Andrea Aparecida Siqueira Nakamura

**MANIFESTAÇÕES MUSCULOESQUELÉTICAS
ASSOCIADAS À HEPATITE C CRÔNICA**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Mestre em Ciências.

Programa de Doenças Infecciosas e Parasitárias
Orientador: Prof. Dr. Antonio Alci Barone

São Paulo

2013

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Nakamura, Andrea Aparecida Siqueira

Manifestações musculoesqueléticas associadas à hepatite C crônica / Andrea
Aparecida Siqueira Nakamura. -- São Paulo, 2013.

Dissertação (mestrado)-- Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Doenças Infecciosas e Parasitárias.

Orientador: Antonio Alci Barone.

Descritores: 1.Hepacivirus 2.Hepatite C crônica/complicações 3.Doenças
reumáticas/etiologia 4.Doenças musculoesqueléticas/etiologia 5.Artrite
infecciosa/etiologia 6.Artralgia 7.Dor musculoesquelética/etiologia 8.Artrite
9.Hepatite C crônica/epidemiologia 10.Doenças reumáticas/virologia 11.Estudos
transversais 12.Fatores de risco

USP/FM/DBD-207/13

Embora ninguém possa voltar atrás e fazer um novo começo, qualquer um
pode começar agora e fazer um novo fim.

Chico Xavier

Quem começou, tem metade da obra executada.

Horácio

Esta dissertação é dedicada a Deus, a minha família, aos meus pais, aos pacientes e a todos os que de alguma forma me ajudaram nessa caminhada.

AGRADECIMENTOS

Prof. Dr. Antonio Alci Barone;
Prof^a. Dr^a. Fátima Mitiko Tengam;
Dr. Evaldo Stanislau Affonso de Araujo;
Dr. Mauricio Levy Neto;
Dr. Edson Abdala;
Dr. Celso Carlos Mazza;
Roseli Antonia Santo;
Vania Regina Miguel;
Rubia Ribas da Silva;
Luiza Maria Vieira de Assis;
Givalda Guanás.

Aos funcionários médicos e amigos do Ambulatório de Hepatites Virais do Departamento de Doenças Infecciosas e Parasitárias e do Laboratório de Investigação Médica em Hepatites Virais (LIM – 47).

Aos funcionários, médicos e amigos da clínica SAME da Prefeitura Municipal de Sorocaba.

Aos funcionários, médicos e amigos do Conjunto Hospitalar de Sorocaba.

Aos Pacientes, principal motivação desta pesquisa.

Obrigada.

Esta dissertação ou tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*. Sumário

SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS
LISTA DE TABELAS
RESUMO
ABSTRACT

1. INTRODUÇÃO	1
1.1 A INFECÇÃO PELO VÍRUS DA HEPATITE C.....	1
1.2 MANIFESTAÇÕES MUSCULOESQUELÉTICAS	15
1.3 MANIFESTAÇÕES MUSCULOESQUELÉTICAS E HEPATITE C CRÔNICA	23
1.4JUSTIFICATIVA PARA A PESQUISA.....	49
2. OBJETIVOS	50
3. MATERIAL E MÉTODOS.....	51
4. RESULTADOS	58
5. DISCUSSÃO	93
6. CONCLUSÃO.....	110
ANEXO – C	128
ANEXO – D	132
7. REFERÊNCIAS	135
8. BIBLIOGRAFIA CONSULTADA.....	152

LISTA DE SIGLAS

ACL: Anticorpos anticardiolipina.

ACR: American College of Rheumatology (Colégio Americano de Reumatologia).

AINES: Anti-inflamatórios não esteróides.

ALT: Alanina aminotransferase ou Transaminase glutâmico pirúvica.

ANA: Anticorpos antinucleares.

Anti-CCP: Anti Cyclic Citrullinated Peptide (Antipeptídeo cíclico citrulinado).

Anti-LKM1: Anti Liver-Kidney Microsome Antibodies 1 (Anticorpo antifração microssomal de fígado e rim tipo 1).

Anti-GOR: Anticorpo anti-GOR

Anti-SSA/RO: SSA-Antígeno A da Síndrome de Sjögren. Ro-Índice do paciente com antígeno SS-A. Anti-Ro.

Anti-SSB/LA: SSB-Antígeno B da Síndrome de Sjögren. LA-Índice do com antígeno SS-B. Anti-La.

AR: Artrite Reumatóide.

AP: atividade de protrombina.

bDNA: Branched Chain Deoxyribonucleic Acid (Cadeia ramificada de Ácido desoxirribonucleico).

C3: Componente/Fração C3 do Sistema Complemento.

C4: Componente/Fração C4 do Sistema Complemento.

CD81: Cluster of Differentiation 81 (Molécula CD 81).

CDC: Centers for Disease Control and Prevention.

CPK: Creatine phosphokinase (creatinfososquinase).

COXIB: cyclooxygenase 2 inhibitor (inibidores da COX-2).

CM: Crioglobulinemia mista.

DAA: Direct antiviral agentes (Agentes antivirais diretos).

DNA: Deoxyribonucleic Acid (Ácido desoxirribonucleico).

E2: Proteína do envelope (E2) do vírus da Hepatite C.

EIA: Enzyme Immunoassay (Ensaio Imunoenzimático).

ELISA Enzyme Linked Immunosorbent Assay (Ensaio imunoenzimático).

FMUSP: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

FA: Fosfatase alcalina.

FAN: Fator antinuclear.

FR: Fator reumatóide.

GGT: gamaglutamiltransferase.

HBV: Hepatitis B virus (Vírus da hepatite B) .

HC: Hospital das Clínicas.

HCV: Hepatitis C virus (Vírus da hepatite C).

HIV: Human Immunodeficiency virus (Vírus da imunodeficiência humana).

HLA: Human Leukocyte Antigen (Antígeno leucocitário humano).

HMG: hemograma .

HTLV: human T-lymphotropic virus (virus T linfotrópico humano).

IC: Intervalo de confiança.

IP: Inibidores de protease.

IgA: Imunoglobulina A.

IgM: Imunoglobulina M.

IgG: Imunoglobulina G .

IL-28b: Interleucina 28b.

MEH: Manifestação extra-hepática.

MULTIVIRC: Multidepartment virus C.

OD: Odds ratios.

PCR real time: Polymerase Chain Reaction Real Time Reação em cadeia da polimerase em tempo real.

PCR: Proteína C reativa.

RIBA: Recombinant Immunoblot Assay (Ensaio Imunoblot Recombinante)

RNA: Ribonucleic acid (Ácido Ribonucleico).

RVS: Resposta Viroológica Sustentada.

RT-PCR: Reverse Transcriptase Polymerase Chain reaction (Transcrição reversa reação em cadeia de polimerase).

TMA: Transcription Mediated Amplification (Transcrição mediada por amplificação).

TNF- α : Tumor necrosis factor-alpha (Fator de necrose tumoral alpha).

TSH: Hormônio Estimulante da Tireóide.

T3: Triiodotironina total.

T4: Tiroxina.

T4L: Tiroxina livre.

UNI RIO: Universidade do Rio de Janeiro.

VHS: Velocidade de Hemossedimentação.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Classificação das síndromes extra-hepáticas de acordo com o grau de associação ao vírus C – 2006	14
Tabela 2 – Principais diferenças entre artrite reumatoide e poliartrite simétrica relacionada ao HCV – 2008	35
Tabela 3 – Distribuição de 243 pacientes com infecção crônica pelo HCV segundo dados demográficos selecionados	58
Tabela 4 – Fatores de risco potenciais para aquisição do vírus da hepatite C entre 243 pacientes com infecção crônica pelo HCV	59
Tabela 5 – Sintomas e queixas clínicas nos 243 pacientes com infecção crônica pelo HCV	61
Tabela 6 – Avaliação laboratorial dos 243 pacientes com infecção crônica pelo HCV	64
Tabela 7 – Frequências de autoanticorpos nos 243 pacientes com infecção crônica pelo HCV	65
Tabela 8 – Aspecto histológico hepático nos 243 pacientes com infecção crônica pelo HCV	68
Tabela 9 – Análise univariada de características demográficas nos 243 pacientes com infecção crônica pelo HCV e artrite.....	70
Tabela 10 – Análise univariada de sintomas e sinais clínicos nos 243 pacientes com infecção crônica pelo HCV e artrite	71
Tabela 11 – Análise univariada de dados laboratoriais e autoanticorpos nos 243 pacientes com infecção crônica pelo HCV e artrite	73

Tabela 12 – Análise univariada do fragmento hepático nos 243 pacientes com infecção crônica pelo HCV e artrite.....	76
Tabela 13 – Modelo final de regressão logística para investigar fatores associados à artrite entre os 243 pacientes com infecção crônica pelo HCV e artrite	78
Tabela 14 – Análise univariada das características demográficas, genótipo viral e antecedente de tratamento antiviral nos 243 pacientes com infecção crônica pelo HCV e queixa de artralgia	79
Tabela 15 – Análise univariada de dados laboratoriais e autoanticorpos nos 243 pacientes com infecção crônica pelo HCV e queixa de artralgia	80
Tabela 16 – Análise univariada do fragmento hepático nos 243 pacientes com infecção crônica pelo HCV e queixa de artralgia	83
Tabela 17 – Modelo final de regressão logística para investigar fatores associados à artralgia entre os 243 pacientes com HCV	85
Tabela 18 – Análise univariada das características demográficas, genótipo viral e tratamento antiviral prévio nos 243 pacientes com infecção crônica pelo HCV e queixa de mialgia	86
Tabela 19 – Análise univariada de dados laboratoriais e autoanticorpos nos 243 pacientes com infecção crônica pelo HCV e queixa de mialgia.....	87
Tabela 20 – Análise univariada do fragmento hepático nos 243 pacientes com infecção crônica pelo HCV e queixa de mialgia	90
Tabela 21 Modelo final de regressão logística para investigar fatores associados à mialgia entre os 243 pacientes HCV positivos	92

RESUMO

Nakamura AAS. Manifestações musculoesqueléticas associadas à hepatite C crônica [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2013. 154p.

INTRODUÇÃO: A infecção pelo vírus C é um grande problema de saúde pública e tem se tornado a principal indicação de transplante de fígado. Com uma distribuição universal, é a segunda doença crônica viral mais frequente no mundo. No entanto, a hepatite C crônica é mais que uma doença hepática. Pacientes com infecção crônica pelo HCV podem desenvolver um grande número de manifestações extra-hepáticas independentemente da gravidade da doença hepática. Há muitas doenças reumatológicas associadas à infecção pelo HCV, incluindo artralgia, mialgia e artrite. **MÉTODOS:** Um estudo transversal desenvolvido entre os pacientes atendidos no Ambulatório de Hepatites da Divisão de Clínica de Moléstias Infeciosas e Parasitárias do HC-FMUSP, na cidade de São Paulo, no período de 2004 a 2008, selecionou 243 pacientes que preencheram os critérios de inclusão e assinaram o termo de consentimento após esclarecimentos sobre a pesquisa. Foi realizada uma entrevista com os pacientes, em que foram coletadas informações demográficas, epidemiológicas e clínico-laboratoriais. Foram realizados exames laboratoriais, bioquímicos, hematológicos, imunológicos, PCR, HCV, RNA quantitativo e genotipagem do HCV. A avaliação das características da infecção pelo HCV (epidemiológica, histológica, virológica), associada às manifestações extra-hepáticas clínicas reumatológicas (aquelas com prevalência >10%) e laboratoriais (com prevalência > 5%), foi realizada utilizando-se as análises univariada e multivariada (regressão logística). Odds ratios (OR) ajustados e intervalos de confiança de 95% (IC 95%) foram derivados do coeficiente do modelo logístico multivariado final. Todas as análises foram realizadas com o pacote estatístico SPSS. **RESULTADOS:** Dos 243 pacientes estudados, pudemos determinar a provável forma de infecção em 147 (60,49%). Dos 147 pacientes, 93 (38,27%) sofreram transfusão sanguínea prévia, 10 (4,11%) tinham histórico de uso droga injetável há mais de 1 ano, 15 (6,17%) tinham antecedente de uso do droga inalatória há mais de 1 ano, 11 (4,52%) eram profissionais da saúde com histórico de acidente com material perfuro-cortante, 10 (4,11%) realizaram tatuagem e 8 (3,29%) tinham parceiro portador de hepatite C crônica. Nessa análise, 148 (60,9%) dos pacientes com hepatite C crônica apresentaram queixa de artralgia, 145 (59,7%) apresentaram queixa de mialgia, 144 (59,3%), de cansaço. A artrite esteve presente em 50 (20,57%) dos pacientes avaliados nesse estudo. Dentre estes pacientes, o envolvimento foi predominantemente poliarticular em 36 (72%) deles, acometendo grandes e pequenas articulações, simultaneamente, em 29 (58%). Idade maior que 50 anos, dor nas costas e crepitação em articulações mostraram-se fatores associados à artrite. Observou-se que sexo feminino, tabagismo importante e fibrose hepática avançada (F3 e F4) foram

fatores associados à artralgia. Sexo feminino e tabagismo importante foram fatores associados à mialgia. CONCLUSÃO: Foi encontrada elevada prevalência de manifestações musculoesqueléticas entre os pacientes portadores de hepatite C crônica deste serviço. Os fatores de risco mais frequentes para a presença das manifestações extra-hepáticas foram sexo feminino e idade maior que 50 anos. Os autoanticorpos, embora freqüentes, não mostraram significância estatística com relação às principais manifestações musculoesqueléticas analisadas. Infiltrado inflamatório hepático e nível de transaminases também não apresentaram significância estatística.

Descritores: Hepacivirus; Hepatite C crônica/complicações; Doenças reumáticas/etiologia; Doenças musculoesqueléticas/etiologia; Artrite infecciosa/etiologia; Artralgia; Dor musculoesquelética/etiologia; Artrite; Hepatite C crônica/epidemiologia; Doenças reumáticas/virologia; Estudos transversais; Fatores de risco.

ABSTRACT

Nakamura AAS. Musculoskeletal manifestations associated with chronic hepatitis C [dissertation]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2013. 154p.

INTRODUCTION: C virus infection is a major public health problem and has become the leading indication for liver transplantation. With a worldwide distribution, is the second most common chronic viral worldwide. However, chronic hepatitis C is more than a liver disease. Patients with chronic HCV infection may develop a large number of extra hepatic manifestations regardless of the severity of liver disease. There are many rheumatic diseases associated with HCV infection including arthralgia, myalgia and arthritis.

METHODS: A cross-sectional study carried out among patients treated in outpatient Hepatitis Clinical Division of Infectious and Parasitic Diseases of the HC-USP, in São Paulo, in the period from 2004 to 2008, selected 243 patients who met the inclusion criteria and signed the consent form after clarification of the research. An interview was conducted with patients which were collected demographic, epidemiological and clinical-laboratory. Laboratory tests were carried, biochemical, hematological, immunological, quantitative PCR HCV RNA and HCV genotyping. The evaluation of the characteristics of HCV infection (epidemiological, histological, virological) associated with extrahepatic manifestations rheumatology clinics (those with prevalence > 10%) and laboratory (with prevalence > 5%) were performed using univariate and multivariate analysis (regression logistics). Odds ratios (OR) and adjusted confidence intervals of 95% (95% CI) were derived from the ratio of the final multivariate logistic model. All analyzes were performed with the SPSS statistical package.

RESULTS: Of the 243 patients studied were able to determine the likely form of infection in 147 (60.49%). Of the 147 patients, 93 (38.27%) had previous blood transfusion, 10 (4.11%) had a history of injection drug use for more than 1 years, 15 (6.17%) had prior use of the drug is inhaled over 1 year, 11 (4.52%) were health professionals with a history of accidents with sharp objects, 10 (4.11%) underwent tattooing and 8 (3.29%) had a partner with hepatitis C chronic. In this analysis, 148 (60.9%) of patients with chronic hepatitis C complained of arthralgia, 145 (59.7%) complained of myalgia, 144 (59.3%) of fatigue. Arthritis was present in 50 (20.57%) of the patients evaluated in this study. Among patients with arthritis of this study, involvement was predominantly polyarticular in 36 (72%) of them, affecting large and small joints simultaneously in 29 (58%). Age greater than 50 years, back pain and crepitus in the joints proved to be factors associated with arthritis. We observed that female smoking important and advanced liver fibrosis (F3 and F4) were associated with arthralgia. Female gender and smoking were important factors associated with myalgia.

CONCLUSION: We found a high prevalence of musculoskeletal manifestations among patients with chronic hepatitis C of this service. The most common risk factors for the presence of extra hepatic manifestations were female and older than 50 years. The autoantibodies,

although frequently not statistically significant compared with the major musculoskeletal manifestations analyzed. Inflammatory infiltrate and liver transaminase levels did not show statistical significance.

Descriptors: Hepacivirus; Hepatitis C, chronics/complications; Rheumatic diseases/etiology; Musculoskeletal diseases/etiology; Arthritis, infectious/etiology; Arthralgia; Musculoskeletal pain/etiology; Arthritis; Hepatitis C, chronic/epidemiology; Rheumatic diseases/virology; Cross-sectional studies; Risk factors.

1. INTRODUÇÃO

1.1 A infecção pelo vírus da hepatite C

1.1.1 Epidemiologia

A infecção pelo vírus C é hoje um grande problema de saúde pública em escala mundial e tem se tornado a principal indicação de transplante de fígado (Nissen et al., 2005; Lauer; Walker, 2001).

Em 2007, o vírus da hepatite C (HCV) superou o vírus da imunodeficiência humana (HIV) como causa de morte nos Estados Unidos (Ly et al., 2012).

Com uma distribuição universal, e sendo a segunda doença crônica viral mais frequente no mundo, atualmente cerca de 3% da população mundial (170 milhões de pessoas) encontra-se infectada pelo HCV (Sène et al., 2004; Palazzi et al., 2012; Sanzone; Bégué, 2006; Lavanchy, 2011). Estima-se que a hepatite C crônica afete de 1% a 2 % de americanos e ocidentais, sendo considerada uma das mais importantes causas conhecidas de doença hepática crônica no mundo inteiro (Zuckerman et al, 2001). A incidência é menor nos países desenvolvidos mas, em áreas endêmicas, pode atingir 10% a 30% (Sterling; Bralow, 2006; Bonkovsky; Mehta, 2001). Nos Estados Unidos, aproximadamente 3,2 milhões de pessoas estão cronicamente infectadas

(CDC, 2008). O Egito tem possivelmente a prevalência mais alta do HCV no mundo, pois o anti-HCV está presente em 11% a 14% da população, ou 8 a 10 milhões de habitantes, dos quais 5 a 7 milhões têm viremia ativa. Nos Estados Unidos, a prevalência do anti-HCV é de aproximadamente 1,6% (El Garf et al., 2012; Armstrong et al., 2006).

No Brasil, segundo o último *Estudo de prevalência base populacional* da infecção pelos vírus A, B e C, realizado entre 2005 e 2009, em todas as 26 capitais e no Distrito Federal, no que se refere à hepatite C, o resultado global da prevalência de positividade sorológica indicativa de exposição a essa infecção na faixa etária entre 10 e 69 anos foi de 1,38% (IC¹ 95%; 1,12% -- 1,64%), o que corresponde a uma endemicidade baixa para esse agravo (Ministério da Saúde, 2012).

1.1.2 Agente etiológico

O HCV é um membro da família *Flaviviridae*, gênero *Hepacivirus*. O HCV apresenta uma forma esférica com 50 nm de diâmetro e possui um nucleocapsídeo envelopado e um genoma RNA (ácido ribonucleico) de fita linear (Barone, 2007).

Até o momento, são conhecidos seis grandes genótipos do HCV (1 - 6) com um grande número de subtipos (A, B, C e outros) dentro de cada genótipo (Lange; Sarrazin, 2012; Simmonds et al., 2005). Nos Estados Unidos, os

1 IC: Intervalo de confiança

2 IP: Inibidores de protease.

3 UNI RIO Universidade do Rio de Janeiro.

genótipos mais frequentemente encontrados correspondem ao genótipo 1 (75%), ao genótipo 2 (aproximadamente 10%) e ao genótipo 3, ou cerca de 10% (García – Carrasco; Escárcega, 2006). Mais recentemente, um sétimo genótipo tem sido caracterizado. Sabe-se ainda que dentro de um subtipo, numerosas quasispecies existem e podem emergir (Lange et al., 2012; Bowden; Berzsenyi, 2006). Segundo dados de Cavalheiro et al. (2002), no Brasil houve predominância do genótipo 1 (70%), seguido pelo genótipo 3 (22,3%) e pelo tipo 2 (4,2%).

O vírus da hepatite C foi Identificado em 1989 (García-Carrasco, Escárcega, 2006; Ramos-Casals; Font, 2005; Choo et al., 1989). É o maior agente etiológico da hepatite crônica não A-não B pós transfusional (Zuckerman et al., 2001; Mertens et al., 1997; Kuo et. al., 1989).

No entanto, a hepatite C crônica é mais que uma doença hepática. Em adição ao comportamento hepatotrópico, o HCV é também um vírus linfotrópico. O RNA do HCV é ainda capaz de infectar e replicar dentro de células mononucleares periféricas (Zuckerman et al., 2001).

Alguns estudos têm sugerido a presença de RNA do HCV em células T, células B e monócitos, especialmente em pacientes com infecção crônica. Outros têm sugerido que isso ocorre raramente, mas diferenças nas populações de quasispecies dominantes nesses vários compartimentos são suportes das infecções extra-hepáticas (Ray; Thomas, 2010). Cavalheiro et al. (2007) realizou um estudo que dá suporte à visão de que as células mononucleares periféricas são importantes reservatórios extra-hepáticos para o HCV. Os achados do estudo também contribuem para a compreensão da persistência ou recorrência da infecção pelo HCV ao fim de um tratamento.

O RNA genômico viral do HCV também tem sido detectado em fluido cérebroespinhal e cérebro de pacientes cronicamente infectados com anormalidades neuropatológicas (Fletcher et al., 2012; Morgello, 2005; Weissenborn et al., 2009). Devido à sua capacidade de ativar o sistema imunológico e ainda evitar a eliminação, a infecção crônica pode resultar em acúmulo de complexos imunes e estímulo de anticorpos, podendo também resultar em condições extra-hepáticas (Sterling; Bralow, 2006).

1.1.3 Transmissão

A transmissão pode ocorrer por fluidos biológicos, principalmente sangue, via transfusões, injeções, tatuagens, procedimentos diagnósticos e terapêuticos invasivos (Palazzi et al., 2005a). No mundo inteiro, práticas médicas inseguras podem ser a rota dominante da infecção pelo HCV (Ray; Thomas, 2010). Na França, a transmissão hospitalar é a segunda forma de infecção mais comum do HCV (Girou et al., 2008). Surtos de infecção nosocomial pelo vírus C são descritos principalmente por violações inadvertidas das práticas básicas de controle de infecção causadas por uma variedade de mecanismos (Ross et al., 2009; Prati, 2006; Henderson, 2003). Pode ainda ser considerada como forma de exposição menos frequente a via sexual, o contato familiar e o aleitamento materno (D'Almeida et al., 2000). Um estudo realizado por Cavalheiro et al. (2009), através da análise filogenética da região não estrutural 5B do vírus da hepatite C entre 24 casais infectados pelo HCV, mostrou alto grau de

similaridade do genoma do vírus da hepatite C, dando suporte à hipótese de transmissão entre esses casais. Cavalheiro et al. (2010) afirma que o contato intrafamiliar também é um importante fator na transmissão do HCV.

A transmissão perinatal pode ocorrer, contudo a taxa de transmissão é baixa (Wener et al., 1996). No entanto, 45% a 60% dos casos ainda apresenta uma via de transmissão desconhecida (D'Almeida et al., 2000).

1.1.4 História natural da infecção

Devido ao seu grande poder de mutação, o HCV resulta em baixa memória anticórpica em casos de reinfecção, além da impossibilidade de produção de uma vacina eficaz (D'Almeida et al., 2000). O HCV age infectando primariamente os hepatócitos, causando uma inflamação que resultará mais tarde em dano hepático (Jacobson et al., 2010). Aproximadamente 85% dos infectados pelo HCV falham em clarear o vírus e desenvolvem hepatite crônica com persistência da viremia (Zuckerman et al., 2001).

Os mecanismos responsáveis pela relativa alta taxa de cronicidade na infecção pelo HCV são ainda pouco compreendidos. Contudo, tem-se especulado que a doença é determinada por uma interação complexa entre o vírus e o hospedeiro numa fase precoce da infecção (Lewis--Ximenez et al., 2010). A diversidade genética viral e a sua tendência a desenvolver mutações rapidamente pode permitir ao HCV escapar constantemente do reconhecimento imunológico (Boesecke; Wasmuth, 2012). Vários fatores virais

e do hospedeiro, incluindo o tipo de exposição, carga viral do HCV, genótipo viral, sexo, etnia, idade, ocorrência de sintomas da doença, polimorfismo no gene IL-28B (interleucina 28b) e alelos específicos HLA (human leukocyte antigen), têm sido associados ao clearance viral espontâneo (Lewis—Ximenez et al., 2010).

Viso et al. (2007) evidenciaram em seu estudo um alto número de linfócitos T CD4+ e CD8+ nos espaços portal e periportal que estavam diretamente correlacionados à intensidade da hepatite de interface nos pacientes com hepatite C crônica. Concluíram que essas evidências dão suporte à noção de mecanismo imune mediado na patogênese da hepatite C crônica. Um padrão de resposta imunológica pró-inflamatória com predomínio de linfócitos T – CD4 foi encontrado em biópsias hepáticas de portadores crônicos do vírus C (Viso et al., 2010).

Estudos recentes identificaram que os polimorfismos genéticos na IL-28B podem prever a resposta virológica sustentada (RVS) em pacientes com infecção crônica pelo genótipo 1 do HCV submetidos à terapia com interferon peguillado e ribavirina (Ge et al., 2009).

A progressão da doença hepática pode ser acelerada pela presença de cofatores como o consumo de álcool, diabetes mellitus, aquisição da doença em idade mais avançada, coinfeção com o vírus HIV ou coinfeção com outros vírus hepatotrópicos (Afdhal, 2004).

A cronicidade pode levar a graves complicações como a cirrose em aproximadamente 5% a 25% dos infectados após 10 a 20 anos, e ao carcinoma hepatocelular, que poderá se desenvolver anualmente em 1% a 4%

dos pacientes com cirrose associada ao HCV (Palazzi et. al., 2008a; Thomas, Seeff, 2005).

Antígenos virais são detectados por reação em cadeia de polimerase (PCR) duas semanas após exposição, enquanto que um aumento de transaminases ocorre de quatro a seis semanas após o contato. Anticorpos se desenvolvem e clareiam o vírus em alguns indivíduos; contudo, em infecção crônica pelo HCV, persiste antigenemia viral a despeito de resposta imune celular e humoral (McMurray; Elbourne, 1997).

A infecção pelo HCV pode ser autolimitada e pode se resolver espontaneamente antes de prosseguir para além da fase aguda, ou pode persistir, levando à infecção crônica (Lewis-Ximenez et al., 2010).

O início da hepatite C aguda é frequentemente difícil de diagnosticar porque os sintomas leves ou quase inexistentes predominam (Sterling; Bralow, 2006; Caligaris – Cappio et al., 1997). A identificação de pacientes com hepatite C aguda também é impedida porque muitos pacientes são relutantes em divulgar os hábitos que podem levar à infecção (Santantonio et al., 2008). Pela data da última exposição conhecida ao vírus, pode-se estimar o período de incubação, que varia de 6 a 7 semanas, em média, mas há relatos de que ele pode ser tão curto quanto duas semanas ou tão prolongado quanto 26 semanas (Sterling; Bralow, 2006).

Um estudo realizado entre 1998 e 2001 na Alemanha identificou e tratou 44 pacientes com hepatite C aguda com Interferon Alfa 2 b. Após 24 semanas de seguimento, 43 pacientes (98%) tiveram indetectáveis os níveis de RNA do HCV (Jaeckel et al., 2001).

A infecção crônica pelo HCV é geralmente assintomática. Muitas vezes, é detectada incidentalmente, ou através de uma avaliação de rotina de testes de enzimas hepáticas, ou no momento do teste para doação de sangue (Palazzi et. al., 2008a). Alguns pacientes, no entanto podem experimentar sintomas inespecíficos que comprometem sua qualidade de vida (Cotler et al., 2000).

1.1.5 Diagnóstico

O diagnóstico é baseado principalmente na detecção de anticorpos para polipeptídeos recombinantes do HCV, através de várias “gerações” de Enzyme Immunoassay (EIA). Também chamado teste confirmatório para avaliar um resultado EIA positivo, foi desenvolvido o Recombinant Immunoblot Assay (RIBA). O RNA do HCV é outro teste que pode ser realizado através do plasma e do soro por várias técnicas moleculares, incluindo Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction (RT-PCR), polymerase chain reaction real time (PCR-real time), Branched Chain Deoxyribonucleic Acid (bDNA) e Transcription Mediated Amplification (TMA) (Ray; Thomas, 2010). Um teste quantitativo do RNA do HCV também é recomendado para o diagnóstico porque fornece informações sobre o nível dos vírus sendo útil no manejo. A genotipagem do HCV deve ser feita em todas as pessoas infectadas antes do tratamento para planejar a dose da medicação, duração da terapia e probabilidade de resposta. A biópsia hepática deve ser considerada no paciente com infecção crônica quando se deseja conhecer o estágio de fibrose para prognóstico e considerar

tratamento. Os testes não invasivos também estão disponíveis para definir a presença ou ausência de fibrose avançada em pessoas com infecção crônica, mas não deveriam substituir a biópsia na prática clínica de rotina (Ghany et al., 2009). Outros exames complementares analisados são aminotransferase, bilirrubinas, proteínas séricas, fosfatase alcalina (FA), gamaglutamiltransferase (GGT), atividade de protrombina (AP), alfafetoproteína e hemograma (HMG) (Ministério da Saúde, 2011).

1.1.6 Tratamento

A terapia atualmente recomendada quanto à infecção crônica pelo HCV é a combinação de Interferon Alfa Peguilado e Ribavirina. A escolha desse regime foi baseada no resultado de três ensaios clínicos pivotais randomizados e que demonstraram a superioridade dessa combinação de tratamento sobre o padrão Interferon Alfa e Ribavirina (Ghany et al., 2009).

O desenvolvimento de novos agentes antivirais diretos (DAAs) contra o vírus da hepatite C tem representado um avanço no tratamento da hepatite C crônica. Telaprevir e Boceprevir são os dois primeiros inibidores de protease (IP²) DAAs a serem aprovados para terapia de combinação com Interferon Peguilado e Ribavirina. No genótipo 1, em pacientes mono infectados, a terapia tripla IP aumentou as taxas de resposta viral sustentada (Chueca et al., 2013).

2 IP: Inibidores de protease.

No futuro próximo, estarão disponíveis os novos DAAs, dirigidos contra diferentes alvos dos ciclos do HCV (inibidores da polimerase viral, inibidores complexos de replicação e inibidores de ciclofilina) que estão atualmente em vários estágios de desenvolvimento clínico. (Chueca et al., 2013).

Com relação ao tratamento da artrite associada ao HCV, as decisões devem ser individualizadas. O tratamento etiológico com Interferon Alfa e Ribavirina é recomendado quando há envolvimento hepático ou sistêmico, uma vez que tal tratamento pode induzir ou piorar distúrbios autoimunes. O tratamento leva a uma melhora significativa na artrite relacionada ao HCV, mesmo sem a completa melhora bioquímica ou virológica. Considerando-se os poucos dados disponíveis até o momento, a evolução não agressiva da artrite relacionada ao vírus C não justifica o uso de medicações antivirais como padrão de tratamento (Tengan; Baroni, 2007).

1.1.7 Manifestações extra-hepáticas

Manifestações extra-hepáticas são mais frequentes em infecções pelo HCV que infecções pelos vírus das hepatites A e B (Metha et al., 2001).

Pacientes com infecção crônica pelo HCV podem desenvolver um grande número de manifestações extra-hepáticas (Puchner; Berg, 2009, Zullo et al., 2000). Durante o curso da doença, 40% a 76% dos pacientes infectados desenvolvem no mínimo uma manifestação extra-hepática (MEH) (Puchner; Berg, 2009). Além disso, as manifestações extra-hepáticas podem representar

o primeiro sinal de uma infecção pelo HCV, já que muitos pacientes não apresentam sintomas hepáticos (Galossi et al., 2007). Pascual (1990), citado por Ramos--Casals, (2001) descreveu pela primeira vez a associação entre HCV e manifestação extra-hepática em 1990, relatando dois pacientes com crioglobulinemia mista (CM). Subsequentemente, o envolvimento de todos os órgãos e sistemas foi relatado: rim, pele, tireóide, olhos, articulações e sistema nervoso (Galossi et al., 2007).

A despeito da seriedade da doença hepática, várias manifestações extra-hepáticas têm sido relacionadas à infecção pelo HCV. Essas manifestações podem até mesmo ser dominantes, enquanto a doença hepática é quiescente ou leve (Barbosa et al., 2005).

Diversos trabalhos da literatura têm mostrado que as manifestações extra-hepáticas não guardam relação com o grau de lesão hepática, podendo aparecer na ausência da mesma (Yuste et al., 1995). As queixas de fadiga e dor musculoesquelética não se relacionaram com a extensão do dano hepático quando utilizadas medições, como anormalidades de enzimas hepáticas ou evidências histológicas de lesão hepática (Barkhuizen et al., 1999).

Um estudo dividiu os pacientes analisados em dois grupos. O grupo I era formado por pacientes vistos pela primeira vez no hospital devido a manifestações extra-hepáticas. Nesses pacientes, a doença hepática não tinha sido previamente diagnosticada. O grupo II era formado por pacientes com hepatite crônica conhecida ou infecção pelo HCV. Eles eram vistos pela primeira vez no hospital devido a problemas clínicos relacionados à doença hepática. A maioria das manifestações extra-hepáticas e anormalidades imunológicas eram similares nos dois grupos. Isso pode sugerir que a infecção

pelo HCV provavelmente tem a mesma magnitude em ambos os grupos, mas com diferentes graus de doença hepática (Rivera et al., 1999a).

Um estudo entre egípcios não demonstrou contribuição significativa da elevação de enzimas hepáticas (refletindo atividade de doença hepática) ou anormalidade hepática com base em padrões de eco em relação às manifestações reumatológicas com diferenças não significativas entre os dois grupos de pacientes analisados: grupo I, pacientes HCV com manifestações reumatológicas; grupo II, HCV positivos sem manifestações reumatológicas. Nesse estudo, consideraram-se os níveis de transaminases séricas e padrões de eco do fígado (Mohammed et al., 2010).

As manifestações extra-hepáticas relacionadas ao vírus C vão desde desordens para as quais uma associação significativa com a infecção viral é suportada por dados epidemiológicos e por plausibilidade biológica até observações anedóticas sem uma clara profundidade da causalidade (Zignego; Craxi, 2008).

As MEH podem ser classificadas em quatro categorias dependendo de evidências patogênicas e epidemiológicas:

- A. Associações que guardam forte prevalência epidemiológica e claros mecanismos patogénéticos.
- B. Desordens para as quais dados substanciais demonstram maior prevalência em populações infectadas pelo HCV que em populações-controlado, mas o exato mecanismo patogénico ainda necessita ser determinado.
- C. Síndromes que requerem mais detalhada caracterização ou para as quais é ainda pouco claro se a mais alta prevalência evidenciada nas

populações acometidas pela hepatite C é de fato devida ao HCV ou a outras etiologias de confusão.

D. Observações anedóticas (Puchner; Berg, 2009).

O esquema abaixo ilustra tal classificação (Figura 1):

FONTE: Puchner KP, 2009.

Figura 1: Esquema representativo das categorias de MEH.

Legenda das categorias de MEH:

- A. Associações que se baseiam em fortes evidências epidemiológicas e claro mecanismo patogênico.
- B. Associações que se baseiam em alta prevalência, mas ainda com mecanismos patogênicos pouco claros.
- C. Associações para as quais a mais alta prevalência em populações infectadas pelo HCV poderia ser devido à infecção pelo HCV e/ou fatores de confusão.
- D. Observações anedóticas.

Até 36 síndromes diferentes já foram relatadas como relacionadas ao HCV, mas muitas são apenas relatos de caso. Essas síndromes também foram classificadas como sendo de alto, moderado e leve grau de associação com HCV (Tabela 1) (Sterling; Bralow, 2006).

Tabela 1 – Classificação das síndromes extra-hepáticas de acordo com o grau de associação ao vírus C – 2006

Doenças extra-hepáticas associadas ao vírus da hepatite C		
Associação forte e provada	Moderada Associação	Leve Associação
Crioglobulinemia Mista	Vasculite sistêmica não-crioglobulinêmica	Trombocitopenia
Púrpura, vasculite Cutânea	Linfoma Esplênico	Diabetes Mellitus tipo 2
Neuropatia	Linfoma não-Hodgkin de Células B	
Artralgias não deformantes	Síndrome Sicca	
Glomerulonefrite membranoproliferativa Tipo 1		
Astenia: fadiga, Fraqueza		

FONTE: Sterling; Bralow

A prevalência de complicações extra-hepáticas pode variar entre diferentes populações, possivelmente devido a fatores genéticos e virais (Verbaan et al., 1999).

Sabe-se que RNA HCV tem sido detectado em lesões cutâneas de pessoas com crioglobulinemia relacionada ao HCV e vasculite (Agnello; Abel, 1997); em biópsias renais de pacientes com HCV associado à glomerulonefrite membranoproliferativa (Johnson et al., 1993); e, com sucesso variável, em vários fluidos corpóreos incluindo saliva, sêmen, lágrima, urina e líquido ascítico (Chen et al., 1995; Mendel et al., 1997).

Ao contrário do vírus da hepatite B (HBV), a replicação do HCV não produz DNA que pode integrar sua informação genética no DNA cromossomal. Por causa disso, a detecção de sequências do HCV nesses tecidos e fluidos pode

indicar a presença do vírus infectante; contudo, a transmissão através desses fluidos parece ser rara (Ray; Thomas, 2010).

1.2 MANIFESTAÇÕES MUSCULOESQUELÉTICAS

1.2.1 Artralgia

Artralgia é um sintoma e não uma doença (MDGUIDELINE, 2012). O sintoma pode ser usado como diagnóstico até que a verdadeira causa de dor articular seja determinada, ou indefinidamente, se exames e testes são inconclusivos, mas a dor persiste (MDGUIDELINE, 2012).

Dor nas articulações pode ser induzida por diversos processos, incluindo inflamação, degeneração da cartilagem, deposição de cristal, infecção e trauma (Baer et al., 2012).

Uma avaliação inicial tem por objetivo localizar a fonte dos sintomas articulares e determinar o processo patofisiológico responsável pela sua presença (Baer et al., 2012).

A dor articular pode ser originária de estruturas da própria articulação, adjacentes a ela, ou podem ser referidas de locais mais distantes. Fontes de dor na articulação incluem a cápsula articular, periósteo, ligamentos, osso subcondral, e sinóvia, mas não a cartilagem articular, que carece de terminações nervosas. A determinação da parte anatômica responsável pela

dor articular é muitas vezes uma tarefa difícil, mas é importante, na medida em que conduz a abordagem de diagnóstico e terapia. A avaliação da dor articular, tanto em termos de história como dos achados do exame físico, é melhor alcançada através de uma compreensão dos tipos básicos fisiopatológicos da doença articular. Estes incluem sinovite, entesopatias, por deposição de cristais, infecção e desarranjos estruturais ou mecânicos. Estes tipos de doença normalmente não são mutuamente exclusivos (Baer et al., 2012).

Fatores do hospedeiro incluem:

- fatores genéticos;
- obesidade;
- ocupação.

Artralgia deve ser diferenciada de artrite inflamatória e artrite não inflamatória (Baer et al., 2012).

É caracterizada por sensibilidade articular, mas as anormalidades da articulação não podem ser identificadas. Esses pacientes podem ter uma síndrome de sensação de dor alterada (por exemplo, fibromialgia) ou uma síndrome reumática precoce, cujos sinais clínicos ainda não são aparentes ou são muito sutis para detecção (Baer et al., 2012).

Finalmente, relatos de dor articular e sensibilidade em qualquer tipo de doença articular também sofrem influência do estado emocional e do limiar de dor do indivíduo (Baer et al., 2012).

A dor articular é um sintoma de condições que podem ser localizadas ou envolver o corpo todo (sistêmicas). Em geral, o envolvimento de uma única articulação sugere doença localizada, e dor em múltiplas articulações sugere doença sistêmica (MDGUIDELINE, 2012).

Num estudo brasileiro realizado na UNI RIO³ foram avaliados sete pacientes infectados pelo HCV; 71% destes apresentavam artralgia ou artrite, fasciíte palmar e plantar, mialgias e calcaneodínia bilateral. Dois enfermos, ou seja, 28% apresentaram crioglobulinemia positiva, sendo que um deles queixava-se de mialgia em membros inferiores e o outro era assintomático. O fator reumatoide foi positivo em 3 doentes (42%) sem que apresentassem doença reumatoide. O fator antinuclear (FAN) foi negativo nos sete pacientes (D'Almeida et al., 2000).

Uma associação entre HCV e dor musculoesquelética, incluindo rigidez matinal, dor articular e dor muscular, tem sido descrita. Primeiro, contudo, deve-se mencionar a crioglobulinemia mista, uma condição extra-hepática que é frequentemente associada ao HCV e dor. A crioglobulinemia mista é causada pela presença de proteínas anormais (crioglobulinas) na circulação sanguínea e é caracterizada pela presença de púrpura, fraqueza e artralgias, as quais ocorrem primariamente nos membros inferiores (Silberbogen et al., 2007).

Crioglobulina consiste em um anticorpo complexo, no qual o HCV RNA e antígenos virais se ligam a anticorpos IgG, que por sua vez se ligam a um IgM com propriedades anti IgG (Pyrsopoulos; Reddy, 2001). Esses componentes por sua vez têm sido identificados em biópsias de pele de lesões vasculíticas (Mariette, 1998). A classificação de Brouet considera a crioglobulinemia em três subgrupos de acordo com a composição da imunoglobulina. O tipo II, também chamado de crioglobulinemia mista essencial, é o que está mais associado à infecção pelo vírus C (Lidar et al., 2012). Esses complexos precipitam-se na parede de vasos de tamanho pequeno e médio, produzindo lesões compatíveis

3 UNI RIO Universidade do Rio de Janeiro.

com vasculite leucocitoclástica (Pyrasopoulos; Reddy, 2001). Pode se precipitar reversivelmente em temperaturas menores ou iguais a 37 °C (Mayo, 2002).

Crioglobulinemia não é vista somente com infecção pelo vírus C, e nem todos os pacientes que têm hepatite C apresentam crioglobulinas, mas há uma forte associação entre as duas entidades (Sanzone, Bégué, 2006).

Crioglobulinemia mista pode ser observada em metade dos pacientes com hepatite C e, dependendo da localização geográfica, 40 a 100% das pessoas que têm crioglobulinemia mista podem ter hepatite C (Sanzone, Bégué, 2006). A crioglobulinemia mista sintomática se manifesta com púrpura, artralgia ou artrite e astenia (Mariette, 2003). A maioria dos pacientes que têm crioglobulinemia mista são assintomáticos, e somente 10% podem ter sintomas tais como manifestações cutâneas (vasculites), neuropatia periférica, envolvimento hepático, envolvimento renal, síndrome Sicca e desordens linfoproliferativas de células B. Poliartralgias e mialgias são frequentes na síndrome da crioglobulinemia, mas artrite é relativamente rara (Sanzone, Bégué, 2006). Pequeno número de pacientes podem apresentar febre e linfadenopatia; esta pode representar progressão para linfoma não Hodgkin (Mayo, 2002). Quando o fluido articular puder ser aspirado, será inflamatório e estéril (Mariette, 2003).

Cristalcrioglobulinemia é muito incomum. Nela, características físico-químicas de proteínas anormais levam à cristalização espontânea. Cristalização na membrana sinovial leva à inflamação maciça, que causa destruição articular semelhante à provocada por lesões de artrite reumatoide. Exame microscópico do crioprecipitado sérico mostra cristais, estabelecendo o

diagnóstico (Mariette, 2003). Evidências fortes sugerem o papel patogênico direto do HCV na crioglobulinemia mista essencial (Gumber; Chopra, 1995).

1.2.2 Mialgia

Dor muscular pode envolver mais que um músculo. Também pode envolver ligamentos, tendões e fáscia, tecidos moles que conectam músculos, ossos e órgãos. É mais frequentemente relacionada à tensão, ao uso excessivo, ou à lesão muscular resultado de exercício ou trabalho. Nessas situações, tende a envolver grupos musculares específicos e começa durante ou logo após a atividade. Pode também ser resultado de condições que afetam o organismo por inteiro como em infecções e distúrbios do tecido conjuntivo (PubMed Health, 2013).

Seu sintoma é comum, porém inespecífico (Leblond et al., 2009a). A história é a chave para um diagnóstico; deve ser observado o início, a duração e o caráter da dor, sua relação com atividade ou repouso e uso de medicação. Mialgias que acompanham doenças inflamatórias sistêmicas são muitas vezes mais intensas à noite ou com inatividade prolongada (Leblond et al., 2009b).

Dor muscular pode estar associada a câimbras, espasmos, contrações e rigidez muscular (Amato; Brown, 2012).

A verdadeira mialgia pode ser localizada ou generalizada, pode ser acompanhada por fraqueza, sensibilidade aumentada à palpação e edema (Amato; Brown, 2012).

Quando a dor é proeminente e contínua durante o repouso e atividade, normalmente haverá evidência de doença dos nervos periféricos ou de juntas adjacentes e ligamentos como na artrite reumatoide e polimialgia reumática (Ropper; Samuels, 2009).

1.2.3 Artrite

Pacientes com artrite inflamatória normalmente queixam-se de dor e rigidez na articulação envolvida (Imboden, 2007).

Embora a palavra artrite seja utilizada pelos médicos para definir especificamente a inflamação das articulações; é também utilizada no domínio da saúde pública para se referir de modo mais geral a mais de 100 doenças reumáticas e condições que afetam as articulações, os tecidos que circundam as articulações e outros tecidos conjuntivos (CDC, 2011a). Sintomas comuns incluem dor, rigidez e edema na articulação ou ao seu redor (CDC, 2012a).

O padrão de gravidade e a localização dos sintomas podem variar dependendo da forma específica da doença. Tipicamente, condições reumáticas são caracterizadas por dor e rigidez em uma ou mais articulações ou ao seu redor. Os sintomas podem se desenvolver de forma gradual ou subitamente (CDC, 2011b).

Certas condições reumáticas podem também envolver o sistema imunológico e vários órgãos internos do corpo (CDC, 2011b).

Embora a artrite seja mais comum entre adultos com 65 anos ou mais, pessoas de todas as idades podem ser afetadas. A artrite é mais comum entre mulheres que em homens em cada grupo etário, e afeta membros de todas as raças e grupos étnicos. É ainda mais comum entre adultos que estão obesos do que em indivíduos com peso normal ou abaixo do normal (CDC, 2012a).

A artrite pode ser definida clinicamente, epidemiologicamente ou de outras formas, dependendo do ponto de vista do analista (CDC, 2011b).

Para fins de saúde pública, utilizam-se algumas abordagens padrão para a definição de artrite. Por exemplo, para se estimar a prevalência na população usando pesquisas de autorrelato, ou seja, usando-se a definição de caso de "artrite diagnosticada pelo médico", definida por responder "sim" à pergunta "Você já foi diagnosticado por um médico ou outro profissional de saúde como tendo algum tipo de artrite, artrite reumatoide, gota, lúpus, ou fibromialgia?" Esta questão é utilizada pelo Behavior Risk Factor Surveillance System (2002 e posteriores) e pelo National Health Interview Survey (2002 e posteriores). Devido ao fato de os entrevistados não estarem frequentemente familiarizados com seu tipo específico de artrite, tais autorrelatos de dados são utilizados apenas para a definição mais geral de artrite, onde qualquer erro de classificação é provável que ocorra entre as categorias de artrite já incluídas na definição de caso (CDC, 2011b).

Pesquisas de autorrelato têm sido usadas para estimar a prevalência de artrite entre os americanos. São realizadas perguntas como se as pessoas têm sintomas articulares crônicos ou se têm um diagnóstico prévio de artrite por um médico para definir um caso de artrite com propósito de vigilância em saúde pública. Sintomas articulares crônicos são definidos como positivos ao se

responder “sim” às seguintes duas perguntas: (1) “As próximas perguntas referem-se às suas articulações. Por favor não inclua as costas ou o pescoço. Durante os últimos 30 dias você teve algum sintoma de dor ou rigidez em torno de uma articulação?” (2) “Seus sintomas articulares começaram há mais de 3 meses?” A definição de caso de artrite foi considerada como tendo sintoma articular crônico e/ou diagnóstico de artrite prévio por um médico. A conclusão foi de que a definição de caso baseada em autorrelato de sintoma articular crônico e/ou diagnóstico de artrite prévio por um médico parece ser sensível em identificar artrite, mas a especificidade foi mais baixa que o desejado para indivíduos abaixo de 65 anos. Métodos melhores para verificar artrite por autorrelatos são necessários (SACKS et al., 2005).

Sintomas de doença articular incluem: dor, rigidez, inchaço, limitação de movimento, fraqueza e fadiga (Baer, 2012).

A maioria dessas doenças é clinicamente diagnosticada através da história do paciente, exame físico, radiológico e estudos de laboratório. Apenas algumas destas doenças (por exemplo, a gota) têm um diagnóstico definitivo (CDC, 2011b)

A artrite reumatoide, uma condição autoimune, é uma poliartrite inflamatória crônica (artrite que afeta 5 ou mais articulações) (CDC, 2012b). A prevalência de artrite reumatoide na população geral é estimada em 0,5% a 1.0% (CDC, 2012b).

A incidência de artrite reumatoide é tipicamente duas a três vezes maior entre as mulheres do que em homens. O início da artrite reumatoide em ambos os sexos é maior na faixa dos 60 anos. Alguns fatores de risco têm sido associados à artrite reumatoide, entre eles o tabagismo (CDC, 2012b).

1.3 MANIFESTAÇÕES MUSCULOESQUELÉTICAS E HEPATITE C CRÔNICA

1.3.1 Artrite e HCV

Tem aumentado o reconhecimento do HCV como causa de doenças reumatológicas e outros fenômenos autoimunes (Wen et al., 2011).

Há muitas manifestações reumatológicas associadas à infecção pelo HCV, incluindo artralgia, mialgia, artrite, vasculite, síndrome Sicca (Lormeau et al., 2006).

Entre as MEH, a artropatia é comum, afetando até 20% dos indivíduos infectados pelo HCV. A frequência de artrite relacionada ao HCV pode variar com a população de pacientes estudados (Zuckerman et al., 2001).

Artrites infecciosas podem ser causadas por bactérias, vírus, micobactérias e fungos. A ocorrência de artralgia ou artrite relacionada a uma infecção viral tem sido reconhecida (Pucinelli, 2006).

Entre as diferentes desordens clínicas associadas à infecção pelo vírus C, envolvimento articular é uma complicação frequente (Bombardieri et al., 2004).

Um quadro clínico de artrite reumatoide *like* não erosiva em pacientes com cirrose foi descrita por Pachas e Pinals⁴ (1967) e citado por Olivieri et al. (2003).

Mesmo antes da designação específica de “Hepatite C” para a grande maioria das hepatites não A não B, encontrou-se uma descrição de sinovite

4 Pachas W. N., Pinals R. S. A rheumatic syndrome with Laennec's cirrhosis. *Arthritis Rheum.* 1967 Aug; 10(4): 343-7.

temporária em 1 dentre 27 pacientes numa epidemia de tal hepatite num centro de diálise (Muss et al., 1985). Imediatamente depois da identificação sorológica do HCV apareceram relatos de artrite persistente em pacientes com hepatite C crônica (Sawada et al., 1991; Hirohata et al., 1992). Inicialmente os casos fizeram pensar sobre o desenvolvimento de artrite reumatoide (AR) depois da infecção pelo HCV. A partir daí, o número de relatos e pesquisas clínicas vem aumentando (Rosner et al., 2004).

No início de 1990, quando os testes Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) de primeira geração para o diagnóstico da infecção pelo HCV tornaram-se disponíveis, resultados positivos foram relatados em pacientes que sofriam de AR (Theilmann et al., 1990). Em 1991, foram detectados anticorpos anti-HCV em 6 (31,6%) de 19 pacientes coreanos com artrite reumatoide (Park et al., 1991). No mesmo ano, Borque⁵ et al. (1991), citado por Olivieri et al. (2003), encontraram 12 pacientes (33%) positivos para o anti-HCV dentre 36 pacientes espanhóis com artrite reumatoide. A alta prevalência de anticorpos anti-HCV encontrada com os testes de primeira geração foi considerada consequência da interferência do fator reumatoide (FR) (Theilmann et al., 1990). O artigo de Borque² demonstrou uma correlação significativa de resultados de testes errôneos com agregados IgG em vez do fator reumatoide (Olivieri et al., 2003). Em 1993, com o advento dos testes ELISA de segunda geração e RIBA, as amostras obtidas de 100 pacientes italianos com artrite reumatoide foram analisadas para anticorpos anti-HCV mostrando uma prevalência de 6% dos casos positivos, menor do que o descrito anteriormente. Esse percentual permaneceu elevado se comparado com a população

5 . Borque L., Elena A, Maside C., Rus A, Del Cura J. Rheumatoid arthritis and hepatitis C virus antibodies. Clin. Exp. Rheumatol, 1991 Nov-Dec; 9(6): 617-9.

saudável. Além disso, a prevalência também foi alta: 8 (16%) em 50 indivíduos controle que não sofriam de artrite ou doença hepática foram positivos para fator reumatoide. Esta observação indicou que fator reumatoide pode ser um sinal de infecção pelo HCV em pessoas assintomáticas (Baffoni et al., 1993).

Durante esse tempo, no Japão, relatos de caso de associação entre infecção pelo HCV e poliartrite foram descritos (Hirohata et al., 1992; Ueno et al., 1994). Em alguns casos, a apresentação clínica do envolvimento articular se assemelhava à artrite reumatoide (Hirohata et al., 1992; Ueno et al., 1994). Dois desses pacientes apresentaram uma doença progressivamente agressiva (Hirohata et al., 1992; Sawada et al., 1991). Mais três casos de artrite relacionada ao vírus C nos Estados Unidos foram descritos por Siegel et al. (1993), e outro caso mostrando uma poliartrite simétrica com livedo reticular foi relatado por Shearer et al. (1997).

Um breve estudo na Itália testou 49 pacientes com artrite reumatoide para anticorpos anti-HCV por meio de testes ELISA de segunda geração. Pacientes com resultado positivo foram submetidos a testes RIBA confirmatórios de segunda e terceira geração. Sete pacientes (14,3%) tinham anticorpos anti-HCV nos três testes e nenhum tinha crioglobulina. A prevalência de anticorpos anti-HCV no grupo artrite reumatoide foi estatisticamente significativa em comparação com os controles que sofriam de osteoartrite. Três dos sete homens com artrite reumatoide foram positivos para o HCV (D'Amico et al., 1996).

Rivera et al. (1999b) descreveram uma alta frequência de infecção pelo HCV (7,6%) entre 303 pacientes com AR.

Apesar de alguns relatos sugerirem que o HCV possa induzir artrite reumatoide ou estar envolvido na sua patogênese, os dados são difíceis de ser interpretados (Csepregi et al., 2004).

Uma artrite relacionada ao HCV, como uma entidade nosológica distinta, recebeu seus mais proeminentes suportes iniciais em 1996, na publicação de Lovy et al. (1996) que relatava 19 pacientes com infecção pelo HCV e artrite inexplicada por outros diagnósticos (Rosner et al., 2004). Lovy et al. (1996) avaliaram 19 pacientes encaminhados com poliartrite, poliartralgia ou fator reumatoide positivo, nos quais subsequentemente diagnosticou-se hepatite C. Síndrome do Túnel do Carpo foi encontrada em 8 pacientes, tenossinovite palmar detectou-se em 7 pacientes, fibromialgia em 6 pacientes com artrite não erosiva e não progressiva caracterizando as manifestações articulares. Três pacientes tinham vasculites de pequenos vasos. Concluiu-se que a infecção pelo HCV pode se apresentar com manifestações reumatológicas indistinguíveis da artrite reumatoide (Buskila, 2009; Lovy et al., 1996).

Foi destacada ainda a heterogeneidade da artrite relacionada ao HCV. Identificaram-se alguns padrões; artrite de início agudo com doença hepática ativa, artrite de início subagudo com doença hepática inaparente, artrite de início subagudo com vasculite de pequenos vasos e doença hepática ativa, e monoartrite. O segundo padrão foi o mais frequente. Dos 19 pacientes com manifestações reumatológicas, 17 sofriam de artrite, 15 dos 17 preencheram os critérios ACR (*American College Of Rheumatology*) para artrite reumatoide. Apenas 1 paciente entre 10 testados apresentava crioglobulinas no soro. Níveis relevantes de Fator Reumatoide foram detectados em 13 casos. No

seguimento, apenas 1 paciente desenvolveu deformidade articular e erosão única em um de seus pulsos (Olivieri et al., 2003; Lovy et al., 1996).

Euller-Ziegler⁶ et al. (1995), citados por Zuckerman et al. (2001), encontraram elevada incidência de artrite entre 63 pacientes com infecção pelo HCV: 4 tinham oligoartrite e 13 tinham critério para diagnóstico de artrite reumatoide. Garcia-Monteforte⁷ et al. (1995), citados por Zuckerman et al. (2001), descreveram 2% de incidência de franca artrite e 52% de incidência de artralgia. Perrot⁸ et al. (1995), citados por Zuckerman et al. (2001), relataram que 13 em 132 pacientes consecutivos com poliartrite tiveram posterior sorologia positiva para HCV. Buskila et al., (1998) encontraram 9% de artralgia e 4% de incidência de artrite em pacientes israelenses HCV positivos, enquanto Zuckerman et al. (2000) caracterizaram 28 (11,4%) pacientes infectados com o HCV com artrite recrutados de 245 pacientes com infecção pelo HCV atendidos numa clínica de fígado. Desses 28 pacientes infectados com o vírus C e com artrite, dezenove (68%) tinham poliartrite simétrica; nenhum dos pacientes tinha doença erosiva ou nódulos subcutâneos (Zuckerman et al. 2000). Quatorze pacientes (50%) possuíam 4 ou mais critérios diagnósticos de artrite reumatoide de acordo com o *American College of Rheumatology* (Zuckerman et al. 2000). Destes, 9 foram erroneamente diagnosticados e tratados anteriormente como AR (Buskila, 2009; Zuckerman et al. 2000). Nove pacientes mostraram uma mono-oligoartrite, envolvendo principalmente punho, ombro, tornozelo e joelho. Alterações de testes

6 Euller Z. L., Chami H, Grisot C. et al., Rheumatoid arthritis (RA) and hepatitis C virus (HCV) infection. *Arthritis Rheum*, 1995; Suppl. 38: S200.

7 Garcia-Monteforte A., Romero M., de Diego A., Riveira J., Rheumatic and autoimmune manifestation in chronic hepatitis C virus infection. *Arthritis Rheum*.1995; Suppl. 38: S200.

8 Perrot S., Job-deslandre C., Poechal X. et al. Serological study of HCV infection in 4 groups of cases of polyarthritis. *Arthritis Rheum*, 1995; Suppl. 38: S200.

laboratoriais foram frequentes: FR positivo em 17 pacientes, crioglobulinas tipo II encontradas em 12 pacientes, elevada taxa de velocidade de hemossedimentação (VHS) em 15, baixos níveis de C4 e C3 em 11 e 4 casos, respectivamente (Zuckerman et al., 2000).

Nissen et al. (2005) estudaram retrospectivamente dados clínicos, radiológicos e biológicos de 21 pacientes reumatológicos (Grupo 1) apresentando sintomas consistentes com artrite inflamatória crônica e com infecção pelo vírus C, comparando-os com 41 membros anti-HCV positivos de uma associação suporte ao HCV, mas não procedentes de uma unidade de reumatologia (Grupo 2). Sintomas de mialgia, síndrome de Sicca, fenômeno de Raynaud e parestesias foram semelhantes nos dois grupos. Contudo, dor, edema e sinais inflamatórios articulares foram mais comuns no Grupo 1. Foi concluído que sintomas reumatológicos são comuns em pacientes cronicamente infectados pelo HCV.

Em 1998, 35% de um grupo de 49 pacientes coreanos anti-HCV positivos foram reportados por Lee et al. (1998) como sofrendo “genericamente de artralgia/artrite”. Euler-Ziegler⁹ et al. (1995) citados por Olivieri et al. (2003), também relataram 12 casos de artrite não erosiva em 57 pacientes com hepatite C crônica.

Um estudo italiano desenvolvido por Fadda et al. (2002) procurou comparar aspectos clínico-sorológicos da artrite de dois grupos de pacientes HCV positivos para crioglobulinemia mista e hepatite crônica. Foram analisados retrospectivamente 157 pacientes com crioglobulinemia mista e 155 pacientes com hepatite crônica. Artrite estava presente em 23 (15%) dos pacientes com

⁹ Euler-Ziegler L., Chami H, Tran A. et al. Rheumatic Manifestation of hepatitis c virus infection. Rheumatology in Europe, 1995; 24(Suppl 3): B101.

hepatite crônica e em 12 com crioglobulinemia mista (8%). Poliartrite simétrica foi observada em 87% de 23 pacientes com hepatite crônica, enquanto que a artrite crioglobulinêmica era assimétrica e pauciarticular. Sete entre 23 pacientes com hepatite crônica tinham artrite erosiva. O presente estudo conclui que a infecção pelo HCV pode ser responsável por uma artrite similar à artrite reumatoide em indivíduos possivelmente predispostos geneticamente.

Dados de Palazzi e colaboradores (2005a) sobre 481 pacientes com hepatite C crônica indicaram a prevalência de 4,8% de artrite.

No entanto, um envolvimento articular assintomático também se faz presente, parecendo ser ainda mais comum (Palazzi et al., 2008a). Iagnocco et. al. (2004) encontraram 96,5% de 29 pessoas infectadas pelo HCV sem sintomas articulares, porém com ligeiras alterações inflamatórias nos joelhos, quadris ou ombros na ultrassonografia, um método altamente sensível para exame articular. Com base em observações e estudos que relatam artrite em 4 a 5 % ou menos dos pacientes com HCV (Buskila et al., 1998; Palazzi et. al., 2008b), poderia ser uma hipótese de que essas pequenas porcentagens representariam somente a ponta do iceberg de toda a inflamação articular relacionada ao vírus C (Palazzi et al., 2008b). Essa experiência demonstrou que o envolvimento articular é comum durante a infecção pelo HCV, mas é usualmente leve e assintomático (Palazzi et al., 2005b).

Rivera et al. (1999b) descreveram artrite em pacientes com infecção crônica pelo HCV. Duas populações de pacientes foram estudadas. Pacientes com artrite e elevação do nível sérico de alanina aminotransferase (ALT) na consulta foram checados para infecção pela hepatite C. Um segundo grupo de 303 pacientes consecutivos com artrite reumatoide também foi checado quanto

à presença de anticorpos para o HCV. Um grupo de 315 doadores de sangue pela primeira vez serviu de controle. Foram identificados 28 pacientes com artrite e infecção crônica pelo HCV no primeiro grupo; desses, 7 preenchiam os critérios para artrite reumatoide. Artrite psoriática foi encontrada em 1 paciente, lúpus eritematoso sistêmico foi detectado em 1 paciente, gota em 2 pacientes, condrocalcinose em 2, osteoartrite em 7 e tenossinovite em 1. Nos 7 pacientes restantes com quadro clínico de mono-oligoartrite intermitente ou aguda de grandes e médias articulações, um diagnóstico definitivo não pôde ser estabelecido. Nesses pacientes, crioglobulinemia mista foi presente em 6 de 7 pacientes (86%) e todos os 7 tinham baixos níveis de C3; contudo, crioglobulinemia mista foi encontrada em 6 de 21 (28%) dos outros pacientes. No grupo da artrite reumatoide, 23 (7,6%) pacientes apresentavam anti-HCV positivo e 7 (2,3%) apresentavam sinais de infecção ativa pelo HCV. A prevalência de anti-HCV na população de doadores de sangue foi de 0,95%. Foi concluído que não há um único quadro clínico de artrite em pacientes com infecção crônica pelo HCV.

A artrite relacionada ao vírus C ocorre em 2% a 20% dos casos, enquanto que a artralgia é uma queixa entre 50% dos pacientes (Jadali; Alavian, 2010).

Alguns estudos, no entanto, não encontraram associações entre hepatite C e manifestações extra-hepáticas reumatológicas. Maillefert et al., (2002) encontraram 0,65% de prevalência de infecção passada ou em atividade pelo vírus C em pacientes com artrite reumatoide, a qual não difere da prevalência de hepatite C na população geral da França. Esse resultado não dá suporte à participação do vírus C na patogênese da artrite reumatoide. Nesse estudo, que envolveu 309 pacientes que tinham artrite reumatoide e foi realizado de

acordo com os critérios do Colégio Americano de Reumatologia (ANEXO A), foram encontrados apenas 2 pacientes anti-HCV positivos e apenas um deles apresentava PCR HCV RNA detectado. Subsequentemente, dados do mesmo grupo novamente mostraram que entre 322 pacientes com artrite inflamatória recente, somente 6 tinham anticorpos anti-HCV reagente (Zerrak et al., 2005). Curiosamente, a despeito dessa relativa baixa prevalência, os autores encontraram que não é infrequente o reumatologista solicitar sorologia para hepatite C para os seus pacientes. Esse estudo conduziu uma pesquisa entre reumatologistas, avaliando os exames laboratoriais e de imagem que seriam solicitados no diagnóstico de um quadro de artrite recente com menos de um ano. Verificou-se que as sorologias para hepatites B e C foram solicitadas para 25% a 49% dos pacientes (Saraux et al., 2006).

Para alguns autores, a infecção crônica pelo HCV está presente em 1,8% da população americana e parece afetar uma similar porcentagem de pacientes com artrite reumatoide (Hsu et al., 2003; Peterson et al., 2003).

Hsu et al. (2003) concluíram um estudo onde não foram evidenciadas associações entre HCV e artrite reumatoide numa população americana maior de 60 anos, argumentando contra um potencial papel do HCV na etiologia da artrite reumatoide nesse grupo etário particular.

Realizado por Csepregi de 1998 a 2001, um outro estudo prospectivo avaliou a prevalência e o significado clínico da infecção crônica pelo vírus C em pacientes que tinham critérios para AR de acordo com o American College of Rheumatology (Anexo A).

Entre 100 pacientes seguidos, nenhum apresentou anti-HCV positivo, identificando que a infecção pelo HCV era um achado incomum em pacientes

com artrite reumatoide. Pacientes com AR têm tendência a contrair HCV devido à imunodeficiência natural, consequência de doença ou imunodeficiência causada pelo tratamento imunossupressivo longo. Pode ainda ser consequência de frequentes hospitalizações incluindo medidas terapêuticas e diagnósticas invasivas. Esse grupo de pacientes também é mais propenso a necessitar de transfusões sanguíneas (El Garf et al., 2012; Csepregi et al., 2004).

O estudo de Giordano et al. (2005) indicou uma prevalência de artrite reumatoide entre portadores de hepatite C crônica em torno de 2,2%, similar à prevalência de artrite reumatoide (0,5% a 3%) encontrada na população geral. et. al. (2005b), num estudo multicêntrico, avaliaram dois grupos de pacientes que tinham doenças autoimunes sistêmicas; um grupo com hepatite C e outro sem hepatite C. Os pacientes portadores do vírus C eram mais velhos, predominantemente masculinos. Também apresentavam mais frequentemente vasculite, crioglobulinemia e neoplasia, porém a frequência de sintomas articulares não foi diferente nos dois grupos.

Na Universidade Federal de Goiás foi conduzido um estudo que procurou investigar a prevalência de infecção pelo HCV entre pacientes com doença reumática; entrevistaram-se 367 pacientes que tiveram amostras de sangue coletadas para anticorpos anti-HCV. A prevalência de infecção encontrada foi de 1,9%, demonstrando baixa taxa de infecção pelo HCV nessa população. Essa prevalência foi similar àquela observada entre doadores de sangue na mesma área geográfica. Entre os pacientes com artrite reumatoide, a taxa de infecção pelo HCV foi de 3,4% (Barbosa et al., 2005).

Quando se estuda a associação entre artrite e HCV, três tipos de artrite são encontrados: a primeira é a artrite reumatoide verdadeira, que preenche os critérios do *American College of Rheumatology* (Anexo A) e é encontrada numa prevalência de 5% a 8% em alguns estudos; a segunda é a artrite associada ao HCV, uma poliartrite que afeta pequenas articulações e se assemelha à artrite reumatoide verdadeira, mostrando uma prevalência de 4% a 12% (Silberbogen et al., 2007). Alguns autores descrevem o HCV associado à artrite não erosiva; no entanto, outros reportaram erosões em 20% a 30% dos pacientes com infecção e poliartrite (Rivera et al., 1999b; Silberbogen et al., 2007).

O terceiro tipo de artrite é que engloba um terço dos casos é a artrite induzida pela crioglobulinemia, que é pauciarticular, assimétrica e afeta as médias e grandes articulações dos membros inferiores (Sanzone, Bégué, 2006; Silberbogen et al., 2007). O tornozelo é mais frequentemente envolvido. O curso da doença é intermitente (Palazzi et al., 2005b).

A doença inflamatória articular, nos pacientes com hepatite C, deve ainda ser considerada dentro de três cenários principais (Vassilopoulos; Calabrese, 2003). Primeiro, HCV e uma forma primária de artrite inflamatória, como artrite reumatoide, podem meramente coexistir independentemente da alta prevalência de cada desordem na população geral (Vassilopoulos; Calabrese, 2003). Num segundo cenário, o HCV pode, direta ou indiretamente, influenciar uma condição artrítica inflamatória como a artrite reumatoide, servindo de fator iniciador ou influenciando a sua patogênese, e com isso a sua expressão clínica. Terceiro, existe a possibilidade de que a infecção pelo HCV possa estar associada a uma forma de doença articular nosologicamente distinta (Vassilopoulos; Calabrese, 2003).

A apresentação clínica mais comum da artrite no contexto da infecção pelo HCV é poliartrite crônica inflamatória, frequentemente mimetizando AR. Denominada *reumatoide-like*, envolve de forma simétrica pequenas articulações e determina um quadro de poliartrite inflamatória não deformante (Zuckerman et al., 2001). Pode preencher os critérios ACR, conforme Anexo A (Palazzi et al., 2005b). O envolvimento simultâneo de grandes articulações, contudo, não é incomum. As articulações mais frequentemente acometidas são metacarpofalangeanas, interfalangeana proximal, punhos e tornozelos. O curso da artrite é benigno; tipicamente não deformante, não associado a erosões ósseas e com nódulos subcutâneos ausentes. Em 2/3 dos pacientes afetados, a rigidez matinal pode ser severa, resolvendo-se depois de mais de uma hora. Embora a maioria dos pacientes apresente doença poliarticular, 10% a 30% serão acometidos por artrite mono ou oligoarticular envolvendo grandes articulações sem sacroileíte ou espondiloartropatia. Na maioria dos pacientes, edema de tecidos moles e sinovite de grandes articulações estão presentes, mais comumente envolvendo punhos, ombros, tornozelos e joelho (Tabela 2) (Zuckerman et al., 2001):

Tabela 2 – Principais diferenças entre artrite reumatoide e poliartrite simétrica relacionada ao HCV – 2008

Características	Artrite Reumatoide	Poliartrite simétrica relacionada ao HCV
Principais articulações afetadas	Punhos, interfalanges proximais, articulações metacarpofalangeanas	Punhos, interfalanges proximais, articulações metacarpofalangeanas
Nódulos reumatoides	Possível	Não
Elevação de VHS	75	50
Fator reumatoide positivo %	60-80	50-80
Anticorpo anti- CCP positivo%	55-85	2-4
Artrite deformante e erosiva	Sim	Não (?)
Tratamento Principal	AINES ¹ , COXIB ² s, esteróides, metotrexate e anti TNF α ³	AINES ¹ , COXIB ² s, esteróides, hidroxiclороquina e ciclosporina

FONTE: Palazzi, C.

(1) Anti-inflamatórios não esteróides

(2) Cyclooxygenase 2 Inhibitor

(3) Tumor necrosis factor-alpha

Quando o fluido articular era obtido, a contagem de células indicava inflamação (Lormeau et al., 2006).

Buskila et al., 1998, relataram que 69% de 90 pacientes israelenses infectados pelo vírus C tinham pelo menos um autoanticorpo presente no seu soro. A prevalência desses anticorpos varia significativamente, dependendo da população de pacientes de HCV estudados (geral vs. pacientes com queixas reumáticas).

Uma variedade de autoanticorpos circulantes, frequentemente em baixos títulos, pode ser identificada em pacientes com infecção crônica pelo HCV (Pyrsoopoulos; Reddy, 2001). A presença desses autoanticorpos é vista no

mínimo três vezes mais frequentemente que a incidência de doença clínica autoimune (Pyrasopoulos; Reddy, 2001). A presença dos autoanticorpos não está necessariamente ligada à presença das manifestações clínicas autoimunes (Ramos-Casals et al., 2002). Sua presença ainda não parece estar relacionada a determinado genótipo, sugerindo estar mais relacionada com características do hospedeiro do que com características virais (Ramos-Casals et al., 2002). Contudo, pode ocorrer uma propensão aumentada a desordens autoimunes, o que requer observação cuidadosa (Lidar et al., 2012).

Autoanticorpos, tanto quanto anticorpos anti-nucleares (ANA), FR, anticorpos anti-cardiolipina (ACL), crioglobulinas, anticorpos antimúsculo liso, anticorpos anti-LKM1 (Anti Liver-Kidney Microsome Antibodies 1), anticorpos antitireóide peroxidase, são detectados em 40% a 65% dos pacientes com infecção pelo HCV (Galossi et al., 2007). O linfotropismo característico do vírus C é a base do aumento da produção de autoanticorpos (Galossi et al., 2007). A atividade do fator reumatoide é provável que se dê através de uma expansão clonal de linfócitos B induzida pelo vírus (Shearer et al., 1997). Acredita-se também que a estimulação crônica através de imunocomplexos possa influenciar na formação do fator reumatoide (D'Almeida et al., 2000).

Além disso, elevações de FR têm sido descritas em pacientes infectados com o HCV. Em particular, um FR IgM positivo foi detectado frequentemente (>60%) em pacientes com artropatia relacionada com o HCV (Jadali; Alavian, 2010; Zuckerman et al., 2000).

Dos 50% a 80% dos pacientes com poliartrite pelo vírus C que apresentam FR positivo, metade se encaixa nos critérios ACR para artrite reumatoide com VHS moderadamente elevado; porém, anticorpo anti-CCP (Anti Cyclic

Citrullinated Peptide) é normalmente negativo (Lormeau et al., 2006). Para Hsu et al., 2003, um terço dos pacientes com infecção passada ou ativa pelo HCV apresentavam fator reumatoide positivo, confirmando que positividade para FR e infecção pelo HCV estão associadas. O FR identifica um grupo com uma prevalência mais alta de infecção pelo HCV; por isso, sugere-se que quando o teste FR é positivo num indivíduo, sejam feitas investigações quanto à presença de anti-HCV (Baffoni et al., 1993).

Embora muitos autoanticorpos sejam comuns em pacientes HCV positivos (fator reumatoide, anticorpos antinucleares), os anticorpos anti-CCP são raramente encontrados, um fato que pode ajudar a diferenciar precocemente AR de manifestações articulares associadas ao HCV (Lormeau et al., 2006).

Bombardieri et. al., 2004, demonstraram em seu estudo que num universo de 37,5% de 8 pacientes com positividade para FR em artrite relacionada ao vírus C e 90% de 30 pacientes com positividade de FR com diagnóstico de artrite reumatoide, não foram detectados anticorpos anti-CCP em nenhum paciente com artrite relacionada ao vírus C, ao passo que tais anticorpos foram encontrados em 77% dos pacientes que preenchiam os critérios para artrite reumatoide. Da mesma forma, Girelli¹⁰ et al. (2004), citado por Sanzone e Bégué (2006) relataram FR positivo em 32 (91%) de 35 pacientes com artrite reumatoide e em 12 (86%) de 14 pacientes com artrite relacionada ao vírus C. Enquanto que os anticorpos anti-CCP foram detectados em 71% dos pacientes com artrite reumatoide, em nenhum dos pacientes com artrite relacionada ao vírus C eles foram evidenciados (Sanzone, Bégué, 2006).

10 Girelli F., Foschi F. G., Bedeschi E., Calderoni V., Stefanini G. F., Martinelli M. G. Is the anti-cyclic citrullinated peptide a usefull laboratory test for the diagnosis of rheumatoid arthritis? EUR Ann Allergy Clin. Immunol, 2004 apr. 36(4): 120-30.

Anticorpos anti-SSA/RO e anti-SSB/LA foram detectados em 12.8% e 9,7% de pacientes infectados pelo HCV, respectivamente (Buskila, 2009). Aproximadamente 1% dos adultos infectados pelo HCV nos Estados Unidos são anti-LKM1 positivos (Pyrsoopoulos; Reddy, 2001). Por sua vez, 50% a 86% dos pacientes anti-LKM1 positivos têm o anti-HCV (Pyrsoopoulos; Reddy, 2001).

Anti-GOR são anticorpos associados especificamente com a replicação do HCV (Manns; Michel 1998). Podem ser identificados em 81% desses pacientes (Pyrsoopoulos; Reddy, 2001). Anti-GOR pode ser detectado precocemente durante a infecção aguda pelo HCV, mesmo antes do desenvolvimento do anti-HCV. Tem sido observado que pacientes com altos títulos desse marcador podem ter uma hepatite crônica mais severa (Pyrsoopoulos; Reddy, 2001).

Também importante na distinção entre artrite reumatoide e poliartrite relacionada ao vírus C estão os anticorpos anti-queratina (Palazzi et al., 2005). Em 2000, Kessel et al. demonstrou que o teste era positivo em 60,6% dos pacientes com artrite reumatoide e somente em 8% dos pacientes com artrite relacionada ao vírus C. Na experiência de Toubi et al., 2003, a presença de fator reumatoide IgA em pacientes HCV positivos sugere diagnóstico de artrite relacionada ao HCV quando a busca pelo fator reumatoide IgM está negativo.

A presença desses autoanticorpos parece ser a expressão de ativação imune generalizada, provavelmente por citocinas (Buskila, 2000).

A causa exata da(s) doença(s) autoimune(s) não é conhecida. Parece pouco provável que uma única explicação seja suficiente para definir os diferentes fenômenos que são observados de autoimunidade. É difícil uma explicação clara sobre os agentes que podem participar, provocando ou pavimentando o caminho para o desenvolvimento de autoimunidade, mas há

um número de evidências que implicam as viroses como provável etiologia ou agentes de gatilho na patogênese de doenças autoimunes. Entre as diferentes viroses, a infecção pelo vírus C pode apresentar-se com várias desordens autoimunes. Ocasionalmente, essas doenças são mais importantes que a própria doença hepática e estão presentes mesmo em pacientes com níveis de ALT persistentemente normais. Em outras palavras, as doenças autoimunes podem significar o primeiro sinal de infecção pelo HCV, de forma que muitos pacientes não exibem sintomas hepáticos (Jadali; Alavian, 2010).

Fatores patogénéticos prováveis incluem a presença de crioglobulinemia mista, linfotropismo viral, fenômenos autoimunes não associados a CM e semelhança (mimetismo) molecular (Puchner; Berg, 2009). O Cluster of Differentiation 81 (CD81) que é um dos receptores celulares para o HCV, tem sido identificado na superfície de muitos tipos de células, incluindo células B. Esses achados podem explicar por que células B são seletivamente envolvidas na infecção pelo HCV, e o número de manifestações extra-hepáticas da infecção pelo HCV pode estar relacionado à ativação dessas células B através da produção de autoanticorpos e crioglobulina mista (Lormeau et al., 2006). Epítomos do vírus da hepatite C, como proteína E2¹¹ e RNA viral, foram detectados em linfócitos B, monócitos e leucócitos polimorfonucleares em vários tecidos (Pyrasopoulos; Reddy, 2001).

Há ainda hipóteses de que os tecidos extra-hepáticos infectados podem agir como um reservatório para HCV e desempenhar um papel de persistência do HCV e reativação da infecção. O HCV como agente etiológico replica e

11 Proteína do envelope (E2) do vírus da Hepatite C.

expressa proteínas virais em tecidos extra-hepáticos, o que contribui para as manifestações associadas à infecção crônica pelo HCV (Galossi et al., 2007).

Uma característica importante do HCV é que o vírus evita eliminação imune (Galossi et al., 2007). A consequência disso é a infecção crônica, um acúmulo de imunocomplexos circulantes e fenômenos autoimunes (Galossi et al., 2007). A existência de pequenas variações dentro dos genótipos e as quasispecies conferem ao vírus uma grande capacidade de evitar constantemente o sistema imune (Ramos-Casals et al., 2002).

Alguns autores indicaram que o HCV pode ser um gatilho na progressão da artrite reumatoide, particularmente em indivíduos suscetíveis geneticamente (Jadali; Alavian, 2010; Hirohata; Inoue, 1992).

Os mecanismos de base, portanto da artrite relacionada ao HCV, são crioglobulinemia mista, particularmente do tipo II, relacionada ao HCV. Por outro lado, o HCV também participa diretamente na formação de imunocomplexos e, em um estudo, 57% dos pacientes eram crioglobulina-negativos (Zuckerman et al., 2000). Além do mais, o *clearance* do HCV pela terapia com *interferon* α em alguns desses pacientes levou à completa remissão dos sintomas de artrite relacionada ao HCV, indicando que o HCV pode exercer um papel patogênico direto ou indireto induzindo artrite não mediada por crioglobulinemia (Zuckerman et al., 2001). A Crioglobulinemia, portanto, sozinha, não explica a artrite, e há dificuldade em diferenciar a artrite relacionada ao HCV da AR (Rosner et al., 2004).

Outros possíveis mecanismos incluem invasão direta das células sinoviais pelo vírus, provocando uma resposta inflamatória local, doença induzida por citocina ou autoimunidade e doença de imunocomplexo (outra que não

crioglobulinemia) associada com infecção crônica persistente pelo HCV (Zuckerman et al., 2001). Alguns autores supõem que as citocinas circulantes podem ser responsáveis pela fibromialgia, entre outras manifestações, na ausência de crioglobulinas, imunocomplexos ou consumo de complemento (Barkhuizen; Bennett, 1997).

Mais que um desses mecanismos podem operar num mesmo paciente (Zuckerman et al., 2001). Ueno et al. (1994) detectaram o RNA do HCV no fluido sinovial por PCR em um paciente que sofria de poliartrite não erosiva pós- transfusional. Cimmino et al. (1997) obtiveram os mesmos resultados em 1 entre 4 pacientes com artrite reumatoide com infecção pelo HCV concomitante. Suscetibilidade genética também pode exercer um papel determinante na ocorrência de desordens imunológicas, incluindo artrite em certos indivíduos infectados com HCV (Zuckerman et al., 2001).

O médico deve incluir, na anamnese de todo paciente que consulta com artralgia e artrite, entre outros sintomas sugestivos de uma manifestação extra hepática do HCV, a pesquisa de antecedentes de risco para contrair a infecção pelo HCV, ainda mais na presença de alteração das dosagens das enzimas hepáticas (Cáceres et al., 1997). Deve-se solicitar o anti-HCV para detectar precocemente a infecção, possibilitando o acesso ao tratamento, evitando dessa forma o desenvolvimento de fibrose hepática e o uso de drogas potencialmente hepatotóxicas (Cáceres et al., 1997). Muitos pacientes com artrite relacionada ao vírus C e FR positivo podem ser erroneamente diagnosticados como tendo artrite reumatoide e com isso podem ser tratados com corticosteróides e drogas citotóxicas que podem piorar a viremia do HCV (Wen et al., 2011; Zuckerman et al., 2000).

Pacientes que têm artrite crônica atípica inflamatória de causa desconhecida devem ser avaliados para a infecção pelo HCV (Kemmer; Sherman, 2010). A artropatia relacionada ao HCV deveria ser considerada no diagnóstico diferencial de qualquer artrite crônica inflamatória ou artrite atípica (Zuckerman et al., 2001; Siegel et al., 1993). Artrites soronegativas de etiologia indeterminada, mesmo na ausência de evidência clínica, bioquímica ou histológica de doença hepática merecem investigação (Akhtar; Funnyé, 2005).

O diagnóstico de artrite associada ao HCV consiste em excluir outras causas de artrite (Zuckerman et al., 2001).

Uma associação entre a presença do HCV e a verdadeira artrite reumatoide também não deve ser excluída (Palazzi et al., 2005a).

O conhecimento de que a infecção pelo HCV pode ser a causa de base de uma artrite inflamatória pode encurtar o atraso no diagnóstico e ajudar a iniciar tratamento apropriado (Zuckerman et al., 2001).

A prevalência de hepatite C entre pacientes que têm artrite é comparativamente baixa, enquanto que a prevalência de artrite entre pacientes que têm hepatite C é comparativamente alta. Os dados de artrite entre pacientes que têm hepatite C são mais abundantes, mas variam amplamente de 2% a 27%. Essa ampla variação se deve a importantes diferenças dos desenhos dos estudos e faz a real prevalência da artrite pelo HCV difícil de ser estabelecida (Sanzone, Bégué, 2006). Rosner et al. (2004) notaram que muitas publicações não especificavam os tipos de artrite, se o envolvimento articular era agudo ou crônico e se a artrite era associada com crioglobulinemia ou não; poucas eram prospectivas e todas se baseavam apenas em exames reumatológicos, com uso pouco frequente de questionários e exames de

imagem (ultrassonografia, cintilografia, etc.), ou mesmo sem uma clara definição de artrite inflamatória. Além disso, um viés de seleção que pode ocorrer é que muitos estudos incluem pacientes de clínicas reumatológicas, que podem não representar a população geral de infectados pelo vírus C (Sanzone, Bégué, 2006). Um suporte dessa última afirmação encontra-se no estudo de Giordano et al. (2005), onde a prevalência de artrite num grupo de pacientes que tinham hepatite C, selecionados de uma unidade de doenças infecciosas, foi muito mais baixa, apenas 2,2 %. A maioria desses estudos observacionais não é padronizada e têm falhas no seu desenho, limitações que fazem generalizações e comparações difíceis (Sanzone, Bégué, 2006).

Certamente, estudos baseados em população são necessários para ter acesso à real prevalência de artrite em pacientes não selecionados com infecção crônica pelo HCV (Rosner et al., 2004).

Notando-se a alta prevalência de artralgia em infecção pelo HCV e considerando-se o velho ditado segundo o qual “artralgia é artrite com um exame físico inadequado”, uma sugestão de ampliar o método de investigação dos pacientes através de cintilografia, ressonância e ultrassonografia poderia aumentar o número de pacientes com artrite (Rosner et al., 2004).

Uma conclusão disso é que uma associação entre infecção pelo HCV e artrite não erosiva e não deformante parece ser indubitável (Olivieri et al., 2003). Os raros casos descritos como erosivo poderiam representar AR verdadeira coexistindo por acaso com infecção pelo vírus C (Olivieri et al., 2003). O aumento no conhecimento da associação da infecção pelo vírus C a um amplo espectro de síndromes não hepatobiliares tem conduzido ao conceito de que a infecção pelo vírus C deveria ser considerada como uma

doença generalizada, não somente como uma desordem hepática (Killenberg, 2000). Esse conceito tem sido encorajado pelas pesquisas que demonstram que a proteína de superfície do HCV, E2, se liga ao CD81, e que amostras da fita negativa do HCV podem ser encontradas numa variedade de tecidos humanos. Juntos, esses achados suportam a premissa de que a infecção pelo vírus C não é limitada ao fígado, mas pode ocorrer em outros órgãos (Killenberg, 2000).

1.3.2 Artralgia e HCV

De um modo geral, artralgia e/ou artrite têm sido encontradas em até 74% dos pacientes (Galossi et al., 2007).

Uma alta prevalência de sintomas reumatológicos foi documentada em pacientes coreanos portadores do HCV: 35% de artralgia ou artrite, 37% de manifestações cutâneas, 8% de fenômenos de Raynaud, 44% de parestesias, 22% com olhos secos, 10% com boca seca, 33% com úlceras orais (Lee et al., 1998; Buskila, 2000).

Num estudo israelense foram descritas manifestações musculoesqueléticas em 31% (28 de 90) indivíduos infectados pelo HCV, e incluiu: artralgia, 9%; artrite, 4%; mialgia, 24%; fibromialgia, 16%; crioglobulinemia, 11%; síndrome de Sicca, 8%; vasculite cutânea, 2%; polimiosite, 1% (Buskila et al., 1998; Buskila, 2000; Buskila, 2009). Moder e Lindor¹² (1995), citados por Buskila (2000), encontraram taxas de 69% de

12 Moder K. G, Lindor K.: Musculoskeletal symptoms associated with hepatitis C [abstract]. *Arthritis Rheum*, 1995, 38(Suppl): S200.

queixas musculoesqueléticas em 42 pacientes HCV positivos, sendo a maioria de mialgia e artralgia. Garcia-Monteforte¹³ et al. (1995), citado por Buskila (2000), encontrou mais de 50% de 56 pacientes portadores do HCV que tiveram manifestações reumáticas, principalmente artralgia (52%), xerostomia (28,5%), xeroftalmia (14%), mialgia (16%) e fibromialgia (10%).

Poynard et al., 2002, estudaram 1614 pacientes e evidenciaram que fadiga estava presente em 53% desses indivíduos, sendo de grau severo em 17%. A fadiga é um sintoma auxiliar associado à fibromialgia (Buskila, 2009). Os principais fatores de risco são: sexo feminino, idade acima de 50 anos, cirrose, depressão, artralgia, mialgia ou púrpura (Sène et al., 2007). Cinco outras manifestações extra-hepáticas tiveram prevalência acima de 10%, em ordem decrescente: artralgia, parestesia, mialgia, prurido e síndrome de Sicca (Poynard et al., 2002). Fibromialgia (definida como associação de fadiga com artralgia ou mialgia) foi encontrada em 19% dos pacientes (Poynard et al., 2002). Nesse grande estudo prospectivo de 1614 do grupo MULTIVIRC¹⁴, a prevalência total de manifestações extra-hepáticas relatadas foi de 74% (Cacoub et al., 1999; Kemmer; Sherman, 2010).

A fibromialgia ocorre em associação com o HCV numa frequência, estimada em alguns estudos, de 10% a 18.9% (Silberbogen, 2007).

Rivera et al. (1997) encontraram 15,2% de pacientes anti-HCV positivos entre pacientes com diagnóstico de fibromialgia, e entre os pacientes com diagnóstico prévio de hepatite C crônica, encontrou-se uma prevalência de 10% de pacientes que preenchem os critérios para diagnóstico de fibromialgia.

¹³ Id, Ibid. p.27.

¹⁴ MULTIVIRC: Multidepartment virus C.

A síndrome da fibromialgia, uma condição caracterizada por dor generalizada e difuso aumento da sensibilidade, é considerada uma doença multifatorial, e certas infecções, incluindo a hepatite C, têm sido associadas ao seu desenvolvimento (Buskila, 2009).

A prevalência de fibromialgia foi avaliada em 90 pacientes com hepatite C, 128 controles anti-HCV negativos saudáveis e 32 pacientes com cirrose não relacionada ao HCV. O diagnóstico de fibromialgia foi estabelecido em 16% (14 de 90) dos pacientes infectados pelo HCV, em 3% nos cirróticos não HCV e em nenhum dos controles sadios (Buskila, 2009). Outro estudo turco demonstrou fibromialgia em 18,9% de 95 pacientes HCV positivos e 5,3% nos controles saudáveis (Kozanoglu et al., 2003). Por outro lado, os estudos de Palazzi et al. (2008b), assim como os estudos de Narvaez et al. (2005) não encontraram associação estatisticamente significativa do papel patogênico do HCV na fibromialgia. Tem sido sugerido que o termo fibromialgia pode ser inadequado para designar a dor difusa associada a uma condição bem definida como a infecção pelo HCV (Lormeau et al., 2006).

Um estudo transversal conduzido por Mohammed et al. (2010) e colaboradores encontrou 16,39% de queixas reumatológicas entre 306 pacientes egípcios infectados pelo vírus da hepatite C, as quais não podem ser atribuídas a outras doenças autoimunes coexistentes. A manifestação reumatológica mais frequente no grupo em estudo foi a síndrome da fadiga crônica com cansaço fácil aos mínimos esforços em 9,5%, síndrome Sicca em 8,8%, artralgia em 6,5%, fibromialgia em 1,9%, mialgia em 1,3%, artrite de punhos, articulações metacarpofalangeanas e joelhos com rigidez matinal de menos de 30 minutos em 0,7%, vasculite de pequenos vasos com erupção

purpúrica e neurite periférica associada com crioglobulinemia mista positiva em 0,98%.

A hepatite C também foi associada a uma variedade de autoanticorpos sem produção de qualquer doença autoimune específica. Quando doença hepática foi dividida de acordo com a presença ou ausência do HCV no estudo, foi altamente significativa a associação entre dor músculo esquelética, fadiga e presença de hepatite C, sendo que, dor nas costas, dor no pescoço, dor axial e difusa não encontraram associação com hepatite C (Barkhuizen et al., 1999).

Cacoub et al. (2000) desenvolveram um estudo prospectivo envolvendo de início 321 pacientes consecutivos infectados cronicamente com o HCV, no qual foram compiladas as manifestações extra-hepáticas apresentadas. Artralgia foi evidenciada em 19% dos pacientes, artrite em 2%, mialgia em 2%. Crioglobulinemia mista estava presente em 56% dos pacientes, fator reumatoide positivo foi encontrado em 38%. No mínimo, um anticorpo estava presente em 70% dos pacientes estudados. O estudo encontrou ainda anticorpos (ANA) com resultado positivo em 41% dos pacientes, anticorpos (ACL) em 27%, anticorpos antiglândula tireóide (antitireoglobulina e antiperoxidase) em 13% e 3% dos casos, respectivamente; anticorpos antimúsculo liso e anticorpo antifração microssomal de fígado e rim tipo 1 (Anti Liver-Kidney Microsome Antibodies 1 - Anti LKM1) foram encontrados em 9% e 4%, respectivamente. Alguns destes anticorpos, como anti-proteína C reativa, correlacionam-se à gravidade da doença hepática (Jadali; Alavian, 2010).

No estudo, onde foram incluídos 1614 pacientes conforme Cacoub et al. (1999), encontraram-se 1202 pacientes com no mínimo uma das manifestações extra-hepáticas, entre elas artralgia em 23% dos pacientes,

parestesia em 17%, mialgia em 15%, prurido em 15% e Síndrome Sicca em 11%. Nesse estudo, a presença de crioglobulinas foi evidenciada em 40%, ANA em 10%, anticorpos antimúsculo liso em 7%. Dos pacientes com queixa de artralgia, 28,3% eram crioglobulina positivos, enquanto que 23% eram crioglobulina negativos, evidenciando que nem sempre a queixa de artralgia estava relacionada à presença de crioglobulina.

1.3.3 Mialgia e HCV

Há uma variedade de sintomas que ocorrem independentemente da crioglobulinemia (Barkhuizen et al., 1999). Barkhuizen et al. (1996; 1999) descreveram no passado uma parcela de pacientes com infecção pelo HCV relatando mialgia, sinovite flutuante, vasculite cutânea e fenômeno de Raynaud.

Mialgias também podem ocorrer (Lormeau et al., 2006; Morra, 2005). Se o RNA viral está presente dentro das fibras musculares ou ao redor delas permanece incerto (Lormeau et al., 2006). Um grupo trabalhando no Japão recentemente identificou HCV RNA nas fibras musculares de dois pacientes sintomáticos e interpretou este resultado como sugestivo de uma ligação patogênica direta do vírus com as dores musculares (Lormeau et al., 2006; Ito et al, 2005). Envolvimento muscular é comum, muitas vezes na forma de fadiga ou, em 10% dos casos, em uma forma clássica de fibromialgia (Galossi et al., 2007).

A neuropatia periférica é outra manifestação que tem sido associada ao HCV, geralmente com crioglobulinemia mista e vasculite. Tem sido encontrada em até 9% dos pacientes cronicamente infectados com o HCV (Silberbogen, 2007). Algumas pesquisas sugerem que a presença de crioglobulinemia mista pode influenciar o tipo e a severidade da neuropatia. A presença de neuropatia periférica em pacientes com HCV sem o diagnóstico de crioglobulinemia mista também tem sido vista e sugere que o HCV por si só pode ter um papel na patogênese do dano ao nervo (Silberbogen, 2007).

1.4 JUSTIFICATIVA PARA A PESQUISA

O objetivo do estudo é descrever manifestações musculoesqueléticas (artrite, artralgia, mialgia) relacionadas ao vírus C na população de pacientes em seguimento clínico no Ambulatório de Hepatites da Divisão de Moléstias Infecciosas e Parasitárias do Hospital das Clínicas (HC) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), analisando-se o perfil dos pacientes mais acometidos por tais manifestações, e alertar a comunidade médica quanto à necessidade de exames sorológicos para o vírus C em pacientes com tais manifestações clínicas.

2. OBJETIVOS

2.1 Gerais

Avaliar dados demográficos, epidemiológicos, sinais e sintomas clínicos, dados laboratoriais, presença de auto-anticorpos, aspecto histológico hepático entre os pacientes com infecção crônica pelo HCV.

2.2 Específicos

Avaliar a frequência de manifestações musculoesqueléticas (artralgia, mialgia e artrite) em pacientes com infecção crônica pelo vírus da hepatite C.

3. MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal do qual participaram os pacientes atendidos no Ambulatório de Hepatites da Divisão de Clínica de Moléstias Infecciosas e Parasitárias do HC-FMUSP, na cidade de São Paulo, no período de 2004 a 2008. O estudo contou com entrevistas realizadas por equipe médica, consultas médicas e realização de exames laboratoriais. Foram pesquisados fatores demográficos, epidemiológicos, clínico-laboratoriais, imunológicos, virológicos e histológicos associados à presença de artrite, artralgia, mialgia e fadiga em pacientes infectados pelo vírus da hepatite C.

3.1 Seleção de pacientes

Foram selecionados pacientes já em seguimento clínico no Ambulatório de Hepatites da Divisão de Clínica de Moléstias Infecciosas e Parasitárias do Hospital das Clínicas da FMUSP, atendidos no período de 2004 a 2008, que foram convidados a participar da pesquisa mediante esclarecimento sobre o estudo a ser conduzido pelos pesquisadores.

Dos 730 pacientes atendidos no período, 310 pacientes apresentavam HCV RNA; destes, 19 não possuíam telefone para contato, 7 estavam em vigência de tratamento com ribavirina e interferon peguilado, 14 eram HIV positivos, 14 eram Human T-lymphotropic virus HTLV positivos, 20 não possuíam biópsia hepática e 16 evoluíram para óbito.

A seleção de pacientes ocorreu conforme esquematizado na figura 2.

FLUXOGRAMA DE SELEÇÃO DA AMOSTRA

730 PACIENTES
Atendidos no serviço no período de 2004-2008

RNA-HCV (+) = 310

5 HIV (+)
9 óbitos e HIV (+)
7 óbitos e HTLV (+)
7 sem biópsia e HTLV (+)
13 sem biópsia
7 em tratamento antiviral
19 sem contato telefônico disponível
Total de excluídos = 67

243 Preencheram critérios de inclusão

243 ANALISADOS

Figura 2 Fluxograma de seleção da amostra

3.2 Critérios de inclusão

- A. Idade: > ou = 18 anos.
- B. Infecção pelo vírus da hepatite C (presença de anticorpo anti-HCV), pesquisado pelo método imunoenzimático (ELISA), e presença de RNA-HCV, medido pelo nested PCR (reação em cadeia de polimerase tipo nested).

C. Estudo anatomopatológico de fragmento hepático realizado nos últimos 3 anos através do score METAVIR¹⁵.

3.3 Critérios de exclusão

1. Condições que pudessem causar hepatopatias importantes, exceto o uso de álcool (por exemplo, infecção pelo vírus da hepatite B, infecção pelo HTLV).
2. Infecção pelo HIV.

3.4 Coleta de dados

Os pacientes convidados a participar do estudo foram esclarecidos sobre o projeto de pesquisa e sua participação, tendo sido ainda informados e esclarecidos quanto aos objetivos e metodologias a serem utilizados; somente participaram após consentimento escrito. Foram coletadas informações demográficas, epidemiológicas e clínico-laboratoriais.

¹⁵ METAVIR: Metavir é um sistema de pontuação para avaliar hepatite C crônica. Essa pontuação é composta por uma letra e um número. A= atividade histológica (A=0: sem atividade histológica, A=1: atividade leve, A=2: atividade moderada, A=3: atividade intensa). F= fibrose (F=0: sem fibrose, F=1: fibrose portal sem septos, F=2: fibrose portal com raros septos, F=3: numerosos septos sem cirrose e F=4: cirrose). (Bedossa, 1996.)

3.4. Entrevista

Os pacientes foram entrevistados em local reservado e com uso de impressos padronizados (Anexo B), nos quais constaram:

Identificação do paciente (idade, sexo).

- A. Endereço.
- B. Escolaridade.
- C. Fatores de risco para aquisição do vírus C.
- D. Consumo de álcool.
- E. Tabagismo.
- F. Tratamentos realizados.
- G. Sintomatologia.

3.5. Consulta médica

Foi registrada a presença de sintomas reumatológicos, entre eles artralgia, mialgia e artrite. Artrite foi definida através de perguntas sobre se as pessoas tinham sintomas articulares crônicos. Sintomas articulares crônicos foram definidos como positivos ao se responder “sim” às seguintes duas perguntas: 1) “As próximas perguntas referem-se às suas articulações. Por favor não inclua as costas ou o pescoço. Durante os últimos 30 dias você teve algum sintoma de dor ou rigidez em torno de uma articulação?”; 2) “Seus sintomas articulares começaram há mais de 3 meses?”

3.6. Dados laboratoriais

Os exames laboratoriais bioquímicos, hematológicos, hormonais e imunológicos foram realizados no Laboratório Central do Hospital das Clínicas da FMUSP, através de metodologia automatizada.

Os exames de PCR para o HCV e genotipagem HCV foram realizados no Laboratório de Hepatites Virais (LIM – 47) do Departamento de Moléstias Infecciosas e Parasitárias do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Foram realizados os seguintes exames/testes através de punção venosa:

- A. Bioquímicos: eletroforese de proteínas; creatinina; ureia; glicemia; transferrina; amilase; bilirrubina total e frações; fosfatase alcalina; gama glutamiltransferase (GGT); aspartato aminotransferase (TGO/AST); alanina aminotransferase (TGP/ALT); alfafetoproteína; creatinofosfoquinase (CPK); colesterol total e frações.
- B. Hematológicos: hemograma completo; coagulograma.
- C. Exames hormonais: dosagens hormômiostireoideanos (TSH¹⁶, T3¹⁷, T4¹⁸, T4L¹⁹).
- D. Imunológicos: dosagem de complemento C3; dosagem de complemento C4; proteína C reativa (PCR); sorologias para Hepatite A, B, HIV1/2, HTLV1/2; autoanticorpos: FAN; anticorpo anti-DNA; anticorpo anti-ENA; anti-SSA/Ro; anti-SSB/La; anti-Sm; anti-RNP; anticorpo anticardiolipina

¹⁶ TSH: Hormônio Estimulante da Tireóide.

¹⁷ T3: Triiodotironina total.

¹⁸ T4: Tiroxina.

¹⁹ T4L: Tiroxina livre.

IgM/IgG; FR; anticorpo antimúsculo liso; anticorpo anti-LKM1; anticorpo antimitocôndria; anticorpo anticélula parietal; aldolase; VHS, dosagem de crioglobulinas.

E. PCR-HCV-RNA qualitativo e quantitativo pelo teste AMPLICOR HCV MONITOR 2.0 (Roche Diagnostic Systems, Branchburg, NJ, USA).

F. Genotipagem do HCV com VERSANT® HCV Genotype 2.0 (LiPA) (Immunogenetics, Ghent, Belgium).

3.7. Avaliação histológica

As biópsias hepáticas foram realizadas no hospital dia do Hospital de Clinicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, sob sedação e guiadas por ultrassonografia.

Foram consideradas válidas as biópsias hepáticas realizadas até dentro de três anos que antecederam a realização da entrevista.

O estudo do fragmento hepático valeu-se dos critérios METAVIR²⁰ (Bedossa, Poynard, 1996).

20 Id. Ibid. p 52.

3.8. Análise de dados coletados

A avaliação das características da infecção pelo HCV (epidemiológica, histológica, virológica), associada às manifestações extra-hepáticas clínicas reumatológicas (aquelas com prevalência >10%) e laboratoriais (com prevalência > 5%), foi realizada utilizando-se as análises univariada e multivariada (regressão logística). Odds ratios (OR) ajustados e intervalos de confiança de 95% (IC 95%) foram derivados do coeficiente do modelo logístico multivariado final. Todas as análises foram realizadas com o pacote estatístico SPSS.

3.9. Aspectos éticos

Foram incluídos no estudo somente os pacientes que assinaram o termo de consentimento (ANEXO C), após esclarecidos sobre a pesquisa (objetivos, metodologia, sigilo e riscos).

4. RESULTADOS

4.1 Características gerais

Foram incluídos neste estudo 243 pacientes. A média de idade dos pacientes do estudo foi de 50,57 anos, com uma variação de 25 a 77 anos. A mediana foi de 53 anos, e a moda, de 56 anos. A média de escolaridade foi de 9,23 anos, com uma variação de 0 a 23 anos. A mediana foi de 10 anos, e a moda, de 11 anos. A distribuição dos 243 pacientes segundo sexo, idade e escolaridade é mostrada na Tabela 3.

Tabela 3 – Distribuição de 243 pacientes com infecção crônica pelo HCV segundo dados demográficos selecionados

Característica	N	%
Sexo		
Masculino	107	44,0
Feminino	136	56,0
Idade (anos)		
18 a 30	14	5,8
31 a 40	44	18,1
41 a 50	51	21,0
51 a 60	80	32,9
> 60	54	22,2
Escolaridade (anos)		
0 a 4	48	19,8
5 a 8	61	25,1
9 a 11	77	31,7
≥12	57	23,5

A distribuição dos 243 pacientes segundo fatores de risco potenciais para aquisição do vírus da hepatite C é mostrada na tabela 4.

Tabela 4 – Fatores de risco potenciais para aquisição do vírus da hepatite C entre 243 pacientes com infecção crônica pelo HCV

Característica	N	%
Transfusão de sangue ou hemoderivado		
Não	144	59,3
Sim	99	40,3
Uso de droga injetável		
Não	228	93,8
Sim	15	6,2
Uso de droga inalatória		
Não	213	87,7
Sim	30	12,3
Cirurgia dentária		
Não	82	33,7
Sim	161	66,3
Tatuagem		
Não	214	88,1
Sim	29	11,9
Acupuntura		
Não	192	79
Sim	51	21
Piercing		
Não	236	97,1
Sim	7	2,9
Profissional da saúde		
Não	214	88,1
Sim	29	11,9
Parceiro com infecção pelo HCV		
Não	225	92,6
Sim	18	7,4

Dentre os 243 pacientes estudados, pudemos determinar a provável forma de infecção em 147 (60,49%). Dos 147 pacientes, 93 (38,27%) sofreram transfusão sanguínea prévia, 10 (4,11%) possuíam histórico de uso de droga injetável há mais de um ano, 15 (6,17%) possuíam antecedentes de uso de droga inalatória há mais de um ano, 11 (4,52%) sofreram acidente com material perfuro-cortante contaminado, 10 (4,11%) realizaram tatuagem e 8 (3,29%) eram parceiros de portador de hepatite C crônica. Dado que alguns pacientes possuíam mais de um fator de risco para a aquisição do HCV, estabelecemos como principal modo de transmissão a transfusão sanguínea, considerando-se o ano da transfusão, seguido do uso de droga injetável, considerando-se o início e período de uso da droga. Considerou-se ainda em ordem decrescente de risco o uso de droga inalatória, tatuagem, ser funcionário da área da saúde relatando acidente biológico com instrumento perfuro-cortante e ser parceiro de indivíduo HCV positivo.

No presente estudo, 149 pacientes (61,3%) não faz uso de bebida alcoólica, 42 pacientes (17,3%) apresentam um consumo alcoólico leve (até 30 gramas/dia). Pacientes em uso moderado e intenso de bebida alcoólica, ou seja, com uma ingestão maior que 30 gramas/dia totalizaram 51 indivíduos (21%).

O consumo de álcool foi mensurado a partir de questionário que avaliava tipos, quantidade e frequência do consumo de bebidas alcoólicas de cada sujeito. O ponto de corte para definir consumo moderado e intenso de álcool foi de 30 gramas/dia de etanol ou mais.

Quanto ao tabagismo, 108 pacientes (44,4%) não fumam e nunca fumaram, 52 (21,4%) fumam até 15 maços-ano e 66 (27,2%) fumam mais que

15 maços/ano. Dezesete pacientes (7%) dos entrevistados não responderam a essa questão.

Segundo Instituto Nacional do Câncer – INCA (2008), quem fuma dois ou mais maços de cigarro por dia é considerado fumante pesado.

Em nosso estudo foram avaliadas queixas, sinais e sintomas reumatológicos que podem ser visualizados na tabela 5.

Tabela 5 – Sintomas e queixas clínicas nos 243 pacientes com infecção crônica pelo HCV

Característica	N	%
Cansaço		
Não	99	40,7
Sim	144	59,3
Artralgia		
Não	95	39,1
Sim	148	60,9
Artrite		
Não	193	79,42
Sim	50	20,57
Mialgia		
Não	98	40,3
Sim	145	59,7
Xeroftalmia		
Não	203	83,5
Sim	40	16,5
Xerostomia		
Não	216	88,9
Sim	27	11,1
Acorda descansado ¹		
Não	106	43,6
Sim	136	56
Fraqueza		
Não	127	52,3
Sim	116	47,7

continua

Tabela 5: Sintomas e queixas clínicas nos 243 pacientes com infecção crônica pelo HCV (Conclusão)

Característica	N	%
Dor nas costas		
Não	108	44,4
Sim	135	55,6
Dor no pescoço ²		
Não	140	57,6
Sim	101	41,6
Rigidez matinal articular ³		
Não	150	61,7
Sim	92	37,9
Crepitação articular ⁴		
Não	170	70
Sim	72	29,6

(1) Ignorado: 1.

(2) Ignorado: 2.

(3) Ignorado: 1.

(4) Ignorado: 1.

Artralgia e artrite foram avaliadas quanto ao número e tamanho das articulações envolvidas. Definimos como monoarticular o envolvimento de uma única articulação, oligoarticular o envolvimento de até 4 quatro articulações e poliarticular o envolvimento de mais de 4 articulações. Consideramos como grandes as articulações coxofemorais, joelhos, tornozelos, cotovelos e ombros. Articulações interfalangeanas proximais e distais das mãos (quirodáktilos), metacarpofalangeanas, punhos, metatarso falangeanas e interfalangeanas proximais e distais dos pés (pododáktilos) foram consideradas como pequenas articulações.

Dos 148 pacientes avaliados com queixa de artralgia, 72 (48,65%) apresentavam a forma poliarticular de dor; 45 (30,41%), a forma oligoarticular;

13 (8,78%), a forma monoarticular. Quanto ao tamanho, o envolvimento doloroso simultâneo de grandes e pequenas articulações acometeu 55 indivíduos (37,16%), enquanto que 50 indivíduos (33,78%) apresentavam dor em grandes articulações e 11 indivíduos (7,43%) tiveram dor apenas em pequenas articulações. Envolvimento axial e de grandes articulações esteve presente em 7 pacientes (4,73%), e envolvimento axial e de pequenas e grandes articulações foi encontrado em 7 pacientes (4,73%). Somente queixas álgicas axiais foram encontradas em 6 pessoas (4,05%).

Dos 50 pacientes com quadro clínico de artrite, 36 pacientes (72%) apresentavam um envolvimento poliarticular, 11 pacientes (22%), envolvimento oligoarticular e 2 pacientes (4%), comprometimento monoarticular. Artrite com acometimento simultâneo de pequena e grandes articulações foi encontrada em 29 indivíduos (58%); acometimento de grandes articulações, em 11 pacientes (22%); e de pequenas articulações, em 1 paciente (2%). Envolvimento axial com comprometimento de pequenas articulações foi encontrado em 1 paciente (2%); envolvimento axial e de grandes articulações esteve presente em 3 pacientes (6%).

Em nosso estudo, 88 pacientes (36,2%) dentre os 243 participantes apresentavam hipertensão arterial e estavam sob uso de medicação anti-hipertensiva, e 41 indivíduos (16,9%) eram diabéticos sob tratamento medicamentoso. Pacientes com patologia de tireóide, com alterações de função tireoidiana em uso de medicamento, totalizaram 32 indivíduos (13,2%).

Dos 243 pacientes analisados no estudo, 126 (51,9%) nunca realizaram o tratamento para hepatite C, enquanto 117 (48,1%) apresentavam histórico de tratamento prévio sem resposta virológica sustentada.

Na Tabela 6, são mostrados dados laboratoriais dos pacientes envolvidos no estudo.

Tabela 6 – Avaliação laboratorial dos 243 pacientes com infecção crônica pelo HCV

Característica	Média	Mediana	Moda	Variação
Bilirrubina Total (mg/dl)	0,66	0,57	0,30	0,17 a 4,24
TGP/ALT (U/L)	61,9	47	26	11 a 311
TGO/AST (U/L)	50,17	38	29	13 a 251
Plaquetas 1000/mm ³	199,56 (x1000)	198 (x1000)	224 (x1000)	40 a 458 (x1000)
Gama GT (U/L)	89,65	50	25	8 a 733

Com relação à distribuição genotípica encontrada nos pacientes avaliados em nosso estudo, 191 pacientes (78,60%) eram do genótipo 1, sendo que 114 (46,9%) pertenciam ao subtipo b, 57 (23,5%) pertenciam ao subtipo a e 13 (5,3%) tiveram laudo de genotipagem 1a/1b. Em 7 pacientes (2,9%), o subtipo não foi determinado. Sete pacientes apresentavam o genótipo 2 (2,88%), sendo que 5 (2,1%) apresentavam o subtipo b, 1 (0,4%) apresentou o subtipo a e em 1 paciente (0,4%) o subtipo não foi identificado. O genótipo 3a foi evidenciado em 42 pacientes (17,3%) e o genótipo 5a, em 3 pacientes (1,2%).

Entre os exames laboratoriais foram ainda realizadas pesquisas de autoanticorpos. Esses dados são mostrados na Tabela 7.

Tabela 7 – Frequências de autoanticorpos nos 243 pacientes com infecção crônica pelo HCV

Característica	Frequência	%
Fator reumatoide		
Negativo	134	55,1
Positivo	109	44,9
Ac. Anticélula. Parietal ¹		
Negativo	234	96,3
Positivo	6	2,5
Ac. Antimitocondria ²		
Negativo	240	98,8
Positivo	1	0,4
Ac. Anti-DNA		
Negativo	233	95,9
Positivo	10	4,1
Ac. Anticardiolipina IgG		
Negativo	239	98,4
Positivo	4	1,6
Ac. Anticardiolipina IgM		
Negativo	205	84,4
Positivo	38	15,6
Ac. Antimúsculo Liso – Padrão Vascular ³		
Negativo	206	84,8
Positivo	34	14
Ac. Antimúsculo Liso – Padrão Tubular ⁴		
Negativo	235	96,7
Positivo	6	2,5
Ac. Antimúsculo Liso – Padrão Glomerular ⁵		
Negativo	213	87,7
Positivo	27	11,1

continua

Tabela 7– Frequências de autoanticorpos nos 243 pacientes com infecção crônica pelo HCV (Conclusão)

Característica	Frequência	%
Ac. Anti-SS-A (RO) ⁶		
Negativo	230	94,7
Positivo	5	2,1
Ac. Anti-SS-B (LA) ⁷		
Negativo	225	92,6
Positivo	9	3,7
Ac. Antimicrosoma de fígado e rim tipo 1 (Anti – KLM1) ⁸		
Negativo	241	99,2
Positivo	0	0
Fator Antinuclear (FAN) – Padrão Nuclear ⁹		
Negativo	225	92,6
Positivo	15	6,2
Fator Antinuclear (FAN) – Padrão Nucleolar ¹⁰		
Negativo	237	97,5
Positivo	3	1,2
Fator Antinuclear (FAN) – Padrão Citoplasmático ¹¹		
Negativo	236	97,1
Positivo	4	1,6

(1) Ignorado: 3.

(2) Ignorado: 2.

(3) Ignorado: 3.

(4) Ignorado: 2.

(5) Ignorado: 3.

(6) Ignorado: 8.

(7) Ignorado: 9.

(8) Ignorado: 2.

(9) Ignorado: 3.

(10) Ignorado: 3.

(11) Ignorado: 3.

Os títulos de fator reumatoide variaram de 20 a 1680, sendo a maioria dos pacientes reatores fracos e moderados. Os títulos de anticorpo célula parietal variaram de 1/20 a 1/640. O único paciente que apresentou anticorpo antimitocôndria positivo apresentou uma titulação de 1/160. Os títulos de anticorpo anti-DNA variaram de 30 a >1000, sendo que a maioria foi fracamente reagente. Ainda com relação ao anticorpo anti-DNA, houve ampla variação nos valores de referência utilizados pelo laboratório do serviço. Anticorpos anticardiolipina IgG tiveram seus títulos variando de 12,5 a 51, enquanto que anticorpos anticardiolipina IgM variaram de 7 a >100, também com variações nos valores de referência utilizados pelo laboratório do serviço ao longo do tempo do estudo. Anticorpo antimúsculo liso padrão vascular variou de 1/20 a 1/320, anticorpo antimúsculo liso padrão tubular variou de 1/20 a 1/160, anticorpo antimúsculo liso padrão glomerular variou de 1/20 a 1/160. Anticorpo Anti-SS-A (RO) variou de 13 a >100 e Anticorpo Anti-SS-B (LA) variou de 15 a >100. O Fator Antinuclear (FAN) - Padrão Nuclear variou de 1/80 a 1/640, o Fator Antinuclear (FAN) - Padrão Nucleolar variou de 1/80 a 1/320 e o Fator Antinuclear (FAN) - Padrão Citoplasmático variou de 1/80 a 1/640.

Dados de estudo anatomopatológico de fragmento hepático serão mostrados na tabela 8.

Tabela 8 – Aspecto histológico hepático nos 243 pacientes com infecção crônica pelo HCV

Grau de lesão hepática	Frequência	Porcentagem
Alteração estrutural		
0	39	16
1	96	39,5
2	56	23,0
3	29	11,9
4	23	9,5
Infiltrado portal/septal		
0	1	0,4
1	32	13,2
2	142	58,4
3	66	27,2
4	2	0,8
Atividade Periportal		
0	16	6,6
1	35	14,4
2	92	37,9
3	90	37
4	10	4,1
Atividade parenquimatosa		
0	3	1,2
1	82	33,7
2	122	50,2
3	33	13,6
4	3	1,2

continua

Tabela 8 – Aspecto histológico hepático nos 243 pacientes com infecção crônica pelo HCV (Conclusão)

Grau de lesão hepática		Frequência	Porcentagem
Esteatose			
	0	125	51,4
	1	85	35
	2	27	11,1
	3	5	2,1
	4	1	0,4
Siderose			
	0	185	76,1
	1	11	4,5
	2	47	19,3

4.2 Artrite

Na Tabela 9, encontra-se o resultado da análise univariada para as características estudadas, dados demográficos (idade e sexo) e tratamento antiviral prévio, em relação à presença de artrite entre os pacientes portadores do vírus C.

Tabela 9 – Análise univariada de características demográficas nos 243 pacientes com infecção crônica pelo HCV e artrite

Característica	Artrite	Ausência de artrite	Valor de p
Idade (anos)			
18 a 50	15	94	0,015
> 50	35	99	
Sexo			
Masculino	11	96	0,000
Feminino	39	97	
Tratamento			
Não	23	103	0,353
Sim	27	90	

Foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os pacientes portadores de hepatite C crônica e artrite quanto às variáveis idade ($p=0,015$) e sexo ($p=0,000$); porém, o tratamento prévio não mostrou diferença estatisticamente significativa entre os pacientes com hepatite C crônica e artrite.

Com relação à distribuição genotípica, 15 indivíduos (30%) com artrite pertenciam ao genótipo 1b; 14 (28%), ao genótipo 1a; 5 (10%), ao genótipo 1a/1b; 1 (2%), ao genótipo 1. Quatro pacientes (8%) com artrite pertenciam ao

genótipo 2b. O genótipo 3a foi evidenciado em 10 indivíduos (20%). Em 1 paciente (2%) verificou-se o genótipo 5a.

A análise univariada dos sintomas e sinais clínicos entre os pacientes portadores crônicos do HCV com artrite é mostrada na Tabela 10.

Tabela 10 – Análise univariada de sintomas e sinais clínicos nos 243 pacientes com infecção crônica pelo HCV e artrite

Característica	Artrite	Ausência de artrite	Valor de p
Cansaço			
Não	9	90	
Sim	41	103	0,000
Mialgia			
Não	7	91	
Sim	43	102	0,000
Formigamento			
Não	11	98	
Sim	39	95	0,000
Xeroftalmia			
Não	36	167	
Sim	14	26	0,014
Xerostomia			
Não	39	177	
Sim	11	16	0,006
Fraqueza			
Não	11	116	
Sim	39	77	0,000
Dor nas costas			
Não	7	101	
Sim	43	92	0,000

continua

Tabela 10 – Análise univariada de sintomas e sinais clínicos nos 243 pacientes com infecção crônica pelo HCV e artrite (Conclusão)

Característica	Artrite	Ausência de artrite	Valor de p
Dor no pescoço			
Não	14	126	0,000
Sim	36	65	
Acorda descansado			
Não	33	73	0,000
Sim	16	120	
Crepitação articular			
Não	18	152	0,000
Sim	32	40	

Todos os sintomas e sinais clínicos mostrados na Tabela 10 tiveram diferenças estatisticamente significativas entre os pacientes com hepatite C crônica e artrite.

A análise univariada dos dados laboratoriais e de autoanticorpos entre os pacientes com hepatite C crônica e artrite é mostrada na Tabela 11.

Tabela 11 – Análise univariada de dados laboratoriais e autoanticorpos nos 243 pacientes com infecção crônica pelo HCV e artrite

Característica	Artrite	Ausência de artrite	Valor de p
Ac Anti-DNA			
Negativo	47	186	
Positivo	3	7	0,452
Ac Anticélula Parietal			
Negativo	48	186	
Positivo	1	5	0,817
Ac Antimitocôndria			
Negativo	50	190	
Positivo	0	1	0,608
Ac Anticardiolipina IgG			
Negativo	50	189	
Positivo	0	4	0,305
Ac Anticardiolipina IgM			
Negativo	39	166	
Positivo	11	27	0,165
Ac Antimicrosoma de fígado e rim tipo 1 (Anti-KLM1)			
Negativo	50	191	
Positivo	0	0	
Ac Antimúsculo liso padrão vascular			
Negativo	39	167	
Positivo	11	23	0,261
Ac Antimúsculo liso padrão tubular			
Negativo	49	186	
Positivo	1	5	0,803

continua

Tabela 11 – Análise univariada de dados laboratoriais e autoanticorpos nos 243 pacientes com infecção crônica pelo HCV e artrite (Continuação)

Característica	Artrite	Ausência de artrite	Valor de p
Ac Antimúsculo Liso Padrão Glomerular			
Negativo	42	171	
Positivo	8	19	0,527
Anticorpo Anti-SS-A(RO)			
Negativo	47	183	
Positivo	2	3	0,287
Anticorpo Anti-SS-B(LA)			
Negativo	45	180	
Positivo	4	5	0,077
Fator Antinuclear(FAN) – Padrão Nuclear			
Negativo	45	180	
Positivo	5	10	0,314
Fator Antinuclear(FAN) – Padrão Nucleolar			
Negativo	50	187	
Positivo	0	3	0,371
Fator Antinuclear(FAN) – Padrão Citoplasmático			
Negativo	49	187	
Positivo	1	3	0,836
Fator Reumatoide			
Negativo	22	112	
Positivo	28	81	0,075
Gamaglutamiltransferase			
Até o LSN	28	106	
> LSN	22	87	0,891

continua

Tabela 11 – Análise univariada de dados laboratoriais e autoanticorpos nos 243 pacientes com infecção crônica pelo HCV e artrite (Conclusão)

pacientes com infecção crônica pelo HIV e artrite (Continuação)			
Característica	Artrite	Ausência de artrite	Valor de p
TGO			
Até o LSN	25	95	0,922
> LSN	25	98	
TGP			
Até o LSN	23	79	0,518
> LSN	27	114	
Plaquetas			
DLN	36	160	0,082
< LIN	14	33	

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os valores analisados para os autoanticorpos e dos exames laboratoriais entre os pacientes com hepatite C crônica e artrite.

A análise univariada do fragmento hepático nos pacientes com hepatite C crônica e artrite é mostrada na Tabela 12.

Tabela 12 – Análise univariada do fragmento hepático nos 243 pacientes com infecção crônica pelo HCV e artrite

Característica	Artrite	Ausência de artrite	Valor de p
Alteração estrutural hepática			
0 a 2	38	153	0,615
3 a 4	12	40	
Infiltrado portal / septal			
0 a 2	35	140	0,722
3 a 4	15	53	
Atividade periportal			
0 a 2	27	116	0,434
3 a 4	23	77	
Atividade parenquimatosa			
0 a 2	42	165	0,791
3 a 4	8	28	
Esteatose			
0 a 1	44	166	0,774
2 a 3	6	26	
Siderose			
0 a 1	35	161	0,032
2	15	32	

No estudo do fragmento hepático dos pacientes com hepatite C crônica e artrite, houve diferença estatisticamente significativa quanto à variável siderose ($p= 0,032$). Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas quanto às variáveis esteatose, atividade parenquimatosa, atividade periportal, infiltrado portal / septal e alteração estrutural hepática.

Foram selecionadas as seguintes variáveis para serem testadas na análise multivariada (são variáveis relacionadas ao hospedeiro, ao vírus e dados do estudo anatomopatológico do fragmento hepático):

- a) Sexo.
- b) Idade
 - i. 18-50 anos;
 - ii. >50 anos.
- c) Grau de etilismo.
- d) Grau de tabagismo.
- e) Genótipo do HCV.
 - i. Genótipo 1;
 - ii. Genótipo não 1.
- f) Alteração estrutural
 - i. 0 a 2-inalterado, leve e moderado;
 - ii. 3 a 4 grave.
- g) Atividade periportal
 - i. 0 a 2-atividade leve a moderada;
 - ii. 3 a 4-intensa.
- h) Todas as variáveis que foram significantes na análise univariada e que apresentassem plausibilidade biológica: cansaço, mialgia, xerostomia, xeroftalmia, dor nas costas e crepitação articular.

As variáveis que constaram do modelo final de regressão logística estão apresentadas na Tabela 13.

Tabela 13 – Modelo final de regressão logística para investigar fatores associados à artrite entre os 243 pacientes com infecção crônica pelo HCV e artrite

ARTRITE		
Característica	OR	IC 95%
Idade >50 anos	2,47	1,17 - 5,22
Dor nas costas	5,32	2,16 - 13,12
Crepitação articular	4,59	2,26 - 9,35

4.3 Artralgia

Na Tabela 14, encontra-se o resultado da análise univariada para as características estudadas, dados demográficos (idade e sexo), genótipo viral e tratamento antiviral prévio, em relação à queixa de artralgia entre os pacientes portadores do vírus C.

Tabela 14 – Análise univariada das características demográficas, genótipo viral e antecedente de tratamento antiviral nos 243 pacientes com infecção crônica pelo HCV e queixa de artralgia

Característica	Artralgia	Ausência de artralgia	Valor de p
Idade (anos)			
18 a 50	58	51	0,027
> 50	90	44	
Sexo			
Masculino	53	54	0,001
Feminino	95	41	
Genótipo			
Não 1	35	17	0,29
1	113	78	
Tratamento prévio			
Não	75	51	0,647
Sim	73	44	

Foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os pacientes portadores de hepatite C crônica e queixa de artralgia quanto às variáveis idade, com ($p= 0,027$), e sexo, com ($p= 0,001$). Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas quanto às variáveis genótipo e tratamento prévio.

O resultado da análise univariada para as características estudadas, os dados laboratoriais e autoanticorpos, em relação à queixa de artralgia entre os pacientes portadores do vírus C encontra-se na Tabela 15.

Tabela 15 – Análise univariada de dados laboratoriais e autoanticorpos nos 243 pacientes com infecção crônica pelo HCV e queixa de artralgia

Característica	Artralgia	Ausência de artralgia	Valor de p
Ac Anti-DNA			
Negativo	115	79	0,076
Positivo	8	1	
Ac Anticélula Parietal			
Negativo	130	82	0,575
Positivo	3	3	
Ac Antimitocôndria			
Negativo	132	86	0,420
Positivo	1	0	
Ac Anticardiolipina IgG			
Negativo	124	76	0,120
Positivo	4	0	
Ac Anticardiolipina IgM			
Negativo	106	64	0,955
Positivo	22	13	
Ac Antimicrosoma de fígado e rim tipo 1 (Anti-KLM1)			
Negativo	133	86	
Positivo	0	0	
Ac Antimúsculo Liso - Padrão Vascular			
Negativo	114	74	0,984
Positivo	19	12	

continua

Tabela 15 – Análise univariada de dados laboratoriais e autoanticorpos nos 243 pacientes com infecção crônica pelo HCV e queixa de artralgia (Continuação)

Característica	Artralgia	Ausência de artralgia	Valor de p
Ac Antimúsculo liso - Padrão Tubular			
Negativo	129	84	
Positivo	4	2	0,763
Ac Antimúsculo liso - Padrão Glomerular			
Negativo	115	78	
Positivo	18	8	0,630
Ac Anti-SS-A(RO)			
Negativo	130	81	
Positivo	2	2	0,637
Ac Anti-SS-B(LA)			
Negativo	124	80	
Positivo	6	3	0,723
Fator Antinuclear(FAN) – Padrão Nuclear			
Negativo	123	81	
Positivo	11	3	0,347
Fator Antinuclear(FAN) – Padrão Nucleolar			
Negativo	132	83	
Positivo	2	1	0,852
Fator Antinuclear(FAN) – Padrão Citoplasmático			
Negativo	133	82	
Positivo	1	2	0,313
Fator Reumatoide			
Negativo	75	40	
Positivo	59	44	0,229

continua

Tabela 15 – Análise univariada de dados laboratoriais e autoanticorpos nos 243 pacientes com infecção crônica pelo HCV e queixa de artralgia (Conclusão)

Característica	Artralgia	Ausência de artralgia	Valor de p
Gamaglutamiltransferase			
Até o LSN	74	49	0,752
> LSN	61	37	
TGO			
Até o LSN	69	40	0,505
> LSN	66	46	
TGP			
Até o LSN	54	37	0,656
> LSN	81	49	

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os valores dos autoanticorpos e dos exames laboratoriais analisados entre os pacientes com hepatite C crônica e artralgia.

O resultado da análise univariada para o estudo do fragmento hepático em relação à queixa de artralgia entre os pacientes portadores crônicos do vírus C encontra-se na Tabela 16.

Tabela 16 – Análise univariada do fragmento hepático nos 243 pacientes com infecção crônica pelo HCV e queixa de artralgia

Característica	Artralgia	Ausência de artralgia	Valor de p
Alteração estrutural hepática			
0 a 2	112	79	0,165
3 a 4	36	16	
Infiltrado portal / septal			
0 a 2	110	65	0,317
3 a 4	38	30	
Atividade periportal			
0 a 2	87	56	0,980
3 a 4	61	39	
Atividade parenquimatosa			
0 a 2	125	82	0,691
3 a 4	23	13	
Esteatose			
0 a 1	123	87	0,035
2 a 3	25	7	
Siderose			
0 a 1	117	79	0,429
2	31	16	

No estudo do fragmento hepático dos pacientes com hepatite C crônica e artralgia, houve diferença estatisticamente significativa quanto à variável esteatose hepática ($p= 0,035$). Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas quanto às variáveis siderose, atividade

parenquimatosa, atividade periportal, infiltrado portal/septal e alteração estrutural hepática.

Foram selecionadas as seguintes variáveis para serem testadas na análise (são variáveis relacionadas ao hospedeiro, ao vírus e dados do estudo anatomopatológico do fragmento hepático):

- a) Sexo
- b) Idade
 - i. 18-50 anos;
 - ii. >50 anos.
- c) Grau de etilismo.
- d) Grau de tabagismo.
- e) Genótipo do HCV.
 - i. Genótipo 1;
 - ii. Genótipo não 1.
- f) Alteração estrutural
 - i. 0 a 2-inalterado, leve e moderado;
 - ii. 3 a 4 grave.
- g) Atividade periportal
 - i. 0 a 2-atividade leve a moderada;
 - ii. 3 a 4-intensa.
- i) Todas as variáveis que foram significantes na análise e que apresentassem plausibilidade biológica.

As variáveis que constaram do modelo final de regressão logística estão apresentadas na Tabela 17.

Tabela 17 – Modelo final de regressão logística para investigar fatores associados à artralgia entre os 243 pacientes com HCV

Artralgia		
Característica	OR	IC 95%
Sexo feminino	3,38	1,86 - 6,12
Tabagismo >15 maços-ano	2,20	1,16 - 4,17
Fibrose extensa F3-F4	2,13	1,06 - 4,30

4.4 Mialgia

O resultado da análise univariada para as características estudadas, dados demográficos (idade e sexo), genótipo viral e tratamento antiviral prévio, em relação à queixa de mialgia entre os pacientes portadores do vírus C, encontra-se na Tabela 18.

Tabela 18 – Análise univariada das características demográficas, genótipo viral e tratamento antiviral prévio nos 243 pacientes com infecção crônica pelo HCV e queixa de mialgia

Característica	Mialgia	Ausência de mialgia	Valor de p
Idade (anos)			
18 a 50	63	46	0,591
> 50	82	52	
Sexo			
Masculino	53	54	0,004
Feminino	92	44	
Genótipo			
Não 1	39	13	0,011
1	106	85	
Tratamento prévio			
Não	71	55	0,273
Sim	74	43	

Foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os pacientes com hepatite C crônica e queixa de mialgia quanto às variáveis sexo ($p= 0,004$) e genótipo viral ($p= 0,011$). Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre as variáveis idade e tratamento antiviral prévio.

Na Tabela 19, encontra-se o resultado da análise univariada para as características estudadas, dados laboratoriais e autoanticorpos, em relação à queixa de mialgia entre os pacientes portadores do vírus C.

Tabela 19 – Análise univariada de dados laboratoriais e autoanticorpos nos 243 pacientes com infecção crônica pelo HCV e queixa de mialgia

Característica	Mialgia	Ausência de mialgia	Valor de p
Ac Anti – DNA			
Negativo	111	83	0,222
Positivo	7	2	
Ac Anticélula Parietal			
Negativo	126	86	0,643
Positivo	3	3	
Ac Antimitocôndria			
Negativo	128	90	0,402
Positivo	1	0	
Ac Anticardiolipina IgG			
Negativo	118	82	0,098
Positivo	4	0	
Ac Anticardiolipina IgM			
Negativo	100	70	0,658
Positivo	22	13	
Ac Antimúsculo Liso - Padrão Vascular			
Negativo	111	77	0,759
Positivo	18	13	
Ac Antimicrosoma de fígado e rim tipo 1 (Anti-KLM1)			
Negativo	129	90	
Positivo	0	0	
Anticorpo Antimúsculo Liso - Padrão Tubular			
Negativo	124	89	0,217
Positivo	5	1	
continua			

continua

Tabela 19 – Análise univariada de dados laboratoriais e autoanticorpos nos 243 pacientes com infecção crônica pelo HCV e queixa de mialgia (Continuação)

Característica	Mialgia	Ausência de mialgia	Valor de p
Anticorpo Antimúsculo			
Liso - Padrão Glomerular			
Negativo	112	81	
Positivo	17	9	0,590
Anticorpo Anti-SS-A(RO)			
Negativo	124	87	
Positivo	3	1	0,513
Anticorpo Anti-SS-B(LA)			
Negativo	119	85	
Positivo	6	3	0,619
Fator Antinuclear (FAN) – Padrão Nuclear			
Negativo	117	87	
Positivo	12	2	0,100
Fator Antinuclear(FAN) – Padrão Nucleolar			
Negativo	127	88	
Positivo	2	1	0,790
Fator Antinuclear(FAN) – Padrão Citoplasmático			
Negativo	126	89	
Positivo	3	0	0,147
Fator Reumatoide			
Negativo	65	50	
Positivo	66	37	0,255
Gamaglutamiltransferase			
Até LSN	64	59	
> LSN	67	31	0,014

continua

Tabela 19 – Análise univariada de dados laboratoriais e autoanticorpos nos 243 pacientes com infecção crônica pelo HCV e queixa de mialgia (Conclusão)

Característica	Mialgia	Ausência de mialgia	Valores de p
TGO			
Até LSN	63	46	
> LSN	68	44	0,659
TGP			
Até LSN	48	43	
> LSN	83	47	0,098

Com relação aos dados laboratoriais e autoanticorpos, a gamaglutamiltransferase mostrou diferença estatisticamente significativa entre os pacientes com hepatite C crônica e mialgia. Os demais dados laboratoriais avaliados não mostraram diferenças estatisticamente significativas entre os pacientes com hepatite C crônica e mialgia.

O resultado da análise univariada para o estudo do fragmento hepático em relação à queixa de mialgia entre os pacientes portadores do vírus C encontra-se na Tabela 20.

Tabela 20 – Análise univariada do fragmento hepático nos 243 pacientes com infecção crônica pelo HCV e queixa de mialgia

Característica	Mialgia	Ausência de mialgia	Valores de p
Alteração estrutural Hepática			
0 a 2	113	78	
3 a 4	32	20	0,757
Infiltrado portal / Septal			
0 a 2	102	73	
3 a 4	43	25	0,480
Atividade Periportal			
0 a 2	86	57	
3 a 4	59	41	0,859
Atividade Parenquimatosa			
0 a 2	121	86	
3 a 4	24	12	0,354
Esteatose			
0 a 1	126	84	
2 a 3	19	13	0,946
Siderose			
0 a 1	118	78	
2	27	20	0,729

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os pacientes portadores de hepatite C crônica e mialgia, com relação às variáveis de estudo do fragmento hepático ($p>0,05$) em todas as comparações.

Foram selecionadas as seguintes variáveis para serem testadas na análise (são variáveis relacionadas ao hospedeiro, ao vírus e dados do estudo anatomopatológico do fragmento hepático):

- a) Sexo.
- b) Idade.
 - i. 18-50 anos;
 - ii. >50 anos.
- c) Grau de etilismo..
- d) Grau de tabagismo
- e) Genótipo do HCV
 - i. Genótipo 1;
 - ii . Genótipo não 1.
- f) Alteração estrutural
 - i. 0 a 2-inalterado, leve e moderado;
 - ii. 3 a 4 grave.
- g) Atividade periportal
 - i. 0 a 2-atividade leve a moderada;
 - i.i. 3 a 4-intensa.
- h) Todas as variáveis que foram significantes na análise e que apresentassem plausibilidade biológica.

As variáveis que constaram do modelo final de regressão logística estão apresentadas na Tabela 21.

Tabela 21 Modelo final de regressão logística para investigar fatores associados à mialgia entre os 243 pacientes HCV positivos

Mialgia		
Característica	OR	IC 95%
Sexo feminino	2,59	1,48 - 4,54
Tabagismo >15 maços-ano	1,99	1,07 - 3,70

5. DISCUSSÃO

A presente dissertação procurou analisar algumas manifestações extra-hepáticas reumatológicas associadas ao vírus C; dentre elas, artrite, artralgia e mialgia. O estudo visa ao esclarecimento da comunidade médica, principalmente dos clínicos gerais que prestam atenção primária à população, quanto à alta frequência de sintomas álgicos inespecíficos entre as pessoas infectadas cronicamente pelo vírus da hepatite C. A negligência de tais sintomas poderia resultar em atrasos no diagnóstico, diagnósticos errôneos e terapias desnecessárias.

O estudo de Rivera et al., (1999a) concluiu que 25% dos pacientes com infecção crônica pelo vírus C não tiveram a doença hepática previamente diagnosticada, e a primeira visita ao hospital ocorreu devido a manifestações extra-hepáticas da doença.

Neste tipo de delineamento, também conhecido como estudo transversal ou de corte transversal, obtém-se a frequência de ocorrência dos eventos de saúde numa população em um ponto no tempo ou em curto espaço de tempo. Os estudos transversais permitem, também, investigar associações entre fatores de risco e doença, embora não sejam o delineamento mais eficiente para se estudar causalidade e, portanto, podem ser classificados como analíticos (OPAS, 2002).

Todo estudo realizado em ambulatórios de especialidade acaba sofrendo com o viés de seleção, principalmente com o de admissão, o que dificulta a generalização dos resultados obtidos para a população geral, ou seja,

compromete a validade externa dos achados. O controle deste viés é possível somente através da realização de grandes estudos de base populacional, que geralmente apresentam maior duração e custos; contudo, são mais fidedignos. O estudo transversal é mais factível por ser rapidamente concretizado, ter menor custo, ser capaz de medir vários desfechos e servir como base inicial para um estudo de coorte (Neto, 2009).

Dados epidemiológicos recentes sugerem um aumento significativo na mortalidade anual associada ao HCV nos Estados Unidos, com aumento de 50% na última década (Vassilopoulos; Calabrese, 2013).

A rota de infecção do vírus da hepatite C não é completamente conhecida (Rivera, 1999a). Somente uma minoria dos pacientes com infecção pelo HCV apresentam doença aguda sintomática (Rivera, 1999a). Apenas 50% dos pacientes apresentam história de transfusão sanguínea ou uso de droga endovenosa, a qual poderia explicar a transmissão do vírus C (Rivera, 1999a).

Dos 243 pacientes analisados nesse estudo, 99 (40,3%) apresentaram história de hemotransfusão, 15 (6,2%) tinham antecedentes de uso de drogas injetáveis, 30 (12,3%) reportaram uso de drogas inalatórias, 161 (66,3%) haviam realizado procedimentos odontológicos, 29 (11,9%) haviam feito tatuagem, 7 (2,9 %) usavam piercing e 51 (21%) já haviam realizado sessões de acupuntura. Os profissionais de saúde contabilizaram 29 (11,9%) dos entrevistados com histórico de acidente biológico, e 18 (7,4%) apresentavam parceiro portador crônico do vírus C. Devemos salientar ainda que alguns desses pacientes possuíam um ou mais fatores de risco concomitantes.

Dentre 243 pacientes estudados, pudemos determinar a provável forma de infecção em 147 (60,49%). Dos 147 pacientes, 93 (38,27%) tiveram transfusão

sanguínea prévia, 10 (4,11%) tinham histórico de uso de droga injetável há mais de um ano, 15 (6,17%) tinham antecedente de uso de droga inalatória há mais de um ano, 11 (4,52%) tiveram acidente com material perfuro-cortante contaminado, 10 (4,11%) realizaram tatuagem e 8 (3,29%) tinham parceiro portador de hepatite C crônica.

Estabelecemos como principal modo de transmissão a transfusão sanguínea, considerando-se o ano da transfusão, seguido do uso de droga injetável, considerando-se o início e período de uso da droga. Consideramos também em ordem decrescente de risco o uso de droga inalatória, tatuagem, ser funcionário ligado aos serviços de saúde com relato de acidente biológico com material perfuro-cortante e ser parceiro de indivíduo HCV positivo.

O estudo de Barkhuizen et al. (1996) conseguiu analisar as possíveis fontes de transmissão do vírus C em 12 pacientes analisados, sendo 3 transfusões sanguíneas, 1 exposição ocupacional, 3 tatuagens, 3 usuários de drogas endovenosas e 2 pacientes com história de promiscuidade sexual.

Ainda não existe uma vacina eficaz contra o vírus da hepatite C, e a melhor forma de evitar a infecção reside na prevenção, através da triagem dos doadores de sangue e de outros fluidos biológicos, na triagem de doadores de órgãos, no cumprimento das normas de controle de infecção pelos serviços de saúde, na orientação do paciente quanto à necessidade de evitar compartilhar objetos de uso pessoal como lâminas de barbear, agulhas, seringas, escovas de dente, alicates de unha, e quanto à necessidade de uso do preservativo durante as relações sexuais.

A hepatite C não infecta somente hepatócitos, mas pode também infectar linfócitos e outras células mononucleares sanguíneas com replicação ativa

nessas células (Rivera et al.,1997). Várias doenças autoimunes e muitas alterações imunológicas têm sido associadas à infecção crônica pelo vírus HCV (Rivera et al., 1997). Em 2007, Ferri e colaboradores propuseram o termo “Síndrome HCV”, a qual engloba um amplo espectro de manifestações hepáticas e extra-hepáticas associadas ao HCV, incluindo doenças autoimunes e algumas malignizações (Ferri et al., 2012).

Embora crioglobulinemia mista seja a mais comum alteração associada à infecção pelo HCV, dor difusa musculoesquelética não é tão rara nessa desordem autoimune (Rivera et al., 1997). Dor articular, no entanto, nem sempre mostrou associação com crioglobulinemia mista, conforme observado nos estudos.

Kemmer e Sherman (2010) mostraram que artropatia relacionada à hepatite C crônica é uma das mais comuns manifestações extra-hepáticas da infecção pelo HCV.

Em nossa análise, 148 (60,9%) dos pacientes com hepatite C crônica apresentaram queixa de artralgia, 145 (59,7%) apresentaram queixa de mialgia e 144 (59,3%), cansaço.

No estudo realizado por Nissen et al. (2005), dois grupos de pacientes com infecção crônica pelo vírus C foram analisados através de questionários: um grupo de pacientes procedentes de uma unidade de reumatologia e um segundo grupo, membros de uma associação de suporte ao HCV. O primeiro grupo apresentou 90,5% de manifestações articulares, com artrite inflamatória entre 77,7%, edema articular em 42,8%, mialgia em 28,6% e parestesias em 14,3%. Fadiga foi reportada por 85,7%. No segundo grupo, o relato de manifestações articulares foi de 65,8%, sendo 34,1% de artralgias

inflamatórias, 12,2% de edema articular, 26,8% de mialgias e 22% de parestesias. A comparação entre as duas populações desse estudo não encontrou diferenças estatisticamente significativas para mialgia, parestesia, síndrome Sicca e fenômeno de Raynaud. Dor inflamatória articular e edema articular foram significativamente mais comuns no primeiro grupo; contudo, foi alta a frequência de manifestações reumatológicas na população HCV que não era vista diretamente numa unidade de reumatologia.

Buskila et al. (1998) estudaram manifestações musculoesqueléticas e o perfil de autoanticorpos em 90 pacientes israelenses com hepatite C, tendo encontrado alta prevalência de desordens reumáticas em seu estudo. Dos pacientes observados, 31% possuíam no mínimo 1 manifestação reumática, e a taxa aumentava para 42% quando se contabilizava pacientes com quadro de mialgia ou fibromialgia. Entre as manifestações reumáticas encontradas nesses pacientes, 9% eram de artralgia, 24%, de mialgia, 16%, de fibromialgia, ocorrendo síndrome Sicca em 8% e crioglobulinemia em 11% (Buskila et al., 1998).

Moder e Lindor²¹, citados por Buskila (2000), reportaram queixas musculoesqueléticas em 69% de 42 indivíduos infectados pelo HCV, a maioria das quais eram mialgias e artralgias. Garcia-Monteforte²² et al. (1995), citado por Buskila (2000), mostraram que mais de 50% de 56 pacientes com hepatite C crônica apresentavam manifestações reumáticas, principalmente artralgias, em 52%, e mialgias, em 16%.

Rivera et al. (1999a) avaliaram dois grupos de pacientes: o Grupo I, que procurou o hospital devido a manifestações extra-hepáticas, cuja doença

²¹ Id. Ibid. p 44.

²² Id, Ibid. p.27.

hepática não havia sido previamente diagnosticada, e o Grupo II, formado por pacientes com infecção crônica conhecida pelo vírus C. O grupo encontrou queixa de artralgia como a principal manifestação extra-hepática: 94% no Grupo I e 75% no Grupo II (Rivera et al., 1999a).

O estudo de Cacoub et al. (1999) avaliou 1614 pacientes, reportando artralgia em 23% e mialgia em 15%.

Barkhuizen et al.(1999) encontraram 42% de artralgia e 38% de mialgia em 239 pacientes com hepatite C crônica.

Pode-se observar uma ampla variação na prevalência de artralgia e mialgia entre os pacientes dos diversos estudos. Nos pacientes desse serviço, a prevalência de mialgia foi mais alta quando comparada à dos demais estudos. O resultado da prevalência de artralgia foi alto e próximo aos valores encontrados por Moder e Lindor²³, Garcia-Monteforte²⁴, Barkhuizen et al. (1999) e Rivera et al. (1999a). Fatores relacionados ao vírus, fatores individuais ou fatores associados ao tipo de estudo desenvolvido podem ser responsáveis pelas diferentes prevalências observadas.

A artrite esteve presente em 50 (20,57%) dos pacientes avaliados pelo nosso estudo.

O conceito de artrite foi definido de forma semelhante àquele utilizado em pesquisas para estimar a prevalência de artrite entre os americanos. Foram realizadas perguntas se os pacientes tinham sintomas articulares crônicos para definir um caso de artrite no mesmo formato dos inquéritos da vigilância em saúde pública. Sintomas articulares crônicos foram definidos como positivos ao se responder “sim” às seguintes duas perguntas: 1) “As próximas perguntas

23 Id. Ibid. p 44.

24 Id, Ibid. p.27.

referem-se às suas articulações. Por favor, não inclua as costas ou o pescoço. Durante os últimos 30 dias, você teve algum sintoma de dor ou rigidez em torno de uma articulação?"; 2) "Seus sintomas articulares começaram há mais de 3 meses?" A definição de caso de artrite foi considerada como tendo sintoma articular crônico (Sacks et al., 2005).

Adaptando-se esse conceito ao nosso estudo, consideramos como portador de artrite o paciente que respondeu que tinha dor articular, rigidez na articulação e tempo de dor de um ano ou mais.

Na literatura, os dados de artrite entre pacientes que têm hepatite C variaram amplamente, de 2% a 27% (Sanzone: Bégué, 2006).

Al-Dahshan et al. (2012), num estudo recente, encontraram 17% de artrite entre pacientes egípcios cronicamente infectados pelo HCV, com artrite determinada mediante exame físico. Os resultados foram próximos aos encontrados por Fadda et al. (2002), que reportaram artrite em 15% dos pacientes cronicamente infectados pelo vírus C. Gordon²⁵ (1996), citado por Al-Dahshan (2012) e Sène et al. (2006), reportou que 2% a 24% dos pacientes HCV positivos experimentaram artrite. Essa ampla variação pode ser relacionada a fatores genéticos, imunológicos, ambientais e ao genótipo viral (Al-Dahshan, 2012).

Os achados do nosso estudo para a frequência de artrite na população dos portadores crônicos do vírus C avaliados, embora não tenha sido realizado exame físico articular ou exames de imagem para o diagnóstico de artrite, foram semelhantes aos valores encontrados nos estudos internacionais.

25 Gordon, SC. Extrahepatic Manifestation of hepatitis C. Digdis, 1996 May-Jun: 14(3): 157-68

Entre os pacientes com artrite desse estudo, o envolvimento foi predominantemente poliarticular em 36 pacientes (72%); por sua vez, com grandes e pequenas articulações acometidas simultaneamente, em 29 deles (58%).

A apresentação clínica mais comum da artrite no contexto da infecção pelo HCV é poliartrite crônica inflamatória, frequentemente mimetizando AR, sendo denominado reumatoide-like. Ela envolve de forma simétrica pequenas articulações e determina um quadro de poliartrite inflamatória não deformante (Zuckerman et al., 2001). Pode preencher os critérios ACR (Palazzi et al., 2005b). O envolvimento simultâneo de grandes articulações, contudo, não é incomum (Lormeau et al., 2006).

Al-Dahshan et al. (2012) descrevem ainda que a artrite relacionada ao vírus C apresentava-se em 76,5% dos pacientes como uma poliartrite envolvendo principalmente pequenas articulações ou, menos comumente, como mono ou oligoartrite de grandes articulações, em 23,5 % dos pacientes. Rosner et al., (2004) reportaram artrite em até 20% dos pacientes HCV positivos, com dois terços deles apresentando uma artrite que mimetizava a artrite reumatoide (simétrica, com envolvimento de mãos e dedos) e um terço apresentando oligoartrite.

Rivera et al. (1999b) desenvolveram um estudo para descrever o quadro clínico da artrite encontrado nos pacientes com a infecção crônica pelo HCV. Concluíram que não há um quadro clínico único de artrite em pacientes cronicamente infectados pelo HCV.

Buskila et al. (1998) encontraram em seu estudo o predomínio de um padrão simétrico e poliarticular de artrite. As articulações mais frequentemente

envolvidas foram metacarpofalangeanas, interfalangeanas proximais, punhos, ombros e metatarsofalangeanas.

O estudo de Buskila et al. (1998) encontrou resultados semelhantes aos nossos, com predomínio de envolvimento poliarticular e simultâneo de pequenas e grandes articulações.

A análise univariada mostrou diferença estatisticamente significativa entre os valores analisados para as variáveis idade (18 a 50 anos e >50 anos), e sexo (masculino e feminino), com predomínio de artrite entre mulheres ($p=0,000$) e, acima dos 50 anos ($p=0,015$).

A análise univariada também mostrou diferença estatisticamente significativa entre os valores analisados para as variáveis idade (18 a 50 anos e >50 anos), e sexo (masculino e feminino), com predomínio de artralgia entre mulheres ($p=0,001$) e, acima dos 50 anos ($p=0,027$).

O resultado da análise univariada entre os portadores de hepatite C crônica e mialgia mostrou diferença estatística significativa com relação à variável sexo, encontrando predomínio entre o sexo feminino ($p=0,004$).

O estudo de Buskila et al. (1998) e colaboradores encontrou prevalência similar entre mulheres e homens das complicações reumáticas observadas.

Mohammed et al. (2010) realizaram um estudo entre portadores crônicos do vírus C, observado uma maior proporção de manifestações reumatológicas entre as mulheres. Segundo os autores, isso sugere a circunstância de que as mulheres infectadas pelo genótipo 4 do HCV, que predomina na população egípcia analisada, podem ter um risco mais elevado de desenvolver queixas reumatológicas (Mohammed et al., 2010). Essa informação está de acordo com o que foi reportado por Stefanova-Petrova et al. (2007), que apontaram o sexo

feminino como um dos fatores de risco para desenvolver manifestações extra-hepáticas. O estudo de Mohammed et al. (2010) também encontrou associação estatisticamente significativa entre o sexo feminino e a presença de fibromialgia, síndrome crioglobulinêmica e anemia hemolítica autoimune, além de artrite ($p=0,002$, $0,02$ e $0,02$, respectivamente).

Em nosso estudo, o genótipo 1 mostrou associação estatisticamente significativa com a presença de mialgia entre os pacientes infectados pelo HCV ($p=0,011$).

Mohammed et al. 2010 sugerem em seu estudo que o genótipo 4 pode ter um risco aumentado para desenvolver queixas reumatológicas. Concluíram que pacientes egípcios com hepatite C crônica, genótipo 4, apresentaram uma prevalência de 16,3% de manifestações reumatológicas. Poynard et al. (2002), entretanto, não encontraram associação estatisticamente significativa entre fadiga moderada ou severa e genótipo viral, num grande estudo que abrangeu 1614 pacientes cronicamente infectados pelo vírus C.

Na análise univariada, nosso estudo não encontrou diferença estatisticamente significativa entre os níveis de transaminases avaliados (até o limite de normalidade e acima do limite de normalidade) e grau de atividade inflamatória no fragmento hepático (0 a 2 e 3 a 4) com relação à artrite, artralgia e mialgia ($p>0,05$, $p>0,05$ e $p>0,05$, respectivamente).

A maioria dos estudos analisados não mostra relação entre o grau de comprometimento hepático e a severidade das manifestações extra-hepáticas observadas. As manifestações extra-hepáticas, muitas vezes, podem ser o primeiro sinal da infecção pelo vírus C.

Poynard et al. (2002) não encontraram associação estatisticamente significativa entre fadiga moderada e severa e atividade histológica hepática.

Buskila et al. (1998) não encontraram associação entre complicação reumatológica e severidade de doença hepática em seu estudo.

Provavelmente, a ação patogênica do HCV no fígado e nas articulações é devida a diferentes mecanismos, como demonstrado pela falta de correlação na amostra do estudo de Riccio e colaboradores entre injúria hepática e artrite (Riccio; Tarantino, 2012).

Barkhuizen et al; (1999) demonstraram em seu estudo que pacientes com evidência de infecção crônica pelo HCV têm significativamente mais queixas sistêmicas de fadiga e dor musculoesquelética do que outros pacientes da mesma clínica com similares graus de dano hepático e com causas não relacionadas ao HCV. As queixas de fadiga e dor musculoesquelética também não mostraram relação com a extensão do dano hepático quando foram avaliadas as medidas de anormalidades das enzimas hepáticas ou histologia do dano hepático.

Entre os pacientes com hepatite C crônica e artrite, encontramos diferença estatisticamente significativa para os graus de siderose hepática avaliados: 0 a 1 e 2 ($p=0,032$). Dentre os 50 indivíduos com artrite, 35 apresentaram fragmento hepático com grau de siderose 0 a 1, e 15 manifestaram grau de siderose 2.

A hemocromatose secundária e associada à hepatite C, ou hemocromatose hereditária possivelmente associada à hepatite C, que pode cursar com sintomas articulares, poderia ser uma explicação para esse achado; porém, não foi avaliada essa associação no presente estudo.

A artrite é a principal manifestação extra-hepática da hemocromatose, sua causa é ainda desconhecida.

A esteatose hepática foi uma variável que mostrou diferença estatisticamente significativa entre os graus de esteatose avaliados; 0 a 1 e 2 a 3, com relação à presença de artralgia entre os portadores crônicos do vírus C ($p=0,035$). Esteatose de graus 0 a 1 foi encontrada no fragmento hepático de 123 pacientes, e esteatose de graus 2 a 3, em 25 pacientes.

A dosagem de GGT, considerando-se os valores até o limite superior de normalidade e acima de limite superior de normalidade, mostrou associação estatisticamente significativa com a presença de mialgia entre os pacientes com hepatite C crônica ($p=0,014$). Sessenta e quatro indivíduos com mialgia apresentaram GGT normal, e 67 manifestaram GGT elevada.

Em nenhum outro estudo foram observadas alterações estatisticamente significativas com relação aos valores de GGT e a presença de esteatose associados às manifestações extra-hepáticas.

O presente estudo é o primeiro, no Brasil, em que até o momento se conseguiu reunir uma amostra de 243 pacientes portadores crônicos do HCV do serviço ambulatorial no Estado de São Paulo. Analisa, nesses indivíduos, a frequência e o espectro das manifestações musculoesqueléticas, recorrentes na prática clínica diária entre os médicos assistentes desses portadores, assim como suas alterações laboratoriais e histológicas.

As infecções virais são consideradas um possível gatilho para doenças sistêmicas autoimunes (Riccio; Tarantino, 2012; Ramos-Casals et al., 2009). O mecanismo da manifestação extra-hepática no contexto da infecção pelo HCV não é claro (Buskila, 1998). O HCV pode replicar-se fora do fígado,

particularmente em células mononucleares sanguíneas (Buskila, 1998). Essa peculiaridade explicaria o envolvimento sistêmico; primariamente, devido ao mecanismo imunemediado, que é comumente observado em pacientes infectados pelo HCV (Buskila, 1998). O tropismo do HCV por muitas células extra-hepáticas promove a base de ligação entre o HCV e as manifestações extra-hepáticas (Ramos-Casals, 2009).

Um estudo egípcio conduzido por Al-Dahshan (2012) analisou dois grupos de pacientes: o Grupo I, de pacientes com artrite reumatoide diagnosticados de acordo com os critérios ACR, e o Grupo II-A, de pacientes com hepatite C crônica com manifestação articular. Detectou-se FR positivo em 79% dos pacientes no G1, e 64,7% em pacientes no GII-A.

A prevalência aumentada de FR em artrite relacionada ao vírus C diminuiu a especificidade diagnóstica do FR sérico para AR em pacientes com HCV (Al-Dahshan, 2012). Também, o FR tem uma baixa especificidade para o diagnóstico de AR, por poder ser encontrado em indivíduos mais velhos saudáveis, pessoas saudáveis imunizadas, pessoas com doenças autoimunes e pacientes com infecções crônicas (Al-Dahshan, 2012).

Nosso estudo encontrou uma taxa de positividade para FR de 44,9% nos pacientes portadores de hepatite C crônica, independentemente de sintomatologia clínica. Além disso, detectamos anticorpos anticardiolipina IgM em 15,6% dos pacientes analisados, anticorpo antimúsculo liso padrão vascular em 14%, anticorpo antimúsculo liso padrão glomerular em 11,1%, FAN padrão nuclear em 6,2% e anticorpo anti-DNA em 4,1%.

Buskila e et al. (1998) avaliaram a prevalência de marcadores sorológicos numa população de 90 pacientes infectados pelo HCV e evidenciaram que 69%

deles tinham no mínimo um autoanticorpo no sangue. Clifford et al. (1995) encontraram 66% de prevalência de anticorpo antimúsculo liso e 76% de FR positivo em 117 pacientes com hepatite C crônica, entre homens e mulheres. Para Pawlotsky et al.(1994), no mínimo um autoanticorpo foi encontrado no soro de 41% dos pacientes HCV.

Riezu-Boj et al. (1991), citado por Buskila (1998), encontraram ANA, anticorpo antimitocondria, anticorpo antimúsculo liso e anticorpos anti-LKM1 em 12%, 2%, 16% e 1% dos casos, respectivamente. Uma alta taxa de anticorpo anticardiolipina foi encontrada no estudo de Buskila et al. (1998), da mesma forma que em Prieto et al. (1996): 22%.

Riccio et al. (2012) encontraram 42% de FR numa população de 425 indivíduos infectados pelo vírus C.

Com relação à elevada taxa de anticorpos anticardiolipina encontrada em nossos pacientes (15,6% IgM), o recente artigo de Himoto et al. (2012) descreveu a relevância clínica dos anticorpos anticardiolipina em pacientes com hepatite C crônica. Os autores encontraram 13% de positividade, ou seja, 6 de 45 pacientes apresentaram anticorpos anticardiolipina positivos. Contudo, nenhum desses pacientes preenchia os critérios para síndrome antifosfolípide (Himoto et al., 2012).

De importância em populações infectadas pelo HCV, a presença de autoanticorpos não mostrou associação com a sintomatologia reumatológica, gravidade de doença hepática ou sexo do paciente (Buskila et al., 1998).

Os mecanismos que levam à formação de autoanticorpos nos pacientes com hepatite C crônica parecem ser uma expressão de ativação imune generalizada, provavelmente por citocinas (Buskila et al., 1998).

De forma semelhante aos estudos de Buskila e colaboradores, em nosso estudo não pudemos mostrar associação estatisticamente significativa entre a presença de qualquer anticorpo e manifestação reumatológica; artrite, artralgia e mialgia ($p > 0,05$).

Através da análise multivariada, três fatores de risco estiveram associados à presença de artrite entre os portadores crônicos do vírus C: idade acima de 50 anos, dor nas costas e crepitação nas articulações. Para artralgia entre os pacientes HCV positivos, a análise multivariada mostrou associação com o sexo feminino, o tabagismo de mais de 15 maços/ano e a fibrose extensa F3-F4. Finalmente, a análise multivariada encontrou associação entre sexo feminino e tabagismo > 15 maços/ano para pacientes HCV positivos com queixa de mialgia.

Dor nas costas e crepitação em articulações podem ser sintomas relacionados à osteoartrose, osteoartrite ou artrose, estas, caracterizadas pela degeneração da cartilagem articular. Tais sintomas não fazem parte dos critérios para se diagnosticar artrite reumatoide nem são questões avaliadas nos inquéritos em saúde pública para definição de artrite. No estudo, essas questões (conforme Anexo B) foram elaboradas e aplicadas com o intuito de avaliar a presença de sintomas álgicos crônicos, locais dolorosos e sua frequência. Os critérios de classificação de 2010 para artrite reumatoide tem como alvo pacientes com no mínimo uma articulação com sinovite (edema), com sinovite que não possa ser melhor explicada por outra doença (Aletaha et al., 2010). Os critérios de classificação para artrite reumatoide referem-se ao algoritmo baseado em escore: acrescenta-se um escore às categorias A-D, que

englobam envolvimento articular, sorologia, provas de fase aguda e duração dos sintomas, conforme Anexo D (Aletaha, 2010.)

Cacoub et al.(1999), no estudo que avaliou 1614 pacientes com infecção crônica pelo HCV em análise multivariada, verificaram que os principais fatores de risco associados à presença de manifestações extra-hepáticas clínicas ou biológicas em pacientes HCV positivos eram do sexo feminino, com idade avançada e extensa fibrose hepática.

Poynard et al.(2002), em análise multivariada, mostraram que fadiga (moderada ou severa), comparada à ausência de fadiga, foi associada com o sexo feminino, idade acima de 50 anos, cirrose ou presença de muitos septos na biópsia hepática.

Barkhuizen et al.(1999), quando dividiu a doença hepática de acordo com a presença ou ausência da infecção pelo HCV, encontraram uma associação altamente significativa entre dor musculoesquelética, fadiga e presença da infecção pelo vírus C. Não houve associação entre dor nas costas ou dor no pescoço no seu questionário, ou dor axial ou difusa, com hepatite C. Nesse estudo, as queixas de fadiga e dor musculoesquelética não se relacionaram com a extensão do dano hepático quando usadas as medidas de anormalidades enzimáticas hepáticas e evidência histológica de dano hepático.

Silberbogen et al.(2007) procurou determinar a prevalência de tabagismo, uso de álcool e depressão em pacientes com HCV e dor. Foi o primeiro estudo que procurou avaliar a relação entre essas variáveis e dor em pacientes HCV. O fumo foi mais prevalente entre esses pacientes que numa comparação normativa com uma população de veteranos. Seus estudos sugeriram que o

cigarro agrava o funcionamento hepático, aumenta o risco de fibrose e diminui a eficácia no tratamento com interferon.

Estudos correntes e prévios sobre a prevalência de manifestações musculoesqueléticas em pacientes infectados pelo HCV não são controlados, e, porque o HCV é relativamente comum, poder-se-ia esperar que algumas das desordens analisadas coexistissem com o HCV por acaso (Buskila et al., 1998). Futuros estudos de frequência e espectro das manifestações reumáticas em pacientes infectados pelo HCV deveriam incluir uma população de controle, que seja pareada por idade, gênero, raça e outras variáveis demográficas, para determinar a real conexão entre o HCV e essas desordens musculoesqueléticas (Buskila et al., 1998).

Um estudo futuro dessa população, confrontada com um grupo controle, deverá ser realizado. Um exame físico articular apropriado, bem como exame de imagem da articulação comprometida, deverá ser realizado para investigar a frequência de artrite nessa população, verificando quais desses pacientes portadores crônicos do vírus C com essas manifestações musculoesqueléticas preenchem os critérios ACR para artrite reumatoide.

6. CONCLUSÃO

Foi encontrada uma elevada prevalência de manifestações músculo esqueléticas entre os pacientes portadores de hepatite C crônica em nosso serviço. Artralgia, 60,9%; mialgia, 59,7%; artrite, 20,57%.

A provável forma de infecção foi determinada em 147 pacientes (60,49%). Destes, 38,27% tiveram transfusão sanguínea prévia, 4,11% apresentaram histórico de uso de droga injetável há mais de um ano e 6,17% tinham histórico de uso de droga inalatória há mais de um ano.

Os fatores de risco mais frequentes para a presença de artrite entre os pacientes HCV positivos foram sexo feminino e idade mais avançada (>50 anos), segundo análise univariada. Pela análise multivariada, os principais fatores de risco associados à presença de artrite entre os portadores crônicos do vírus C foram idade > 50 anos, dor nas costas e crepitação na articulação.

Os fatores de risco associados aos pacientes com hepatite C e artralgia foram idade > 50 anos e sexo feminino, pela análise univariada. Através da análise multivariada, os fatores de risco associados aos pacientes HCV positivos com queixa de artralgia foram sexo feminino, tabagismo > 15 maços/ano e fibrose hepática extensa F3-F4.

A análise univariada mostrou que o sexo feminino e a presença do genótipo 1 foram os fatores de risco associados a pacientes com hepatite C e queixa de mialgia. Através da análise multivariada, o sexo feminino e tabagismo > 15 maços/ano foram os fatores de risco associados à mialgia nos pacientes HCV positivos.

Embora frequentes em nosso estudo, os autoanticorpos não mostraram significância estatística com relação às principais manifestações musculoesqueléticas analisadas: artrite, artralgia e mialgia.

Não houve diferença estatisticamente significativa entre tratamento prévio com interferon peguilado e ribavirina, ou sua ausência, com relação à artrite, artralgia e mialgia entre os pacientes portadores crônicos do vírus C.

Também não foi estatisticamente significativo, na análise univariada, o grau de lesão hepática, avaliado através do nível das transaminases hepáticas e da histologia do fragmento hepático com relação às principais manifestações musculoesqueléticas analisadas: artrite, artralgia e mialgia.

ANEXO - A

Classificação de artrite reumatoide baseada na revisão de 1987 do Colégio Americano de Reumatologia – ACR.

Artrite reumatóide é definida como aquela que preenche 4 entre 7 critérios:

Nº	Característica
1	Rigidez matinal > ou = 1 hora;
2	Artrite > ou = a 3 articulações;
3	Artrite de articulações das mãos;
4	Artrite simétrica;
5	Presença de nódulos reumatóides;
6	Títulos séricos de fator reumatóide positivos;
7	Alterações radiológicas típicas de artrite reumatóide.

FONTE: Hsu FC, 2003.

ANEXO - B

Questionário aplicado à pesquisa para entrevista de paciente.

ANEXO TRANSVERSAL

NÚMERO DE IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE: |_|_|_|_|

DATA DA ENTREVISTA: |_|_|/|_|_|/|_|_|_|_|

IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE

1. NOME: _____

2. RGHC: |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

3. SEXO: 1. masculino 2. feminino

☐

4. DATA DE NASCIMENTO: ____ / ____ / ____

5. IDADE: ____ anos

ENDEREÇO ATUAL

6. Avenida, Rua: _____

7. Bairro: _____

8. Cidade: _____

9. CEP: _____

10. Tel.: _____

11. Tel. Celular: _____

12. e-mail: _____

ESCOLARIDADE

13. O senhor teve oportunidade de freqüentar escola?

☐

1. sim 0. não

Se não, passe para o item 17.

14. Até que ano o senhor ou a senhora estudou? _____

15. Durante quantos anos o senhor ou a senhora estudou? (não incluir anos de repetência) _____

16. Então, o maior nível educacional atingido foi:

1. Primário completo
2. Supletivo de 1º grau
3. Secundário incompleto
4. Secundário completo
5. Supletivo de 2º grau
6. Escola técnica
7. Universitário incompleto
8. Universitário completo

AQUISIÇÃO DO VÍRUS

17. Ano do primeiro anti-HCV positivo (diagnóstico): () ignorado

18. O senhor teve ou tem alguma atividade no seu trabalho que o coloque em contato com sangue?

1. sim 0. não 9. ignorado

Se não, passe para o item 22.

19. Qual o tipo de atividade?

1. Banco de sangue 2. Contato com doentes 3. Farmácia

4. Faz / fez necrópsia 5. Laboratório 6. Outro: _____

20. Já recebeu transfusão de sangue ou plasma (sangue na veia)?

1. sim 0. não 9. ignorado

Se não, passe para o item 24.

21. Em que ano (ou há qtos anos) (na primeira vez)? _____

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
----------------------	----------------------	----------------------	----------------------

22. Já usou ou usa droga inalada (cheirada)?

1. sim 0. não

Se não, passe para o item 25.

23. Em que ano usou pela primeira vez? _____

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
----------------------	----------------------	----------------------	----------------------

24. Em que ano usou pela última vez? _____

25. Já usou ou usa droga injetável?

1. sim 0. não 9. ignorado

Se não, passe para o item 28.

26. Em que ano usou droga injetável pela primeira vez? _____

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
----------------------	----------------------	----------------------	----------------------

27. Em que ano usou pela última vez? _____

28. O senhor já fez diálise?

1. sim 0. não 9. ignorado

Se não, passe para o item 31.

29. Em que ano fez diálise pela primeira vez? _____

30. Em que ano fez diálise pela última vez? _____

31. Já teve hepatite?

1. sim 0. não 9. ignorado

Se não, passe para o item 34.

32. Em que ano teve hepatite? _____

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
----------------------	----------------------	----------------------	----------------------

33. O senhor sabe o tipo?

1. A 2. B 3. C 4. Outro: _____ 9. não sabe o tipo

34. Já foi internado em hospital?

1. sim 0. não 9. ignorado

Se não, passe para o item 37.

35. Quando (ano) o senhor foi internado (pela primeira vez)? _____

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
----------------------	----------------------	----------------------	----------------------

36. Qual foi o motivo dessa internação? _____

37. Já fez tratamento dentário?

1. sim 0. não 9. não sabe

Se não, passe para o item 40.

38. Já fez cirurgia dentária? (ex. canal, implante)

1. sim 0. não 9. Ignorado

39. Em que ano o Sr. fez a cirurgia dentária (a primeira)? _____

40. Já foi operado?

1. sim 0. não 9. ignorado

Se não, passe para o item 46.

41. De que o senhor foi operado (na primeira vez)? _____

42. Quantas vezes o senhor foi operado? _____

Se mais de uma vez, passe para o item 44.

43. Em que ano foi operado? _____

44. Em que ano foi operado pela primeira vez? _____

45. Em que ano foi operado pela última vez? _____

46. O senhor já fez tratamento com acupuntura?

1. sim 0. não 9. ignorado

☐

Se não, passe para o item 49.

47. Em que ano o senhor fez tratamento com acupuntura pela primeira vez? _____

48. O senhor já fez tatuagem?

1. sim 0. não 9. ignorado

☐

Se não, passe para o item 51.

49. Em que ano fez tatuagem pela primeira vez? _____

--	--	--	--

50. Furou a orelha para usar brincos?

1. sim 0. não 9. ignorado

Se não, passe para o item 53.

51. Em que ano, na primeira vez? _____

52. Usa ou já usou piercing?

1. sim 0. não 9. ignorado

Se não, passe para o item 55.

54. Em que ano (na primeira vez)? _____

55. Alguém de sua família teve ou tem hepatite?

1. sim 0. não 9. ignorado

Se não, passe para o item 58.

56. Em que ano esse familiar teve hepatite? _____

--	--	--	--

57. Qual o tipo de hepatite?

1. A 2. B 3. C 4. Outro: ____ 9. não sabe o tipo

☐

58. O senhor já teve ou tem parceiro com hepatite?

1. sim 0. não 9. ignorado

☐

Se não passe para o item 62.

59. Em que ano vocês se relacionaram pela primeira vez? |_|_|_|_|_|

--	--	--	--	--

60. Qual o tipo de hepatite?

1. A 2. B 3. C 4. Outro: ____ 9. não sabe o tipo

☐

Preenchimento feito pelo coordenador

Exposição potencial:

Ano:

61. Alguma vez em sua vida, o senhor teve problemas com álcool?

1. sim 0. não

☐

Se não, passe para o item 65.

62. Que tipo de bebida (a mais comum)? _____

64. Quantas vezes por semana? _____

1. sim 0. não

65. Atualmente, o senhor toma algum tipo de bebida que contenha álcool?

1. sim 0. não

Se não, passe para o item 68.

66. Que tipo de bebida (a mais comum) _____

67. Quantas vezes por semana? _____

☐

Preenchimento feito pelo coordenador

Grau de etilismo:

68. Fuma ou já fumou cigarros?

1. sim 0. não

Se não, passe para o item 1.

69. Quantos cigarros o senhor fuma ou fumou por dia? _____ cigarros/dia.

70. Em que ano começou a fumar? _____

71. Em que ano fumou pela última vez? _____

Preenchimento feito pelo coordenador

Exposição ao tabagismo:

DADOS CLÍNICOS

1. O senhor já ficou doente alguma vez? (necessitou de cuidados médicos)

1. sim 0. não 9. ignorado

☐

2. Se sim, qual (quais) doença(s)? _____

☐

8. não se aplica 9. ignorado

3. Está com algum problema de saúde no momento ou faz acompanhamento médico, além deste exame de hepatite?

1. sim 0. não 9. ignorado

☐

4. O senhor se sente cansado ultimamente?

1. sim 0. não 9. não sabe

☐

5. Tem disposição para o trabalho?

1. sim 0. não 9. não sabe

☐

6. Tem disposição para o lazer?

☐

1. sim 0. não 9. não sabe

7. Tem dores nas juntas (articulações)?

1. sim 0. não 9. não sabe

Se não, passe para o item 9.

8. Em quais juntas (articulações)? _____

8. não se aplica 9. ignorado

9. Tem dores musculares?

1. sim 0. não 9. não sabe

10. Tem dificuldade para levantar-se da cadeira?

1. sim 0. não 9. não sabe

11. Tem dificuldade para pegar objetos em prateleiras ou para estender roupa em um varal?

1. sim 0. não 9. não sabe

12. Seus dedos das mãos mudam de cor no frio?

1. sim 0. não 9. não sabe

Se não, passe para o item 14.

13. De que cor ficam seus dedos no frio? _____

8. não se aplica 9. ignorado

14. Já teve manchas constituídas de pequenos pontinhos vermelhos nas pernas?

1. sim 0. não 9. não sabe

15. Tem formigamentos ou dormências nas pernas ou pés?

1. sim 0. não 9. não sabe

16. Enxerga bem?

1. sim 0. não 9. ignorado

17. Necessita usar óculos de grau?

1. sim 0. não 9. ignorado

18. Nos últimos 3 meses, o senhor sentiu os olhos secos?

1. sim 0. não 9. não sabe

19. Nos últimos 3 meses, teve sensação de areia nos olhos?

1. sim 0. não 9. não sabe

20. Nos últimos 3 meses, necessitou usar colírio mais de 3 vezes ao dia?

1. sim 0. não 9. não sabe

21. Nos últimos 3 meses, sentiu a boca seca com frequência?

1. sim 0. não 9. não sabe

22. Notou se as glândulas parótidas aumentaram, como na caxumba?

1. sim 0. não 9. não sabe

23. Tem dificuldade para engolir ou necessita de água para engolir melhor os alimentos?

1. sim 0. não 9. não sabe

24. O senhor já sentiu dores no peito?

1. sim 0. não 9. não sabe

Se não, passe para o item 26.

25. Essas dores pioram quando respira fundo?

1. sim 0. não 9. não sabe

26. O senhor já teve trombose (entupimento de veias)?

1. sim 0. não 9. não sabe

27. Já teve derrame (AVC)?

1. sim 0. não 9. não sabe

28. O senhor já teve infarto?

1. sim 0. não 9. não sabe

Se paciente do sexo masculino, passe para o item 30.

29. A senhora já teve aborto espontâneo?

1. sim 0. não 9. não sabe

30. Dorme bem?

1. sim 0. não 9. não sabe

31. Acorda descansado?

1. sim 0. não 9. não sabe

32. Tem aftas na boca?

1. sim 0. não 9. não sabe

33. Tem feridas (úlceras) na região genital?

1. sim 0. não 9. não sabe

34. Sente coceiras na pele?

1. sim 0. não 9. não sabe

35. Costuma ter manchas/ feridas ou qualquer outro tipo de alteração na pele?

1. sim 0. não 9. não sabe

Se sexo masculino, passe para o item 38.

36. A senhora faz reposição hormonal?

1. sim 0. Não 8. não se aplica 9. não sabe

medicamento usa para reposição hormonal? _____

8. não se aplica 9. ignorado

38. Toma medicamentos para pressão alta?

1. sim 0. não 9. não sabe

Se não, passe para o item 40.

39. Qual ou quais medicamentos usa para pressão alta? _____

8. não se aplica 9. ignorado

40. Toma medicamentos para Diabetes?

1. sim 0. não 9. não sabe

Se não, passe para o item 42.

41. Qual ou quais medicamentos usa para Diabetes? _____

8. não se aplica 9. Ignorado

42. Toma medicamento para tireóide?

1. sim 0. não 9. não sabe

Se não, passe para o item 44.

43. Qual medicamento usa para tireóide? _____

8. não se aplica 9. ignorado

44. Toma medicamentos para controlar o colesterol e/ou triglicérides?

☐
☐
☐
☐
☐
☐
☐
☐
☐
☐
☐

37. Qual

☐
☐
☐

1. sim 0. não 9. não sabe

Se não, passe para o item 1.

45. Qual ou quais medicamentos usa para colesterol e/ou triglicérides? _____

8. não se aplica

9. Ignorado

DADOS CLÍNICOS 2

1. Sente fraqueza?

1.Sim 0. Não 9. Ignorado ou não sabe.

2. Sente dor nas costas?

1.Sim 0. Não 9. Ignorado ou não sabe.

3. Sente dor no pescoço?

1.Sim 0. Não 9. Ignorado ou não sabe.

4. Sente rigidez nas articulações pela manhã?

1.Sim 0. Não 9. Ignorado ou não sabe.

5. Sente inchaço nas juntas?

1.Sim 0. Não 9. Ignorado ou não sabe.

6. Sente crepitações nas articulações?

1.Sim 0. Não 9. Ignorado ou não sabe.

7. Sente dor nas articulações?

1.Sim 0. Não 9. Ignorado ou não sabe.

Se não, passe para o item 14.

8. Quando a dor acontece?

1. Com repouso 0. Com atividade 9.Ambos

9. A duração da dor é?

1. Maior que 30 min. 0. Menor que 30 min. 9. Não sabe.

10. A quanto tempo apresenta a dor?

1.Dias. 0. Meses 9. Anos

11. Antes do início do quadro de dor houve alguma infecção?

1.Sim 0. Não 9. Ignorado ou não sabe.

12. Tomou algum medicamento para dor?

1.Sim 0. Não 9. Ignorado ou não sabe.

SE SIM, ESPECIFIQUE: _____

13. Houve melhora com referido medicamento?

1.Sim 0. Não 9. Ignorado ou não sabe.

SE SIM, ESPECIFIQUE: _____

14. Apresenta alguns desses sintomas:

Febre, perda de peso, perda de apetite, infecções de repetição, calafrio, sudorese, insônia, formigamentos.

1.Sim 0. Não 9. Ignorado ou não sabe.

SE SIM, ESPECIFIQUE: _____

15. Há história familiar de:

Osteoartrite, artrite reumatóide, lúpus, psoríase, espondilite anquilosante, doença inflamatória crônica do intestino.

1. Sim 0. Não 9. Ignorado ou não sabe.

SE SIM, ESPECIFIQUE: _____

16. Há história familiar de tratamento reumatológico ou sintomas de artralgia, artrite, mialgia, fadiga?

1. Sim 0. Não 9. Ignorado ou não sabe.

SE SIM, ESPECIFIQUE: _____

DADOS CLÍNICOS 3

1. Apresenta hipercolesterolemia (colesterol alto)?

1. sim 2. não 9. ignorado

☐

2 Apresenta hipertrigliceridemia (triglicérides altos) ?

1. sim 2. não 9. ignorado

☐

3. Faz uso de medicação para dislipidemia(colesterol alto/ triglicérides aumentado)?

1. sim 2. não 9. ignorado

☐

4. Tem diabetes ?

1. sim 2. não 9. ignorado

☐

5. **Se sim**, há quantos anos tem diabetes diagnosticado?

|_|_|

☐

6. Faz uso de medicação para o diabetes?

1. sim 2. não 9. ignorado

☐

7. **Se sim**, que tipo de medicação?

1. hipoglicemiante oral (comprimidos) 2. insulina 3. ambos

☐

8. Alguém na família tem ou teve diabetes?

1. sim 2. não 9. ignorado

☐

9. Qual o parentesco?

1. pai e/ou mãe

2. avó e/ou avó

3. irmãos

4. outros

☐

10. Tem hiperglicemia(açúcar aumentado no sangue)?

1. sim 2. não 9. ignorado

☐

11. Tem hipertensão (pressão alta)?

1. sim 2. não 9. ignorado

☐

12. Toma remédio para a pressão?

1. sim 2. não 9. ignorado

☐

13. Já teve angina(dor no peito) ou infarto?

1. sim 2. não 9. ignorado

14. Pratica atividade física?

1. sim 2. não 9. ignorado

☐

15. Se sim, quantas vezes por semana?

1. >3x/semana

2. entre 1 e 3x/semana

☐

3. <1x/semana

16. Já foi submetido a transplante renal?

1. sim 2. não 9. ignorado

17. Já fez cirurgia bariátrica(para redução de estômago)?

1. sim 2. não 9. ignorado

18. Ingere bebida alcoólica ?

1. sim 2. não 9. ignorado

19. Com que frequência?

1. esporadicamente

2. 3x/semana

3. >3x/semana

9. ignorado

20. Alguém na família tem ou teve diabetes?

1. sim 2. não 9. ignorado

21. Qual o parentesco?

1. pai e/ou mãe

2. avó e/ou avó

3. irmãos

4. outros

TRATAMENTO

74. TRATAMENTO1: ☐ 0. Não ☐ 1. Sim ☐ 9. Ignorado

75. Tratamento 1, DROGA (s): _____

☐ 8. Não se aplica ☐ 9. Ignorado

76. Tratamento 1, INÍCIO: / /

☐ 08/08/8888 = Data não se aplica ☐ 09/09/9999 = Data ignorada

77. Tratamento 1, FIM: / /

☐ 08/08/8888 = Data não se aplica ☐ 09/09/9999 = Data ignorada

78. Tratamento 1, INTERRUPTÃO: / /

☐ 08/08/8888 = Data não se aplica ☐ 09/09/9999 = Data ignorada

79. RESPOSTA VIROLÓGICA SUSTENTADA1: ☐ NÃO ☐ SIM ☐ NÃO SE APLICA

☐ IGNORADO ☐ EM ANDAMENTO

Considerar RVS: RNA HCV negativo até 6meses após suspensão do tratamento.

80. OBSERVAÇÕES SOBRE O TRATAMENTO1

81. Tratamento 2, DROGA (s): _____

☐8. Não se aplica ☐9. Ignorado

82. Tratamento 2, INÍCIO: / /

☐08/08/8888 = Data não se aplica ☐09/09/9999 = Data ignorada

83. Tratamento 2, FIM: / /

☐08/08/8888 = Data não se aplica ☐09/09/9999 = Data ignorada

84. Tratamento 2, INTERRUPÇÃO: / /

☐08/08/8888 = Data não se aplica ☐09/09/9999 = Data ignorada

85. RESPOSTA VIROLÓGICA SUSTENTADA2: ☐ NÃO ☐ SIM ☐ NÃO SE APLICA
☐IGNORADO ☐EM ANDAMENTO

86. Tratamento 3, DROGA (s): _____

(☐)

☐8. Não se aplica ☐9. Ignorado

87. Tratamento 3, INÍCIO: / /

☐08/08/8888 = Data não se aplica ☐09/09/9999 = Data ignorada

88. Tratamento 3, FIM: / /

☐08/08/8888 = Data não se aplica ☐09/09/9999 = Data ignorada

89. Tratamento 3, INTERRUPÇÃO: / /

☐08/08/8888 = Data não se aplica ☐09/09/9999 = Data ignorada

90. RESPOSTA VIROLÓGICA SUSTENTADA3: ☐ NÃO ☐ SIM ☐ NÃO SE APLICA
☐IGNORADO ☐EM ANDAMENTO

96. OBSERVAÇÕES SOBRE OS TRATAMENTOS

97. Houve alguma doença desencadeada durante ou após o uso do interferon:

☐0. Não ☐1. Sim ☐8. Não se aplica ☐9. Ignorado

98. Em caso afirmativo, que doença: _____

☐8. Não se aplica ☐9. Ignorado

99. Em caso afirmativo, data: / /

☐8. Não se aplica ☐9. Ignorado

100. OBSERVAÇÕES SOBRE DOENÇAS DESENCADEADAS PELO INTERFERON:

i) Andar um quarteirão			
j) Tomar banho ou vestir-se			

4. Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas no seu trabalho ou com alguma atividade regular, como consequência de sua saúde física?

	Sim	Não
a) Você diminuiu a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?		
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?		
c) Esteve limitado no seu tipo trabalho ou em outras atividades?		
d) Teve dificuldade de fazer seu trabalho ou outras atividades (p.ex: necessitou de um esforço extra)?		
e) Foi completamente incapaz de trabalhar ou de qualquer outra atividade		

5. Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou outra atividade regular diária, como consequência de algum problema emocional (como sentir-se deprimido ou ansioso)?

a) Você diminuiu a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?		
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?		
c) Não trabalhou ou não fez qualquer das atividades com tanto cuidado como geralmente faz?		
d) Foi completamente incapaz de trabalhar ou de qualquer outra atividade		

6. Durante as últimas 4 semanas, de que maneira sua saúde física ou problemas emocionais interferiram nas suas atividades sociais normais, em relação à família, amigos ou em grupo?

|__|

- De forma nenhuma (1);
- Ligeiramente (2);
- Moderadamente (3);
- Bastante (4);
- Extremamente (5).

7. Quanta dor no corpo você teve durante as últimas 4 semanas?

|__|

- Nenhuma (1);
- Muito leve (2);
- Leve (3);
- Moderada (4);
- Grave (5);
- Muito grave (6).

8. Durante as últimas 4 semanas, quanto a dor interferiu com seu trabalho normal (incluindo o trabalho dentro de casa)?

|__|

- De maneira alguma (1);
- Um pouco (2);
- Moderadamente (3);
- Bastante (4);
- Extremamente (5).

9. Para cada questão abaixo, por favor, dê uma resposta que mais se aproxime da maneira como você se sente, em relação às últimas 4 semanas.

	Sempre	A maior parte do tempo	Boa parte do tempo	Às vezes	Poucas vezes	Nunca
a) Quanto tempo você tem se sentido cheio de vigor, cheio de vontade, cheio de força?						
b) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa muito nervosa?						
c) Quanto tempo você tem se sentido tão deprimido que nada pode animá-lo?						
d) Quanto tempo você tem se sentido calmo ou tranquilo?						
e) Quanto tempo você tem se sentido com muita energia?						
f) Quanto tempo você tem se sentido desanimado e abatido?						
g) Quanto tempo você tem se sentido esgotado?						
h) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa feliz?						
i) Quanto tempo você tem se sentido cansado?						
j) Quanto tempo você tem se sentido com energia suficiente para fazer as coisas que gostaria?						

10. Durante as 4 últimas semanas, por quanto tempo a sua saúde física ou problemas emocionais interferiram em suas atividades sociais (como visitar amigos, parentes, etc.)? |__|

- Sempre (1);
- A maior parte do tempo (2);
- Boa parte do tempo (3);
- Poucas vezes (4);
- Nunca (5).

11. Para cada questão abaixo, por favor, dê uma resposta que mais se aproxime da maneira como você avalia sua vida social, em relação às últimas 4 semanas.

	Muito menos ativo socialmente do que antes	Menos ativo socialmente do que antes	Tão ativo socialmente do que antes	Mais ativo socialmente do que antes	Muito mais ativo socialmente do que antes
a) suas atividades sociais sofreram alterações devido às condições físicas ou emocionais, quando comparadas com suas atividades habituais?					
b) suas atividades sociais ficaram limitadas devido a sua saúde física ou problemas emocionais, quando comparadas com outras pessoas de sua idade?					

12. Para cada questão abaixo, por favor, dê uma resposta que mais se aproxime da maneira como você se sente, em relação às últimas 4 semanas.

	Sempre	A maior parte do tempo	Boa parte do tempo	Às vezes	Poucas vezes	Nunca
a) Você tem se sentido sem coragem por causa dos seus problemas de saúde?						
b) Você sente que seus problemas de saúde são um peso na sua vida?						
c) Sua saúde é uma preocupação em sua vida?						
d) Você fica frustrado por causa de sua saúde?						

13. Para cada questão abaixo, por favor, dê uma resposta que mais se aproxime da maneira como você se sente, em relação às últimas 4 semanas.

	Sempre	A maior parte do tempo	Boa parte do tempo	Às vezes	Poucas vezes	Nunca
a) Você tem apreciado as coisas que faz?						
b) A sua vida é preenchida com atividades/ acontecimentos interessantes para você?						
c) Você se sente alegre, de coração leve?						
d) Você sente que a vida é uma aventura maravilhosa para você?						

14. Para cada questão abaixo, por favor, dê uma resposta que mais se aproxime da maneira como você se sente, em relação às últimas 4 semanas.

	Sempre	A maior parte do tempo	Boa parte do tempo	Às vezes	Poucas vezes	Nunca
a) Você se sente indolente / letárgico ou sonolento durante o dia?						
b. Você cochila (5 minutos ou mais) durante o dia?						
c. Você tem dificuldades para se manter acordado durante o dia?						

15. Nas últimas 4 semanas, quanto do seu tempo, a hepatite limitou você em:

	Sempre	A maior parte do tempo	Boa parte do tempo	Às vezes	Poucas vezes	Nunca
a. suas atividades físicas diárias como caminhar, subir escadas, carregar compras ou praticar esportes?						
b. no seu trabalho diário, tanto fora de casa como nos afazeres domésticos?						

16. Nas últimas 4 semanas, quanto do seu tempo, a hepatite fez você se sentir:

	Sempre	A maior parte do tempo	Boa parte do tempo	Às vezes	Poucas vezes	Nunca
a. amedrontado						
b. sem coragem						
c. esgotado / exausto						
d. sem esperanças						

17. Nas últimas 4 semanas, quanto do seu tempo

	Sempre	A maior parte do tempo	Boa parte do tempo	Às vezes	Poucas vezes	Nunca
a. você se sentiu sem coragem por causa da hepatite?						
b. você se sentiu sobrecarregado por causa da hepatite?						
c. ter hepatite foi uma preocupação em sua vida?						
d. você se sentiu frustrado por ter hepatite?						

18. O quanto verdadeiro ou falso é cada uma das afirmações?

	Definitivamente verdadeiro	A maioria das vezes verdadeiro	Não sei	A maioria das vezes falso	Definitivamente falso
a) Eu costumo adoecer um pouco mais facilmente que as outras pessoas					
b) Eu sou tão saudável quanto qualquer pessoa que eu conheça					
c) Eu acho que a minha saúde vai piorar					
d) Minha saúde é excelente					

DATA: | _ | _ | / | _ | _ | / | _ | _ | _ | _ |

ENTREVISTADOR: _____

ANEXO – C

Termo de consentimento livre e esclarecido

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP****TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO****DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL**

1. NOME:

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO: .M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE

CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

DOCUMENTO DE IDENTIDADE :SEXO: M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO.:/...../.....

ENDEREÇO: Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE:

CEP: TELEFONE: DDD

DADOS SOBRE A PESQUISA.1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA : **Artropatia Associada à Hepatite C Crônica**PESQUISADOR: **Antônio Alci Barone**CARGO/FUNÇÃO: **DOCENTE FMUSP** INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº
12047.....UNIDADE DO HCFMUSP: **DIVISÃO DE CLÍNICA DE MOLÉSTIAS INFECCIOSAS E
PARASITÁRIAS DA****FMUSP**

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO ☐RISCO MÉDIO ☐RISCO BAIXO **X**RISCO MAIOR ☐

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 30 meses.....

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

Esse projeto visa estudar a relação entre dor muscular e dor e inflamação nas articulações. Estudos mostram que essas manifestações clínicas aparecem mais em indivíduos portadores do vírus da hepatite C. Essas dores e inflamações podem trazer muito desconforto, inclusive dificuldades nas tarefas diárias.

Com este estudo, pretendemos ver a relação entre a dor muscular, a dor e a inflamação nas articulações e o vírus da hepatite C.

Aceitando participar deste projeto, o (a) senhor (a) será entrevistado (a) e coletaremos 1 tubo de sangue de 10 ml, além dos exames já usuais para o seu acompanhamento e/ou tratamento através de uma veia periférica.

A entrevista será feita através de questionário que abordará questões sobre as vias de infecção (contágio), hábitos, histórico pessoal e familiar bem como sinais e sintomas em local reservado e com impressos padronizados.

A punção venosa pode causar leve desconforto no local, e raramente pode levar a aparecimento de mancha roxa ao redor da picada, causada pelo extravasamento de pequena quantidade de sangue.

O tecido hepático disponível será avaliado através da análise da arquitetura hepática, do infiltrado inflamatório em área portal, da atividade inflamatória em área periportal e da atividade parenquimatosa. Esses quatro itens de avaliação serão graduados de 0 a 4, em ordem crescente de alteração observada.

O (a) senhor (a) é livre para responder ou não às perguntas realizadas. Sinta-se à vontade para “pular” alguma(s) pergunta(s) que por acaso não queira responder e poder desistir de sua participação a qualquer momento. O seu atendimento não será prejudicado caso o (a) senhor (a) desista de sua participação.

Somente no final do estudo poderemos concluir a presença de algum benefício com os resultados. No momento, não há benefício direto para o participante.

As informações obtidas no estudo serão analisadas em conjunto com as de outros participantes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente. O (a) senhor (a) terá acesso às informações sobre os resultados da pesquisa que sejam do conhecimento dos pesquisadores.

Não há despesas pessoais para o (a) senhor (a) em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação.

Em caso de dano pessoal diretamente causado pelos procedimentos ou tratamentos propostos neste estudo (nexo causal comprovado), o (a) senhor (a) terá direito à assistência médica na instituição.

Em qualquer etapa do estudo, o (a) senhor(a) terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr. Antônio Alci Barone, que pode ser encontrado no endereço do LIM 47 localizado à Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 470, sala

12, Cerqueira César. Telefone: 3085-1601. Se o (a) senhor(a) tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26– E-mail: cappesq@hcnet.usp.br

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo "Artropatia Associada à Hepatite C Crônica".

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

Eu discuti com a Dr. Antonio Alci Barone sobre a minha decisão em participar neste estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal

Data ____/____/____

Assinatura da testemunha

Data ____/____/____

Para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

Assinatura do responsável pelo estudo

Data ____ / ____ / ____

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

ANEXO – D

Critérios de classificação da artrite reumatoide 2010.

2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative.

The 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for RA.

	Score
Target population (who should be tested?): patients who	
1) have at least one joint with definite clinical synovitis (swelling) ⁺	
2) with the synovitis not better explained by another disease [†]	
Classification criteria for RA (score-based algorithm: add score of categories A–D a score of $\geq 6/10$ is needed for classification of a patient as having definite RA) [‡]	
A. Joint involvement [§]	
1 large joint [¶]	0
2–10 large joints	1
1–3 small joints (with or without involvement of large joints) ^{**}	2
4–10 small joints (with or without involvement of large joints)	3
>10 joints (at least one small joint) ^{††}	5
B. Serology (at least 1 test result is needed for classification) ^{‡‡}	
Negative RF <i>and</i> negative ACPA	0
Low-positive RF <i>or</i> low-positive ACPA	2
High-positive RF <i>or</i> high-positive ACPA	3
C. Acute-phase reactants (at least one test result is needed for classification) ^{§§}	
Normal CRP <i>and</i> normal ESR 0	0
Abnormal CRP <i>or</i> normal ESR 1	1
D. Duration of symptoms ^{¶¶}	
<6 weeks	0

	Score
≥6 weeks	1

* The criteria are aimed at classification of newly presenting patients. In addition, patients with erosive disease typical of rheumatoid arthritis (RA) with a history compatible with prior fulfilment of the 2010 criteria should be classified as having RA. Patients with long-standing disease, including those whose disease is inactive (with or without treatment) who, based on retrospectively available data, have previously fulfilled the 2010 criteria should be classified as having RA.

† Differential diagnoses differ in patients with different presentations, but may include conditions such as systemic lupus erythematosus, psoriatic arthritis and gout. If it is unclear about the relevant differential diagnoses to consider, an expert rheumatologist should be consulted.

‡ Although patients with a score of less than 6/10 are not classifiable as having RA, their status can be reassessed and the criteria might be fulfilled cumulatively over time.

§ Joint involvement refers to any swollen or tender joint on examination, which may be confirmed by imaging evidence of synovitis. Distal interphalangeal joints, first carpometacarpal joints and first metatarsophalangeal joints are excluded from assessment. Categories of joint distribution are classified according to the location and number of involved joints, with placement into the highest category possible based on the pattern of joint involvement.

¶ 'Large joints' refers to shoulders, elbows, hips, knees and ankles.

** 'Small joints' refers to the metacarpophalangeal joints, proximal interphalangeal joints, second to fifth metatarsophalangeal joints, thumb interphalangeal joints and wrists.

†† In this category, at least one of the involved joints must be a small joint; the other joints can include any combination of large and additional small joints, as well as other joints not specifically listed elsewhere (eg, temporomandibular, acromioclavicular, sternoclavicular, etc.).

‡‡ Negative refers to international unit (IU) values that are less than or equal to the upper limit of normal (ULN) for the laboratory and assay; low-positive refers to IU values that are higher than the ULN but three or less times the ULN for the laboratory and assay; high-positive refers to IU values that are more than three times the ULN for the laboratory and assay. When rheumatoid factor (RF) information is only available as positive or negative, a positive result should be scored as low-positive for RF.

§§ Normal/abnormal is determined by local laboratory standards.

¶¶ Duration of symptoms refers to patient self-report of the duration of signs or symptoms of synovitis (eg, pain, swelling, tenderness) of joints that are clinically involved at the time of assessment, regardless of treatment status.

ACPA, anti-citrullinated protein antibody; CRP, C-reactive protein; ESR, erythrocyte sedimentation rate.

7. REFERÊNCIAS

Afdhal NH. The natural history of hepatitis C. *Semin Liver Dis.* 2004;24 Suppl 2:3-8.

Agnello V, Abel G. Localization of hepatitis C virus in cutaneous vasculitic lesions in patients with type II cryoglobulinemia. *Arthritis Rheum.* 1997 Nov;40(11):2007-15.

Akhtar AJ, Funnyé AS. Hepatitis C virus associated arthritis in absence of clinical, biochemical and histological evidence of liver disease--responding to interferon therapy. *Med Sci Monit.* 2005 Jul;11(7):CS37-9.

Al-Dahshan MA, Al-Dahshan TA. Hepatitis C virus infection associated arthritis. *J Egypt Soc Parasitol.* 2012 Apr;42(1):33-40.

Aletaha, D., Neogi, T., Silman, A. J., Funovits, J., Felson, D. T., Bingham, C. O., Birnbaum, N. S., Burmester, G. R., Bykerk, V. P., Cohen, M. D., Combe, B., Costenbader, K. H., Dougados, M., Emery, P., Ferraccioli, G., Hazes, J. M. W., Hobbs, K., Huizinga, T. W. J., Kavanaugh, A., Kay, J., Kvien, T. K., Laing, T., Mease, P., Ménard, H. A., Moreland, L. W., Naden, R. L., Pincus, T., Smolen, J. S., Stanislawska-Biernat, E., Symmons, D., Tak, P. P., Upchurch, K. S., Vencovský, J., Wolfe, F. and Hawker, G. (2010), 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis & Rheumatism*, 62: 2569–2581.

Amato AA, Brown RHJ. Muscular dystrophies and other muscle diseases. In: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Houser SL, Jameson JL, Loscalzo J, Harrison's on-line: *PRINCIPLES OF INTERNAL MEDICINE*. EUA: The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved; 2012; [cited 2013 Mar 10]. Available in: <http://accessmedicine.com/content.aspx?aid=9148971>.

Armstrong GL, Wasley A, Simard EP, McQuillan GM, Kuhnert WL, Alter MJ. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1999 through 2002. *Ann Intern Med.* 2006 May 16;144(10):705-14.

Baer NA, Patel V, McCormack R. The Approach to the Painful Joint. In: *Rheumatology Articles*. [tópico "INTRODUCTION, The approach to the painful joint"], Medscape Reference; 2012. [cited 2013 Feb2]. Available in: [<http://emedicine.medscape.com/rheumatology>].

Baffoni L, Frisoni M, Miniero R, Righetti F, Sprovieri G, Ferri S. True positive anti-HCV tests in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol*. 1993 Apr;32(4):349-50.

Barbosa VS, Silva NA, Martins RM. Hepatitis C virus seroprevalence and genotypes in patients with diffuse connective tissue diseases and spondyloarthropathies. *Braz J Med Biol Res*. 2005 May;38(5):801-5.

Barkhuizen A, Bennett RM. Hepatitis C infection presenting with rheumatic manifestations. *J Rheumatol*. 1997 Jun;24(6):1238-9.

Barkhuizen A, Rosen HR, Wolf S, Flora K, Benner K, Bennett RM. Musculoskeletal pain and fatigue are associated with chronic hepatitis C: a report of 239 hepatology clinic patients. *Am J Gastroenterol*. 1999 May;94(5):1355-60.

Barkhuizen A, Schoepflin GS, Bennett RM. Fibromyalgia: a prominent feature in patients with musculoskeletal problems in chronic hepatitis C: a report of 12 patients. *J Clin Rheumatol*. 1996 Aug;2(4):180-4

Barone, Antonio Alci. Hepatitis C: virological aspects and practical implications. *Braz J Infect Dis*. 2007 1 (11): 12-13. ISSN 1413-8670.

Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology*. 1996 Aug;24(2):289-93.

Boesecke C, Wasmuth JC. Hepatitis C. In: Mauss S, Berg T, Rockstroh J, Sarrazin C, Wedemeyer H. *Hepatology. A clinical textbook*. Germany; Flying Publisher. 2012. p. 48.

Boletim Epidemiológico Hepatites Virais [Ministério da Saúde]. Brasília (DF); 2012

Bombardieri M, Alessandri C, Labbadia G, Iannuccelli C, Carlucci F, Ricciari V, Paoletti V, Valesini G. Role of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in discriminating patients with rheumatoid arthritis from patients with chronic hepatitis C infection-associated polyarticular involvement. *Arthritis Res Ther*. 2004;6(2):R137-41.

Bonkovsky HL, Mehta S. Hepatitis C: a review and update. *J Am Acad Dermatol*. 2001 Feb;44(2):159-82.

Bowden DS, Berzsényi MD. Chronic hepatitis C virus infection: genotyping and its clinical role. *Future Microbiol.* 2006 Jun;1(1):103-12.

Buskila D, Shnaider A, Neumann L, Lorber M, Zilberman D, Hilzenrat N, Kuperman OJ, Sikuler E. Musculoskeletal manifestations and autoantibody profile in 90 hepatitis C virus infected Israeli patients. *Semin Arthritis Rheum.* 1998 Oct;28(2):107-13.

Buskila D. Hepatitis C-associated arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2000 Jul;12(4):295-9.

Buskila D. Hepatitis C-associated rheumatic disorders. *Rheum Dis Clin North Am.* 2009 Feb;35(1):111-23. doi: 10.1016/j.rdc.2009.03.005.

Cáceres N, Cerda M, Ribalta J, Wainstein E. [Hepatitis C virus infection presenting as a polyarthritis: report of 2 cases]. *Rev Med Chil.* 1997 Nov;125(11):1357-60. Spanish.

Cacoub P, Poynard T, Ghillani P, Charlotte F, Olivi M, Piette JC, Opolon P. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. MULTIVIRC Group. Multidepartment Virus C. *Arthritis Rheum.* 1999 Oct;42(10):2204-12.

Cacoub P, Renou C, Rosenthal E, Cohen P, Louri I, Loustaud-Ratti V, Yamamoto AM, Camproux AC, Hausfater P, Musset L, Veyssier P, Raguin G, Piette JC. Extrahepatic manifestations associated with hepatitis C virus infection. A prospective multicenter study of 321 patients. The GERMIVIC. Groupe d'Etude et de Recherche en Médecine Interne et Maladies Infectieuses sur le Virus de l'Hépatite C. *Medicine (Baltimore).* 2000 Jan;79(1):47-56.

Caligaris-Cappio F, De Leo AM, Bertero MT. Autoimmune phenomena and hepatitis C virus in lymphoproliferative and connective tissue disorders. *Leuk Lymphoma.* 1997 Dec;28(1-2):57-63.

Cavalheiro Nde P, Barone AA, Tengan FM. HCV serotypes in Brazilian patients. *Int J Infect Dis.* 2002 Sep;6(3):228-32.

Cavalheiro Nde P, Filgueiras TC, Melo CE, Morimitsu SR, de Araújo ES, Tengan FM, Barone AA. Detection of HCV by PCR in serum and PBMC of patients with hepatitis C after treatment. *Braz J Infect Dis.* 2007 Oct;11(5):471-4.

Cavalheiro Norma de Paula, De La Rosa Abel, Elagin Slava, Tengan Fátima Mitiko, Araújo Evaldo Stanislau Affonso de, Barone Antonio Alci. Hepatitis C: sexual or intrafamilial transmission? Epidemiological and phylogenetic analysis of hepatitis C virus in 24 infected couples. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* [serial on the Internet]. 2009 June [cited 2013 May 16]; 42(3): 239-244. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822009000300001&lng=en. <http://dx.doi.org/10.1590/S0037-86822009000300001>.

Cavalheiro Nde P, La Rosa Ad, Elagin S, Tengan FM, Barone AA. Hepatitis C virus: molecular and epidemiological evidence of male-to-female transmission. *Braz J Infect Dis.* 2010 Sep-Oct;14(5):427-32.

Centers for Disease Control and Prevention – CDC, Arthritis Basics [on line]. 1600 Clifton Rd. Atlanta, GA 30333, USA; 2011 [cited 2013 march 31] Available in: <http://www.cdc.gov/arthritis/basics.htm>.

Centers for Disease Control and Prevention – CDC, Arthritis; Meeting the challeng of living well at a glance 2012 [on-line]. 1600 Clifton Rd. Atlanta, GA 30333, USA; 2011 [cited 2013 march 31] Available in: <http://www.cdc.gov/chronicdisease/resources/publications/aag/arthritis.htm>.

Centers for Disease Control and Prevention – CDC, Arthritis in general 2011 [on-line]. 1600 Clifton Rd. Atlanta, GA 30333, USA; 2011 [cited 2013 march 31]. Available in: <http://www.cdc.gov./arthritis/basics/general.htm>.

Centers for Disease Control and Prevention – CDC, Rheumatoid Arthritis 2012 [on-line]. 1600 Clifton Rd. Atlanta, GA 30333, USA; 2011 [cited 2013 march 31]. Available in: <http://www.cdc.gov./arthritis/basics/rheumatoid.htm>.

Centers for Disease Control and Prevention – CDC, Hepatitis C 2008 [on-line]. Information for Health Professionals 1600 Clifton Rd. Atlanta, GA 30333, USA; 2011 [cited 2013 march 31]. Available in: <http://www.cdc.gov/hepatitis/HCV/index.htm>

Cimmino MA, Picciotto A, Sinelli N, Brizzolara R, Accardo S. Has hepatitis C virus a specific tropism for the synovial membrane? *Br J Rheumatol.* 1997 Apr;36(4):505-6.

Clifford BD, Donahue D, Smith L, Cable E, Luttig B, Manns M, Bonkovsky HL. High prevalence of serological markers of autoimmunity in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology.* 1995 Mar;21(3):613-9.

Chen M, Yun ZB, Sällberg M, Schvarcz R, Bergquist I, Berglund HB, Sönnernborg A. Detection of hepatitis C virus RNA in the cell fraction of saliva before and after oral surgery [abstract]. *J Med Virol*. 1995 Feb;45(2):223-6.

Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*. 1989 Apr 21;244(4902):359-62.

Chueca Porcuna N, Alvarez Estévez M, Parra Ruiz J, Hernández Quero J, García García F. [Update on hepatitis C therapy. New drugs, treatment response monitoring and emergence of resistance]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013. Feb;31 Suppl 1:40-7.

Cotler SJ, Wartelle CF, Larson AM, Gretch DR, Jensen DM, Carithers RL Jr. Pretreatment symptoms and dosing regimen predict side-effects of interferon therapy for hepatitis C. *J Viral Hepat*. 2000 May;7(3):211-7.

Csepregi A, Poór G, Nemesánszky E. Hepatitis C virus and rheumatoid arthritis: further pieces to the puzzle. *J Rheumatol*. 2004 May;31(5):1016-7.

D'Almeida, LOD, Oliveira RL, Salgado MCF Rozental D, Melo CEB, Lima MBC, Pujol E, Silva, AM, Hamdan PC, Vaz JLP, Leão ACH. Infecção crônica pelo vírus C da hepatite: Manifestações reumáticas e alterações laboratoriais auto-imunes / Hepatitis C vírus cronic infections. *An. Acad. Nac. Med*;160(2):81-86, jul.-dez. 2000.

D'Amico E; Palazzi C; Fratelli V; Matteo, LD; Girolamo GD; Consoli G. High Prevalence of Hepatitis C Virus Infection in Patients with Rheumatoid Arthritis. *J of Clin Rheumatol* Aug. 1996; Vol. 2(4): p 233.

El Garf A, El Zorkany B, Gheith R, Sheba H, Abdel Moneim G, El Garf K. Prevalence and clinical presentations of hepatitis C virus among patients admitted to the rheumatology ward. *Rheumatol Int*. 2012 Sep;32(9):2691-5. doi: 10.1007/s00296-011-2014-8.

Fadda P, La Civita L, Zignego AL, Ferri C. [Hepatitis C virus infection and arthritis. A clinico-serological investigation of arthritis in patients with or without cryoglobulinemic syndrome]. *Reumatismo*. 2002 Oct-Dec;54(4):316-23. Italian.

Ferri C, Sebastiani M, Antonelli A, Colaci M, Manfredi A, Giuggioli D. Current treatment of hepatitis C-associated rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther*. 2012 Jun 25;14(3):215.

Fletcher NF, Wilson GK, Murray J, Hu K, Lewis A, Reynolds GM, Stamataki Z, Meredith LW, Rowe IA, Luo G, Lopez-Ramirez MA, Baumert TF, Weksler B, Couraud PO, Kim KS, Romero IA, Jopling C, Morgello S, Balfe P, McKeating JA. Hepatitis C virus infects the endothelial cells of the blood-brain barrier. *Gastroenterology*. 2012 Mar;142(3):634-43.e 6.

Galossi A, Guarisco R, Bellis L, Puoti C. Extrahepatic manifestations of chronic HCV infection. *J Gastrointest Liver Dis*. 2007 Mar;16(1):65-73.

García-Carrasco M, Escárcega RO. Extrahepatic autoimmune manifestations of chronic hepatitis C virus infection. *Ann Hepatol*. 2006 Jul-Sep;5(3):161-3.

Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB; American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology*. 2009 Apr;49(4):1335-74.

Ge D, Fellay J, Thompson AJ, Simon JS, Shianna KV, Urban TJ, Heinzen EL, Qiu P, Bertelsen AH, Muir AJ, Sulkowski M, McHutchison JG, Goldstein DB. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature*. 2009 Sep 17;461(7262):399-401.

Giordano N, Amendola A, Papakostas P, Cipolli F, Agate VM, Battisti E, Marchi B, Nuti R. Immune and autoimmune disorders in HCV chronic liver disease: personal experience and commentary on literature [abstract]. *New Microbiol*. 2005 Oct;28(4):311-7.

Girou E, Chevaliez S, Challine D, Thiessart M, Morice Y, Lesprit P, Tkoub-Scheirlinck L, Soing-Altrach S, Cizeau F, Cavin C, André M, Dahmanne D, Lang P, Pawlotsky JM. Determinant roles of environmental contamination and noncompliance with standard precautions in the risk of hepatitis C virus transmission in a hemodialysis unit. *Clin Infect Dis*. 2008 Sep 1;47(5):627-33. doi: 10.1086/590564.

Gumber SC, Chopra S. Hepatitis C: a multifaceted disease. Review of extrahepatic manifestations. *Ann Intern Med*. 1995 Oct 15;123(8):615-20.

Henderson DK. Managing occupational risks for hepatitis C transmission in the health care setting. *Clin Microbiol Rev*. 2003 Jul;16(3):546-68.

Himoto, T., Yoneyama, H., Kurokohchi, K., Mori, H., Inukai, M., Masugata, H., Goda, F., Haba, R., Watanabe, S., Senda, S. and Masaki, T. (2012),

Clinical Relevance of Antibodies to Cardiolipin in Patients with Chronic Hepatitis C. *J. Clin. Lab. Anal.*, 26: 342–348.

Hirohata S, Inoue T, Ito K. Development of rheumatoid arthritis after chronic hepatitis caused by hepatitis C virus infection. *Intern Med.* 1992 Apr;31(4):493-5.

Hsu FC, Starkebaum G, Boyko EJ, Dominitz JA. Prevalence of rheumatoid arthritis and hepatitis C in those age 60 and older in a US population based study. *J Rheumatol.* 2003 Mar;30(3):455-8.

Iagnocco A, Coari G, Mammarella A, Basili S, Donnarumma L, Valesini G, Paoletti V. Joint sonography in asymptomatic patients with HCV correlated hepatitis. *Clin Exp Rheumatol.* 2004 Jan-Feb;22(1):43-8.

Imboden JB. Approach to the patient with arthritis. In: Imboden JB, Hellman DB, Stone JH. *Current Rheumatology Diagnosis & Treatment*. 2e. EUA: The MacGraw-Hill Companies, Inc; 2007; [cited 2013 Mar 10]. Available in: [<http://www.accessmedicine.com/content.aspx?aID=2727389&searchStr=arthritis#2727389>].

Ito H, Ito H, Nagano M, Nakano S, Shigeyoshi Y, Kusaka H. In situ identification of hepatitis C virus RNA in muscle [abstract]. *Neurology*. 2005 Mar 22;64(6):1073-5.

Jacobson IM, Cacoub P, Dal Maso L, Harrison SA, Younossi ZM. Manifestations of chronic hepatitis C virus infection beyond the liver. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010 Dec;8(12):1017-29. doi: 10.1016/j.cgh.2010.08.026.

Jadali Z, Alavian SM. Autoimmune diseases co-existing with hepatitis C virus infection. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2010 Dec;9(4):191-206. doi: 09.04/ijaa.191206.

Jaeckel E, Cornberg M, Wedemeyer H, Santantonio T, Mayer J, Zankel M, Pastore G, Dietrich M, Trautwein C, Manns MP; German Acute Hepatitis C Therapy Group. Treatment of acute hepatitis C with interferon alfa-2b. *N Engl J Med.* 2001 Nov 15;345(20):1452-7.

Johnson RJ, Gretch DR, Yamabe H, Hart J, Bacchi CE, Hartwell P, Couser WG, Corey L, Wener MH, Alpers CE, et al. Membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 1993 Feb 18;328(7):465-70.

Kessel A, Rosner I, Zuckerman E, Golan TD, Toubi E. Use of antikeratin antibodies to distinguish between rheumatoid arthritis and polyarthritis associated with hepatitis C infection [abstract]. *J Rheumatol*. 2000 Mar;27(3):610-2.

Kemmer NM, Sherman KE. Hepatitis C-related arthropathy: Diagnostic and treatment considerations. *J Musculoskelet Med*. 2010 Sep;27(9):351-4.

Killenbergh PG. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. *Semin Gastrointest Dis*. 2000 Apr;11(2):62-8.

Kozanoglu E, Canataroglu A, Abayli B, Colakoglu S, Goncu K. Fibromyalgia syndrome in patients with hepatitis C infection. *Rheumatol Int*. 2003 Sep;23(5):248-51.

Kuo G, Choo QL, Alter HJ, Gitnick GL, Redeker AG, Purcell RH, Miyamura T, Dienstag JL, Alter MJ, Stevens CE, et al. An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. *Science*. 1989 Apr 21;244(4902):362-4.

Lange C, Sarrazin C. In: *Diagnostic Tests in Acute and Chronic Hepatitis C*. Mauss S, Berg T, Rockstroh J, Sarrazin C, Wedemeyer H. Short Guide to Hepatitis C. Germany: Flying Publisher & Kamps, 2012, Cap.3, p.31.

Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2001;345:41–52

Lavanchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. *Clin Microbiol Infect*. 2011 Feb;17(2):107-15.

Lee YH, Ji JD, Yeon JE, Byun KS, Lee CH, Song GG. Cryoglobulinaemia and rheumatic manifestations in patients with hepatitis C virus infection. *Ann Rheum Dis*. 1998 December; 57(12): 728–731.

Leblond RF, Brown DD, Degowin RL. Degowin's: The Neurologic Examination [ebook]. EUA: The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved; 2009; [cited 2013 Mar 10]. Available in: <http://accessmedicine.com/content.aspx?aid=3657157>

Leblond RF, Brown DD, Degowin RL. Degowin's: Diagnostic examination [ebook]. EUA: The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved; 2009; [cited 2013 Mar 10]. Available in: <http://accessmedicine.com/content.aspx?aid=3656578>

Lewis-Ximenez LL, Lauer GM, Schulze Zur Wiesch J, de Sousa PS, Ginuino CF, Paranhos-Baccalá G, Ulmer H, Pfeiffer KP, Goebel G, Pereira JL, Mendes de Oliveira J, Yoshida CF, Lampe E, Velloso CE, Alves Pinto M, Coelho HS, Almeida AJ, Fernandes CA, Kim AY, Strasak AM. Prospective follow-up of patients with acute hepatitis C virus infection in Brazil. *Clin Infect Dis*. 2010 May 1;50(9):1222-30. doi: 10.1086/651599.

Lidar M, Lipschitz N, Agmon-Levin N, Langevitz P, Barzilai O, Ram M, Porat-Katz BS, Bizzaro N, Damoiseaux J, Tervaert JW, deVita S, Bombardieri S, Shoenfeld Y. Infectious serologies and autoantibodies in hepatitis C and autoimmune disease-associated mixed cryoglobulinemia. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2012 Apr;42(2):238-46. doi: 10.1007/s12016-011-8275-x.

Lormeau C, Falgarone G, Roulot D, Boissier MC. Rheumatologic manifestations of chronic hepatitis C infection. *Joint Bone Spine*. 2006 Dec;73(6):633-8.

Lovy MR, Starkebaum G, Uberoi S. Hepatitis C infection presenting with rheumatic manifestations: a mimic of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1996 Jun;23(6):979-83.

Ly KN, Xing J, Klevens RM, Jiles RB, Ward JW, Holmberg SD. The increasing burden of mortality from viral hepatitis in the United States between 1999 and 2007. *Ann Intern Med*. 2012 Feb 21;156(4):271-8. doi: 10.1059/0003-4819-156-4-201202210-00004. Erratum in: *Ann Intern Med*. 2012 Jun 5;156(11):840.

Maillefert JF, Muller G, Falgarone G, Bour JB, Ratovohery D, Dougados M, Tavernier C, Breban M. Prevalence of hepatitis C virus infection in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2002 Jul;61(7):635-7.

Manns MP, Michel G. Detection of Anti-GOR Antibodies in HCV Infection. In: Johnson YNL. *Hepatitis C Protocols (Methods in Molecular Medicine)*. New Jersey. Humana Press. 1998. p3.

Mariette X. The hepatitis C virus and systemic diseases. *Rev Rhum Engl Ed*. 1998 Dec;65(12):737-40.

Mariette X. Hepatitis C virus, arthritides, and arthromyalgia. *Joint Bone Spine*. 2003 Aug;70(4):246-7.

Mayo MJ. Extrahepatic manifestations of hepatitis C infection. *Am J Med Sci*. 2002 Mar; 325(3):135-48.

McMurray RW, Elbourne K. Hepatitis C virus infection and autoimmunity. *Semin Arthritis Rheum*. 1997 Feb;26(4):689-701.

MDGUIDELINES: Arthralgia [Internet]. New York: Reed Group c 1991-2012. Reed Group, Medical Disability Advisor, MDGuidelines, iAM, Absence Manager and each of the associated logos are either registered trademarks or trademarks of Reed Group, Ltd. in the United States and/or other countries;[cited 2013 march 31]; aproximadamente duas telas. Disponível em: <http://www.mdguidelines.com/arthralgia>.

Mendel I, Muraine M, Riachi G, el Forzli F, Bertin C, Colin R, Brasseur G, Buffet-Janvresse C. Detection and genotyping of the hepatitis C RNA in tear fluid from patients with chronic hepatitis C. *J Med Virol*. 1997 Mar;51(3):231-3.

Metha S, Levey JM, Bonkovsky HL. Extrahepatic manifestations of infection with hepatitis C virus. *Clin Liver Dis*. 2001 Nov;5(4):979-1008.

Mertens JC, Ronday HK, Masclee AA, Breedveld FC. Rheumatic manifestations of hepatitis C virus infection. *Neth J Med*. 1997 Dec;51(6):225-7.

Mohammed RH, ElMakhzangy HI, Gamal A, Mekky F, El Kassas M, Mohammed N, Abdel Hamid M, Esmat G. Prevalence of rheumatologic manifestations of chronic hepatitis C virus infection among Egyptians. *Clin Rheumatol*. 2010 Dec;29(12):1373-80. doi: 10.1007/s10067-010-1463-x.

Morgello S. The nervous system and hepatitis C virus. *Semin Liver Dis*. 2005 Feb;25(1):118-21. Review.

Morra E. Cryoglobulinemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2005:368-72.

Muss N, Frösner GG, Sandhofer F. Epidemic outbreak of non-A, non-B hepatitis in a plasmapheresis center. II: Clinical observations and a four-year follow-up of patients. *Infection*. 1985 Mar-Apr;13(2):61-5.

Narváez J, Nolla JM, Valverde-García J. Lack of association of fibromyalgia with hepatitis C virus infection. *J Rheumatol*. 2005 Jun;32(6):1118-21.

Neto GL. Influência da infecção pregressa pelo vírus da hepatite B em portadores da hepatite C crônica: análise histológica. São Paulo: Faculdade de Medicina de São Paulo; 2009.

Nissen MJ, Fontanges E, Allam Y, Zoulim F, Trépo C, Miossec P. Rheumatological manifestations of hepatitis C: incidence in a rheumatology and non-rheumatology setting and the effect of methotrexate and interferon. *Rheumatology (Oxford)*. 2005 Aug;44(8):1016-20.

Olivieri I, Palazzi C, Padula A. Hepatitis C virus and arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2003 Feb;29(1):111-22.

Organização Pan-americana da Saúde.OPAS Fundação Nacional de Saúde/Centro Nacional de Epidemiologia. Métodos de Investigação Epidemiológica em Doenças Transmissíveis. Vol. 1. 2002. Available in: http://posstrictosensu.iptsp.ufg.br/uploads/59/original_MetodosdeInvestigacaoEpidemiologica-SegundaEd.pdf

Park YM, Kim IS, Lee CD, Kim BS. Seroprevalence of antibody against hepatitis C virus (anti-HCV) in various groups of individuals in Korea. *Gastroenterol Jpn*. 1991 Jul;26 Suppl 3:159-63.

Palazzi C, Buskila D, D'Angelo S, D'Amico E, Olivieri I. Autoantibodies in patients with chronic hepatitis C virus infection: pitfalls for the diagnosis of rheumatic diseases. *Autoimmun Rev*. 2012 Jul;11(9):659-63. doi: 10.1016/j.autrev.2011.11.011.

Palazzi C, D'Amico E, D'Angelo S, Nucera A, Petricca A, Olivieri I. Hepatitis C virus infection in Italian patients with fibromyalgia. *Clin Rheumatol*. 2008 Jan;27(1):101-3.

Palazzi C, Olivieri I, Cacciato P, Pennese E, D'Amico E. Difficulties in the differential diagnosis between primitive rheumatic diseases and hepatitis C virus-related disorders. *Clin Exp Rheumatol*. 2005 Jan-Feb; 23 (1):2-6.

Palazzi C, D'Angelo S, Olivieri I. Hepatitis C virus-related arthritis. *Autoimmun Rev*. 2008 Oct;8(1):48-51. doi: 10.1016/j.autrev.2008.07.025.

Palazzi C, Olivieri I, Cacciatore P, Pennese E, D'Amico E. Management of hepatitis C virus-related arthritis. *Expert Opin Pharmacother*. 2005 Jan;6(1):27-34.

Pawlotsky JM, Ben Yahia M, Andre C, Voisin MC, Intrator L, Roudot-Thoraval F, Deforges L, Duvoux C, Zafrani ES, Duval J, et al. Immunological disorders in C virus chronic active hepatitis: a prospective case-control study. *Hepatology* [abstract]. 1994 Apr;19(4):841-8.

Peterson JR, Hsu FC, Simkin PA, Wener MH. Effect of tumour necrosis factor alpha antagonists on serum transaminases and viraemia in patients with rheumatoid arthritis and chronic hepatitis C infection. *Ann Rheum Dis*. 2003 Nov;62(11):1078-82.

Prieto J, Yuste JR, Beloqui O, Civeira MP, Riezu JI, Aguirre B, Sangro B. Anticardiolipin antibodies in chronic hepatitis C: implication of hepatitis C virus as the cause of the antiphospholipid syndrome. *Hepatology*. 1996 Feb;23(2):199-204.

Poynard T, Cacoub P, Ratzu V, Myers RP, Dezailles MH, Mercadier A, Ghillani P, Charlotte F, Piette JC, Moussalli J; Multivirc group. Fatigue in patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat*. 2002 Jul;9(4):295-303.

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapeuticas para Hepatite Viral C e Coinfecções. [Ministério da Saúde] Brasília – (DF); 2011. Cap. 5, p. 17-18. Exames complementares para diagnóstico e monitoramento.

PubMed Health: Muscle aches [on-line]. Washintong: National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine 8600 Rockville Pike, Bethesda MD, 20894 USA, 2013. [cited 2013 march 31]; aproximadamente duas telas. [available in: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0003664/>].

Puchner KP, Berg T. Extrahepatic manifestations of HCV. Mauss S, Berg T, Rockstroh J, Sarrazin C, Wedemeyes H. In: *Hepatology A Clinical Textbook*. Druckhaus Sud, Germany: Flying Publisher, 2009. p.255-66.

Pucinelli ML. Artrites Infecciosas. In: Sato EI. *Guia de Reumatologia Barueri* São Paulo. Manole Ltda: 2006. p. 271-78.

Pyrsoopoulos NT, Reddy KR. Extrahepatic manifestations of chronic viral hepatitis. *Curr Gastroenterol Rep*. 2001 Feb;3(1):71-8.

Prati D. Transmission of hepatitis C virus by blood transfusions and other medical procedures: a global review. *J Hepatol*. 2006 Oct;45(4):607-16.

Ramos-Casals M, Font J. Extrahepatic manifestations in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Curr Opin Rheumatol*. 2005 Jul;17(4):447-55.

Ramos-Casals M, Font Franco J, Ingelmo Morín M, García-Carrasco M. Manifestaciones clínicas e inmunológicas asociadas a la infección crónica por el virus de la hepatitis C. *Rev Clin Esp*. 2002 Apr;202(4):224-32.

Ramos-Casals M, Font J, Ingelmo M. Prevalencia y significado clínico de la infección crónica por el virus de la hepatitis c en las enfermedades autoinmunes sistémicas. *Med Clin (Barc)*. 2001 May 19;116(18):701-9.

Ramos-Casals M, Muñoz S, Medina F, Jara LJ, Rosas J, Calvo-Alen J, Brito-Zerón P, Forns X, Sánchez-Tapias JM; HISPAMEC Study Group. Systemic autoimmune diseases in patients with hepatitis C virus infection: characterization of 1020 cases (The HISPAMEC Registry). *J Rheumatol*. 2009 Jul;36(7):1442-8.

Ray SC, Thomas DL. Hepatitis C. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. *Principals and Prattice of Infectious Diseases*. EUA: Churchill Livingstone Elsevier; 2010. 2157 – 185.

Riccio A, Tarantino G. Hepatitis C virus-related arthritis and Rheumatoid arthritis: could they be different aspects of the same disease? *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2012 Jan-Mar;25(1):293-6.

Rivera J, de Diego A, Trinchet M, García Monforte A. Fibromyalgia-associated hepatitis C virus infection. *Br J Rheumatol*. 1997 Sep;36(9):981-5.

Rivera J, Garcia-Monforte A, Núñez-Cortés JM. Extrahepatic symptoms as presenting manifestations of hepatitis C virus infection. *J Clin Rheumatol*. 1999 Oct;5(5):268-72.

Rivera J, García-Monforte A, Pineda A, Millán Núñez-Cohsurtés J. Arthritis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Rheumatol*. 1999 Feb;26(2):420-4.

Ropper AH, Samuels MA, Adams and Victor's Principles of Neurology. EUA: The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved; 2009; [cited 2013 Mar 10]. Available in: <http://accessmedicine.com/content.aspx?alD=3642131&searchStr=neuromuscular+junction+diseases#3642131>

Ross RS, Viazov S, Khudyakov YE, Xia GL, Lin Y, Holzmann H, Sebesta C, Roggendorf M, Janata O. Transmission of hepatitis C virus in an orthopedic hospital ward. *J Med Virol*. 2009 Feb;81(2):249-57. doi: 10.1002/jmv.21394.

Rosner I, Rozenbaum M, Toubi E, Kessel A, Naschitz JE, Zuckerman E. The case for hepatitis C arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2004 Jun;33(6):375-87.

Saraux A, Fautrel B, Maillefert JF, Flipo RM, Kaye O, Lafforgue P, Gourves K, Guillemin F; Club Rheumatism and Inflammation. Laboratory and imaging studies used by French rheumatologists to evaluate patients with early arthritis. *J Rheumatol*. 2006 May;33(5):897-902.

Sacks JJ, Harrold LR, Helmick CG, Gurwitz JH, Emani S, Yood RA. Validation of a surveillance case definition for arthritis. *J Rheumatol*. 2005 Feb;32(2):340-7.

Santantonio T, Wiegand J, Gerlach JT. Acute hepatitis C: current status and remaining challenges. *J Hepatol*. 2008 Oct;49(4):625-33. doi: 10.1016/j.jhep.2008.07.005.

Sanzone AM, Bégue RE. Hepatitis C and arthritis: an update. *Infect Dis Clin North Am*. 2006 Dec;20(4):877-89, vii.

Sawada T, Hirohata S, Inoue T, Ito K. Development of rheumatoid arthritis after hepatitis C virus infection. *Arthritis Rheum*. 1991 Dec;34(12):1620-1.

Sène D, Limal N, Cacoub P. Hepatitis C virus-associated extrahepatic manifestations: a review. *Metab Brain Dis*. 2004 Dec;19(3-4):357-81.

Sène D, Saadoun D, Limal N, Piette JC, Cacoub P. Update in Hepatitis C virus associated extrahepatic manifestations. *Rev Med Interne*. 2007 Jun;28(6):388-93.

Sène D, Ghillani-Dalbin P, Limal N, Thibault V, van Boekel T, Piette JC, Cacoub P. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in hepatitis C virus

associated rheumatological manifestations and Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2006 Mar;65(3):394-7.

Shearer CM, Jackson JM, Callen JP. Symmetric polyarthrititis with livedo reticularis: A newly recognized manifestation of hepatitis C virus infection. *J Am Acad Dermatol*. 1997 Oct;37(4):659-61.

Siegel LB, Cohn L, Nashel D. Rheumatic manifestations of hepatitis C infection. *Semin Arthritis Rheum*. 1993 Dec;23(3):149-54.

Silberbogen AK, Janke EA, Hebenstreit C. A closer look at pain and hepatitis C: preliminary data from a veteran population. *J Rehabil Res Dev*. 2007;44(2):231-44.

Simmonds P, Bukh J, Combet C, Deléage G, Enomoto N, Feinstone S, Halfon P, Inchauspé G, Kuiken C, Maertens G, Mizokami M, Murphy DG, Okamoto H, Pawlotsky JM, Penin F, Sablon E, Shin-I T, Stuyver LJ, Thiel HJ, Viazov S, Weiner AJ, Widell A. Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology*. 2005 Oct;42(4):962-73.

Sterling RK, Bralow S. Extrahepatic manifestations of hepatitis C virus. *Curr Gastroenterol Rep*. 2006 Feb; 8 (1):53-9.

Stefanova-Petrova DV, Tzvetanska AH, Naumova EJ, Mihailova AP, Hadjiev EA, Dikova RP, Vukov MI, Tchernev KG. Chronic hepatitis C virus infection: prevalence of extrahepatic manifestations and association with cryoglobulinemia in Bulgarian patients. *World J Gastroenterol*. 2007 Dec 28;13(48):6518-28.

Theilmann L, Blazek M, Goeser T, et. al. False-positive anti-HCV tests in rheumatoid arthritis. *Lancet*. 1990 Jun 2; 335(8701):1346.

Thomas DL, Seeff LB. Natural history of hepatitis C. *Clin Liver Dis*. 2005 Aug;9(3):383-98, vi.

Toubi E, Zuckerman E, Kessel A, Rozenbaum M, Rosner I. IgA rheumatoid factor in patients with chronic HCV infection: prevalence and clinical correlations. *Clin Exp Rheumatol*. 2003 Jul-Aug;21(4):524.

Ueno Y, Kinoshita R, Kishimoto I, Okamoto S. Polyarthrititis associated with hepatitis C virus infection [abstract]. *Br J Rheumatol*. 1994 Mar;33(3):289-91.

Vassilopoulos D, Calabrese LH. Rheumatic manifestations of hepatitis C infection. *Curr Rheumatol Rep*. 2003 Jun; 5 (3):200-4.

Vassilopoulos D, Calabrese LH. Viral hepatitis: review of arthritic complications and therapy for arthritis in the presence of active HBV/HCV. *Curr Rheumatol Rep*. 2013 Apr;15(4):319.

Verbaan H, Carlson J, Eriksson S, Larsson A, Liedholm R, Manthorpe R, Tabery H, Widell A, Lindgren S. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C infection and the interrelationship between primary Sjögren's syndrome and hepatitis C in Swedish patients. *J Intern Med*. 1999 Feb;245(2):127-32.

Viso, ATR et al. Portal cd4+ and cd8+ t lymphocyte correlate to intensity of interface hepatitis in chronic hepatitis C. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo, São Paulo*, v. 49, n. 6, Dec. 2007. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-46652007000600007&lng=en&nrm=iso>. access on 16 May 2013. <http://dx.doi.org/10.1590/S0036-46652007000600007>.

Viso ATR, Duarte MIS, Pagliari C, Fernandes ER, Brasil RA, Benard G et al. Tissue and serum immune response in chronic hepatitis C with mild histological lesions. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* [serial on the Internet]. 2010 Feb [cited 2013 May 16] ; 105(1): 25-32. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0074-02762010000100003&lng=en. <http://dx.doi.org/10.1590/S0074-02762010000100003>

Weissenborn K, Tryc AB, Heeren M, Worthmann H, Pflugrad H, Berding G, Bokemeyer M, Tillmann HL, Goldbecker A. Hepatitis C virus infection and the brain. *Metab Brain Dis*. 2009 Mar;24(1):197-210. doi: 10.1007/s11011-008-9130-5. Epub 2009 Jan 7.

Wen H, Schumacher HR, Pullman-Mooar SW, Einhorn E. Unusual draining nodules in a patient with rheumatoid nodulosis and hepatitis C virus infection. *J Rheumatol*. 2011 Aug;38(8):1806-8. doi: 10.3899/jrheum.110244.

Wener MH, Johnson RJ, Sasso EH, Gretch DR. Hepatitis C virus and rheumatic disease. *J Rheumatol*. 1996 Jun;23(6):953-9.

Yuste JR, Belouqui O, Garcia N, Prieto J. Manifestaciones extrahepaticas del virus de la hepatitis c. *An Med Interna*. 1995 Dec;12(12):609-16. Spanish.

Zerrak A, Bour JB, Tavernier C, Dougados M, Maillefert JF. Usefulness of routine hepatitis C virus, hepatitis B virus, and parvovirus B19 serology in the diagnosis of recent-onset inflammatory arthritides. *Arthritis Rheum*. 2005 Jun 15;53(3):477-8.

Zignego AL, Craxì A. Extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection. *Clin Liver Dis*. 2008 Aug; 12(3):611-36, ix. doi: 10.1016/j.cld.2008.03.012.

Zuckerman E, Yeshurun D, Rosner I. Management of hepatitis C virus-related arthritis. *BioDrugs*. 2001;15(9):573-84.

Zuckerman E, Keren D, Rozenbaum M, Toubi E, Slobodin G, Tamir A, Naschitz JE, Yeshurun D, Rosner I. Hepatitis C virus-related arthritis: characteristics and response to therapy with interferon alpha. *Clin Exp Rheumatol*. 2000 Sep-Oct;18(5):579-84.

Zullo A, Fanfarillo F, Winn S, Delfino M, Cascino A, Baratta L. HCV hepatitis and polyarthritis: a therapeutic approach. *J Clin Gastroenterol*. 2000 Mar;30(2):216-7.

8. BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

Brahm B, Javier; PT, Jaime ORD. Poliartritis en infección por virus C de la hepatitis / Polyarthrititis in hepatitis C virus infection. *Rev. méd. Chile*, jun. 1998; 126(6):725-6.

Banks SE, Riley TR 3rd, Naides SJ. Musculoskeletal complaints and serum autoantibodies associated with chronic hepatitis C and nonalcoholic fatty liver disease. *Dig. Dis. Sci.* 2007 May; 52(5):1177-82.

Gonzalez SAMDMS, Keeffe EB. IL-28B As a Predictor of Sustained Virologic Response in Patient with chronic hepatitis C virus infections. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2011 June; 7(6): 366–73.

Jendro MC, Hülsemann JL, Zeidler H. Hepatitis C virus in rheumatic diseases. *Z. Rheumatol.* 1997 Oct; 56(5):276-86. German.

Lidar, M., Langevitz, P., Barzilai, O., Ram, M., Porat-Katz, B.-S., Bizzaro, N., Tonutti, E., Maieron, R., Chowers, Y., Bar-Meir, S. and Shoenfeld, Y. (2009), Infectious Serologies and Autoantibodies in Inflammatory Bowel Disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1173: 640–648. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.04673.x

Lunel F, Cacoub P. Treatment of autoimmune and extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection. *J. Hepatol.* 1999; 31 Suppl. 1:210-6.

Martínez Álvarez RM, Manero RJ, García DF, et. al. Rheumatic manifestations associated with infection by the hepatitis C virus. *An. Med. Interna.* 1997 Oct; 14(10):516-8. Spanish.

Ramos-Casals M, Jara LJ, Medina F, Rosas J, Calvo-Alen J, Mañá J, Anaya JM, Font J; HISPAMEC Study Group. Systemic autoimmune diseases co-existing with chronic hepatitis C virus infection (the HISPAMEC Registry): patterns of clinical and immunological expression in 180 cases. *J Intern Med.* 2005 Jun;257(6):549-57.

Rivera J, García-Monforte A. Hepatitis C virus infection presenting as rheumatoid arthritis. Why not? *J. Rheumatol.* 1999 Sep; 26(9):2062-3.

Sawada S. Hepatitis C virus associated arthritis in absence of clinical, biochemical and histological evidence of liver disease-responding to interferon therapy. *Med. Sci. Monit.* 2005 Sep; 11(9):LE10-10.

Ueno Y, Kinoshita R, Tsujinoue H, Kato M. A case of hepatitis C virus (HCV)-associated arthritis. Quantitative analysis of HCV RNA of the synovial fluid and the serum. *Br J Rheumatol.* 1995 Jul;34(7):691-2.

Vassilopoulos D, Calabrese LH. Virally associated arthritis 2008: clinical, epidemiologic, and pathophysiologic considerations. *Arthritis Res. Ther.* 2008; 10(5):215.

Vassilopoulos D, Manolakopoulos S. Rheumatic manifestations of hepatitis. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2010 Jan; 22(1):91-6.

Zignego AL, Bréchet C. Extrahepatic manifestations of HCV infection: facts and controversies. *J. Hepatol.* 1999 Aug; 31(2):369-76.

Zignego AL, Macchia D, Monti M, Thiers V, Mazzetti M, Foschi M, Maggi E, Romagnani S, Gentilini P, Bréchet C. Infection of peripheral mononuclear blood cells by hepatitis C virus. *J Hepatol.* 1992 Jul;15(3):382-6.