0103	0303	0304	0103	0202	NA	feminino	58	Branca	SD	82158	1b	A3F3
E245	0506	0304	0103	0303	0303	0103	0202	NA	masculino	53	Branca	UDI	850000	1b	A2F2
E248	0506	0404	0303	0303	0304	0101	0202	NA	masculino	49	Branca	SD	850000	3a	A1F1
E249	0506	0404	0103	0303	0304	0103	0102	NA	masculino	38	Branca	SD	850000	1b	A1F1
E250	0606	0404	0303	0203	0304	0101	0202	NA	feminino	45	Branca	Acidente perfurocortante	603	3a	A2F2
E251	0506	0404	0103	0303	0303	0103	0102	NA	masculino	56	Branca	Heterossexual	180907	3a	A3F2
E252	0506	0404	0103	0303	0303	0103	0102	NA	feminino	36	Branca	Transfusão sanguínea	850000	1a	A1F1
E255	0506	0404	0103	0203	0304	0103	0102	NA	masculino	45	Branca	SD	850000	3a	A2F2
E256	0505	0404	0103	0303	0303	0103	0102	NA	masculino	40	Branca	Transfusão sanguínea	97434	1a	A1F1
E257	0506	0304	0103	0303	0303	0103	0202	NA	feminino	62	Branca	Transfusão sanguínea	376115	1a	A3F3
E260	0506	0404	0103	0303	0303	0103	0102	NA	masculino	47	Branca	SD	SD	1b	A3F4
E263	0506	0404	0303	0303	0304	0101	0202	NA	masculino	62	Branca	UDI	637562	3a	A2F2
E264	0506	0404	0103	0303	0303	0103	0102	NA	masculino	39	Branca	Transfusão sanguínea	732369	3a	A3F3

Continuação

Indivíduo	14pb*	3003*	3010*	3027*	3035*	3142*	3187*	3196*	Sexo	Idade	Cor	Exposição	Carga Viral HCV (cópias/mL)	Genótipo do HCV	METAVIR
E265	0506	0404	0103	0303	0303	0103	0102	NA	masculino	53	Branca	Heterossexual	803945	3a	A1F1
E266	0506	0404	0303	0303	0303	0101	0202	NA	masculino	33	Branca	UDI	850000	1b	A0F0
E268	0506	0404	0303	0303	0303	0101	0202	NA	feminino	39	Branca	SD	648644	1b	A0F1
E270	0506	0304	0103	0303	0303	0103	0202	NA	masculino	53	Branca	Fortificantes injetáveis	266500	1b	A2F2
E271	0505	0404	0103	0303	0303	0103	0102	NA	masculino	53	Branca	SD	755488	3a	A3F3
E272	0606	0404	0303	0303	0303	0101	0202	NA	masculino	43	Branca	Transfusão sanguínea	615	1a	A1F1

Conclusão.

Indivíduo	14pb	3003	3010	3027	3035	3142	3187	3196	Sexo	Idade	Cor
C001	0505	0404	0101	0303	0303	0303	0101	0303	feminino	35	branca
C002	0506	0404	0103	0203	0304	0103	0102	0303	feminino	36	branca
C003	0606	0404	0303	0303	0303	0101	0202	0101	feminino		branca
C004	0505	0404	0303	0303	0303	0101	0202	0303	feminino	28	amarela
C005	0506	0404	0103	0203	0304	0103	0102	0303	feminino	29	branca
C006	0606	0404	0303	0203	0404	0101	0202	0303	masculino	29	branca
C007	0506	0404	0103	0303	0303	0103	0202	0103	masculino	20	branca
C008	0606	0404	0303	0202	0404	0101	0202	0303	feminino	44	branca
C009	0506	0304	0103	0303	0303	0103	0202	0103	masculino	38	branca
C010	0606	0404	0303	0303	0304	0101	0202	0103	masculino	25	branca
C011	0506	0404	0101	0303	0303	0103	0102	0103	masculino	51	branca
C012	0606	0404	0303	0203	0404	0101	0202	0303	masculino	43	branca
C013	0505	0404	0103	0303	0303	0103	0102	0303	feminino	30	branca
C014	0506	0404	0103	0303	0304	0103	0102	0303	masculino	29	preta
C015	0606	0404	0303	0303	0303	0101	0202	0101	masculino	36	branca
C016	0506	0404	0103	0303	0303	0103	0202	0103	masculino	23	parda
C017	0505	0404	0103	0303	0303	0103	0102	0303	masculino	21	preta
C018	0506	0404	0103	0303	0303	0103	0102	0103	feminino	36	branca
C019	0505	0304	0101	0303	0303	0303	0102	0303	masculino	38	branca
C020	0505	0304	0103	0303	0303	0103	0202	0303	masculino	22	preta
C021	0606	0404	0303	0303	0303	0101	0202	0101	feminino	46	branca

Quadro 4 - Caracterização dos indivíduos controles segundo polimorfismos do HLA-G e dados sociodemográficos. Ribeirão Preto-SP. 2014. Fonte: Gustavo Martelli Palomino.

Legenda:

SD: sem dados; **pb:** pares de base; **01:** Guanina; **02:** Adenina; **03:** citosina; **04:** timina; **05:** deleção; **06:** Inserção.

Continuação

Indivíduo	14pb	3003	3010	3027	3035	3142	3187	3196	Sexo	Idade	Cor
C022	0606	0404	0303	0303	0303	0101	0202	0101	feminino	43	parda
C023	0506	0304	0103	0303	0303	0103	0202	0103	feminino	36	branca
C024	0606	0404	0303	0203	0304	0101	0202	0103	feminino	49	branca
C025	0506	0404	0103	0303	0303	0103	0102	0103	masculino	42	branca
C026	0606	0404	0303	0303	0303	0101	0202	0101	masculino	30	branca
C027	0505	0404	0101	0303	0303	0303	0101	0303	feminino	35	parda
C028	0505	0304	0103	0303	0303	0103	0202	0303	masculino	33	preta
C029	0506	0404	0103	0303	0303	0103	0102	0103	feminino	46	branca
C030	0606	0404	0303	0303	0303	0101	0202	0101	masculino	27	branca
C031	0606	0404	0303	0303	0304	0101	0202	0103	masculino	28	parda
C032	0505	0304	0101	0303	0303	0303	0102	0303	masculino	42	branca
C033	0505	0304	0101	0303	0303	0303	0202	0303	masculino	29	parda
C034	0505	0404	0303	0303	0303	0101	0202	0303	masculino	31	branca
C035	0506	0304	0103	0303	0303	0103	0202	0103	masculino	41	branca
C036	0506	0304	0101	0303	0303	0103	0202	0103	masculino	21	branca
C037	0606	0404	0303	0203	0304	0101	0202	0103	masculino	29	parda
C038	0606	0404	0303	0303	0304	0101	0202	0103	masculino	44	branca
C039	0506	0404	0303	0303	0304	0101	0202	0303	masculino	32	branca
C040	0505	0304	0101	0303	0303	0303	0202	0303	feminino	22	branca
C041	0505	0404	0101	0303	0303	0303	0101	0303	masculino	32	preta
C042	0505	0304	0101	0303	0303	0303	0102	0303	masculino	31	branca
C043	0506	0304	0103	0203	0304	0103	0202	0303	masculino	51	branca
C044	0506	0304	0103	0303	0303	0103	0202	0103	masculino	39	branca
C045	0506	0404	0103	0303	0303	0103	0102	0103	masculino	40	branca
C046	0506	0404	0303	0303	0304	0101	0202	0303	masculino	24	branca
C047	0506	0404	0103	0303	0304	0103	0102	0303	masculino	37	branca
C048	0506	0304	0103	0303	0304	0103	0202	0303	feminino	52	branca

Continuação

Indivíduo	14pb	3003	3010	3027	3035	3142	3187	3196	Sexo	Idade	Cor
C049	0506	0404	0103	0303	0303	0103	0102	0103	masculino	42	branca
C050	0506	0404	0103	0303	0304	0103	0102	0303	feminino	24	branca
C051	0506	0404	0103	0303	0303	0103	0102	0103	masculino	30	branca
C052	0505	0304	0101	0303	0303	0303	0102	0303	masculino	38	branca
C053	0506	0304	0103	0303	0304	0103	0202	0303	feminino	35	branca
C054	0506	0404	0103	0303	0303	0103	0102	0103	masculino	36	branca
C055	0506	0404	0303	0303	0303	0101	0202	0103	masculino	44	preta
C056	0506	0404	0303	0303	0303	0101	0202	0103	masculino	23	branca
C057	0606	0404	0303	0303	0304	0101	0202	0103	masculino	28	branca
C058	0505	0404	0303	0303	0303	0101	0202	0303	feminino	43	branca
C059	0506	0404	0103	0303	0304	0103	0102	0303	masculino	33	branca
C060	0606	0404	0303	0303	0303	0101	0202	0101	masculino	23	branca
C061	0505	0304	0101	0303	0303	0303	0102	0303	masculino	34	branca
C062	0505	0404	0103	0303	0303	0103	0102	0303	masculino	33	branca
C063	0505	0304	0101	0303	0303	0303	0202	0303	masculino	37	branca
C064	0606	0404	0303	0303	0304	0101	0202	0103	masculino	32	branca
C065	0506	0304	0103	0303	0303	0103	0202	0103	feminino	39	branca
C066	0505	0404	0103	0303	0303	0103	0102	0303	masculino	43	branca
C067	0506	0404	0103	0303	0303	0103	0102	0103	masculino	41	branca
C068	0606	0404	0303	0303	0303	0101	0202	0101	masculino	30	branca
C069	0606	0404	0303	0303	0303	0101	0202	0101	masculino	28	parda
C070	0606	0404	0303	0203	0304	0101	0202	0103	feminino	43	branca
C071	0505	0404	0303	0303	0303	0101	0202	0303	masculino	41	branca
C072	0506	0304	0103	0303	0303	0103	0202	0103	masculino	25	branca
C073	0505	0304	0101	0303	0303	0303	0102	0303	feminino	30	branca
C074	0506	0304	0103	0203	0304	0103	0202	0303	masculino	30	branca
C075	0506	0304	0103	0203	0304	0103	0202	0303	masculino	26	branca
C076	0505	0304	0103	0303	0303	0103	0202	0303	masculino	24	preta

Continuação

Indivíduo	14pb	3003	3010	3027	3035	3142	3187	3196	Sexo	Idade	Cor
C077	0505	0404	0103	0303	0303	0103	0202	0303	masculino	42	branca
C078	0506	0304	0103	0203	0304	0103	0202	0303	masculino	38	branca
C079	0506	0404	0103	0303	0304	0103	0102	0303	masculino	29	branca
C080	0505	0404	0103	0303	0303	0103	0202	0303	masculino	34	branca
C081	0505	0304	0101	0303	0303	0303	0102	0303	masculino	37	branca
C082	0606	0404	0303	0303	0304	0101	0202	NA	masculino	39	branca
C083	0606	0404	0303	0303	0304	0101	0202	0103	masculino	29	branca
C084	0506	0404	0103	0303	0303	0103	0202	0103	masculino	23	branca
C085	0506	0404	0103	0303	0303	0103	0102	0103	masculino	21	branca
C086	0505	0404	0101	0303	0303	0303	0102	0303	masculino	25	branca
C087	0506	0404	0303	0303	0303	0101	0202	0103	masculino	42	branca
C088	0506	0404	0103	0303	0303	0103	0102	NA	masculino	47	branca
C089	0506	0404	0103	0303	0303	0103	0102	0103	masculino	38	branca
C090	0506	0404	0303	0303	0304	0101	0202	0303	masculino	26	branca
C091	0505	0404	0101	0303	0303	0303	0101	0303	masculino	28	parda
C092	0505	0404	0101	0303	0303	0303	0102	0303	masculino	22	parda
C093	0506	0404	0103	0303	0303	0103	0102	0103	masculino	27	parda
C094	0505	0404	0101	0303	0303	0303	0102	0303	masculino	35	branca
C095	0506	0404	0103	0303	0303	0103	0102	0103	masculino	27	branca
C096	0505	0404	0101	0303	0303	0303	0102	0303	masculino	24	parda
C097	0606	0404	0303	0203	0304	0101	0202	0103	masculino	24	branca
C098	0506	0404	0103	0303	0304	0103	0102	0303	masculino	39	branca
C099	0505	0404	0101	0303	0303	0303	0202	0303	masculino	22	branca
C100	0505	0304	0101	0303	0303	0303	0102	0303	masculino	26	branca
C101	0505	0404	0103	0303	0303	0103	0102	0303	masculino	28	preta
C102	0506	0404	0101	0303	0303	0103	0102	0103	masculino	22	parda
C103	0606	0404	0303	0303	0304	0101	0202	0103	masculino	34	branca

Continuação

Indivíduo	14pb	3003	3010	3027	3035	3142	3187	3196	Sexo	Idade	Cor
C104	0505	0404	0103	0303	0303	0103	0102	0303	masculino	40	branca
C105	0505	0404	0303	0303	0303	0101	0202	0303	masculino	40	branca
C106	0505	0304	0101	0303	0303	0303	0102	0303	masculino	21	preta
C107	0505	0404	0101	0303	0303	0303	0102	0303	masculino	34	branca
C108	0506	0404	0103	0303	0303	0103	0102	0103	masculino	30	branca
C109	0505	0404	0103	0303	0303	0103	0102	0303	masculino	32	branca
C110	0506	0304	0103	0303	0303	0103	0202	0103	masculino	42	branca
C111	0505	0404	0101	0303	0303	0303	0102	0303	masculino	41	branca
C112	0506	0304	0103	0303	0304	0103	0202	0303	masculino	23	parda
C113	0506	0304	0103	0303	0303	0103	0202	0103	masculino	23	branca
C114	0505	0404	0101	0303	0303	0303	0101	0303	masculino	33	branca
C115	0505	0404	0101	0303	0303	0303	0102	0303	masculino	28	branca
C116	0505	0404	0103	0303	0303	0103	0102	0303	feminino	19	branca
C117	0506	0404	0103	0303	0303	0103	0102	0103	feminino	27	branca
C118	0505	0404	0101	0303	0303	0303	0101	0303	masculino	30	branca
C119	0505	0404	0103	0303	0303	0103	0102	0303	masculino	31	branca
C120	0506	0404	0103	0303	0303	0103	0102	0103	masculino	21	branca
C121	0505	0304	0103	0303	0303	0103	0202	0303	feminino	43	parda
C122	0505	0404	0103	0303	0303	0103	0202	0303	masculino	47	branca
C123	0505	0404	0101	0303	0303	0303	0101	0303	feminino	34	parda
C124	0606	0404	0303	0303	0304	0101	0202	0103	feminino	26	branca
C125	0606	0404	0303	0303	0304	0101	0202	0103	masculino	34	preta
C126	0606	0404	0303	0303	0304	0101	0202	0103	masculino	43	branca
C127	0505	0404	0103	0303	0303	0103	0102	0303	masculino	31	preta
C128	0606	0404	0303	0203	0304	0101	0202	0103	masculino	22	branca
C129	0506	0404	0103	0303	0303	0103	0202	0103	feminino	30	branca

Continuação

Indivíduo	14pb	3003	3010	3027	3035	3142	3187	3196	Sexo	Idade	Cor
C130	0505	0304	0101	0303	0303	0303	0102	0303	masculino	26	branca
C131	0506	0304	0103	0303	0303	0103	0202	0103	feminino	21	branca
C132	0506	0404	0103	0303	0303	0103	0202	0103	masculino	32	preta
C133	0505	0304	0103	0303	0303	0103	0202	0303	feminino	26	branca
C134	0505	0304	0101	0303	0303	0303	0102	0303	masculino	22	parda
C135	0506	0404	0103	0303	0303	0103	0102	0103	feminino	44	branca
C136	0606	0404	0303	0303	0304	0101	0202	0103	masculino	45	branca
C137	0505	0404	0103	0303	0303	0103	0102	0303	feminino	43	branca
C138	0506	0404	0103	0303	0303	0103	0102	0103	feminino	22	parda
C139	0506	0304	0103	0303	0303	0103	0202	0103	masculino	36	branca
C140	0505	0404	0101	0303	0303	0303	0102	0303	masculino	34	preta
C141	0505	0404	0103	0303	0303	0103	0102	0303	feminino	33	branca
C142	0506	0404	0103	0303	0303	0103	0102	0103	feminino	45	branca
C143	0505	0304	0101	0303	0303	0303	0102	0303	masculino	43	branca
C144	0506	0404	0103	0203	0304	0103	0102	0303	feminino	35	branca
C145	0505	0304	0101	0303	0303	0303	0202	0303	feminino	38	parda
C146	0606	0404	0303	0303	0303	0101	0202	0101	feminino	28	branca
C147	0506	0404	0303	0203	0304	0101	0202	0303	feminino	28	branca
C148	0505	0404	0101	0303	0303	0303	0102	0303	masculino	26	parda
C149	0506	0404	0303	0303	0303	0101	0202	0103	feminino	40	branca
C150	0506	0404	0103	0203	0304	0103	0202	0303	masculino	49	parda
C151	0506	0304	0103	0303	0304	0103	0202	0303	masculino	26	branca
C152	0506	0404	0303	0303	0304	0101	0202	0303	feminino	28	parda
C153	0505	0304	0103	0303	0303	0103	0202	0303	feminino	26	parda
C154	0506	0404	0303	0303	0304	0101	0202	0303	masculino	24	parda
C155	0505	0404	0103	0303	0303	0103	0202	0303	feminino	20	branca
C156	0505	0404	0101	0303	0303	0303	0101	0303	masculino	46	parda

Conclusão.

Anexos

ANEXOS

ANEXO A – PARECER DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



Centro Colaborador da Organização Mundial da Saúde
para o Desenvolvimento da Pesquisa em Enfermagem



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
ESCOLA DE ENFERMAGEM DE RIBEIRÃO PRETO

Avenida Bandeirantes, 3900 - Ribeirão Preto - São Paulo - Brasil - CEP 14040-902
Fone: 55 16 3602.3382 - 55 16 3302.3381 - Fax: 55 16 3602.0518
www.eerp.usp.br - eerp@edu.usp.br

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA EERP/USP

Of.CEP-EERP/USP – 200/2011

Ribeirão Preto, 15 de junho de 2011.

Prezada Senhora,

Comunicamos que o projeto de pesquisa, abaixo especificado, foi analisado e considerado **APROVADO** pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, em sua 139ª Reunião Ordinária, realizada em 15 de junho de 2011.

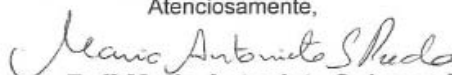
Protocolo: n° 1324/2011

Projeto: Polimorfismo de citocinas e do HLA-G na coinfeção HIV/HCV..

Pesquisadores: Ana Paula Morais Fernades

Em atendimento à Resolução 196/96, deverá ser encaminhado ao CEP o relatório final da pesquisa e a publicação de seus resultados, para acompanhamento, bem como comunicada qualquer intercorrência ou a sua interrupção.

Atenciosamente,


Enfª Maria Antonieta Spino Prado
Vice-Coordenadora do CEP-EERP/USP

Ilma. Sra.
Profª. Drª. Ana Paula Morais Fernades
Departamento de Enfermagem Geral e Especializada
Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto - USP

ANEXO B – PARECER DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



UNIVERSIDADE DE RIBEIRÃO PRETO
 ESCOLA DE ENFERMAGEM DE RIBEIRÃO PRETO

www.hcrp.fmrp.usp.br



Ribeirão Preto, 08 de agosto de 2011

Projeto de pesquisa: “POLIMORFISMO DE CITOCINAS E DO HLA-G NA COINFECÇÃO HIV/HCV”.

Pesquisadoras responsáveis: Profª Drª Ana Paula Moraes Fernandes/ Luciana Castelar Tsuda/ Carolina Meneguetti (Aluna de Graduação da EERP-USP).

Instituição Proponente: Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto-USP.

“O CEP do HC e da FMRP-USP concorda com o parecer ético emitido pelo CEP da Instituição Proponente, que cumpre as Resoluções Éticas Brasileiras, em especial a Resolução CNS 196/96. Diante disso, o HCFMRP-USP, como instituição co-participante do referido projeto de pesquisa, está ciente de suas co-responsabilidades e de seu compromisso no resguardo da segurança e bem-estar dos sujeitos desta pesquisa, dispondo de infra-estrutura necessária para a garantia de tal segurança e bem-estar”.

Ciente e de acordo:

Drª Marcia Guimarães Villanova
 Coordenadora do Comitê de Ética
 em Pesquisa - HCFMRP-USP

Prof. Dr. Eduardo Barbosa Coelho
 Coordenador da Unidade de Pesquisa
 Clínica – UPC - HCFMRP-USP

1/1