



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ  
NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DOENÇAS TROPICAIS**

**ANDREA GOMES DE ARAGÃO**

**CORRELAÇÃO ENTRE AUTOIMUNIDADE TIREOIDIANA E O VÍRUS DA  
HEPATITE C**

**BELÉM  
2012**

**ANDREA GOMES DE ARAGÃO**

**CORRELAÇÃO ENTRE AUTOIMUNIDADE TIREOIDIANA E O VÍRUS DA  
HEPATITE C**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Doenças Tropicais do Núcleo de Medicina Tropical da Universidade Federal do Pará, como requisito para obtenção do título de Mestre em Doenças Tropicais.

**Orientador:** Prof. Dr. Juarez Antonio Simões Quaresma.

**BELÉM  
2012**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ  
NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DOENÇAS TROPICAIS**

**ANDREA GOMES DE ARAGÃO**

**CORRELAÇÃO ENTRE AUTOIMUNIDADE TIREOIDIANA E O VÍRUS DA  
HEPATITE C**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Doenças Tropicais do Núcleo de Medicina Tropical/UFPA.

Aprovado em: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Conceito: \_\_\_\_\_

**Banca Examinadora**

---

Prof. Dr. Juarez Antônio Simões Quaresma  
*Orientador - NMT/UFPA*

---

Profa. Dra. Hellen Thais Fuzii  
*Membro – NMT/UFPA*

---

Profa. Dra. Denise da Silva Pinto  
*Membro – NMT/UFPA*

---

Profa. Dra. Fabíola Elizabeth Villanova  
*Membro – NMT/UFPA*

---

Profa. Dra. Luisa Carício Martins  
*Membro suplente – NMT/UFPA*

## DEDICATÓRIA

Dedico em especial aos três grandes e infinitos amores da minha vida: Ana Gisele, Giovana e Giulia, que são as forças diárias que me impulsionam ao crescimento profissional e pessoal.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente a Deus por tornar possível a concretização deste ideal, dando-me determinação na busca constante da sabedoria, por sempre nos momentos difíceis torna-se fonte de energia para transpor as barreiras impostas.

A Marizeli Viana de Aragão de Araújo, minha cunhada, comadre e amiga por sua paciência, seu estímulo e atenção diários, e por fazer acreditar que os obstáculos não eram intransponíveis. Agradeço ainda sua sempre disponibilidade de me atender e ensinar. Minha eterna gratidão e apreço.

Ao meu orientador Prof. Dr. Juarez Antônio Simões Quaresma pela compreensão no período do estudo.

Ao meu marido Ismael, pelo estímulo e apoio nos momentos difíceis.

## RESUMO

As hepatites virais constituem um dos mais importantes assuntos de saúde pública, podendo ser causadas por diferentes agentes etiológicos. Dentre estes, encontra-se o vírus da hepatite C (VHC), que segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) afeta mundialmente cerca de 123 milhões de pessoas, com uma prevalência de 3%. A principal forma de transmissão do VHC é a exposição ao sangue contaminado. O VHC pertence à família Flaviviridae, gênero Hepacivirus, possui 6 genótipos e múltiplos subtipos. No Brasil, o genótipo 1 é observado em 70% dos pacientes infectados, seguido pelo genótipo 3 (25%) e o genótipo 2 (5%). Alguns fatores de risco são fortemente associados à transmissão do VHC, dentre eles: o uso de seringa de vidro esterilizada em domicílio; o compartilhamento de utensílios de higiene pessoal como a lâmina de barbear, escova de dente, alicates de manicure e cortadores de unhas e também a transfusão de sangue antes de 1993. A proposta do presente estudo foi investigar a frequência de auto-anticorpos em indivíduos brasileiros portadores de hepatite C crônica. Foram incluídos 14 indivíduos com diagnóstico clínico e laboratorial de VHC crônica e 45 indivíduos foram incluídos como controle. Foi realizada a pesquisa de auto-anticorpos tireoidianos por Imunoensaio Quimioluminescente de Micropartículas (CMIA). Em relação ao anti-TPO, os portadores do vírus da hepatite C foram negativos em 92,86% e no grupo controle foram encontrados 15,56% positivos e 84,44% negativos. Para antireoglobulina 92,86% dos portadores de HVC foram positivos e 88,37% no grupo controle. Neste estudo não foi encontrada diferença na frequência de desordens tireoidianas quando comparados os pacientes com Hepatite C sem tratamento específico com aqueles sem Hepatite C, justificado provavelmente, pela alta prevalência de DAT na população do grupo controle. Os resultados indicam a necessidade de uma amostragem maior de indivíduos para que comprovação do papel do vírus C isoladamente como desencadeador de DAT.

## ABSTRACT

The viral hepatitis are the most important subject of public health, being caused by different etiologic agents. Amongst these, we find the hepatitis C virus (HCV) that according to the World Health Organization (WHO) it affects about 123 millions of people world-wide, a prevalence of 2%. The main form of transmission is the exposition to infected blood. The HCV is part of Flaviviridae family, Hepacivirus genus, it possesses 6 genotypes and multiples subtypes. In Brazil, the genotype 1 is observed in 70% of infected patients, followed by genotype 3 (25%) and genotype 2 (5%). Some risk factors are strongly related with the HCV transmission, amongst them: the utilization of sterilized glass syringe at home; the sharing of utensils of personal hygiene as shavers, tooth brush, pliers of manicure and cutting nails and; blood transfusion before 1993. The present study aimed to execute an epidemiologic inquiry about risk factors related with the HCV infection and determine the anti-HCV seroprevalence in candidates of blood donation, in the State of Pará. The following risk factors were: the use of sterilized needles and syringes at home; the use of proper material of manicure and pedicure; the use of disposable blades in public environment; the accomplishment of invasive dental treatment and; the act of receiving blood transfusion before 1993. The purpose was to investigate the frequency of the autoantibodies of Brazilian hepatitis C virus carriers. The target group was represented by 14 HCV patients, while 45 healthy blood donors (HI) were included as controls. The following autoantibodies (Ab) to thyroid peroxidase (TPO –Ab) and anti-thyroglobulin (Tg – Ab) were investigated were investigated by indirect agglutination. In relation to the TPO – Ab, the bearers of HCV were negative in and in control group 92.86% were found positive and 15.56% 84.44% negative. As the Tg-Ab was positive in HCV carriers 92.86% 88.37% in the control group and. This study found no difference in the frequency of thyroidian disorders when compared with hepatitis C patients without specific treatment with those without hepatitis C, probably justified, by the high prevalence of DAT in population control group. The results indicate the need for a larger sample of individuals to prove the role of hepatitis C virus alone as a trigger for DAT.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Estrutura morfológica do HCV.....	15
Figura 2 – Estimativa da prevalência de VHC por região.....	17
Figura 3 - Algoritmo para diagnóstico da hepatite C.....	26
Quadro 1 – Critérios para a semiquantificação de alterações histológicas nas hepatites crônicas.....	28
Tabela 1 – Distribuição de Casos e Controles segundo variáveis sociodemográficas e história clínica de hemotransfusão, 2012.....	41
Tabela 2 – Distribuição de Auto-anticorpos Anti-TPO entre Casos e Controles, 2012.....	42
Tabela 3 – Distribuição de Auto-anticorpos Anti-TG entre Casos e Controles, 2012 .....	42
Tabela 4 – Estratificação do anti-TPO por sexo.....	43
Tabela 5 – Estratificação do anti-TG por sexo.....	44
Tabela 6 – Estratificação do anti-TG por Hemotransfusão.....	44



## LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

Anti-TPO – anticorpos antiperoxidase  
Anti-TG – anticorpos antitireglobulina  
APC – Células apresentadoras de antígeno  
Bdna- branched DNA  
DAT – Doença auto-imune da tireóide  
DG - Doença de Basedow-Graves  
IC –Intervalo de confiança  
IFN $\alpha$  – Interferon alfa  
IFN $\gamma$  – Interferon gama  
IgG – imunoglobulina G  
HLA – Human leucocyte antigen  
HLA-DR – Antígeno de histocompatibilidade  
MHC – Complexo de histocompatibilidade maior  
NMT – Núcleo de Medicina Tropical  
OD – Oddis ratio  
OMS – Organização Mundial de Saúde  
PCR – Reação em cadeia de polimerase  
PNHV – Programa Nacional para a Prevenção das Hepatites Virais  
RNA –Ribonucleic Acid, ácido ribonúcleico  
TNF – Fator de necrose tumoral  
TH – Tireoidite de Hashimoto  
Th- T helper cell  
TRAb – Anticorpo anti-receptor de TSH  
Treg – Células T reguladoras  
TSH- Hormônio tireotrópico  
UFPA – Universidade Federal do Pará  
VHA – Vírus da Hepatite A  
VHB – Vírus da Hepatite B  
VCH – Vírus da Hepatite C

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>11</b>
<b>2. REFERENCIAL TEÓRICO.....</b>	<b>13</b>
2.1. HEPATITE C .....	13
2.1.1. Histórico da hepatite C.....	13
2.1.2. Classificação e morfologia do vírus da hepatite C.....	14
2.1.3. Epidemiologia da hepatite C.....	15
2.1.4. Transmissão, fatores de risco e vulnerabilidade.....	18
2.1.5. Patogênese e resposta imunológica do VHC.....	22
2.1.6. Diagnóstico da hepatite C.....	25
2.2. TIREOIDITE AUTOIMUNE.....	29
2.2.1. Patogênese da autoimunidade tireoidiana.....	29
2.3. HEPATITE C E DOENÇAS AUTOIMUNES DA TIREÓIDE.....	34
<b>3. OBJETIVOS.....</b>	<b>36</b>
<b>4. MATERIAL E MÉTODOS.....</b>	<b>37</b>
4.1. Caracterização do estudo.....	37
4.2. Seleção de casos.....	37
4.3. Análise laboratorial.....	38
4.4. Análise estatística.....	39
<b>5. RESULTADOS.....</b>	<b>40</b>
<b>6. DISCUSSÃO.....</b>	<b>45</b>
<b>7. CONCLUSÃO.....</b>	<b>49</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>50</b>
<b>REFERÊNCIAS CONSULTADAS.....</b>	<b>58</b>
<b>APÊNDICES.....</b>	<b>63</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>65</b>

## 1. INTRODUÇÃO

A infecção pelo vírus da hepatite C (VHC) é considerada um importante problema de saúde pública. Estima-se que 3% da população mundial esteja infectada pelo vírus (ALTER, 2007). A prevalência da infecção pelo VHC no Brasil está entre 1 a 2%, sendo esperado que 70 a 80% dos pacientes infectados evoluam para a doença crônica.

Desde sua descoberta o VHC tem sido considerado como o maior causador de doença crônica do fígado no mundo, levando ao desenvolvimento da cirrose hepática e suas complicações (ascite, hemorragias digestivas, peritonite bacteriana espontânea, encefalopatia hepática) e carcinoma hepatocelular. A hepatite C é o fator principal de transplante do fígado em países desenvolvidos.

A principal fonte de contaminação é a exposição ao sangue contaminado. A transfusão de sangue é considerada um meio de transmissão altamente efetivo, contudo após a obrigatoriedade dos testes sorológicos (anti-VHC) em candidatos a doadores de sangue no Brasil a partir de 1993, a hepatite pós-transfusional tornou-se rara, mas outros meios, parenterais ou não, continuam a disseminar a doença. Além dos produtos do sangue, agulhas/seringas contaminadas ou mesmo a inalação de drogas — com o uso de espelhos e canudos contaminados — são vias importantes.

Nenhuma vacina até o momento mostrou-se eficaz, portanto o controle da doença está concentrado principalmente na prevenção, diagnóstico precoce e tratamento adequado dos portadores do vírus da hepatite C de maneira a reduzir sua transmissão. É importante orientar os portadores do vírus da hepatite C para evitar a transmissão dos vírus.

Manifestações auto-imunes são frequentes na infecção pelo vírus da hepatite C. Apesar da associação com doenças auto-imunes da tireóide ser controversa, diversos estudos tem mostrado uma prevalência variável (1% a 35%) desta associação, influenciada pela distribuição geográfica, genética e consumo de iodo da população.

Interferon alfa (IFN $\alpha$ ) e ribavirina são drogas de primeira escolha para o tratamento da hepatite C, porém sabe-se que distúrbios tireoidianos podem surgir ou piorar com o tratamento. As primeiras observações da disfunção de tireóide

proveniente da terapia com interferon alfa em pacientes com hepatite C foram observados dez anos atrás.

O aumento da frequência de diagnóstico da infecção pelo vírus da hepatite C e seu tratamento com interferon alfa está levando a novos conhecimentos da interação entre a tireóide e a infecção viral.

O distúrbio hormonal associado à infecção pelo VHC é a Tireoidite auto-imune, sendo mais frequente o hipotireoidismo auto-imune. Porém, em menor frequência, poderá ocorrer hipotireoidismo subclínico auto-imune e não auto-imune, assim como hipertireoidismo primário (Doença de Graves).

O objetivo deste estudo é avaliar a presença de auto-anticorpos tireoidianos em pacientes portadores de hepatite C sem tratamento com IFN $\alpha$  e ribaverina.

## 2. REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1. HEPATITE C

#### 2.1.1. Histórico da hepatite C:

“Uma doença sem um agente biológico identificado”. Durante várias décadas esta questão foi uma constante interrogação aos pesquisadores e estudiosos da história natural das hepatites pós-transfusionais não-A e não-B. Nos primeiros anos da década de 80, estudos experimentais em primatas e desenvolvidos no Centro de Controle de Doenças de Atlanta (EUA), revelaram a presença de um agente infeccioso com 60nm de diâmetro, revestido de um invólucro lipoprotéico, genoma constituído de ácido ribonucléico (RNA), classificado inicialmente como pertencente à família *Togaviridae* e transmissível mediante sangue e hemoderivados (FOCACCIA et al., 2003).

No início do século XX, o vírus da hepatite A (VHA) e o Vírus da hepatite B (VHB) eram, até então, vistos como os principais agentes causadores de hepatite viral. Entretanto, com o grande número de casos de hepatite não-B associada à transfusão, usuários de drogas endovenosas e hemofílicos, e com a distribuição de períodos de incubação intermediários entre os períodos da infecção por HAV e por HBV, criou-se a denominação de hepatite não-A e não-B (HNANB) para esse terceiro quadro de hepatite (RÁCZ; CANDEIAS, 2005).

Assim, no final da década de 70 e início da década de 80, grandes esforços foram empregados a fim de identificar o novo agente viral associado com o quadro de hepatite não A não B (PENIN et al., 2004).

A hepatite pós-trasfusional foi reconhecida na década de 70, através de estudos prospectivos em pacientes com hepatite associada à transfusão. Com a descoberta do HCV em 1989 por Choo et al. estimou-se que 90% das hepatites pós-transfusionais eram causadas pelo VHC (COELHO et al., 2008). Após a caracterização do genoma do vírus da hepatite C, alguns estudos demonstraram que o VHC é o responsável pela maioria dos casos de hepatite pós-transfusional no mundo (BRASIL, 2010).

O teste para detecção de anti-VHC tornou-se obrigatório na triagem sorológica dos bancos de sangue brasileiros em novembro de 1993 (BRASIL, 2010). Desde então o aperfeiçoamento de técnicas e o desenvolvimento dos testes anti-

VHC de segunda, terceira e quarta geração vêm incrementando progressivamente a sensibilidade e a especificidade dos mesmos, com detecção mais precoce da infecção, aumentando a eficácia da triagem sorológica e conseqüentemente, reduzindo as taxas de incidência de hepatite C pós-transfusional (GARCIA et al., 2006).

O Ministério da Saúde criou em 05 de fevereiro de 2002, o Programa Nacional para a Prevenção das Hepatites Virais (PNHV), formulado para contribuir no aprimoramento de um conjunto de ações de saúde relacionadas as hepatites (BRASIL, 2002).

### **2.1.2. Classificação e morfologia do vírus da hepatite C**

A hepatite C é uma doença causada por um vírus pertencente a ordem *Nidovirales*, família *Flaviridae*, gênero *Hepacivirus* (VAN REGENMORTEL et al., 2000; GOMES; NIEL, 2008). O vírus da hepatite C é constituído por uma hélice simples de RNA, apresentando grande variabilidade em sua sequência genômica, já que não apresenta capacidade de revisão, sendo agrupado em 06 genótipos, numerados de 1 a 6, que diferem entre si em 30% a 34% na sequência dos nucleotídeos, 30% na sequência de seus aminoácidos e no crescente número de subtipos e subgrupos, o que conferem características próprias de agressividade e resposta ao tratamento (TEIXEIRA et al., 2005; BRASS et al., 2006; MINCIS, 2008).

Os componentes estruturais do vírus são a proteína do core e as glicoproteínas do envelope, E1 e E2, que são clivadas pelas peptidases das células do hospedeiro. As proteínas NS (NS2, NS3, NS4 e NS5) estão separadas das estruturas por um peptídeo denominado P7. As proteínas NS2 e NS5 são processadas em duas subunidades A e B. As proteínas NS2 e NS5B estão envolvidas no processamento do precursor polipeptídico e na replicação viral (CABOT et al., 2000; TAKIKAWA et al., 2000; BUSEK; OLIVEIRA, 2003).

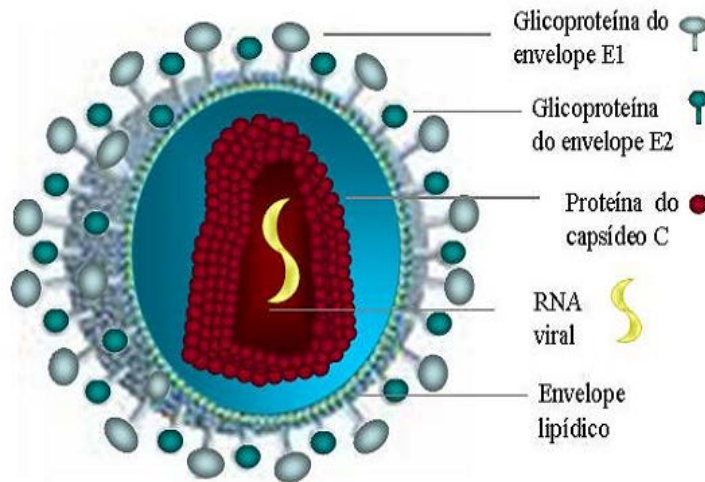


Figura 1- Estrutura morfológica do HCV (Adaptado de Physicians' Research Network <<http://www.prn.org/>>).

### 2.1.3. Epidemiologia da Hepatite C

A infecção pelo vírus da hepatite C tem atingido proporções epidêmicas, sendo considerado um grave problema de saúde pública. A infecção pelo vírus da hepatite C pode levar ao desenvolvimento de hepatite crônica, cirrose e câncer hepático, responsável pela maioria dos transplantes de fígado (ECHEVARRÍA; LEON, 2003; ALVARIZ, 2004; BLACKARD et al., 2008; GOMES; NIEL, 2008).

Desde a descoberta do vírus da hepatite C, em 1989, a hepatite C passou a ganhar especial relevância entre as causas de doença hepática crônica no mundo. Os diferentes cenários epidemiológicos e os fatores associados à infecção advêm, em grande medida, de estudos de soroprevalência realizados com doadores de sangue, populações específicas, estudos-sentinela e, menos frequentemente, de pesquisas de base populacional. Na ausência destes, médias ponderadas têm sido empregadas para estimar a prevalência da hepatite C e subsidiarações de prevenção e controle (MARTINS et al., 2011).

Estima-se que aproximadamente 3% da população mundial estejam infectados pelo vírus da hepatite C, o que representa cerca de 170 milhões de

indivíduos com infecção crônica e sob-risco de desenvolver as complicações da doença. De acordo com a OMS, o Brasil é considerado um país de endemicidade intermediária para hepatite C, com prevalência da infecção situada entre 2,5% e 10%. Entretanto, estudos de base populacional e com doadores de sangue revelam prevalências inferiores às estimadas, colocando o Brasil como de baixa endemicidade (WHO, *Hepatitis C – 2002*).

Tendo como base os dados do ano de 2002, provenientes da rede de hemocentros de pré-doadores de sangue, a distribuição da soroprevalência da hepatite C variou entre as regiões brasileiras: 0,62% no Norte, 0,55% no Nordeste, 0,28% no Centro-Oeste, 0,43% no Sudeste e 0,46% no Sul. Um estudo de base populacional, realizado apenas na cidade de São Paulo, revelou 1,42% (IC95% 0,70-2,12) de portadores de anti-HCV (BRASIL, 2002).

Realizado nas capitais brasileiras, o estudo de prevalência de base populacional das infecções pelos vírus das hepatites A, B e C encontrou as seguintes prevalências de anti-HCV: na Região Norte, 2,1% (IC95% 1,4-2,8); no Nordeste, 0,7% (IC95% 0,4-1,0); no Centro-Oeste, 1,3% (IC95% 0,9-1,7); no Sudeste, 1,3% (IC95% 0,9-1,6); no Sul, 1,2% (IC95% 0,8-1,6); e no Distrito Federal, 0,8% (IC95% 0,4-1,2). Os fatores de risco mais relevantes encontrados na população de 13 a 69 anos foram o uso de drogas injetáveis (OR=6,7; IC95% 2,5-17,9) e o uso de droga inalada (OR=2,6; IC95% 1,3-5,0) (BRASIL, 2010).

De acordo com dados do Boletim Epidemiológico de Hepatites Virais do Ministério da Saúde, os casos confirmados de hepatite C, entre 1999 e 2009, registrados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan), perfazem um total de 60.908. Em relação ao gênero, foram confirmados 37.147 casos de hepatite C no sexo masculino e 23.748 casos no sexo feminino, com razão de sexos (M:F) evoluindo de 2,2:1 em 1999 para 1,5:1 em 2009 (BRASIL, 2009).

Em relação à faixa etária, o diagnóstico foi mais frequente em indivíduos de 30 a 59 anos de idade; no sexo masculino, 35%, encontram-se na faixa etária de 40 a 49 anos de idade. No sexo feminino, a faixa etária de 40 a 59 anos de idade representa 50% dos casos. Com relação às taxas de detecção, para ambos os sexos, foram mais elevadas, em 2008 e 2009, na faixa etária de 50 a 59 anos. (BRASIL, 2010).

Do total de casos, 42.221 (69,3%) ocorreram em residentes da Região



Sudeste, a qual mantém, desde 2002, as maiores taxas de detecção, padrão semelhante ao observado na Região Sul. Em 2009, a taxa de detecção nacional foi de 5,1 em 100 mil habitantes. O estado do Acre destacou-se por apresentar uma taxa de 22,7, superando os estados de São Paulo, com taxa de 14,2 e Rio Grande do Sul, com taxa de 10,4 em 100 mil habitantes (BRASIL, 2009).

Em relação à provável via de transmissão dos casos notificados, observa-se que as maiores proporções de casos estão relacionadas ao uso de drogas (18%), à transfusão de sangue e/ou hemoderivados (16%) e à transmissão sexual (9%), com elevado percentual de ignorados (43%) (BRASIL, 2010).

Diante do exposto, ressalta-se que a reunião dos estudos epidemiológicos e os dados dos sistemas de informação devem ser utilizados na compreensão do cenário de ocorrência da hepatite C no país, subsidiando a elaboração de intervenções individuais e coletivas com a finalidade de reduzir a infecção na população (BRASIL, 2010).



Figura 2- Estimativa da prevalência de VHC por região. Fonte: Alter, 2007.

Nos Estados Unidos estima-se que mais de 4.100.000 pessoas tem evidências de exposição ao vírus da hepatite C, mensuradas pelo anticorpo do VHC. Este número pode aumentar quando mendigos e pessoas encarceradas são incluídos nas pesquisas. A infecção nestas pessoas pode exceder a 40%. 80% da população de baixa renda portadora do vírus da imunodeficiência adquirida é

portadora de co-infecção pelo VHC (SULKOWKY et al., 2000; BLACKARD et al., 2008).

A prevalência da infecção, com base em doadores de sangue, pode variar entre índices inferiores a 1,0%, em países como o Reino Unido, Escandinávia, Nova Zelândia e em algumas áreas do Japão, ou chegar até 26%, como no Egito (SHEPARD et al., 2005; BLACKARD et al., 2008; BRASIL, 2010).

O Ministério da Saúde em convênio com a Universidade de Pernambuco e a Organização Panamericana de Saúde está realizando, junto com universidades estaduais e federais, secretarias estaduais e municipais de saúde, um inquérito nacional de base populacional nas capitais brasileiras para fornecer a real dimensão da prevalência do vírus da hepatite C no país. Estudos preliminares mostram uma prevalência de 0,9 a 1,9%, na faixa etária de 10 a 69 anos de idade (BRASIL, 2008; MARTINS, 2009; BRASIL, 2010).

No Brasil, o genótipo 1 corresponde a 60 % dos casos notificados. Foram confirmados 69.952 casos de hepatite C no período de 1999 a 2010. Destes, 47.830 provêm da Região Sudeste e 15.095 da Região Sul, que juntas concentram 90% dos casos confirmados do País (BRANDÃO; FUCHS, 2002; CAMPIOTTO et al., 2005; BRASIL, 2010).

Lopes et al. em 2009 realizaram estudo para verificar a prevalência, fatores de risco e genótipos da hepatite C entre usuários de drogas na região central do Brasil. A prevalência encontrada para o vírus da hepatite C foi de 6,9%, tendo a análise multivariada indicado que idade superior a 30 anos e uso injetável de drogas estava associado a infecção pelo VHC. O subtipo 1a foi detectado na maioria dos portadores da infecção.

#### **2.1.4. Transmissão, fatores de risco e vulnerabilidade**

A transmissão do vírus da hepatite C ocorre pelo contato com sangue infectado em virtude de exposição percutânea, transfusão de sangue e/ou hemoderivados e transplantes de doadores infectados. Atualmente, destacam-se como importantes formas de transmissão do VHC o compartilhamento de equipamentos para uso de drogas, confecção de tatuagens e colocação de *piercing*, além de objetos de uso pessoal, tais como lâminas de barbear ou depilar, escovas de dente e instrumentos para pedicure/manicure (BRASIL, 2010).

O VHC é transmitido de forma menos eficiente por exposição de mucosas ou contato com fluidos corporais. A transmissão sexual ocorre principalmente em pessoas com múltiplas parcerias e com práticas sexuais desprotegidas. A coexistência de alguma doença sexualmente transmissível (DST), incluindo o HIV, constitui relevante facilitador para a transmissão (SZABÓ et al., 2003; VHPB, 2005)

A transmissão vertical do VHC é menos frequente quando comparada à da hepatite B e ocorre em cerca de 5% dos bebês nascidos de mães portadoras do VHC com carga viral elevada. O risco de transmissão é aproximadamente quatro vezes maior em crianças nascidas de mulheres coinfectadas com HCV e HIV (BRASIL, 2010).

Demonstrou-se que o VHC é o agente causal de mais de 90% das hepatites pós-transfusionais. Assim, todas as pessoas que receberam transfusão de sangue ou hemocomponentes até o início dos anos 90, com ou sem história de hepatite pós-transfusional, devem ser avaliadas para provável contaminação com o vírus da hepatite C. No Brasil, a partir de 1993, há a obrigatoriedade dos testes sorológicos (anti-VHC) em candidatos a doadores de sangue. Assim, a hepatite pós-transfusional tornou-se rara, mas outros meios, parenterais ou não, continuam a disseminar a doença. Além dos produtos do sangue, agulhas/seringas contaminadas ou mesmo a inalação de drogas — com o uso de espelhos e canudos contaminados — são vias importantes (FREITAS et al., 2010).

Quando o sangue é transfundido a partir de um doador com anticorpo anti-HCV positivo, mais de 80% dos receptores irá tornar-se infectado com VHC. A alta infectividade através da administração direta de um inoculo grande de VHC é evidente nas elevadas prevalências de VHC que são encontradas em pacientes que necessitam de infusões repetidas de sangue ou produtos derivados de sangue, como as pessoas com talassemia e hemofilia (BONKOVSKY; MAHTA, 2001; SHEPARD et al., 2005).

Antes da introdução da triagem de rotina para anticorpos HIV e VCH, aproximadamente 17% das infecções pelo vírus da hepatite C era causada por transfusão nos Estados Unidos. Após a introdução do exame de rotina a transmissão da hepatite C tem baixado muito e agora menos de 4% das infecções são resultantes de transfusão de sangue nos Estados Unidos (SHEPARD et al., 2005).

A transmissão através de transfusão de sangue e hemoderivados continua a ser uma possibilidade remota (menos de 1 em 100.000), isso acontece quando o vírus não é detectado, devido o paciente ainda não ter desenvolvido o anticorpo ou o ensaio para o RNA do VHC tenha uma sensibilidade limitada (BONKOVSKY; MAHTA, 2001; BLACKARD et al.; 2008).

Outras formas parenterais de contaminação são os procedimentos médicos, odontológicos, de acupunturista ou de tatuagem. O vírus da hepatite C tem sido transmitido por transplante de fígado, coração, rim, pulmão, osso, ligamentos e tendões. Portanto, qualquer material cortante ou perfurante pode ser veículo transmissor do vírus de uma para outra pessoa, como o alicate da manicura, a lâmina do barbeiro ou mesmo a escova de dentes, compartilhada por cônjuges ou filhos (SHEPARD et al., 2005; MARTINS, 2009).

O uso de drogas injetáveis é o principal modo de transmissão do VHC em países desenvolvidos. Aparentemente a transmissão do vírus ocorre nos primeiros meses de uso de drogas intravenosas ilegais (SHEPARD et al., 2005; BLACKARD et al., 2008).

Dentre as formas não-parenterais de transmissão da hepatite C torna-se importante de ressaltarmos a transmissão sexual. Historicamente, a transmissão sexual tem sido considerada uma via relativamente ineficiente para a transmissão do VHC. Apesar do risco relativamente pequeno de transmissão sexual do HCV, co-infecção com HIV pode potencialmente aumentar este risco. O sexo inseguro pode aumentar a transmissão do vírus (MARX et al., 2003; FREITAS et al., 2010).

Estudos relatam que não há relação estatisticamente significativa em pacientes com co-infecção HIV-VHC através do sexo heterossexual, mas esta relação aumenta em homens que fazem sexo anal desprotegido com outros homens. As práticas de sexo anal desprotegido e traumática aumentam a chance de transmissão sémen-sangue ou sangue, e infecções sexualmente transmissíveis podem facilitar ainda mais a este processo. Isto também ajuda a explicar porque efeitos semelhantes da transmissão e de aquisição do HIV sobre o VHC não são geralmente observadas em mulheres (MARINCOVICH et al., 2003; BLACKARD et al., 2008; FREITAS et al., 2010).

Embora pouco eficiente, deve-se examinar e alertar o parceiro sexual, particularmente nos indivíduos promíscuos, para os quais é mandatório o uso de preservativos. Aos casais monogâmicos de longa data, sem doenças sexualmente

transmissíveis, é facultativo o uso continuado de preservativos, sendo possível a gravidez, neste caso os índices contaminação do parceiro sexual pode variar de 6 a 10% (WASLEY; ALTER, 2000; LEÃO et al., 2006).

A disseminação intrafamiliar também pode existir, possivelmente por compartilhamento de materiais cortantes ou então pela exposição de ferimentos abertos. A transmissão materno-fetal, tão importante na hepatite B, revela-se pouco significativa na hepatite C, podendo ocorrer particularmente no momento do parto. Diferentemente da hepatite B, não existe profilaxia para o recém-nascido, que terá o anti-VHC da mãe nos primeiros 6 a 12 meses de vida. Nos diferentes estudos, os anticorpos costumam desaparecer nesse período, podendo haver verdadeira contaminação com permanência do RNA-VHC em raros casos, principalmente quando da co-infecção VHC e HIV (FERREIRA; SILVEIRA, 2004; WASLEY; ALTER, 2000).

Constituem populações de risco acrescido para infecção pelo HCV:

- Pessoas que receberam transfusão de sangue e/ou hemoderivados antes de 1993;
- Usuários de drogas injetáveis, inaladas ou pipadas, que compartilham equipamentos contaminados como agulhas, seringas, canudos e cachimbos;
- Pessoas que compartilham equipamentos não esterilizados ao frequentar pedicures, manicures e podólogos;
- Pessoas submetidas a procedimentos para colocação de *piercing* e confecção de tatuagens;
- Pacientes que realizam procedimentos cirúrgicos, odontológicos, de hemodiálise e de acupuntura sem as adequadas normas de biossegurança (FREITAS et al., 2010).

Situações específicas como a privação de liberdade, o viver em situação de rua e os transtornos mentais graves são fatores de vulnerabilidade e também requerem abordagens específicas, multidisciplinares e intersetoriais. Pesquisa realizada na Penitenciária de Ribeirão Preto, no Estado de São Paulo, apresentou prevalência de VHC de 8,7% entre pessoas do sexo masculino privadas de liberdade, tendo como principais fatores relacionados à infecção idade acima de

30 anos, história prévia de hepatite, tatuagem e história de uso de drogas injetáveis com compartilhamento de agulhas (COELHO, 2008).

O tempo de incubação da hepatite C mostra-se bastante variável, de 1 a 13 meses, com média de 8 meses. Logo após a contaminação, o melhor marcador e único disponível até o presente é a determinação do RNA-VHC, já que os anticorpos surgem apenas 4 a 20 semanas após o contágio. Como as formas anictéricas da hepatite C correspondem a cerca de 70% dos casos, os indivíduos contaminados evoluem para a cronicidade totalmente assintomática, sem terem conhecimento da presença do anti-VHC ou mesmo do aumento de enzimas hepáticas, como a ALT. Nessa fase de *janela imunológica*, ou seja, de presença do RNA-VHC ainda com anticorpos negativos pode ocorrer contaminação parenteral, tanto por transfusão sanguínea como pelo uso de drogas ilícitas e outros (BLACKARD et al., 2008).

Outra situação frequente é a do acidente com agulha, em pessoal de saúde, ao lidar com enfermos contaminados pelo VHC. Vários estudos demonstram que as possibilidades de adquirir hepatite C nesses casos mostram-se inferior a 10%, sendo desejável determinar o RNA-VHC entre 15 e 30 dias após o acidente profissional, pois não há vacina protetora até o momento. A detecção precoce da presença do vírus, sem hepatite aguda clinicamente manifesta, não indica necessariamente o início do tratamento, mas seguimento contínuo, para melhor definição do diagnóstico (STRAUSS, 1998; BLACKARD et al., 2008).

#### **2.1.5. Patogênese e resposta imunológica do HCV:**

Os mecanismos responsáveis pela persistência da infecção pelo VHC não foram ainda elucidados. A existência de *quasiespecies* e a grande capacidade mutagênica do vírus propiciam o constante escape à intensa resposta imunológica desenvolvida pelo hospedeiro. Assim, cerca de 85% dos indivíduos infectados evoluem para a cronicidade. A infecção crônica pelo VHC, além de evoluir lentamente, em anos ou décadas, costuma apresentar um amplo espectro clínico, desde formas assintomáticas com enzimas normais até a hepatite crônica intensamente ativa, cirrose e hepatocarcinoma (STRAUSS, 1996; STRADER et al., 2004).

A longa evolução da doença, a concomitância de elevada carga viral, a ausência de alterações enzimáticas e alterações histológicas mínimas ou ausentes,

constituem dados clínicos contrários ao efeito citopático direto do VHC. Nos últimos anos, diferentes pesquisas têm evidenciado que as lesões hepáticas se relacionam a mecanismos imunomediados.

A qualidade da resposta imunológica célula-mediada parece ser crucial para a eliminação ou persistência do VHC, conforme a hipótese mais aceita ultimamente. Os linfócitos TCD4, como se sabe, apresentam respostas distintas Th1 e Th2. Enquanto as células Th1 secretam interleucina 2 e interferon gama estimulando a resposta anti-viral do hospedeiro, as células Th2 produzem interleucinas 4 e 10, que estimulam a formação de anticorpos e inibem a resposta Th1. O desequilíbrio entre as respostas Th1 e Th2 seria responsável tanto pela incapacidade de eliminação do VHC como pela maior ou menor gravidade da lesão hepática. Porém, não se conhecem os elementos que condicionam o desenvolvimento de um ou outro tipo de resposta imunológica (MISSALE et al, 1998; BLACKARD et al., 2008).

Outra importante linha de pesquisa na busca de elucidação patogênica da hepatite C é o estudo das interações entre proteínas virais e do hospedeiro. Algumas proteínas do VHC teriam capacidade de disparar um sinal iniciador de processos celulares como proliferação, diferenciação ou apoptose. Recente investigação, confirmando a importância da proteína X do VHB nesse processo, demonstrou ainda que a proteína do *core* do VHC teria o sinal mais potente para iniciar as alterações celulares (KATO, 2000).

Além da presença do VHC em linfócitos e monócitos do sangue periférico, foram detectadas faixas negativas de RNA-VHC em células hematopoiéticas, sugeridas como local extra-hepático de replicação do VHC, influenciando em sua patogênese. Recentemente descreveu-se uma proteína — CD81 e, que se ligaria à fração E2 (envelope do vírus), funcionando como um receptor ou co-receptor, encontrado tanto em hepatócitos como em linfócitos periféricos. Assim, a neutralização do VHC poderia se fazer por intermédio desse receptor (PILERI, 1998; BONKOVSKY; MEHTA, 2001).

A lesão hepatocelular se faz pelo reconhecimento imunológico da célula infectada e sua destruição. A dinâmica desse processo mostra-se extremamente variável, fazendo com que a reação necro-inflamatória do fígado tenha diferentes intensidades. Admite-se que o processo inflamatório contínuo e ineficiente, em termos de eliminação total dos vírus, constitui o principal responsável

pela fibrogênese. Entretanto, como não existe uma correlação direta entre processo inflamatório e fibrogênese, outros fatores devem estar envolvidos no desenvolvimento da fibrose hepática, principal fator de progressão da doença (STRAUSS, 1998; BLACKARD et al., 2008).

Argumenta-se que fatores relacionados ao vírus, como carga viral e genótipo, poderiam influenciar a evolução da hepatite crônica pelo VHC. Não existe consenso, entretanto, já que os resultados das pesquisas são divergentes. Enquanto alguns estudos mostram níveis séricos mais elevados em doenças mais avançadas, outros autores demonstraram de forma definitiva que podem ocorrer níveis muito altos em pacientes com enzimas normais, sem grandes alterações hepatocelulares. Como os níveis séricos de RNA-VHC não refletem corretamente os níveis de RNA-VHC intra-hepático, tornam-se necessárias investigações sobre essa variável, de mais difícil acesso, assim como estudos sobre a replicação viral (KAMAL et al., 2006).

Em relação ao genótipo, o mais frequente deles - 1b é reconhecidamente aquele com pior resposta terapêutica, mas é discutível ser ele o causador de lesões hepáticas mais graves. Os estudos iniciais associavam o genótipo 1b com evolução mais frequente para cirrose e hepatocarcinoma, não confirmados quando afastados elementos de confusão como idade, duração da infecção ou forma de aquisição do VHC. Ou seja, o genótipo 1b associava-se com pacientes mais idosos, com muito tempo de infecção ou nos pacientes com doença adquirida por via transfusional. Estudos mais recentes demonstram que a distribuição dos diferentes genótipos pode ser semelhante em pacientes com enzimas séricas normais, comparados àqueles com enzimas aumentadas (BENVEGNI, 1997; SERPAGGI et al., 2006).

A progressão da lesão hepática, da hepatite crônica para cirrose, pode ainda relacionar-se a fatores do hospedeiro, ou seja, sexo, idade, uso de álcool ou concomitância com outros vírus (STRADER et al., 2004).

O mais importante dos fatores do hospedeiro, entretanto, parece ser o seu estado imunológico. A resposta imune do hospedeiro na hepatite C exerce um papel singular no combate a infecção, uma vez que contribui não apenas para o controle viral, cura clínica e o desenvolvimento da imunidade protetora, mas também pela hepatite crônica e a cirrose. A indução de mutações pelo VHC em proto-oncogenes tem sido relacionada às manifestações auto-imunes da hepatite C,



juntamente com a expansão de células B mono e policlonais (GALE; FOY, 2005; LINDENBACH et al., 2005; BODE et al., 2007; MINCIS, 2008).

Assim, uma resposta imunológica vigorosa pode eliminar o VHC em 15% dos indivíduos que entram em contato com ele, enquanto em pacientes crônicos, ou imunossuprimidos a doença evolui mais rapidamente para cirrose e hepatocarcinoma quando comparada aos imunocompetentes. Portanto, após transplantes hepáticos por cirrose com VHC, recomenda-se que a terapia imunossupressiva seja a menor possível. Na co-infecção VHC-HIV, a progressão da doença revela-se mais rápida, se comparada aos pacientes HIV negativos, de forma semelhante ao que ocorre na co-infecção com o vírus da hepatite B (VOGEL et al., 2005).

Fatores hormonais e genéticos devem estar implicados na patogênese da hepatite pelo VHC, sendo aceito que a doença costuma progredir mais rapidamente no sexo masculino. A idade do paciente ao adquirir a infecção também se mostra relevante, havendo pior prognóstico naqueles com idade superior a 40 anos. Outro importante fator, variável independente no prognóstico evolutivo da fibrose hepática, é o consumo alcoólico. Os mecanismos, não bem elucidados, envolvem aumento de carga viral induzida pelo álcool, assim como lesões imunomediadas e hepatotóxicas (BONKOVSKY; MEHTA, 2001).

#### **2.1.6. Diagnóstico da hepatite C:**

O teste sorológico para diagnóstico de hepatite C, rotineiramente utilizado desde o início dos anos 90, é um teste imunoenzimático (ELISA) para detecção de anticorpos contra o vírus da hepatite C (anti-VHC), que adquiriu maior sensibilidade e especificidade ao passar de testes de primeira para segunda e terceira gerações (ELISA II ou III) (STRAUSS, 1998; BOUVIER-ALIAS et al., 2002).

Embora extremamente útil para o diagnóstico das hepatites crônicas, especialmente nos pacientes com alterações de transaminases e epidemiologia sugestiva de VHC, o ELISA costuma apresentar resultado negativo nos primeiros meses após a contaminação, dificultando o diagnóstico etiológico nas fases iniciais da hepatite aguda pelo VHC ou mesmo falseando um resultado negativo em doadores de sangue contaminados. Por outro lado, persiste a possibilidade de

resultado falsamente positivo em doadores de sangue ou qualquer grupo de indivíduos com baixo valor preditivo de contaminação pelo VHC (STRADER et al., 2004; BRASIL, 2010).

Assim sendo, nos casos ou grupos com valor preditivo alto para a infecção pelo VHC, a reatividade do teste pelo ELISA possui valor diagnóstico definitivo. Na dúvida, porém, é possível requisitar testes confirmatórios do ELISA, como o Imunoblot (RIBA e INNOLIA). A realização desses testes revela-se particularmente útil no descarte de falso-positivos em populações de baixo risco (SCHMIDT-MENDE et al., 2001; FOCACCIA, 2003; GÓMEZ-CORDERO; ÁLVAREZ-GARCIA, 2003; GARCIA et al., 2006; MINCIS, 2008).

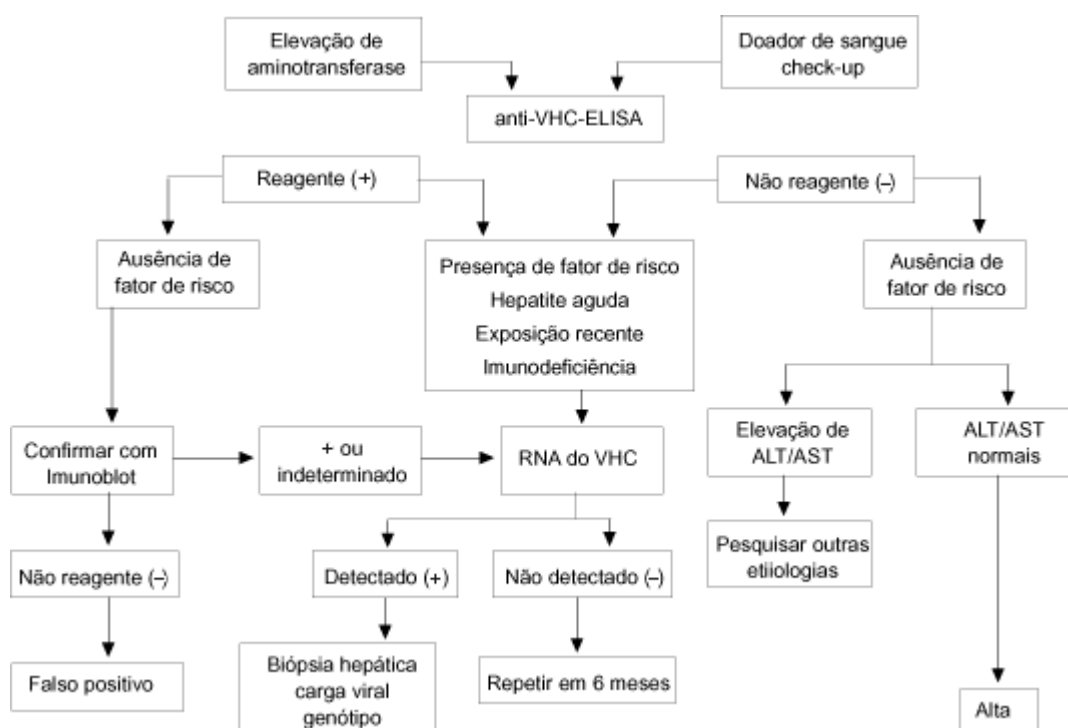


Figura 3 - Algoritmo para diagnóstico da hepatite C, adaptado Brasil, 2008.

As técnicas de biologia molecular, para detecção direta do RNA do VHC, embora menos acessíveis, mais complexas e onerosas, ganharam espaço e se firmaram como necessárias para confirmação diagnóstica. Elas são particularmente úteis para comprovar a presença de viremia nas exposições

recentes, fases iniciais da hepatite aguda, nos imunossuprimidos assim como em pacientes de risco com reatividade para o anti-VHC e ALT normal (STRADER et al., 2004).

A reação em cadeia da polimerase (PCR) é uma das técnicas de biologia molecular mais utilizada, que amplifica parte do genoma do vírus, sendo extremamente sensível. No entanto, devido a problemas de especificidade e precisão, apresentaram porcentagens significativas de erros em estudos duplo-cegos. Outra variante técnica é aquela que, em vez de parte do genoma viral amplifica-se o sinal de sua presença, conhecida como *branched DNA* (bDNA), muito mais reprodutíveis, porém menos sensíveis do que a PCR. Assim, nas cargas virais altas as quantificações pelo bDNA mostram-se mais reprodutíveis do que pela PCR, embora essas últimas sejam mais sensíveis, podendo diagnosticar pequeno número de cópias (acima de 500 ou 2000 cópias), sendo por isso preferidas pela maioria dos investigadores (EASL, 1999; IVASHKINA et al., 2002).

Para confirmação diagnóstica de hepatite C aconselha-se a determinação qualitativa do RNA-VHC, de preferência pelo método da PCR. As determinações quantitativas (carga viral), por outro lado, mostram-se muito interessantes antes do início do tratamento, juntamente com a determinação do genótipo, para definir-se a duração do tratamento. Elas também são utilizadas para monitorizar a resposta terapêutica ou para acompanhamento de casos não tratados (STRADER et al., 2004; TANAKA, 2000).

O desenvolvimento de testes imunoenzimáticos para detecção do antígeno *core* do VHC apresenta como principal vantagem sua realização em laboratórios não-especializados, com diminuição de custos e a possibilidade de substituir a complexa determinação do RNA-VHC. Os testes de primeira geração foram aperfeiçoados, aumentando a sensibilidade e simplificando as etapas de pré-testes da amostra, podendo vir a ser utilizado em breve. Estudos recentes mostram detecção precoce do antígeno *core* na hepatite C aguda, correlação significativa entre seus níveis e aqueles do RNA-VHC nas hepatites crônicas e durante o seu tratamento (TANAKA, 2000).

O diagnóstico histológico revela-se importante quando da decisão terapêutica e também fornece subsídios quanto à confirmação da etiologia pelo VHC. Assim, a biópsia hepática está sempre indicada nos casos com marcadores virais positivos para o VHC e aumentos de ALT. Já nos casos de ALT

persistentemente normal, mesmo com marcadores sorológicos confirmando a presença do VHC, aconselha-se apenas a monitorização constante com determinações de ALT a cada 3 meses, mudando-se a conduta quando de sua elevação. As enzimas podem manter-se em níveis normais durante vários anos, havendo ainda a rara hipótese de soroconversão espontânea, ou seja, negatificação do RNA-VHC ao longo do tempo (GUZ, 2000).

No consenso da Sociedade Brasileira de Hepatologia, os patologistas brasileiros utilizam uma mesma classificação para estadiamento e graduação das hepatites crônicas (Quadro 1). A partir da biópsia hepática, requerida por várias Secretarias de Saúde no Brasil, indica-se o uso dos antivirais nos casos com estadiamento mostrando fibrose em evolução e atividade inflamatória moderada ou intensa. Oficialmente, não há indicação de tratamento antiviral para os indivíduos com estrutura hepática normal, fibrose mínima ou ausente e atividade inflamatória leve. Logicamente, esses consensos são dinâmicos e poderão vir a serem modificados, assim que surjam medicamentos mais eficazes e com efeitos colaterais menos intensos (GAYOTO, 2000).

Quadro 1- Critérios para a semiquantificação de alterações histológicas nas hepatites crônicas. Adaptado Gayoto, 2000.

**1- Alterações estruturais**

- 0. arquitetura lobular normal;
- 1. expansão fibrosa de espaço-porta;
- 2. expansão fibrosa portal com septos porta-porta;
- 3. preservação apenas parcial da arquitetura lobular, com septos porta-porta e porta-centro, podendo ser vistos esboços de nódulos;
- 4. cirrose, plenamente identificada a biópsia ou predomínio de áreas nodulares em relação a lóbulos remanescentes.

**2- Infiltrado Inflamatório portal/Septal**

- 0. raros linfócitos portais;
- 1. aumento discreto do número de linfócitos portais;
- 2. aumento moderado do número de linfócitos portais;
- 3. aumento acentuado do número de linfócitos portais;
- 4. aumento muito acentuado do número de linfócitos portais.

**3- Atividade Peri-Portal/Peri-Septal**

- 0. ausência de lesões da interface espaço-porta/parênquima;
- 1. extravasamento de linfócitos para a interface (spill-over), não caracterizando a presença de necrose em saca-bocados;
- 2. necrose em saca-bocados discreta (pequenas áreas em poucos espaços-porta);
- 3. necrose em saca-bocados moderada (extensas áreas em poucos espaços-porta ou pequenos focos em muitos espaços-porta);
- 4. necrose em saca-bocados em extensas áreas em muitos espaços-porta.

**4- Atividade Parenquimatosa**

- 0. hepatócitos normais, isomorfos;
- 1. alterações discretas de hepatócitos, incluindo tumefação ou retração acidofílica, eventualmente acompanhada de infiltrado histocitário, e raros focos de necrose;
- 2. necrose focal de hepatócitos circundados por agregados linfo-histocitários em numerosos sítios;
- 3. necrose focal de hepatócitos circundados por agregados linfo-histocitários em muitos sítios, associada a áreas limitadas de necrose confluenta;
- 4. necrose focal de hepatócitos circundados por agregados linfo-histocitários em numerosos sítios, associada a necrose confluenta extensa/múltipla.

## 2.2. TIROIDITE AUTO-IMUNE:

### 2.2.1. Patogênese da autoimunidade tiroídiana

O desenvolvimento da doença autoimune da tiróide (DAT) é determinado pela perda da tolerância imunológica e da reatividade a autoantígenos tiroidianos, resultando infiltrado na glândula por linfócitos T e B reativos, produção de autoanticorpos e na expressão clínica do hipertireoidismo na DG e do hipotireoidismo na tireoidite de Hashimoto (TH). Na doença de Graves (DG), o infiltrado tiroídiano de células T ativa as células  $\beta$  para a produção do anticorpo anti-receptor do TSH (TRAb), o qual ocupa e ativa o TSHR, estimulando a tiróide e determinando o hipertireoidismo. Por outro lado, na TH, as células T induzem a apoptose das células foliculares e a destruição da arquitetura glandular e hipotireoidismo. Embora inicialmente consideradas como doenças distintas, em uma visão mais moderna e atual, DG e TH representariam lados opostos ou desfechos diferentes de um mesmo processo fisiopatológico (MCLACHLAN et al., 2007) .

O desenvolvimento da tolerância imunológica a autoantígenos envolve processo complexo de mecanismos centrais e periféricos. A tolerância central ocorre no timo pela deleção de células T que se ligam com alta afinidade a peptídeos endógenos. Quando este processo falha, células T efetoras autorreativas (Teffs) podem escapar da seleção tímica e migrar para a periferia, onde são inibidas pelas células T (CD4+) naturalmente regulatórias (Treg). As células Treg, geradas no timo, expressam as moléculas CD25 e CTLA-4, consideradas essenciais para a supressão da resposta imune mediada por células T. Os polimorfismos do gene *CTLA-4* ou a mutação do gene *CD25* associam-se com doenças autoimunes em humanos e a depleção das células Treg tem sido relacionada com o desenvolvimento de tireoidite autoimune, a apoptose celular e a progressão do hipertireoidismo da DG ao hipotireoidismo da TH, que ocorre naturalmente em alguns casos (MARAZUELA et al., 2006).

Os fatores desencadeadores do processo autoimune na DAT não são bem conhecidos, mas admite-se que o sinal inflamatório inicial seria emitido por lesão ou necrose celular desencadeada por múltiplos fatores, como anormalidades genéticas, infecção (virais ou bacterianas), estresse ou excesso de iodo, com liberação de autoantígenos, atração e infiltração glandular por células T e  $\beta$  (1,4). A

lesão inicial atrairia quantidade expressiva de APC (células apresentadoras de antígenos) "profissionais" para o meio intratiroidiano, que, por sua vez, apresentaria os autoantígenos tiroidianos aos linfócitos T auxiliares CD4+. As citocinas liberadas deste processo induziriam a expressão de moléculas MHC (HLA de classe I e classe II) na superfície da célula folicular, transformando-as em APCs. A expressão aberrante de moléculas HLA de classe II na célula tiroidiana parece ter papel relevante no desenvolvimento da DAIT (ZEITIN; SIMMONDS; GOUGH, 2008).

Os mecanismos pelos quais moléculas HLA conferem suscetibilidade a DAIT têm sido agora mais bem compreendidos. As células T reconhecem e respondem a um antígeno pela interação com complexo composto de peptídeo antigênico apresentado por moléculas HLA. Especula-se que diferentes alelos HLA tenham afinidades distintas por peptídeos de autoantígenos tiroidianos; uma vez ligados, os peptídeos seriam apresentados e reconhecidos por receptores das células T (TCR) em células que teriam escapado da tolerância imunológica. Neste modelo, um alelo HLA-DR específico poderia permitir que um peptídeo autoantigênico se fixe, seja apresentado e reconhecido pelo TCR (BAN et al., 2002; JACOBSON et al., 2008).

Neste sentido, tem sido demonstrado que a presença da arginina na posição 74 da cadeia DR  $\beta$  1 do HLA-DR3 (DRb1-Arg74) induziria alteração estrutural da unidade de ligação de peptídeos do HLA-DR, afetando, de modo significativo, sua capacidade de ligação a peptídeos tiroidianos patogênicos (ZEITIN; SIMMONDS; GOUGH, 2008).

Em uma outra alternativa, agentes infecciosos desencadeariam o processo autoimune por mecanismo conhecido por mimetismo molecular, quando resposta imune a autoantígeno fosse desencadeada pela sua similaridade molecular com o antígeno estranho por meio de reação cruzada (TOMER; DAVIES, 1993).

Havendo falha na manutenção da tolerância imunológica, os autoantígenos não seriam reconhecidos, resultando ativação de células  $\beta$  e T autorreativas, com resposta inflamatória excessiva e inapropriada. O recrutamento de linfócitos na DAT envolve processo complexo com atuação de moléculas de adesão e, principalmente, de quimiocinas, uma família especializada de citocinas que controlam a migração de leucócitos (quimiotaxia) durante o processo inflamatório (COLLINS; GOUGH, 2002; ROTONDI et al., 2007).

Estudos experimentais sugerem que as quimiocinas induzidas pelo IFN- $\gamma$  (CXCL9, CXCL10, CXCL11) e seu receptor CXCR3 teriam papel importante no estágio inicial da DAIT, uma vez que essas quimiocinas recrutariam linfócitos Th1, que secretam IFN- $\gamma$ , portanto perpetuando o processo autoimune. Por outro lado, os linfócitos Th2 são recrutados nos tecidos pelas quimiocinas CCL17 e CCL22, ligantes do receptor CCR4, expressos nas células Th2 (CARAYANNIOTIS, 2007; ROTONDI et al., 2007).

As células Th1 secretam IL-2, IFN- $\gamma$  e TNF- $\alpha$ , que resulta na ativação de macrófagos, na produção de fixadores do complemento, em anticorpos opsonizantes e em citotoxicidade. As células Th2 secretam IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-13, que têm papel inibitório sobre a produção das citocinas Th1 e estimulam os linfócitos B na produção de imunoglobulinas específicas. Assim, as quimiocinas poderiam ter papel importante no tipo de resposta linfocítica predominante, se Th1 ou Th2. A diferenciação em uma ou outra resposta imune parece, ainda, ser regulada por sinais coestimuladores determinados pela família de moléculas expressas na superfície celular das células APC, denominadas proteínas B7. Coestimuladores B7-1 induzem a produção de células Th1, enquanto proteínas coestimuladoras B7-2 induzem a produção de células Th2 (STELIOS, 2004).

Na TH, a maioria do infiltrado linfocítico age como células Th1, favorecendo a imunidade celular e o desenvolvimento da apoptose celular. Ligantes apoptóticos e receptores, como o TNF, Fas e o ligante indutor de apoptose ligado a necrose tumoral (TRAIL) são expressos na célula tireoidiana, mas, em condições fisiológicas, permanecem inativados (WANG; BAKER JR, 2007).

No entanto, a expressão do FasL, induzidas por citocinas Th1 no infiltrado linfocítico tireoidiano, determina a apoptose. Defeitos nas células Treg resultam a hiperprodução das citocinas Th1 e poderiam estar envolvidos na patogênese da TH (BRETZ; BAKER JR, 2001; JACOBSON et al., 2007).

Na DG, o predomínio de citocinas Th2 favorece a imunidade humoral com a produção aumentada de autoanticorpos pelos linfócitos B. O aumento da concentração da imunoglobulina G (IgG) ou as citocinas Th2 parecem inibir a expressão de Fas e induzir a expressão de moléculas antiapoptóticas, o que protegeria os tireócitos contra a apoptose na DG. Entretanto, em modelos animais, a produção do TRAb foi associada tanto com a resposta tipo Th1 quanto Th2, sugerindo que a DG possa envolver diferentes tipos de resposta imune. Um novo

subtipo de resposta Th, denominado Th17, também poderia estar envolvido na patogênese da DG. As células Th17 desenvolvem-se em resposta às citocinas IL-23, IL-6 e TGF $\beta$  1 por células dendríticas e antagonizam as respostas tipo Th1 e Th2 (ROTONDI et al., 2007).

Concluindo, a DAT é o resultado da interação entre múltiplos fatores ambientais e múltiplos genes, com importância variável na indução da autoimunidade em um indivíduo ou em uma população. Em outras palavras, fator ambiental específico, na presença de gene de suscetibilidade, poderia ser determinante na indução da autoimunidade tireoidiana em um indivíduo, enquanto a interação entre um segundo fator ambiental e um diferente gene de suscetibilidade, precipitaria o início da autoimunidade em outro. Acredita-se que o conhecimento mais preciso dos mecanismos de interação entre fatores ambientais e genes na indução da autoimunidade tireoidiana, possivelmente resultará o desenvolvimento de estratégias de prevenção em uma determinada população (WEETMAN, 2003; SAAD; MACIEL, 2009).

A doença de Basedow-Graves (DG), ou bócio difuso tóxico, é uma doença de etiologia auto-imune, geneticamente determinada, na qual existem anticorpos dirigidos contra o receptor tireoidiano de TSH (Hormônio Tireotrópico). Essas imunoglobulinas ligam-se a esse receptor, agindo como agonistas de TSH, provocam a mesma cadeia de eventos gerados por este hormônio, estimulando o crescimento e a função glandular pela ativação da adenilciclase e AMP-cíclico, provocando bócio, maior produção hormonal, hipertireoidismo e tirotoxicose. Este anticorpo é denominado de anticorpo anti-receptor de TSH (TRAb) (BRIX et al., 2001; SAAD; MACIEL, 2007).

A doença primária está, portanto, no sistema imunológico, provavelmente na deficiência da ação dos linfócitos T supressores. A tireóide é apenas vítima deste processo. A DG tem incidência de 23 casos para cada 100.000 e uma frequência de 4:1.000 na população geral, afetando mais o sexo feminino numa proporção de 7:1. Na maioria das vezes, são pacientes jovens, na terceira e quarta década de vida. Além da susceptibilidade genética, fatores ambientais precipitantes como estresse e fumo parecem ter importância no eclodir da doença e na sua gravidade (SOARES et al., 2003; SAAD; MACIEL, 2007).

A tireoidite auto-imune crônica ou de Hashimoto (TH) é a causa mais comum de hipotireoidismo primário adquirido. Sua incidência varia de 0,3 a 5 casos



por 1.000 indivíduos por ano e ocorre 15 a 20 vezes mais frequente em mulheres que em homens. A presença da autoimunidade em sua patogênese é reforçada pelo encontro de auto-anticorpos tireóideos circulantes em quase todos os pacientes, achado histológico de infiltração linfocitária difusa glandular, presença de tireócitos afetados expressando proteínas MHC classe II (necessárias para apresentação do antígeno aos linfócitos T CD4 *helper*) e evidências de células T CD4 ativadas específicas para os antígenos tireoidianos (ANTONELLI et al., 2006; SAAD; MACIEL, 2007; KAVVORA et al., 2007).

A TH ocorre com elevada agregação familiar e parece existir clara predisposição genética, com aparente herança autossômica dominante de auto-anticorpos nos pacientes afetados. Não está descartada a influência poligênica, pela associação da doença a vários *loci* genéticos em familiares portadores do distúrbio. É mais comum em regiões com maior oferta de iodo na dieta, o que foi postulado aumentar a antigenicidade da tireoglobulina, mas fatores ambientais não identificados capazes de incitar a doença não podem ser excluídos (SOARES et al., 2003; SAAD; MACIEL, 2007).

Os anticorpos antiperoxidase (anti-TPO) são detectados em 95% dos indivíduos afetados, enquanto os anticorpos antitireoglobulina (anti-TG), em apenas 60%. A presença do anti-TPO correlaciona-se de forma expressiva com o nível elevado de TSH. A TH pode surgir em combinação com outras deficiências hormonais como hipoparatiroidismo, insuficiência adrenal e candidíase crônica presentes na síndrome poliglandular auto-imune tipo 1, e no tipo 2, associada à insuficiência adrenal, diabetes melito tipo 1 e insuficiência ovariana primária. Os portadores de TH exibem maior risco de apresentar outras doenças auto-imunes como vitiligo, gastrite atrófica, anemia perniciosa, esclerodermia, síndrome de Sjogren e síndromes semelhantes a polimiosite (SAAD; MACIEL, 2007).

Existem várias semelhanças entre a Tireoidite de Hashimoto e a Doença de Graves (DG). A plêiade de anticorpos expressa na TH é análoga aos presentes na DG. Os anticorpos que estimulam ou bloqueiam o TSHR estão expressos de forma isolada ou conjunta na DG e TH. Ambas podem coexistir em um mesmo indivíduo: neste caso, a expressão clínica irá depender da predominância de uma delas (ANTONELLI, 2006; SAAD; MACIEL, 2007; MCLACHLAN et al., 2007).

Os sintomas de DG e TH se sobrepõem com frequência. Além disso, a doença tireóidea auto-imune pode manifestar-se como hipertireoidismo em um

indivíduo, os enquanto os filhos e parentes de primeiro grau do paciente podem apresentar hipotireoidismo. Se no transcorrer do tempo, houver aumento do título de TRAb estimulador, o indivíduo pode tornar-se hipertireóideo. Por outro lado, um paciente com DG ativa portador de título elevado de anticorpos estimuladores TRAb pode desenvolver anticorpos bloqueadores e tornar-se hipotireóide (SAAD; MACIEL, 2007; NAGAYAMA, 2007).

### 2.3. HEPATITE C E AS DOENÇAS AUTO-IMUNE DA TIREÓIDE:

A terapia com interferon alfa ( $IFN\alpha$ ), é muito usada no tratamento da hepatite C.  $IFN\alpha$  faz parte de um grupo de citocinas com propriedades antiviral, antiproliferativa e imunomoduladora, sendo frequentemente usada em associação com a ribavirina ou outra droga antiviral. O tratamento é contínuo e leva de 6 a 12 meses, podendo ocorrer necessidade de retratamento (DANILOVIC et al., 2011).

O Interferon alfa tem severos efeitos colaterais, como sintomas de influenza, anormalidades hematológicas e complicações pulmonares. Comumente induz tireoidite que pode ser classificada como autoimune ou não autoimune tireoidite induzida por interferon (ANTONELLI, 2006; DANILOVIC et al., 2011).

O distúrbio tireoidiano mais frequentemente associado à infecção pelo vírus da hepatite C é o hipotireoidismo primário auto-imune. Hipotireoidismo subclínico auto-imune e não auto-imune também podem ocorrer, assim como hipertireoidismo (ANTONELLI et al., 2006; SAAD; MACIEL, 2007).

Não se conhece os verdadeiros mecanismos que favorecem o desenvolvimento de doenças auto-imunes, especialmente a tireoidiana, em infectados crônicos pelo vírus da hepatite C. A identificação do vírus em tireócitos pode sugerir uma ação direta do vírus na célula tireoidiana. Também mecanismos indiretos, não genômicos, podem estar relacionados, como a participação de citocinas inflamatórias e a predisposição genética dos infectados. Existem evidências de que o aumento da citocina  $IFN\alpha$  endógeno, induzido por infecções virais, favorece o desenvolvimento de doenças auto-imunes da tireóide em indivíduos predispostos geneticamente (FOCACACCIA, 2003).

Existe aumento da citocina  $IFN$ -gama ( $IFN\gamma$ ) em hepatócitos e linfócitos de infectados pelo VHC. O grau de inflamação está relacionado

diretamente com o aumento dos níveis de IFN $\gamma$  na circulação. O IFN $\gamma$  age induzindo a secreção da quimiocina CXCL10 em tireócitos e recrutando linfócitos T “helper” 1, auxiliar, que, por sua vez, secretam fator de necrose tumoral (TNF) e IFN $\gamma$ , perpetuando o mecanismo de ativação da reação auto-imune. É conhecida a capacidade de IFN $\gamma$  intratireoidiano favorecer o desenvolvimento de hipotireoidismo, assim como os altos níveis de CXCL10 podem fazê-lo. Estas citocinas podem ainda favorecer a expressão de antígenos por complexo de histocompatibilidade tipo II de tireócitos, determinado pelo antígeno de histocompatibilidade HLA-DR. Isto permite que a célula tireoidiana participe dos processos de apresentação de antígenos, favorecendo reações auto-imunes locais (TAN; KATZE, 2001; BRASS, 2006; ALMEIDA et al., 2009).

A glicoproteína E2 do envelope do VHC também tem capacidade de se ligar a receptora de membrana CD81 expressos em tireócitos e induzir uma cascata de sinalização, com liberação de IL-8, uma citocina pró-inflamatória (BRASS, 2006).

### 3. OBJETIVOS

#### 3.1. PRINCIPAL:

Avaliar a correlação entre indicadores de autoimunidade tireoidiana e o vírus da Hepatite C em portadores sem tratamento específico para doença viral (uso de IFN $\alpha$ )

#### 3.2. SECUNDÁRIOS:

- Caracterizar distúrbios tireoidianos nos grupos do estudo por meio da contagem de anticorpos.

- Verificar a relação entre os anticorpos tireoidianos detectados nos grupos estudados de acordo com a presença do HCV.

- Verificar a associação entre variáveis epidemiológicas e o vírus da Hepatite C.

- Verificar associação entre anticorpos marcadores de autoimunidade tireoidiana e a infecção pelo HCV nos diferentes estratos de sexo, idade, hemotransfusão.

## **4. MATERIAL E MÉTODOS**

### **4.1. CARACTERIZAÇÃO DO ESTUDO:**

Esta pesquisa caracteriza-se como um estudo caso controle.

### **4.2. SELEÇÃO DE CASOS**

Os casos foram selecionados a partir da amostra de 687 indivíduos participantes do Projeto de Pesquisa “Avaliação da influência dos níveis do UTH de Tucuruí na incidência e prevalência de doenças infecciosas endêmicas da Amazônia: uma análise multidisciplinar”, realizado pelo Núcleo de Medicina Tropical, na cidade de Tucuruí no estado do Pará, no período de 2008 a 2010.

Os 687 participantes da pesquisa foram selecionados através de quatro expedições realizadas por grupo de pesquisadores do NMT, sendo uma de 2008, duas em 2009 e uma em 2010, observando os períodos de cheia e vazante dos reservatórios.

Para este estudo foram estabelecidos dois grupos:

- Grupo A – grupo de estudo, composto por 14 espécimes de plasma congelado, com diagnóstico confirmado de Hepatite C;
- Grupo B - grupo controle, composto de 45 indivíduos sem diagnóstico de hepatite C.

Para o grupo A foram selecionados todos os indivíduos que foram reagentes ao VHC. Dos 15 pacientes reagentes, um foi excluído por não ter amostra biológica suficiente para os procedimentos laboratoriais exigidos. O grupo B foi selecionado aleatoriamente, observando-se que os participantes deveriam estar diluídos entre as quatro expedições realizadas.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Núcleo de Medicina Tropical da Universidade Federal do Pará (Anexo 1e 2).

#### **4.2.1 Critérios de inclusão:**

a- Grupo A: Plasma congelado com diagnóstico confirmado de hepatite C, de indivíduos de ambos os gêneros de 18 a 80 anos de idade e concordância do indivíduo na participação do estudo.

b- Grupo B: Plasma congelado sem diagnóstico de hepatite C, indivíduos com mais de 18 anos, que concordaram em participar do estudo depois de informado dos seus objetivos e não terem diagnóstico de hepatite C.

Os dados clínicos dos pacientes foram obtidos a partir de informações contidas nas fichas de levantamento epidemiológico obtidas durante a execução do projeto de pesquisa e estes incluirão: idade, gênero, uso de medicamentos em geral e uso de anticoncepcionais e sintomatologia, quando relatados (Apêndice 1).

#### **4.2.2. Critérios de exclusão:**

Foram excluídos os indivíduos menores de 18 anos e acima de oitenta, que não concordaram em participar do estudo original e indivíduos sem amostra sorológica na quantidade adequada para realização do exame.

### **4.3. ANÁLISE LABORATORIAL**

#### **4.3.1. Diagnóstico sorológico da Hepatite C:**

O diagnóstico sorológico das amostras para determinação dos anticorpos Anti-VHC foi executado no Laboratório de Patologia Clínica das Doenças Tropicais do Núcleo de Medicina Tropical da UFPA. Foram realizados testes imunoenzimáticos, sendo testados anticorpos sistêmicos tipo IgG para a detecção do VHC, através da utilização kit imunoenzimático comercial ETI-AB-HCVK-4 (Diasorin, Itália). Este teste possui caráter qualitativo classificando os indivíduos em reativos ou não-reativos. Para a utilização do kit os poços necessários para as reações foram retirados da geladeira com antecedência de uma hora e deixados a temperatura ambiente, com os reagentes homogeneizados rapidamente no vortex. A identificação da placa era feita em uma folha de dados para teste de ELISA. A absorvância foi medida por espectrofotometria (Leitora para microplaca TP Reader ThermoPlate) a 450/630nm (ALMEIDA, 2012).

Para a determinação dos anticorpos anti-HCV na placa era realizada a distribuição do diluente de amostra seguido da colocação das mesmas e seus controles em seus respectivos poços. A seguir a placa era encubada em estufa a

37°C durante 1 hora, quando era realizado o ciclo de lavagem (5 vezes) para retirada do excesso de anticorpos não ligados. Após a lavagem era adicionado o conjugado enzimático diluído e a placa passava por mais uma incubação na estufa por 1 hora a 37°C. Transcorrido o tempo, outro ciclo de lavagem (5 vezes) era executado e a seguir o cromógeno/substrato era adicionado, sem a incidência direta de luz. Após isso era executada uma incubação em temperatura ambiente por 30 minutos e em seguida era acrescentada na reação a solução de paragem para finalizar a mesma e em seguida realizada a leitura por absorbância. O valor do *cut-off* é determinado pela adição de 0,500 a média das absorbâncias do controle negativo. As amostras com valores de absorbâncias acima do *cut-off* eram consideradas reagentes e as com valores abaixo do *cut-off* como não reagentes (ALMEIDA, 2012).

#### **4.3.2. Identificação dos anticorpos tireoidianos:**

A análise laboratorial para identificação dos anticorpos antitireoidianos foi realizada no Laboratório Amaral Costa nas amostras de plasma congelado de ambos os grupos por Imunoensaio Quimioluminescente de Micropartículas (CMIA) considerando como valores de referência os seguintes: anticorpos antiperoxidase (anti-TPO) até 5,61 UI/ml e anticorpos anti-Tireoglobulina (anti-Tg) até 4,11 UI/ml.

#### **4.4. ANÁLISE ESTATÍSTICA:**

Os dados obtidos serão registrados em um banco de dados elaborado no Programa Excel (Windows, Microsoft®) e realização da análise estatística em seguida.

Foi realizada análise descritiva e para comparar a presença dos anticorpos antitireoidianos nos grupos caso e controle de estudo foram utilizados o teste exato de Fischer ( $p= 0,05$ ) e variáveis independentes.

Para a realização da análise estatística foi utilizado o Programa BioEstat 5.0 e o Epi-info versão 3.5.2.

## 5. RESULTADOS

### 5.1. CARACTERIZAÇÃO DOS PACIENTES

Os pacientes incluídos neste estudo foram provenientes do Projeto de pesquisa “Avaliação da influência dos níveis do UHT de Tucuruí na incidência e prevalência de doenças infecciosas da Amazônia: uma análise multidisciplinar realizado na cidade de Tucuruí. Dos 687 participantes da pesquisa referida foram selecionados para esse estudo 14 indivíduos com diagnóstico de hepatite C como grupo de estudo. A presença de VHC foi encontrada em 15 dos 687 participantes da pesquisa, contudo um paciente foi excluído por insuficiência da amostra. Para o grupo controle foram selecionados 45 indivíduos sem diagnóstico de Hepatite C, totalizando assim 59 indivíduos.

Os dados sócio demográficos e história clínica de hemodifusão foram obtidos a partir de planilha Excel da Microsoft, no Laboratório de Imunopatologia do Núcleo de Medicina Tropical da Universidade Federal do Pará, que coordenou a execução do Projeto de Pesquisa acima referenciado.

Dos 59 participantes da pesquisa, três não apresentavam dados referentes ao sexo, idade, estado civil e hemotransfusão. Um pertencia ao grupo de estudo e dois ao grupo controle.

A Tabela 1 representa a distribuição de casos e controles segundo variáveis sociodemográficas e história clínica de hemotransfusão.

Em relação ao gênero, 24 pacientes eram do gênero masculino e 32 do gênero feminino. A idade variou de 33 a 48 anos (mediana de 38 anos) entre os portadores de HVC e 26 a 53 anos (mediana de 31 anos) entre o grupo controle. Quanto ao estado civil 41 pacientes eram casados, sendo 12 portadores do VHC (92,31% do grupo) e 29 do grupo controle (67,44% do grupo) e 15 solteiros/separados, 1 portador do VHC (7,69%) e 14(32,56%) do grupo controle.

Quando verificada a realização de transfusão sanguínea pelo participante da pesquisa 6 indivíduos relataram ter realizado o procedimento, sendo 3 portadores de HVC e 3 controles.



Tabela 1 - Distribuição de Casos e Controles segundo variáveis sociodemográficas e história clínica de hemotransusão, 2012.

Variáveis	HCV Positivo		Controles		Odds Ratio	p-valor**
	Frequência/Média	Frequência/Média	Frequência/Média	Frequência/Média		
<b>Sexo</b>	Masculino	5 38,46%	19 44,19%	0,78	0,7603	
	Feminino	8 61,54%	24 55,81%			
<b>Idade (anos)</b>	Média ± Desvio Padrão	39,92 ± 12,08	37,55 ± 15,98	***	0,6251	
	Mediana (Interv.Interq <sup>1</sup> )	38 (33 - 48)	31 (26 - 53)			
<b>Estado Civil</b>	Casado	12 92,31%	29 67,44%	5,79	0,0902	
	Solteiro/Separado	1 7,69%	14 32,56%			
<b>Hemotransusão</b>	Sim	3 23,08%	3 6,98%	4,00	0,1303	
	Não	10 76,92%	40 93,02%			

\*\*Teste Exato de Fisher/Teste t de Student

\*\*\*Não se aplica Odds Ratio.

<sup>1</sup>Intervalo Interquartilico

As Tabela 2 e 3 expressam a distribuição de auto-anticorpos tireoidianos entre casos e controles. Em relação ao anti-TPO, os portadores de VHC foram negativos em 92,86% (n=13) e no grupo controle foram encontrados 82,22% (n=37). 7,14% (n=1) apresentaram resultado positivo nos portadores do VHC e 17,78% (n=7) no grupo controle. O *odds ratio* encontrado foi de 0,35 e p-valor 0,4354.

Já o antireoglobulina (anti-TG) foi positivo em 92,86% (n=13) dos portadores de HVC e 88,89%(n=40) no grupo controle. 7,14% (n=1) tiveram resultado negativo no grupo de portadores do VHC e 11,11% (n=5) no grupo controle. O *odds ratio* encontrado foi de 1,62 e p-valor 0,5603.

Tabela 2 - Distribuição de Auto-anticorpos Anti-TPO entre Casos e Controles.

Variáveis	HCV Positivo		Controles		Odds Ratio	p-valor**
	n=14	Frequência	n=45	Frequência		
<b>Anti-TPO</b>						
Positivo	1	7,14%	8	17,78%	0,35	0,4354
Negativo	13	92,86%	37	82,22%		
Média ± Desvio Padrão	2,27 ± 1,93		27,46 ± 110,31		***	0,1701

\*\*Teste do Qui-quadrado/Exato de Fisher/Mann-Whitney.

Tabela 3 - Distribuição de Auto-anticorpos Anti-tireoglobulina entre Casos e Controles.

Variáveis	HCV Positivo		Controles		Odds Ratio	p-valor**
	n=14	Frequência	n=45	Frequência		
<b>Anti-TG</b>						
Positivo	13	92,86%	40	88,89%	1,62	0,5603
Negativo	1	7,14%	5	11,11%		
Média ± Desvio Padrão	7,10 ± 2,83		9,41 ± 8,37		***	0,4870

\*\*Teste do Qui-quadrado/Exato de Fisher/Mann-Whitney.

Quando analisada a presença de anti-TPO por sexo, demonstrada na Tabela 3, observou-se que no gênero masculino, 100% (n=5) do grupo de portadores do VHC apresentaram anti-TPO negativo e 78,95% (n=15) do grupo controle eram negativos e 21,05% (n=4) eram positivos. O valor do *odds ratio* foi indeterminado e o p-valor encontrado foi de 0,3648.

No gênero feminino 88,89% (n=8) do grupo portador do VHC foram negativas e 82,61% (n=19) dentre o grupo controle. O *odds ratio* encontrado foi de 0,59 e o p-valor foi 0,5628.

Tabela 4 – Estratificação do anti-TPO por sexo

	Anti-TPO	HCV Positivo		Controles		Odds Ratio	p-valor**
		Frequência/Média	Frequência/Média	Frequência/Média	Frequência/Média		
<b>Masculino</b>	Anti-TPO Positivo	-	-	4	21,05%	Indeter <sup>2</sup>	0,3648
	Anti-TPO Negativo	5	100,00%	15	78,95%		
	Média ± Desvio Padrão	1,69 ± 0,43		39,06 ± 148,15		***	0,4243
<b>Feminino</b>	Anti-TPO Positivo	1	11,11%	4	17,39%	0,59	0,5628
	Anti-TPO Negativo	8	88,89%	19	82,61%		
	Média ± Desvio Padrão	2,86 ± 2,33		21,00 ± 78,36		***	0,7060

<sup>2</sup>Indert: *Odds Ratio* indeterminado quando uma das células é igual a zero.

(-): Valor numérico igual a zero, não resultante de arredondamento.

\*\*Teste do Qui-quadrado/Exato de Fisher/Mann-Whitney.

Ao verificar a presença de anti-TG por sexo, expressa na Tabela 4, no gênero feminino 100,0% (n=9) do grupo portador do VHC foram positivas e 86,96% (n=20) dentre o grupo controle, 13,04% (n=3) apresentaram anti-TG negativo. O *odds ratio* foi indeterminado e o p-valor foi 0,6196.

Observou-se que no gênero masculino, 100% (n=5) do grupo de portadores do VHC apresentaram anti-TG positivo e 89,47% (n=17) do grupo controle eram negativos e 10,53% (n=2) eram positivos. O valor do *odds ratio* foi indeterminado também e o p-valor encontrado foi de 0,3570.

Tabela 5 – Estratificação do anti-TG por sexo

	Anti-TG	HCV Positivo		Controles		Odds Ratio	p-valor**
		Frequência/Média		Frequência/Média			
<b>Masculino</b>	Anti-TG Positivo	5	100.00%	17	89.47%	Indeter <sup>2</sup>	0,6196
	Anti-TGNegativo	-	-	2	10.53%		
	Média ± Desvio Padrão	6,76 ± 2,19		8,59 ± 7,47		***	0,6955
<b>Feminino</b>	Anti-TG Positivo	9	100.00%	20	86.96%	Indeter <sup>2</sup>	0,3570
	Anti-TGNegativo	-	-	3	13.04%		
	Média ± Desvio Padrão	8,35 ± 3,32		10,01 ± 9,61		***	0,7216

<sup>2</sup>Indert: *Odds Ratio* indeterminado quando uma das células é igual a zero.

(-): Valor numérico igual a zero, não resultante de arredondamento.

\*\*Teste do Qui-quadrado/Exato de Fisher/Mann-Whitney.

Tabela 6 – Estratificação do Anti-TG por Hemotransfusão

	Anti-TG	HCV Positivo		Controles		Odds Ratio	p-valor**
		Frequência/Média		Frequência/Média			
<b>Realizou Hemotransfusão</b>	Anti-TG Positivo	3	100,00%	3	100,00%	Indeter <sup>2</sup>	1
	Anti-TG Negativo	-	-	-	-		
	Média ± Desvio Padrão	4,30 ± 0,89		22,50 ± 20,53		***	0,0495*
<b>Não Realizou</b>	Anti-TG Positivo	11	100,00%	32	86,49%	Indeter <sup>2</sup>	0,2545
	Anti-TG Negativo	-	-	5	13,51%		
	Média ± Desvio Padrão	8,36 ± 6,60		8,60 ± 2,82		***	0,2058

<sup>2</sup>Indert: *Odds Ratio* indeterminado quando uma das células é igual a zero.

(-): Valor numérico igual a zero, não resultante de arredondamento.

\*Diferença estatisticamente significativa (Teste de Mann-Whitney, p<5%).

\*\*Teste do Qui-quadrado/Exato de Fisher

De acordo com a tabela 6 que correlaciona os autoanticorpos Anti-TG com a realização de transfusão sanguínea pelo participante da pesquisa, temos seis indivíduos que relataram ter realizado o procedimento, sendo três portadores de HVC e três do grupo controles.

## 6. DISCUSSÃO

A infecção pelo vírus da hepatite C tem atingido proporções epidêmicas, sendo considerado um grave problema de saúde pública. A infecção pelo vírus da hepatite C pode levar ao desenvolvimento de hepatite crônica, cirrose e câncer hepático, responsáveis pela maioria dos transplantes de fígado, levando a uma alta morbidade e mortalidade. O tratamento da hepatite C tem alto custo e onera o Sistema Único de Saúde brasileiro.

Como a maioria dos casos de hepatite C é crônica e o tratamento é tardio, medidas de prevenção são a melhor opção para evitar o aumento da prevalência e incidência da doença na população.

Os diferentes cenários epidemiológicos e os fatores associados à infecção advêm, em grande medida, de estudos de soroprevalência realizados com doadores de sangue, populações específicas, estudos-sentinela e, menos frequentemente, de pesquisas de base populacional, levando em alguns casos a uma subdimensão da real prevalência da hepatite, principalmente no Brasil.

No estado do Pará poucos são os estudos publicados e disponíveis para consulta. Recentemente alguns estudos estão sendo realizados, principalmente pelas universidades e espera-se que dentro de algum tempo esta lacuna seja preenchida.

No Projeto de pesquisa “Avaliação da influência dos níveis do UHT de Tucuruí na incidência e prevalência de doenças infecciosas da Amazônia: uma análise multidisciplinar realizado pelo Núcleo de Medicina Tropical na cidade de Tucuruí, a soroprevalência do vírus da hepatite C foi de 2,18%, semelhante a prevalência encontrada na Região Norte (2,1%) em estudo realizado pelo Ministério da Saúde (2010).

O tratamento de escolha da hepatite C com Interferon alfa e Ribaverina pode levar ao desenvolvimento da doença Autoimune de Tireoide (DAT). Vários estudos já determinaram a associação entre pacientes com hepatite C em tratamento com Interferon alfa e Ribaverina e Doença Autoimune de Tireoide (DAT), porém a prevalência foi bastante variável, dependendo das características genéticas e de fatores comportamentais, como consumo de iodo da população estudada (CARELLA et al., 2004).

Fatores como o consumo alimentar de iodo, em proporções maiores do que as necessárias para a população podem explicar a alta prevalência de DAT em nosso grupo controle de indivíduos saudáveis. Em 2001, o estudo *Thyromobil* documentou índices muito elevados de excreção urinária de iodo no Brasil (68% dos indivíduos apresentam níveis de iodo urinário acima de 300 microg/L)

A Organização Mundial de Saúde classifica o Brasil como um país com excessivo consumo de iodo e em risco de consequências adversas à saúde e recomenda apenas um consumo de 5g/dia de sal iodado, o correspondente 150 mcg de iodo diariamente (WHO, 2008).

A população analisada neste estudo não apresentou alto consumo de iodo, pois a ingestão de peixes era de peixes de água doce, não havendo relato de consumo de ostras, algas e frutos do mar, que talvez pudesse aumentar o desenvolvimento de Doença Autoimune de Tireóide.

Marcellin et al. (1997), em artigo de revisão, encontraram uma frequência de 5 a 12% da DAT nos diversos estudos analisados. Foram avaliados 104 pacientes com hepatite C sem tratamento, 58 pacientes com hepatite C em tratamento com Interferon e 98 pacientes saudáveis, sendo encontrada disfunção tireoidiana em 7,7% x 15,5% x 1,3% respectivamente nos grupos, evidenciando o papel do Interferon como causa desta associação.

Já quanto a possibilidade dos portadores de Hepatite C sem tratamento desenvolverem desordens tireoidianas, os dados são também controversos, com frequências entre 2 a 48% (CUSTRO et al., 1997; FERNANDEZ SOTO et al., 1998; PRUMMEL; LAURBERG, 2003).

Em outra revisão, Antonelli et al. (2006) referem 18 trabalhos controlados associando Hepatite C e Tireoidite Autoimune em 11 deles. Sendo discutidas várias hipóteses para explicar esta associação, como a indução do próprio vírus C, da produção de Interferon endógeno, capaz de desencadear desordens autoimunes em indivíduos geneticamente predispostos (PRUMMEL; LAURBERG, 2003; FERRI et al., 2008).

Outra hipótese seria o efeito direto do vírus C sobre a célula tireoidiana causando destruição celular, por meio da exposição de proteínas capazes de induzir o tropismo do vírus C ao tirócito, desencadeando um processo inflamatório local (TOMER et al., 2007).

Neste estudo não foi encontrada diferença na frequência de desordens tireoidianas quando comparados os pacientes com Hepatite C sem tratamento específico com aqueles sem Hepatite C.

Isto seria justificado provavelmente, pela alta prevalência de Doença Autoimune de Tireoide na população do grupo controle. Este fato demonstra a necessidade de uma amostragem maior de pacientes para a comprovação do papel do vírus da hepatite C isoladamente em desencadear Doença Autoimune de Tireoide. A realização de outros estudos com amostras de portadores do vírus da hepatite C em outros grupos do estado do Pará como doadores de sangue do Hemopa ou em outros municípios.

A metodologia empregada neste estudo foi diferente dos demais relatados, pois os indivíduos portadores do vírus da hepatite C foram analisados em um único tempo e comparados a um grupo controle de paciente saudáveis, sendo que as outras publicações realizaram estudos prospectivos com análise da função tireoidiana em momentos diferentes e na maior parte deles sem grupo controle ou metanálises (BAUDIN et al., 2003; KODAMA et al., NAGAYAMA et al., KABBAJ et al., 2006).

Watanabe e colaboradores (2004) acompanhando 109 pacientes com hepatite C durante o tratamento com alfa Interferon encontraram uma evolução para disfunção tireoidiana de 8,4% e demonstraram que a presença de anticorpos anti-TPO no início do tratamento foi um fator de risco para esta evolução.

Semelhante a estes resultados, um estudo realizado com 215 pacientes portadores de Hepatite C sem tratamento, a prevalência das desordens tireoidianas foi similar a da população normal, em torno de 8%, não sugerindo um papel do vírus C no desenvolvimento de DAT (NDUWAYO et al., 1998); o mesmo ocorrendo com o trabalho de Floreani e cols. (FLOREANI et al., 2006).

Porém, outros estudos (PATERON et al., 1992; TRAN et al., 1993) mostraram maior prevalência de anticorpos antitireoidianos em pacientes portadores de Hepatite C sem tratamento específico. Estas discrepâncias podem ser, em parte, explicadas pelos métodos laboratoriais diferentes e/ou pelas características das populações estudadas, considerando sempre fatores como região geográfica, sexo e idade dos indivíduos (MARAZUELA et al., 1996). Além disso, os critérios para classificar os resultados das dosagens de anticorpos antitireoidianos como anormais

não foram bem esclarecidos, com metodologia diferentes, tornando-se difícil a comparação entre os diversos estudos (IMAGAWA et al., 1995).

Em um estudo de coorte com crianças portadoras de HVC, sem tratamento, Giuseppe Indolfi e colaboradores investigaram a presença de anticorpos tireoidianos e a função tireoidiana. O hipotireoidismo subclínico com anticorpos negativos esteve presente em 11,1% das crianças portadoras de Hepatite C e 2,7% do grupo controle. Estes autores sugerem um papel do vírus C no desenvolvimento de doença tireoidiana não autoimune (INDOLFI et al., 2008).

Apesar dessas diferenças, sugere-se que os anticorpos antitireoidianos devam ser sistematicamente solicitados para os pacientes portadores de Hepatite C, antes do início do tratamento, porque são considerados fatores de risco importantes para o desenvolvimento de doença tireoidiana, principalmente no sexo feminino (PAPANASTASIOU et al., 2007; HUANG et al., 2006).

Após a análise dos dados obtidos neste estudo verificou-se que para a obtenção de resultados mais consistentes, confirmação ou não, dos resultados encontrados neste estudo, é necessário a realização de mais estudos, com uma população maior e mais variada, observação da diferenciação de hábitos alimentares e a presença de um grupo que faça a utilização da medicação padronizada para o tratamento da hepatite C.



## 7. CONCLUSÃO

- Os indivíduos portadores do vírus da hepatite C apresentaram anti-TPO negativos em 92,86% e anti-TG positivo em 92,86% da amostra.

- Os indivíduos participantes do grupo controle apresentaram anti-TPO negativos em 82,22% e anti-TG positivo em 88,89% da amostra.

- Os resultados obtidos não permitem demonstrar a maior frequência de doença autoimune da tireóide em pacientes portadores de hepatite C sem tratamento medicamentoso com Interferon alfa e Ribaverina.

## REFERÊNCIAS

ALMEIDA, M.K.C. **Soroepidemiologia das hepatites virais B e C nas comunidades ribeirinhas residentes na região do lago da Usina Hidrelétrica de Tucuruí, Estado do Pará.** 2012. 81 f. Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Doenças Tropicais, do Núcleo de Medicina Tropical da Universidade Federal do Pará, Belém, 2012.

ALMEIDA, S.E.M.; BORGES, M.; FIEGENBAUM, M.; NUNES, C.C.; ROSSETI, M.L.R. Metabolic changes associated with antiretroviral therapy in HIV-positive patients. **Rev Saúde Pública**, São Paulo, v.43, n.2, p.283-290. 2009.

ALTER, M.J. Epidemiology of hepatitis C vírus infection. **World J Gastroenterol**, v. 13, n. 17, p.2436-2441. 2007.

ALVARIZ, F.G. Hepatite C Crônica: aspectos clínicos e evolutivos. **Moderna Hepatologia**, ano 30. 2004. p. 20–32.

ANTONELLI, A.; FERRI, C.; FALLAHI, P.; FERRARI S.M.; GHINOI, A.; ROTONDI, M. Thyroid disorders in chronic hepatitis C vírus infection. **Tyroid**. v.16, p.563-572. 2006.

BAN, Y.; DAVIES, T.F; GREENBERG, D.A.; CONCEPCION, E.; TOMER, Y. The influence of human leucocyte antigen (HLA) genes on autoimmune thyroid disease (AITD): results of studies in HLA-DR3 positive IITD families. **Clin Endocrinol**, v.57, p.81-88, 2002.

BARTENSCHLAGER, R.; LOHMANN, V. Replication of the C hepatitis virus. **Baillière's best practice & research. Clinical gastroenterology**, v.14, n.2, p. 241-254. 2000.

BENVEGNO, L; PONTISSO, P; CAVALLETTO, D; NOVENTA, F; CHEMELLO, L; ALBERTI, A. Lack of correlation between hepatitis C virus genotypes and clinical course of hepatitis C virus related cirrhosis. **Hepatology**, v. 25, p.211-215, 1997.

BERGER, A. Th1 and Th2 responses: what are they? **BMJ**, p.321:424. 2000

BLACKARD, J.T.; SHATA, M.T.; SHIRE, N.J.; SHERMAN, K.E. Acute hepatitis C vírus infection: A chronic problem. **Hepatology**, v. 47, n. 1, p. 321-331. 2008.

BODE, J. G.; BRENNENDORFER, E. D.; HAUSSINGER, D. Subversion of innate host antiviral strategies by the hepatitis C virus. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, v.462, n.2, p.254-65. 2007.

BONKOVSKY, H.L., METHA, S. Hepatitis C: A review and update. **Journal of American Academy of Dermatology**, v.44, p.159-179. 2001.

BOUVIER-ALIAS, M.; PATEL, K.; DAHARI, H.; BEAUCOURT, S.; LARDERIE, P.; LATT, L. Clinical utility of total HCV core antigen quantification: a new indirect marker of HCV replication. **Hepatology**, v.36, p.211-218. 2002.

BRANDÃO, A. B.; FUCHS, S. C. Risk factors for hepatitis C virus infection among blood donors in southern Brazil: a case-control study. **Gastroenterology**, v.8, n.2, Aug. 2002. p.18.

BRASIL. Ministério da Saúde. Programa Nacional de Hepatites Virais. **Avaliação da Assistência as Hepatites Virais no Brasil**. Brasília: Ministério da Saúde. 2002. 61p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Hepatites Virais: o Brasil está atento**. Brasília: Ministério da Saúde, 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Doenças infecciosas e parasitárias: guia de Bolso**. 8. Ed. Revisada. Brasília: Ministério da Saúde. 2010. 448 p.

BRASS, V., MORADPOUR, D., BLUM, H.E. Molecular Virology of Hepatitis C virus (HCV): 2006 update. **International Journal of Medical Sciences**, v.3, n.2, p. 29-34. 2006.

BRETZ, J.D.; BAKER JR, J.R. Apoptosis and autoimmune thyroid disease: following a TRAIL to thyroid destruction? **Clin Endocrinol**, v.55, p.1-11, 2001.

BRIX, T.; KYVIK, K.O.; CHRIDTENSEN, K.; HEGEDUS, L. Evidence for a major role of heredity in Graves' disease: a population-based study of two Danish twin cohorts. **J Clin Endocrinol Metab**, v.86, p.930-934, 2001.

BUSEK, S., OLIVEIRA, G. Molecular epidemiology of the hepatitis C virus in Brazil. **Genetics and Molecular Research**, v.2, p.117-123. 2003.

CABOT B., MARTELL, M., ESTEBAN, J.I., SAULEDA, S., OTERO, T., ESTEBAN, R. Nucleotide and aminoacid complexity of hepatitis C virus quasispecies in serum and liver. **Journal of Virology**, v.74, p.805-811. 2000.

CAMPIOTTO, S., PINHO, J.R.R., CARRILHO, F.J., DA SILVA, L.C., SOUTO, F.J.D., SPINELLI, V., PEREIRA, L.M., COELHO, H.S., SILVA, A.O., FONSECA, J.C., ROSA, H., LACET, C.M., BERNARDINI, A.P. Geographic distribution of hepatitis C virus genotypes in Brazil. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v.38, n.1, p.41-49. 2005.

CARAYANNIOTIS, G. Recognition of thyroglobulin by T cells: the role of iodine. **Thyroid**, v.17, p.963-73, 2007.

CARELLA, C.;MAZZIOTTI, G.; AMATO, G.;BRAVERMAN, L.E.; ROTI, E. Interferon- $\alpha$ -related thyroid disease: Pathophysiological, epidemiological, and clinical aspects. **J Clin Endocrinol Metab**, v.89, n.8, p.3656-3661, 2004.

CAVALHEIRO, N. P. Review sexual transmission of hepatitis C. **Revista Instituto de Medicina Tropical**. São Paulo, v.49, n.5, p.271-277. 2007.

CLARKE, A.; KULASEGARAM, R. Hepatitis C transmission: where are we now? **International Journal of STD & AIDS**, v.17, p.74-80. 2006.

COELHO, H.C. **Presença dos vírus HBC e HCV e seus fatores de risco nos presidiários masculinos na Penitenciária de Ribeirão Preto**. 2008. 121 f. Tese (Doutorado)–Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2008.

COLLINS, J.; GOUGH, S. Autoimmunity in thyroid disease. **Eur J Nucl Med**, v.29, Suppl 2: p.417-424. 2002.

CUSTRO, N.; MONTALTO, C.; SCAFIDI, V. et al. Prospective study on thyroid autoimmunity and dysfunction therapy. **J Endocrinol Invest**, v.20, p.374-380, 1997.

ECHEVARRÍA, J.M.; LEÓN, P. Epidemiology of viruses causing chronic hepatitis among populations from the Amazon Basin and related ecosystems. **Cadernos de Saúde Pública**, v.19, n.6, p.1583-1591. 2003.

EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER (EASL). International Consensus Conference on Hepatitis C. **Journal of Hepatology**, v.30, p.956-961, 1999.

FERREIRA, C.T.; SILVEIRA, T. R. Hepatites Virais: aspectos da epidemiologia e da prevenção. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v.4, p.473-487. 2004.

FILIPPINI, P.; COPPOLA, N.; SCOLASTICO, C. Does HIV infection favor the sexual transmission of hepatitis C? **Sexual transmissible Disease**, v.2, p.725-729, 2001.

FOCACCIA, R., BARALDO, D., SOUZA, F. **Tratado de hepatites virais**. São Paulo: Atheneu, 2003.

FREITAS, N.R.; TELES, S.A.; MATOS, M.A.; LOPES, C.L.R.; REIS, N.R.S.; ESPÍRITO SANTO, M.P.; LAMPE, E.; MARTINS, R.M.B. Hepatitis C vírus infection in Brazilian long-distance truck drivers. **Virology Journal**, v.7, p.205, 2010.

GALE, M.JR.; FOY, E.M. Evasion of intracellular host defence by hepatitis C virus. **Nature**, v.436, n.7053, p.939-945, 2005.

GARCIA, F.B., GOMIDE, G.P.M., PEREIRA, G.A., SOUZA, H.M. Importância dos testes sorológicos de triagem e confirmatórios na detecção de doadores de sangue infectados pelo vírus da hepatite C. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. 2006.

GAYOTTO, L.C.C., Comitê SBP/SBH. Visão histórica e consenso nacional sobre a classificação das hepatites crônicas. **Gastroenterologia Endoscopia Digestiva**, v.19, p.137-140, 2000.

GOMES, S.A.; NIEL, C.M.G. Hepatites Virais. In: SANTOS, N.S.O.; ROMANOS, M.T.V.; WIGG, M.D. **Introdução a Virologia Humana**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008, p.331-356.

GÓMEZ-CORDERO, I., ÁLVAREZ-GARCÍA, M. Biología y métodos diagnósticos del virus de la hepatitis C. **Revista Biomédica**, v.14, p.253-268, 2003.

GUNN, R.A., MURRAY, P.J., ACKERS, M.L., HARDISON W.G., MARGOLIS, H.S. Screening for the chronic hepatitis B and C virus in an urban sexually transmitted disease clinic: rationale for integrating services. **Sexually Transmitted Diseases**, v.28, n.3, p.166-170. 2001.

GUZ, B.; STRAUSS, E.; TAKADA, A.; ARRUDA, F.; GAYOTTO, L.C.C. Spontaneous disappearance of serum HCV-RNA in chronic hepatitis. **Hepatology**, v.30, p.203A, 1999.

HAURI, A.M., ARMSTRONG, G.L., HUTIN, Y.J. The global burden of disease attributable to contaminated injections given in health care settings. **International Journal of STD & AIDS**, v.15, p.7-16. 2004.

IVASHKINA, N.; WOLK, B.; LOHMANN, V.; BARTENSCHLAGER, R.; BLUM, H.E.; The hepatitis C virus RNA-dependent RNA polymerase membrane insertion sequence is a transmembrane segment. **Journal of Virology**, v.76, n.24, p.13088-13093, 2002.

JACOBSON, E.M.; TOMER, Y. The genetic basis of thyroid autoimmunity. **Thyroid**, v. 7, p.949-961, 2007.

JACOBSON, E.M.; HUBER, A.; TOMER, Y. The HLA gene complex in thyroid autoimmunity: from epidemiology to etiology. **J Autoimmun**, v.30, p.58-62, 2008.

KAMAL, S.M.; FUOLY, A.E.; KAMEL, R.R.; HOCKENJOS, B.; AL TAWIL, K.E. et al. peginterferon alfa-2b therapy in acute hepatitis C: impact on onset of therapy on sustained virologic response. **Gastroenterology**, v.130, p.632-638, 2006.

KATO, N.; YOSHIDA, H.; ONO-NITA, S.K.; KATO, J.; GOTO, T.; OTSUKA, M.; LAN K.H.; MATSUSHIMA, K.; SHIRATORI, Y.; OMATA, M. Activation of intracellular signaling by Hepatitis B and C viruses: C-viral core is the most potent signal inducer. **Hepatology**, v. 32, p.405-412, 2000.

KAVVOURA, F.K.; AKAMIMIZU, T.; AWATA, T.; BAN, Y.; CHISTIYAKOV, D.A.; FRYDECKA, I. et al. Cytotoxic T-lymphocyte associated antigen 4 gene polymorphisms and autoimmune thyroid disease: A meta-analysis. **J Clin Endocrinol Metab**, v.92, p.3162-3170, 2007.

LAI, M.M.; WARE, C.F. Hepatitis C virus core protein: possible roles in viral pathogenesis. **Current topics in microbiology and immunology**, v.242, p.117-134, 2000.

LEAO, J.C.; TEO, C.G.; PORTER, S.R. HCV infection: aspects of epidemiology and transmission relevant to oral health care workers. **International Association of Oral and Maxillofacial Surgeons**, v.35,n.4, p.295–300, 2006.

LIANG, J., REHERMANN, B., SEEFF, L., HOOFRAGLE, J. Pathogenesis, natural history, treatment, and prevention of hepatitis C. **Annals of internal medicine**, v.132, n.4, p.296-305, 2000.

LINDENBACH, B.D., EVANS, M.J., SYDER, A.J., WOLK, B., TELLINGHUISEN, T.L., LIU, C.C., MARUYAMA, T., HYNES, R.O., BURTON, D.R., MCKEATING, J.A., RICE, C.M. Complete Replication of Hepatitis C Virus in Cell Culture. **Science**, v.309, n.5734, p.623-626, 2005.

LOPES, C.L.R.; TELES, S.A.; ESPÍRITO-SANTO, M.P.; LAMPE, E.; RODRIGUES, F.P.; MOTTA-CASTRO, A.R.C.; MARINHO, T.A.; REIS, N.R.; SILVA, A.M.C.; MARTINS, R.M.B.; Prevalência, fatores de risco e genótipos da hepatite C entre usuários de drogas. **Rev Saúde Pública**, São Paulo, n. 43, supl. 1, p. 43-50. 2009.

MARAZUELA, M.; GARCIA-LÓPEZ, M.A.; FIGUEROA-VEJA, N.; FUENTE, H.; ALVARADO-SÁNCHEZ, B.; MONSIVÁIS-URENDA A. et al. Regulatory T cells in human autoimmune thyroid disease. **J Clin Endocrinol Metab**, v.91, p.3639-46, 2006.

MARCELLIN, P.; POUTEAU, M.; BENHAMOU, J.P. Hepatitis C virus infection, alpha interferon therapy and thyroid dysfunction. **J. Hepatol.**, v.22, p. 364-369, 1995.

MARINCOVICH, B.; CASTILLA, J.; DEL ROMERO, J.; GARCIA, S.; HERNANDO, V.; RAPOSO, M., RODRIGUEZ, C. Absence of hepatitis C virus transmission in a prospective cohort of heterosexual serodiscordant couples. **Sexual Transmission Infectious**, v.79, p.160-162, 2003.

MARTINS, T.; NARCISO-SCHIAVON, J. L.; SCHIAVON, L. L. **Epidemiologia da infecção pelo vírus da hepatite C. Rev. Assoc. Med. Bras.**, [S.l.], v.57, n.1, p.107-112, 2011.

MARTINS, R.M.B.; Prevalência, fatores de risco e genótipos da hepatite C entre usuários de drogas. **Rev Saúde Pública**, São Paulo, n.43, supl. 1, p.43-50. 2009.

MARTINOT-PEIGNOUX, M.; DEGOTT, C.; VALLA, D.; ERLINGER, S.; RUEFF, B. Effect of alcohol consumption on serum hepatitis C virus RNA and histological lesions in chronic hepatitis C. **Hepatology**, v. 27, p.1717-1722, 1998.

MARX, M.A.; MURUGAVEL, K.G.; TARWATER, P.M. Association of hepatitis C virus infection with sexual exposure in southern India. **Clinic. Infect. Dis.**, v.37,n.4, 2003.

MCLACHLAN, S.M.; NAGAYAMA, Y.; PICHURIN, P.N.; MIZUTORI, Y.; CHEN, C.R.; MISHARIN, A. et al. The link between Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis: a role for regulatory T cells. **Endocrinology**, v.148, p.5724-93. 2007.

MINCIS, M. **Gastroenterologia e Hepatologia: Diagnostico e tratamento**. 3ª ed. Editora Atheneu. 2008.

MISSALE, G.; BERTONI, R.; LAMONACA, V.; VALLI, A.; MASSARI, M.; MORI, C.; RUMI MG; HOUGHTON, M.; FIACCADORI, F.; FERRARI, C. Different clinical behaviors of acute hepatitis C virus infection associated with different vigor of the anti-viral cell-mediated immune response. **Journal of Clinical Investigation**, v.98, n.706-714, 1998.

NAGAYAMA, Y. Graves' animal models of Graves' hyperthyroidism. **Thyroid**, v.10, p.981-7, 2007.

PENIN, F.; DUBUISSON, J.; REY, F.A.; MORADPOUR, D.; PAWLOTSKY, J.M. Structural biology of hepatitis C virus. **Hepatology**, v.39, p.5-19. 2004.

PESSIONE, F.; DEGOS, F.; MARCELLIN, P.; DUCHATELLE, V.; NJAPOUM, C.; SGARBI, J. A.; MACIEL, R.M.B. Patogênese das doenças tiroidianas autoimunes. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo, v. 53, n. 1, fev. 2009.

PILERI, P.; UEMATSU, Y.; CAMPAGNOLI, S.; GALLI, G.; FALUGI, F.; PETRACCA, R.; WEINER, A.J.; HOUGHTON, M.; ROSA, D.; GRANDI, G.; ABRIGNANI, S. Binding of hepatitis C virus to CD81. **Science**, v. 282, p.938-941, 1998.

PRUMMEL, M.; LAURBERG, P. Interferon alfa and autoimmune thyroid disease. **Thyroid**, v.13, p.547-551, 2003..

RÁCZ, M.L.; CANDEIAS, J.A.N. Hepatites Virais. In: **Microbiologia**. Trabulsi, L.R.; Alterthum, F. (eds.). São Paulo:Atheneu. p.607-618. 2005.

ROMALDINI, J., SGARBI, J.A. Tiroidites. In: SAAD, M.J.A.; MACIEL, R.M.B.; MENDONÇA. editors. **Endocrinologia**. São Paulo, Atheneu. p. 413-22. 2007.

ROTONDI, M.; CHIOVATO.; ROMAGNANI, S.; SERIO, M.; ROMAGNANI, P. Role of chemokines in endocrine autoimmune diseases. **Endocr Rev**. v.28, p.492-520, 2007.

SAAD M. J. A., MACIEL R. B., M. B. Tireóide. In: **Endocrinologia**. São Paulo:Atheneu, 2007.

SCHMIDT-MENDE, J., BIECK, E., HUGLE, T., PENIN, F., RICE, C.M., BLUM, H.E., MORADPOUR, D. Determinants for membrane association of the hepatitis C 60 virus RNA-dependent RNA polymerase. **The Journal of biological chemistry**, v.276, n.47, p. 44052-44063, 2001.

SERPAGGI, J.; CHAIX, M.L.; BATISSE, D.; DUPONT, C.; VALLET-PICHARD, A.; FONTAINE, H. et al. Sexually transmitted acute infection with a clustered genotype 4 hepatitis C virus in HIV-1-infected men and inefficacy of early antiviral therapy. **AIDS**, v.20, p.233-240, 2006.

SHEPARD C.W., FINELLI L., ALTER M.J. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. **Lancet Infect Dis**, v. 5, p.558-567. 2005.

SOARES, D.V.; VANDENBORGH, B.O.M.; VAISMAN. Presença de auto-anticorpos não-tireóide específicos no soro de pacientes com hipotireoidismo auto-imune. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina laboratorial**. v.39, n.4, p. 317-321, 2003.

SORIANO, V.; GARCIA-SAMANIEGO, J.; RODRIGUEZ-ROSADO, R.; GONZÁLEZ, J.; PEDREIRA, J. Hepatitis C and HIV infection: biological, clinical and therapeutic implications. **Journal of Hepatology**, v. 31 (suppl. 1), p.119-123, 1999.

STELIOS, F.; AGATHOCLES, T. On the pathogenesis of autoimmune thyroid disease: a unifying hypothesis. **Clin Endocrinol**, v.60, p.397-409, 2004.

STRADER, D.B.; WRIGHT, T.; THOMAS, D.L.; SEEFF, L.B. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. **Hepatology**, v.39, p.1147-1171, 2004.

STRAUSS, E.; GUZ, B.; FERNANDES, H.S.; ALMEIDA, A.L.; CHAMONE, D.A.F. Epidemiology of Hepatitis C in São Paulo — Brazil. *In*: IX Triennial International Symposium on Viral hepatitis and Liver Disease, Chicago, p. 188. 1996.

SULKOWKY, M.S.; MAST, E.E.; SHEEF, L.B. et al. Hepatitis C virus infection as an opportunistic disease in persons infected with human immunodeficiency virus. **Clin Infect Dis**, v.30, p.77-84. 2000.

SZABÓ, E.; LOTZ, G.; PÁSKA, C.; KISS, A.; SCHAFF, Z. Viral hepatitis: new data on hepatitis C infection. **Pathology Oncology Research**, v.9, p.215-221. 2003.

TAKAHASHI, M.; YAMADA, G.; MIYAMOTO, R. et al. Natural course of chronic hepatitis C. **Am J Gastroenterol**, v.88, p.240-3. 2004.

TAKIKAWA, S.; ISHII, K.; AIZAKI, H.; SUZUKI, T.; ASAKURA, H.; MATSUURA, Y.; MIYAMURA, T. Cell fusion activity of hepatitis C virus envelope proteins. **Journal of Virology**, v.74, n.11, p.5066-5074, 2000.

TAN, S.L.; KATZE, M.G. How hepatitis C virus counteracts the interferon response: the jury is still out on NS5A. **Virology**, v.284, p.1-12, 2001.

TANAKA, E.; OHUE, C.; AOYAGI, K.; YAMAGUCHI, K.; YAGI, S.; KIYOSAWA, K.; ALTER, H.J. Evaluation of a new enzyme immunoassay for Hepatitis C virus (HCV) core antigen with clinical sensitivity approximating that of genomic amplification of HCV RNA. **Hepatology**, v.32, p.388-393, 2000.

TEIXEIRA, R.; MARTINS-FILHO, O.A.; OLIVEIRA, G.C. **Hepatite C: aspectos críticos de uma epidemia silenciosa**. Belo Horizonte: COOPMED/Rio de Janeiro:Fiocruz, 2005, 212 p.

TOMER, Y.; DAVIES, T.F. Infection, thyroid disease, and autoimmunity. **Endocr Rev**, v.14, p.107-120, 1993.



VALOIS, R.C. **Avaliação de fatores de risco para infecção pelo vírus da hepatite C em candidatos a doação de sangue como potencial instrumento de redução de risco transfusional**. 2009. 63 f. Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Biologia de Agentes Infecciosos e Parasitários, do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Pará, Belém, 2009.

VAN REGENMORTEL, M.H.V.; FAUQUET, C.M.; BISHOP, D.H.L.; CARSTENS, E.B.; ESTES, M.K.; LEMON, S.M.; MANILOFF, J.; MAYO, M.A.; MCGECCH, D.J.; PRINGLE, C.R.; WICKNER, R.B. *Virus Taxonomy. Classification and Nomenclature of Viruses*. **Seventh Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses**. Academic Press, San Diego, California. 2000.

VIRAL HEPATITIS PREVENTION BOARD (VHPB). **Public health challenges for controlling HCV infection**. Geneva: VHPB, 2005.

VOGEL, M.; BIENIEK, B.; JESSEN, H.; SCHEWE, C.K.; HOFFMANN, C.; BAUMGARTEN, A. et al. Treatment of acute hepatitis C infection in HIV-infected patients: a retrospective analysis of eleven cases. **J Viral Hepat**, v.12, p.207-211.

ZEITIN, A.A.; SIMMONDS, M.J.; GOUGH, S.C.L. Genetic developments in autoimmune thyroid disease: an evolutionary process. **Clin Endocrinol**, v.68, p.671-682, 2008.

WASLEY, A., ALTER, M. Epidemiology of hepatitis C: geographic differences and temporal trends. **Semin Liver Dis**, v.20, p.1-16. 2000.

WANG, S.H.; BAKER JR, J.R. The role of apoptosis in thyroid autoimmunity. **Thyroid**, v.10, p.:975-979, 2007.

WARIS, G.; SIDDIQUI, A. Regulatory mechanisms of viral hepatitis B and C. **Journal Bioscience**, v. 28, p.311-321. 2003.

WEETMAN, A.P. Autoimmune thyroid disease: propagation and progression. **Eur J Endocrinol**, v.148, p.1-9, 2003.

## REFERÊNCIAS CONSULTADAS

ARAÚJO E.S.A.; SILVEIRA, O.S. Hepatites na cidade de São Paulo. In: **DST/AIDS, a nova cara da luta contra a epidemia na cidade de São Paulo**. p.55-68. 2003.

ARRIETA, J.J., RODRIGUES-INIGO E., CASQUEIRO M., Detection of hepatitis C vírus replication by in situ hybridization in epithelial cells of anti-hepatitis C víruspositive patients with and without oral lichen planus. **Hepatology**, v.32, p. 97-103. 2000.

BARBESINO, G.; CHIOVATO, L. The genetics of Hashimoto's disease. **Endocrinol Metab Clin North Am**, v.29, p.357-374, 2000.

BLOOMFIELD, S.F.; STANWELL-SMITH, R.; CREVEL, R.W.; PICKUP, J. Too clean, or not too clean: the hygiene hypothesis and home hygiene. **Clin Exp Immunol**, v.36, p.402-425, 2006.

BRETZ, J.D.; BAKER JR, J.R. Apoptosis and autoimmune thyroid disease: following a TRAIL to thyroid destruction? **Clin Endocrinol**, v. 55, p.1-11.2001.

CARDOSO, M.S.O. Prevalência da infecção pelo vírus da hepatite C em doadores de sangue no Estado do Pará. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.33, n.1, p. 218-222. 2000.

CHISTIYAKOV, D.A.; TURAKULOV, R.I. CTLA-4 and its role in autoimmune thyroid disease. **J Mol Endocrinol**, v.31, p.21-36. 2003.

CHOWDHURY, A., SANTRA, A., CHAUDHURI, S., DHALI, K.G., MAITY, S.G. Hepatitis C Virus Infection in the General Population: A Community-Based Study in West Bengal, India. **Hepatology**, v.37, p.802-809. 2003.

COELHO, H. S. M. Tratamento da Hepatite C crônica. In: COELHO, H. S. M.; SOARES, J. A. S.; BRANDÃO-MELLO, C. E.; NABUCO, L. C. **Hepatites**. Rio de Janeiro: Rubio. 2006. p.121-130.

CRISWELL, L.A.; PFEIFER, K.A.; LUM, R.F.; GONZALES, B.; NOVITZKE, J.; KERN, M. et al. Analysis of families in the multiple autoimmune disease genetics consortium (MADGC) collection: the PTPB22 620W allele associates with multiple autoimmune phenotypes. **Am J Hum Genet**;v.76, p.61-71, 2005.

DITTMAR, M.; KAHALY, G.J. Polyglandular autoimmune syndromes: immunogenetics and long-term follow-up. **J Clin Endocrinol Metab**, v.52, p.759-64, 2003.

DUMONT, J.E. Selenium, the thyroid, and the endocrine system. **Endocr Rev**, v.26, p.944-984, 2005.

DUNTAS, L.H. The role of selenium in thyroid autoimmunity and cancer. **Thyroid**, v.16, p.455-460, 2006.

ELENKOV, I.J.; CHROUSOS, G.P. Stress hormones, proinflammatory and anti-inflammatory cytokines, and autoimmunity. **Ann N Y Acad Sci**, v.966, p.290-303, 2002.

EL-SERAG, H.B. Hepatocellular carcinoma: an epidemiological view. **Journal of Clinical Gastroenterology**, v.35, n.5, suppl 2, p.72-78. 2002.

FRANK, C.; MOHAMED, M. K.; STRICKLAND, G. T. et al. The role of parenteral antischistosomal therapy in the spread of hepatitis C virus in Egypt. **Lancet**, v.355, p.887-891. 2000.

GAERTNER, R.; GASNIER, B.C.; DIETRICH, J.W.; KREBS, B.; ANGSTWURM, M.W. Selenium supplementation in patients with autoimmune thyroidites decreases thyroid peroxidase antibodies concentrations. **J Clin Endocrinol Metab**, v.87, p.1687-1691, 2002.

GAMBOTTI, L.; BATISSE, D.; COLIN-DE-VERDIERE, N. Acute hepatitis C infection in HIV positive men who have sex with men in Paris, France, 2001-2004. **Euro Surveill**, v.10, p.115-117, 2005.

HANSEN, P.S.; BRIX, T.H.; IACHINE, I.; KYVIK, K.O.; HEGEDUS, L. The relative importance of genetic and environmental effects for the early stages of thyroid autoimmunity: a study of healthy Danish twins. **Eur J Endocrinol**, v.154, n.29-38, 2006.

HEYDTMANN, M., SHIELDS, P., McCAUGHAN, G., ADAMS, D. Cytokines and chemokines in the immune response to hepatitis C infection. **Current Opinion in Infectious Diseases**, v.14, n.3, p.279-287, 2001.

HUGLE, T., FEHRMANN, F., BIECK, E., KOHARA, M., KRAUSSLICH, H.G., RICE, C.M. The Hepatitis C virus non-structural Protein 4B is an integral endoplasmic reticulum membrane protein. **Virology**, v.284, n.1, p.70-81, 2001.

KONDRASHOVA, A.; VISKARI, H.; HAAPALA, A.M.; SEISKARI, T.; KULMALA, P.; LLONEN, J. et al. Serological evidence of thyroid autoimmunity among schoolchildren in two different socioeconomic environments. **J Clin Endocrinol Metabol**, v.93, p.729-734. 2008.

LAZARUS, J.H.; PARKES, A.B. Premawardhana LD. Postpartum thyroiditis. **Autoimmunity**, v.35, p.169-173, 2002.

LEVINSON, W.; JAWETZ, E. **Microbiologia médica e imunologia**. Porto Alegre: Artmed Editora. 2005. 632p.

MACIEL, L.M.; RODRIGUES, S.S.; DIBBERN, R.S.; NAVARRO, P.A.; DONADI, E.A. Association of the HLA-DRB1\*0301 and HLA-DQA1\*0501 alleles with Graves' disease in a population representing the gene contribution from several ethnic backgrounds. **Thyroid**, v.1, p.31-35, 2001.

MARTIN, P.; BUSITTILL, R.W.; GOLDSTEIN, R.M.; CRISPPIN, J.S.; KLENTMALM, G.B.; FITZSIMMONS, W.E.; ULEMAN, C. Impact of tacrolimus versus ciclosporine in hepatitis C virus-infection liver transplantation recipients on recurrent hepatitis: a prospective, randomized trial. **Liver Transplant**, v.10, p.1258-1262, 2004.

MCLACHLAN, S.; RAPOPORT, B. Thyroid peroxidase as an autoantigen. **Thyroid**, v.17,p.939-948, 2007.

MELE, A.; PULSIONI, A.; BIANCO, E. et al. Hepatitis C virus and B-cell non-Hodgkin lymphomas: an Italian multicenter case-control study. **Blood**, v.102, p.996–999, 2003.

MEMON, M.I.; MEMON, M.A. - Hepatitis C: an epidemiological review. **Jornal viral Hepatitis**, v.9, p.84-100, 2002.

MEYLAN, E.; CURRAN, J.; HOFMANN, K.; MORADPOUR, D.; BINDER, M.; BARTENSCHLAGER, R.; TSCHOPP, J. Cardif is an adaptor protein in the RIG-I antiviral pathway and is targeted by hepatitis C virus. **Nature**, v.437, n.7062, p.1167-1172, 2005.

MORADPOUR, D.; BRASS, V.; BIECK, E.; FRIEBE, P.; GOSERT, R.; BLUM, H.E; BARTENSCHLAGER, R.; PENIN, F.; LOHMANN, V. Membrane association of the RNA-dependent RNA polymerase is essential for hepatitis C virus RNA replication. **Journal of Virology**, v.78, n.23, p.13278-13284, 2004.

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. Consensus Development Conference Statement: Management of Hepatitis C: 2002, June 10–12. **Hepatology**, v.36, n.5, suppl 1, S3-S20, 2002.

NEGRO, R; GRECO, G; MANGIERI T, PEZZAROSSA, A.; DAZZI, D.; HASSAN, H. The influence of selenium supplementation on postpartum thyroid status in pregnant women with thyroid peroxidase autoantibodies. **J Clin Endocrinol Metab**, v.92, p.1263-1268, 2007.

ORTIZ, V.; BERENQUER, M.; RAYON, J. M.; CARRASCO, D.; BERENQUER, J. Contribution of obesity to hepatitis C-related fibrosis progression. **American Journal of Gastroenterology**, v.97, p. 2408 –14, 2002.

PAPANASTASIOU, L.; VALALAS, I.A.; KOUTRAS, D.A.; MASTORAKOS, G. Thyroid autoimmunity in the current iodine environment. **Thyroid**, v.17, p.729-739, 2007.

PARANA, R.; VITVITSKI, L.; BERBY, F.; PORTUGAL, M.; COTRIM, H.P.; CAVALCANTE, A.; LYRA, T.; TREPO, C. HCV infection in northeastern Brazil: unexpected high prevalence of genotype 3<sup>a</sup> and absence of African genotypes. **Arq. Gastroenterol**, v.37, n.4, p.213-216. 2000.

PAWLOTSKY, J.M. Pathophysiology of hepatitis C virus infection and related liver disease. **Trends in Microbiology**, v.12, p.96-102. 2004.

PEDERSEN, I.B.; LAUBERG, P.; KNUDSEN, N.; JORGENSEN, T.; PERRILD, H. et al. Lack of association between thyroid autoantibodies and parity in a population study argues against microchimerism as a trigger of thyroid autoimmunity. **Eur J Endocrinol**, v.154, p.39-45, 2006.

PERZ, J. F.; ALTER, M. J. The coming wave of HCV-related liver disease: dilemmas and challenges. **J Hepatol**, v.44, n.3, p.441-443. 2006.

POYNARD, T.; RATZIU, V.; BENHAMOU, Y.; DI MARTINO, V. D.; BEDOSSA, P.; OPOLON, P. Fibrosis in patients with chronic hepatitis C: detection and significance. **Seminars in Liver Disease**, v.20, p.47-55, 2000.

PRATI, D., CAPELLI, C., ZANELLA, A., et al. Influence of different hepatitis C genotypes are on the course of asymptomatic hepatitis C virus infection. **Gastroenterology**, v.110, p.178-183. 2006.

PRUMMEL MF, STRIEDER T, WIERSINGA WM. The environment and autoimmune thyroid diseases. **Eur J Endocrinol**, v.150, p.605-618, 2004.

RAPORPORT, B.; MCLACHLAN, S.M. Thyroid autoimmunity. **J Clin Invest**, v.108, p.1253-1259, 2001.

ROINGEARD, P.; HOURIOUX, C.; BLANCHARD E.; BRAND, D.; AITGOUGHOUULTHE, M. Hepatitis C virus ultrastructure and morphogenesis. **Biology of the Cell**, v.96, n.2, p.103-108. 2004.

ROSE, N.R.; BONITA, R.; BUREK, C.L. Iodine: an environmental trigger of thyroiditis. **Autoimmun Rev**, v.1, p.97-103, 2002.

ROSENBERG, S. Recent Advances in the molecular biology of hepatitis C virus. **Journal of Molecular Biology**, v.31, n.3, p.451-464, 2001.

ROTONDI, M.; CHIOVATO, L.; ROMAGNANI, S.; SERIO, M.; ROMAGNANI, P. Role of chemokines in endocrine autoimmune diseases. **Endocr Rev**, v.28, p.492-520, 2007.

ROY, E.; HALEY, N.; LECLERC, P.; BOIVIN, J. F.; CÉDRAS, L.; VINCELETTE, J. Risk factors for hepatitis C virus infection among street youths. **Canadian Medical Association Journal**, v.165, p.557- 560, 2001.

SAKAGUCHI, S; YAMAGUCHI, T; NOMURA, T.; ONO M. Regulatory T cells and immune tolerance. **Cell**, v.133, p.775-787, 2008.

SANAEI-ZADEH, H. Seroprevalence Of HIV, HBV And HCV In Forensic Autopsies, Which Have Been Presumed To Be Low Risk, In Tehran, The Capital Of Iran . **The Internet Journal of Pathology**, v.2, n.1. 2002

SANTOS NSO, ROMANOS MTV, WIGG MD. **Introdução à Virologia Humana**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. 254p.

SMITH, B.R.; SANDERS, J.; FURMANIAK, J. TSH receptor antibodies. **Thyroid**, v.17, p.923-937, 2007.

SORIANO, V., SULKOWSKI, M., BERGIN, C, HATZAKIS, A., CACOUB, P., KATLAMA, C., CARGNEL, A., MAUSS, S., DIETERICH, D., MORENO, S., FERRARI, C., POYNARD, T., ROCKSTROH, J. Care of patients with chronic hepatitis C and HIV co-infection: recommendations from the hepatitis C and HIV co-infection: recommendations from the HIV-HCV international panel. **AIDS**, v.16, p. 813-828. 2002.

SPADA, E., MELE, A., CICCOCCHI, M. et al. Changing epidemiology of parenterally transmitted viral hepatitis: results from the hepatitis surveillance system in Italy. **Dig Liver Dis**, v.33, n.9, p.778-784. 2001.

STELIOS F, AGATHOCLES T. On the pathogenesis of autoimmune thyroid disease: a unifying hypothesis. *Clin Endocrinol*. 2004;60:397-409. [ [Links](#) ]

STRAUSS, E. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.34, n.1, p.69-82. 2001.

SZABO, G. Pathogenic interactions between alcohol and hepatitis C. **Current Gastroenterology Reports**, v.5, p.86-92. 2004.

TENG, W.; SHAN, Z.; TENG, X.; GUAN, H.; LI, Y.; JIN, Y. et al. Effect of iodine intake on thyroid diseases in China. **N Engl J Med**, v.354, p.:2783-2793, 2006.

TOMER, Y.; DAVIES, T.F. Searching for the autoimmune thyroid disease susceptibility genes: from gene mapping to gene function. **Endocr Rev**, v.24, p.694-717, 2003.

TOMER, Y.; GREENBERG, D.A.; CONCEPCION, E.; BAN, Y.; DAVIES, T.F. Thyroglobulin is a thyroid specific gene for the familial autoimmune thyroid diseases. **J Clin Endocrinol Metab**, v.87, p.404-7, 2002.

WALSH JP, BREMNER AP, BULSARA MK, O'LEARY P, LEEDMAN PJ, FEDDEMA P, ET AL. Parity and the risk of autoimmune thyroid disease: a communitybased study. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 90, p.5309-5312, 2005.

ZEITIN AA, SIMMONDS MJ, GOUGH SCL. Genetic developments in autoimmune thyroid disease: an evolutionary process. **Clin Endocrinol**, v.68, p.671-82, 2008.

ZOIS C, STAVROU I, SVARNA E, SEFERIADIS K, TSATSOSULIS A. Natural course of autoimmune thyroiditis after elimination of iodine deficiency in northwestern Greece. **Thyroid**, v.16, p.289-293, 2006.

## APÊNDICES

**Apêndice 1- Ficha clínica**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ**  
**NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL**

**Projeto de Pesquisa de Mestrado**

1- Registro: \_\_\_\_\_

2- Nome: \_\_\_\_\_

3- Idade: \_\_\_\_\_ 4. Sexo: \_\_\_\_\_

5- Uso de medicamentos: ( ) Sim ( ) Não

6- Qual \_\_\_\_\_

7- Uso de anticoncepcional: ( ) Sim ( ) Não

8- Gravidez: ( ) Sim ( ) Não



**ANEXOS**

**ANEXO 1- PARECER DO CEP**

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ  
NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS

**PARECER DE ÉTICA DE PROJETO DE PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS**


1. **Protocolo:** Nº 025/2009-CEP-NMT/UFPA
2. **Projeto de Pesquisa:** SOROPREVALÊNCIA E EPIDEMIOLOGIA DAS HEPATITES VIRAIS B, D E C NAS COMUNIDADES RIBEIRINHAS QUE VIVEM EM TORNO DO LAGO DE TUCURUÍ.
3. **Pesquisador Responsável:** Prof. Dr. Juarez Antonio Simões Quaresma
4. **Instituição / Unidade:** NMT/ UFPA
5. **Data de Entrada:** 05/08/2009
6. **Data do Parecer:** 07/12/2010

**PARECER**

O Comitê de Ética em Pesquisa do NMT/UFPA apreciou o protocolo em tela e, verificou que foram atendidas todas as exigências da Resolução 196/96-CNS/MS. Portanto, manifesta-se pela sua aprovação.


Parecer: **APROVADO.**

Belém, 16 de fevereiro de 2011.

  
**Prof. Dra. Hellen Thais Fuzii**  
Coordenadora do CEP-NMT/UFPA.

Hellen Thais Fuzii  
Coordenadora do Comitê de Ética

## ANEXO 2 - PARECER DO CEP

  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ  
NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS

**PARECER DE ÉTICA DE PROJETO DE PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS**


1. **Protocolo:** Nº056 /2008-CEP/NMT
2. **Projeto de Pesquisa:** AVALIAÇÃO DA INFLUÊNCIA DOS NÍVEIS DO UTH DE TUCURUI NA INCIDÊNCIA E PREVALÊNCIA DE DOENÇAS INFECCIOSAS ENDÊMICAS DA AMAZÔNIA: UMA ANÁLISE MULTIDISCIPLINAR.
3. **Pesquisador Responsável:** JUARES ANTONIO SIMÕES QUARESMA.
4. **Instituição / Unidade:** NMT/UFPA.
5. **Data de Entrada:** 07/11/2008
6. **Data do Parecer:** 14/11/2008.

**PARECER**

Considerando: - a urgência em iniciar o estudo referente a proposta em tela; - que o protocolo apresentado, atende as exigências da resolução 196/96/CNS/MS, decidimos aprová-lo "ad referendum" e , apresentá-lo à próxima reunião prevista para 26/11/2008.

Parecer: **APROVADO**

Belém, 14 de novembro de 2008.

  
**Prof. Teiichi Oikawa**  
Coordenador do CEP-NMT/UFPA.