Associação entre a hepatite crônica pelo vírus da hepatite C (VHC) e diabete melito em pacientes monoinfectados pelo VHC e co-infectados com o vírus da imunodeficiência humana

Association between the chronic infection by hepatitis C virus (HCV) and diabetes mellitus in patients monoinfected with the HCV and coinfected with the human immunodeficiency virus

MARCELO OLIVEIRA DE MENEZES – Mestre em Hepatologia pela FFFCMPA (Ex-residente de Gastroenterologia do HNSC).
CRISTIANE VALLE TOVO – Livre-Docente em Gastroenterologia Professora do Curso de Pós-Graduação em Hepatologia da FFFCMPA.
ANGELO ALVES DE MATTOS – Livre-Docente – Prof. Titular de Gastroenterologia da FFFCMPA. Prof do Curso de PG em Hepatologia da FFFCMPA.

Curso de PG em Hepatologia da Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre (FFFCMPA) e Serviço de Gastroenterologia do Hospital Nossa Senhora da Conceição (HNSC).

✉ Endereço para correspondência:
Cristiane Valle Tovo
Rua Cel. Aurélio Bitencourt, 115 apto. 201
90430-080 – Porto Alegre, RS – Brasil
☎ (51) 3335-3349
cris.tovo@terra.com.br

RESUMO

O objetivo deste estudo é estimar a prevalência de diabete melito (DM) em pacientes portadores de hepatite crônica pelo vírus da hepatite C (VHC) e naqueles co-infectados por VHC/HIV. Foram avaliados dois grupos: um com pacientes monoinfectados por VHC e outro com pacientes co-infectados por VHC/HIV. Foram avaliados idade, gênero e cor da pele. Nos monoinfectados foi calculado o índice de massa corporal (IMC). Foram realizados aminotransferases, albumina, bilirrubina total, tempo de protrombina e genotipagem do VHC. A biópsia hepática foi realizada em todos os pacientes. Foram avaliados 135 pacientes monoinfectados, dos quais 30 (22,2%) apresentavam DM, e 117 pacientes co-infectados, sendo 35 (29,9%) com DM (p=0,164). A média geral de idade nos monoinfectados foi de 48,28 ± 9,68 anos, superior ao grupo de co-infectados (40,83 ± 9,01 anos). Na avaliação dos dois grupos houve predomínio do gênero masculino. A maioria dos pacientes apresentava pele de cor branca. Avaliando-se o IMC, observou-se distribuição uniforme, com predomínio de IMC acima de 25 kg/m^2, independente da presença de DM. Quando avaliados os exames laboratoriais, observou-se que as aminotransferases foram significativamente mais alteradas naqueles pacientes sem DM. Os demais exames não demonstraram diferenças significativas entre os grupos. Houve maior prevalência de genótipo 2 ou 3, sendo que dentre aqueles co-infectados observou-se correlação entre estes e a presença de DM. Quanto à fibrose, houve predomínio de F3/F4 naqueles com DM. Em conclusão, a prevalência de DM nos pacientes monoinfectados pelo VHC e nos co-infectados por VHC/HIV é alta.

UNITERMOS: Co-Infecção VHC/HIV, Diabete Melito, Hepatite C Crônica.

ABSTRACT

The aim of this study was to estimate the prevalence of Diabeters Mellitus (DM) in chronically HCV infected patients and in those coinfected by HCV/HIV. Two groups were evaluated: one infected with HCV virus and the other with co-infection HCV/HIV. The patients in both groups were evaluated for age, gender and skin color. In the monoinfected group the body mass index (BMI) was calculated. Aminotransferases, albumin, total bilirrubin, protrombin time and HCV genotyping were performed. Liver biopsy was performed in all patients. Thirty (22.2%) of 135 monoinfected patients had DM. DM was observed in 35 (29.9%) of 117 co-infected patients (p=0,164). The age in the monoinfected group was 48.28 ± 9.68 years. It was higher than the co-infected group (40.83 ± 9.01 years). In both groups there was a predominance of males and most patients were white. Regarding BMI it was an uniform distribution and BMI higher than 25 Kg/m2 was more frequent. The aminotransferases were significantly higher in those patients without DM. The other exams did not show significant differences between the groups.There was a higher prevalence of genotype 2 or 3. Among the co-infected a correlation was observed between these genotypes and the presence of DM. Liver biopsy showed a predominance of F3/F4 in those with DM. In conclusion, the prevalence of DM in the HCV monoinfected patients and in those co-infected HCV/HIV is high.

KEYWORDS: HCV/HIV Coinfection, Diabetes Mellitus, Chronic C Hepatitis.

A infecção pelo vírus da hepatite C (VHC) impõe-se, atualmente, como um grande problema de saúde pública: estima-se que cerca de 3% da população mundial esteja infectada cronicamente. Assim, existem mais de 170 milhões de portadores crônicos no mundo com risco de desenvolver sérias complicações, como cirrose e carcinoma hepatocelular (1).

O VHC e o vírus da imunodeficiência humana (HIV) utilizam rotas semelhantes de transmissão; portanto, esta co-infecção é observada em indivíduos expostos ao contato com sangue ou derivados, como usuários de drogas injetáveis, hemofílicos e, em menor extensão, pacientes em programa de hemodiálise (2,3,4). A prevalência de VHC em pacientes infectados pelo HIV varia de acordo com os fatores de risco para a aquisição de VHC e HIV (5) e com a sensibilidade/especificidade dos métodos diagnósticos utilizados para identificar a infecção (6), variando de 15 a 60%. Taxas mais altas têm sido observadas em estudos de coorte europeus (7,8,9). No Brasil, a prevalência de VHC em pacientes infectados pelo HIV varia de 8,9% (10) a 53,8% (11), sendo de 38,2% em nosso meio (12).

Recebido: 22/5/2007 – Aprovado: 7/12/2007

08-100-associação entre a hepatite.PMD 17 4/4/2008, 14:39

Em relação às manifestações extra-hepáticas provocadas pelo VHC, existem várias já comprovadas, incluindo a crioglobulinemia mista (CM) e suas complicações, que estão presentes em até 50% dos pacientes infectados pelo VHC. Outras doenças incluem vasculites sistêmicas não relacionadas à crioglobulinemia, linfoma esplênico com linfócitos vilosos, porfiria cutânea tarda e síndrome sicca (13,14,15,16,17).

As manifestações extra-hepáticas que compartilham baixo grau de certeza de associação com VHC são o linfoma não-Hodgkin de células B, trombocitopenia auto-imune, prurido e diabete melito (DM) tipo II (14,16,17).

Recentemente, alguns estudos foram publicados evidenciando relação entre o surgimento de DM e a co-infecção VHC/HIV, com prevalências variando de 5,9 a 29% (18,19,20,21). Devido à escassez de dados em nosso meio, faz-se necessária uma melhor avaliação da associação entre DM, hepatite por VHC e co-infecção VHC/HIV.

O objetivo principal do presente estudo foi determinar a prevalência de DM nos pacientes portadores de hepatite crônica pelo VHC e naqueles co-infectados por VHC/HIV.

PACIENTES E MÉTODOS

O estudo foi realizado no Hospital Nossa Senhora da Conceição (HNSC), hospital público de nível assistencial terciário que presta atendimento à população de baixa renda, com pacientes provenientes dos ambulatórios de Gastroenterologia e Hepatologia.

Foram avaliados dois grupos: o primeiro constituído por pacientes monoinfectados pelo VHC, acompanhados de forma consecutiva no período entre junho de 2002 e junho de 2004; e o segundo formado por pacientes co-infectados por VHC/HIV cujos dados foram obtidos posteriormente de forma retrospectiva e consecutivamente através da análise de prontuários, no mesmo intervalo de tempo em que os pacientes monoinfectados eram acompanhados.

Em ambos os grupos, o diagnóstico de DM foi baseado nos critérios da Associação Americana de Diabete Melito de 1999 (22), sendo firmado quando glicemia casual for igual ou superior a 200 mg/dl e apresentar sintomas de DM; duas glicemias de jejum iguais ou superiores a 126 mg/dl, ou glicemia igual ou superior a 200 mg/dl duas horas após teste oral de tolerância à glicose (teste não rotineiramente usado, apenas em casos duvidosos com glicemia intermediária entre 110 e 126 mg/dl). Também pacientes que já tivessem diagnóstico de DM firmado anteriormente e que usassem rotineiramente medicação como hipoglicemiantes orais ou insulina eram considerados como sendo diabéticos. Naqueles que haviam realizado tratamento contra o VHC, as glicemias deveriam ter sido realizadas pelo menos 6 meses após o término do tratamento. Esse critério foi observado para ambos os grupos.

Os pacientes eram considerados aptos ao estudo quando fossem maiores de 18 anos, portadores de hepatite crônica por VHC diagnosticados por teste para detecção de anticorpos anti-VHC e confirmados por reação em cadeia da polimerase (PCR) e não tivessem critérios de exclusão. Em relação ao grupo de pacientes co-infectados, foram adotados os mesmos critérios, acrescidos da presença de anticorpos anti-HIV.

Foram adotados como critérios de exclusão nos dois grupos estudados: pacientes que apresentassem condições predisponentes ao desenvolvimento de hiperglicemia ou DM, como portadores sabidamente de hemocromatose, pancreatite crônica, carcinoma de pâncreas, nutrição parenteral total recente (nos últimos 3 meses que antecederam a inclusão) e uso de corticoesteróides ou hidroclorotiazida; aqueles portadores de antígeno de superfície da hepatite B (HBsAg) que tivessem realizado tratamento anti-VHC há menos de 6 meses ou em vigência de tratamento anti-VHC.

Os pacientes foram avaliados quanto a idade, gênero e cor da pele. O uso de bebidas alcoólicas, bem como a quantidade, tipo e tempo de uso foram pesquisados, sendo considerada quantidade abusiva quando superior a 50g de etanol/dia (23).

Todos os pacientes do grupo monoinfectado, ao serem incluídos no estudo, foram submetidos à aferição do peso e altura para posterior cálculo do índice de massa corporal (IMC) (24), utilizando-se como parâmetro de sobrepeso o IMC acima de 25 kg/m^2 e obesidade o IMC acima de 30 kg/m^2. Esse dado não estava disponível no prontuário dos co-infectados em número suficiente para análise.

Da mesma forma, a contagem de células CD4 não pode ser avaliada no presente estudo devido à ausência dessa informação em grande parte dos prontuários.

Por ocasião da inclusão no protocolo, foram realizados os seguintes exames laboratoriais: alanina-aminotransferase (ALT), aspartato-aminotransferase (AST), albumina, bilirrubina total e tempo de protrombina (TP), de acordo com procedimentos bioquímicos de rotina.

Os resultados relativos às aminotransferases foram expressos como o número de vezes acima do limite superior da normalidade. Os resultados relativos ao tempo de protrombina foram expressos em segundos acima do valor limite da normalidade. Os demais exames foram expressos de acordo com seu valor absoluto.

Nos pacientes que apresentassem cirrose hepática era calculado escore de Child-Pugh (25), analisando-se todos os critérios necessários para sua pontuação.

O anti-VHC foi determinado através do teste ELISA III, de acordo com as instruções de fabricação (Abbott Axsym System, N. Chicago/IL, EUA).

O HBsAg foi detectado através de teste de radioimunoensaio, de acordo com as instruções do fabricante (Abbott Axsym System, N. Chicago/IL, EUA).

O RNA-VHC foi detectado através da técnica da PCR, utilizando-se o teste qualitativo AMPLICOR (Roche Diagnostics, Nutley/NJ, EUA; limite de detecção: 50 UI/ml).

A genotipagem do VHC foi determinada pela técnica de polimorfismo fragmentado de restrição (RFLP-PCR) (26).

08-100-associação entre a hepatite.PMD 18 4/4/2008, 14:39

Os anticorpos para HIV-1/HIV-2 foram detectados pelo teste ELISA II e Immune Chromatographic Assay Determine (Abbot Axsym System, N.Chicago/IL, EUA). Amostras positivas eram submetidas à confirmação pelo teste de imunofluorescência (Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro/RJ). Resultados indeterminados eram confirmados pelo teste de Western-blot (27).

A biópsia hepática foi proposta a todos os pacientes portadores de VHC (mono ou co-infectados) que apresentassem indicação de tratamento anti-VHC e que tivessem tempo de protrombina no máximo 3 segundos acima do controle e plaquetas de no mínimo 80.000/mm³. Todas as biópsias foram realizadas no mesmo local e avaliadas por único patologista, analisando a atividade inflamatória e o grau de fibrose de acordo com o escore de METAVIR (28). No grupo de pacientes co-infectados também foram revisadas as biópsias hepáticas realizadas no período de até um ano antecedente ao estudo. Todos os pacientes de ambos os grupos realizaram biópsia hepática.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Nossa Senhora da Conceição. Todos os pacientes foram informados sobre o estudo e assinaram termo de consentimento quando avaliados prospectivamente.

Na análise estatística foi utilizado o programa MsExcel 2000 para o armazenamento de dados e a análise posterior dos dados foi realizada através do pacote estatístico SPSS 8.0 (Statistical Package for Social Science). As variáveis quantitativas são apresentadas como média +/- desvio-padrão (DP). O teste ANOVA foi utilizado na comparação das médias, seguido de comparações múltiplas pelo teste de Tukey. As variáveis qualitativas são apresentadas como freqüência e porcentagem. Para confirmar a associação entre essas variáveis, o teste chi-quadrado de Pearson foi utilizado, com análise complementar dos resíduos ajustados para localizar a associação. O nível de significância assumido foi de 5%. Quando o p calculado era menor do que três casas decimais, este era representado como <0,001.

RESULTADOS

Foram avaliados 135 pacientes monoinfectados com VHC, dos quais 30 (22,2%) apresentavam DM concomitantemente, e 117 co-infectados VHC/HIV, dos quais a DM foi observada em 35 (29,9%) (p=0,164).

A média de idade foi 48,3 ± 9,7 anos *versus* 40,8 ± 9,0 anos (p<0,001); o gênero masculino 93 (79,5%) *versus* 66 (48,9%) (p< 0,001); e pele de cor branca 118 (87,4%) *versus* 108 (92,3%) (p=0,142) em mono e co-infectados, respectivamente. Observou-se também que, no grupo de pacientes monoinfectados por VHC, aqueles portadores de DM apresentaram média de idade maior do que os pacientes sem DM (52,93 ± 9,15 X 46,95 ± 9,46 anos; p=0,003). Já no grupo de co-infectados VHC/HIV, a média de idade foi semelhante entre pacientes com e sem DM (42,03 ± 10,41 X 40,32 ± 8,36 anos; p=0,349).

No grupo monoinfectado houve predomínio do gênero masculino (93 pacientes – 79,5%), enquanto o grupo co-infectado apresentou uma distribuição uniforme, sendo 66 pacientes (48,9%) do gênero masculino. Em relação à presença de DM nos dois grupos (mono e co-infectados), observou-se que a distribuição foi uniforme, com discreto predomínio de gênero masculino, tanto nos pacientes com DM (60%) quanto naqueles sem DM (64,1%); p=0,548.

A maior parte da amostra constituiu-se de indivíduos com pele de cor branca em ambos os grupos, 118 pacientes (87,4%) no grupo monoinfectado e 108 (92,3%) no grupo co-infectado (p=0,142).

Não houve diferença estatisticamente significativa em relação à ingestão de álcool entre os mono (p=0,154) e co-infectados (p=0,312), independente da presença de DM.

Dentre os pacientes monoinfectados, o IMC médio dos pacientes com DM foi de 25,62 ± 4,16 kg/m^2, enquanto o dos pacientes sem DM foi de 26,73 ± 4,22 kg/m^2, não havendo diferença estatisticamente significativa (p=0,209).

Quando foram analisados os resultados relativos aos valores de aminotransferases, observou-se que a maioria dos pacientes mono e co-infectados apresentavam ALT (88,9% x 80,3%, respectivamente) e AST (65,9% x 79,5%) elevadas, sendo estas alterações mais significativas naqueles pacientes sem DM (p<0,001).

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos avaliados quanto aos níveis de albumina sérica, bilirrubina total e TP, a despeito da presença ou não de DM.

Em relação à gravidade da doença hepática, observou-se um total de 27 pacientes cirróticos (32,9%) no grupo de monoinfectados e 16 (34,2%) no grupo de co-infectados, estando a totalidade deles enquadrados no escore A da classificação de Child-Pugh, não sendo essa diferença estatisticamente significativa (p=0,183).

Quando foram avaliados de forma geral os genótipos dos pacientes em questão, observou-se que no grupo de monoinfectados houve predomínio dos genótipos 2 ou 3 (58,5%), ao passo que nos pacientes co-infectados observou-se maior prevalência de genótipo 1 (55,5%), (p=0,026). Na população de não diabéticos constatou-se haver prevalência maior de pacientes com genótipo 2 ou 3 no grupo monoinfectado e de genótipo 1 nos co-infectados. Na população de diabéticos, houve predomínio de genótipo 2 e 3 em ambos os grupos (mono e co-infectados). Dentre os pacientes co-infectados houve correlação entre pacientes com genótipo 2 ou 3 e a presença de DM (p=0,009).

A Tabela 1 apresenta a distribuição dos pacientes conforme a atividade inflamatória observada na biópsia hepática.

Não houve diferença na atividade inflamatória entre os grupos avaliados, independente da presença de DM.

A distribuição dos pacientes em relação ao grau de fibrose pode ser observada na Tabela 2.

De modo geral, houve predomínio de fibrose menos intensa (F0/F1/F2)

08-100-associação entre a hepatite.PMD 19 4/4/2008, 14:39

Tabela 1 – Avaliação da atividade inflamatória (A)

Classificação	Monoinfectados		Co-infectados	
	DM (+)*	DM (-)§	DM (+)*	DM (-)§
A0 e A1	17 (56,7%)	71 (67,6%)	16 (45,7%)	47 (57,3%)
A2 e A3	13 (43,3%)	34 (32,4%)	19 (54,3%)	35 (42,7%)
Total	30 (100%)	105 (100%)	35 (100%)	82 (100%)

p=0,379*; p=0,147§

Tabela 2 – Avaliação da fibrose (F)

Classificação	Monoinfectados		Co-infectados	
	DM (+)*	DM (-)§	DM (+)*	DM (-)§
F0, F1 e F2	12 (40,0%)	59 (56,2%)	08 (22,9%)	62 (75,6%)
F3 e F4	18 (60,0%)	46 (43,8%)	27 (77,1%)	20 (24,4%)
Total	30 (100%)	105 (100%)	35 (100%)	82 (100%)

p=0,135*; p=0,006§

nos dois grupos estudados (52,6% nos monoinfectados e 59,8% nos co-infectados), sem diferença estatisticamente significativa (p=0,248). Na população de diabéticos houve distribuição homogênea quanto ao grau de fibrose, ocorrendo predomínio de F3/F4 nos dois grupos (mono e co-infectados). Nos pacientes sem DM houve predomínio de fibrose menos intensa (F0/F1/F2) em ambos os grupos, sendo mais evidente dentre aqueles co-infectados.

DISCUSSÃO

A associação entre VHC e DM é discutida (14,15,17,29), apesar de alguns estudos mostrarem uma prevalência aumentada (4,2%) de anticorpos anti-VHC em pacientes diabéticos (30) e comprovação desta doença em pacientes com hepatite por VHC, com prevalências variando de 21 a 33% (31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43). Essa prevalência é alta, considerando-se a prevalência de DM tipo 2 na população norte-americana – 4% (44) e brasileira – 7,6% (45).

Lecube et al.(46), em estudo prospectivo, observaram aumento de três vezes na prevalência de anormalidades da glicose (incluindo intolerância à glicose e DM) no grupo com hepatite por VHC (32% x 12%). Entretanto, entre pacientes com cirrose, a presença de anti-VHC não acarretou diferença significativa na prevalência de anormalidades do metabolismo da glicose.

Alguns mecanismos tentam explicar essa possível associação, sendo o mais aceito aquele referente à replicação do VHC em tecidos e órgãos extra-hepáticos, causando efeitos citopáticos ou provocando dano tecidual imunológico (31,47,48).

Por outro lado, alguns autores (29) não observaram ser diferente a prevalência de DM entre pacientes com doença hepática crônica por VHC ou outras causas.

Em relação ao tipo de DM encontrada em associação com hepatite por VHC, existe quase uma uniformidade entre estudos demonstrando que a DM tipo II é a mais encontrada (33,43,48).

No presente estudo foi observada a prevalência de DM em 30/135 (22,2%) dos pacientes infectados por VHC, estando de acordo com a prevalência encontrada na literatura (33,48).

Em relação à associação de DM com a co-infecção VHC/HIV, Jain (20) revisou retrospectivamente 1.547 pacientes portadores de HIV e constatou que 8,8% apresentavam DM ou intolerância à glicose, e dentre estes, 24% eram co-infectados com VHC. Em análise multivariada, ajustada à idade e à raça, a possibilidade de desenvolver DM foi 1,6 maior no grupo de co-infectados VHC/HIV.

Em estudo prospectivo, realizado em pacientes com HIV, Crane (19) determinou os fatores de risco para desenvolvimento de DM incidente em 1.583 pacientes. Em análise multivariada o *odds ratio* para desenvolver DM foi de 2,0 para pacientes co-infectados com VHC/HIV, quando comparados ao grupo de monoinfectados com HIV; 2,7 para pessoas da raça negra e 1,9 para pacientes recebendo tratamento com inibidores da protease (IP).

Metha et al. (21) avaliaram retrospectivamente 1.230 pacientes infectados com HIV que estavam recebendo tratamento com HAART. Constataram que a presença de hiperglicemia foi maior naqueles pacientes co-infectados VHC/HIV (5,9%), quando comparados àqueles sem VHC (3,3%), dado estatisticamente significativo. Dentre os pacientes que recebiam HAART, a presença de VHC e o uso de inibidores da protease foram fatores de risco independentes para desenvolver hiperglicemia.

Diversos outros autores (18,49,50, 51,52) demonstraram prevalência aumentada de DM dentre os co-infectados VHC/HIV.

No estudo em tela, à semelhança do que é descrito em alguns estudos (20,21,52), o grupo de pacientes co-infectados apresentou uma prevalência de DM de 29,9%, achado que reporta uma maior prevalência dessa doença nesse grupo de pacientes. Ressaltamos não ter havido diferença estatisticamente significativa entre a prevalência observada nos grupos de pacientes monoinfectados e co-infectados.

Em relação à idade, em estudo de Caronia et al. (33) foi observada maior prevalência de DM dentre aqueles pacientes infectados por VHC e que tinham idade mais avançada. Metha et al. (38) constataram que o risco de desenvolver diabete melito tipo II foi três vezes maior naqueles pacientes com mais de 40 anos de idade que apre-

08-100-associação entre a hepatite.PMD 20 4/4/2008, 14:39

sentavam infecção por vírus da hepatite C. Por outro lado, de acordo com Lecube et al. (46), a idade não foi fator de risco para aquisição de DM.

No presente estudo, o grupo de pacientes monoinfectados por VHC apresentou média de idade (48,28 ± 9,68 anos) maior do que a média (40,83 ± 9,01 anos) dos pacientes co-infectados. Dentre os pacientes monoinfectados, aqueles com diagnóstico de diabete melito apresentaram média de idade superior àqueles sem DM, o que vai ao encontro das idéias de Caronia et al. (33) e Metha et al. (38). Ressalte-se que, nos pacientes co-infectados, essa associação não foi observada.

Quanto ao gênero, na maioria dos estudos, houve maior prevalência de pacientes do gênero masculino com DM (37,41,46,48). No presente estudo, tanto no grupo de monoinfectados como no de co-infectados, constatou-se haver predomínio de pacientes do gênero masculino naqueles com DM, embora não tenha havido diferença estatística em relação àqueles sem essa manifestação.

Em relação à cor de pele, no presente estudo, houve predomínio absoluto de pacientes com pele de cor branca, tanto naqueles com DM quanto sem DM nos dois grupos estudados, indo ao encontro do achado de vários estudos (31,33,37,42,46).

Na avaliação do uso de bebidas alcoólicas, estudo conduzido por Ryu et al. (30) mostrou que a prevalência de DM foi maior naqueles pacientes infectados por VHC ou VHB que consumiam mais de 60 g/dia de álcool (21,4%) em relação àqueles que não consumiam bebidas alcoólicas (12,4%). Ao compararem pacientes cirróticos de etiologias variadas, Zein et al. (42) observaram maior prevalência de DM dentre aqueles com cirrose por VHC (25%) e também de etiologia alcoólica (19%) do que dentre os pacientes com cirrose de origem colestática (1,3%). Por outro lado, em outro estudo conduzido por Zein et al. (41), foram avaliados 179 pacientes com hepatite crônica pelo VHC, sendo 45% destes considerado consumidores abusivos de álcool, não havendo diferença na prevalência de DM entre eles. Metha et al. (37) estudaram pacientes com hepatite crônica por VHC e avaliaram casos incidentes de DM. Após análise do consumo de álcool, observou-se que a ingestão abusiva de bebidas alcoólicas não diferiu entre os que apresentaram DM ou não (61,1% x 57,3%).

Na presente análise, não houve diferença em relação ao consumo de álcool nos pacientes com ou sem DM, tanto no grupo de monoinfectados por VHC quanto nos co-infectados por VHC/HIV, corroborando os resultados de Zein et al. (41) e Metha et al. (37).

Quanto ao IMC, estudos em pacientes monoinfectados pelo VHC demonstraram predomínio de obesos dentre aqueles portadores de DM (37,42,46). No presente estudo, ao contrário do verificado na literatura, não foi observada maior prevalência de pacientes com sobrepeso ou obesidade naqueles com diagnóstico de DM no grupo dos monoinfectados.

Quanto aos exames bioquímicos, Charlton (34) e Gray et al. (53) observaram diferença significativa nos níveis de ALT, sendo a prevalência de DM maior no grupo de pacientes infectados pelo VHC com aminotransferases alteradas. Em outro estudo (37) foi demonstrado que os pacientes com VHC e DM apresentavam nível de albumina significativamente mais baixo no início do estudo, quando comparados aos pacientes sem DM. Em contrapartida, o estudo de Knobler et al. (54) não observou diferença significativa entre pacientes portadores de VHC com ou sem DM com relação aos níveis de aminotransferases, gama-GT, albumina, bilirrubinas e TP. Lecube et al. (46) encontraram prevalência maior de DM nos pacientes com hepatite crônica por VHC, independente da presença de aminotransferases alteradas.

No presente estudo, a grande maioria dos pacientes (tanto mono quanto co-infectados) apresentou alteração das aminotransferases, concordando com os achados de alguns estudos (34,51), porém essas alterações foram mais significativas naqueles pacientes sem DM. Em relação à albumina, a grande maioria dos pacientes nos dois grupos estudados apresentou níveis de albumina acima do limite superior da normalidade, não havendo relação do nível da mesma com a presença ou não de DM. Os valores da bilirrubina total e do tempo de protrombina não diferiram entre os pacientes monoinfectados e os co-infectados, independente da presença de DM, conforme os achados de Knobler et al. (54).

Em relação à gravidade da cirrose, Caronia et al (33) observaram prevalência maior de DM dentre aqueles pacientes com cirrose por VHC com escore de Child C (40,8%), em comparação com aqueles com Child A (21,4%). Mangia et al. (29), ao estudarem grupo de 247 pacientes com cirrose, constataram que a gravidade da cirrose não modificou a prevalência de DM (37,4% em Child A, 34% em Child B e 15% em Child C). No estudo em foco houve uma pequena parcela de pacientes cirróticos (17,06%), e destes, todos enquadrados no escore A de Child, impossibilitando uma avaliação detalhada em relação ao papel da classificação de Child.

Quanto à genotipagem nos pacientes monoinfectados pelo VHC, Knobler et al. (54) concluíram haver maior predomínio de pacientes com genótipo tipo 1b (90%) dentre os pacientes com DM. Por outro lado, Mason et al. (48) demonstraram predomínio do genótipo 2a (29%) dentre os portadores de DM, ao passo que somente 3% desse genótipo foi observado nos pacientes com VHC sem DM. Motohiro et al. (55), em estudo com pacientes portadores de hepatite crônica por VHC, observaram que a prevalência de DM foi maior naqueles com genótipo 2, quando comparados àqueles com genótipo 1. Ainda outro estudo, de Lecube et al. (46), mostrou não haver diferenças em relação à presença de intolerância à glicose ou DM entre pacientes com genótipo 1, 2 ou 3 (39,1% x 33% x 16%). Zein et al. (42) estudaram grupo de pacientes com cirrose por VHC e não observaram predomínio de qualquer genótipo em relação à prevalência de DM. Relativamente aos pacientes co-infectados por VHC/HIV, Howard et al. (50) também

08-100-associação entre a hepatite.PMD 21 4/4/2008, 14:39

não observaram diferença na prevalência de DM entre os diferentes genótipos de VHC.

No presente estudo, houve predomínio dos genótipos 2 e 3 dentre os pacientes que apresentaram DM no grupo dos pacientes monoinfectados, porém sem significância estatística. Já no grupo de pacientes co-infectados, este predomínio foi estatisticamente significativo. Esses dados vão ao encontro daqueles descritos por Mason (48) e Motohiro et al (55), no que tange aos pacientes monoinfectados.

Em relação à avaliação da histopatologia, a despeito de Knobler et al. (54) terem observado que os pacientes com DM apresentaram maior atividade inflamatória aferida por critérios de Knodell, na presente casuística não houve diferença significativa quando avaliada a atividade inflamatória pelo sistema METAVIR entre pacientes com ou sem DM. No que tange à fibrose hepática, esses mesmos autores, bem como Zein et al. (41), Mangia et al. (29) e Motohiro et al. (55) observaram que pacientes com hepatite crônica pelo VHC e com DM apresentavam grau de fibrose mais avançado do que pacientes sem DM. Por outro lado, Lecube et al. (46) não constataram diferença na prevalência de DM entre pacientes com cirrose por VHC e cirrose por outras etiologias (40% x 36%). Quando da avaliação de co-infectados, Butt et al. (18) não encontraram, em análise multivariada, um risco aumentado de desenvolver DM naqueles com cirrose, quando comparados com pacientes sem cirrose.

No presente estudo, na avaliação de fibrose nos pacientes com DM, à semelhança de outros estudos (29,41,54), houve predomínio de graus 3 e 4 (60% nos monoinfectados x 81,8% nos co-infectados). No grupo sem diabete melito, a maioria dos co-infectados apresentava graus 1 e 2 (70,1%), enquanto apenas 48,3% dos monoinfectados, sendo esta diferença estatisticamente significativa.

Do que foi analisado e exposto, pode-se concluir que a prevalência de DM entre pacientes portadores de hepatite crônica por VHC e naqueles com co-infecção VHC/HIV é elevada; entretanto, a co-infecção não se associa a maiores taxas de DM do que os monoinfectados. A alta prevalência em ambos os grupos deve chamar atenção do clínico, uma vez que pode interferir na história natural dessas doenças, que tanto prejuízo trazem à saúde da população por elas atingida.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. Hepatitis C. Wkly Epidemiol Rec. 1997; 72:65-69.
2. Bruno R, Sacchi R, Puoti M, Soriano V, Filice G. HCV chronic hepatitis in patients with HIV: clinical management issues. Am J Gastroenterol. 2002; 97:1598-1606.
3. Puoti M, Bonacini M, Spinetti A, Putzolu V, Govindarajan S, Zaltron S, et al. Liver fibrosis progresion is related to CD4 cell depletion in patients coinfected with hepatitis C virus and HIV. J Infect Dis. 2001; 183:134-137.
4. Zanetti AR, Tanzi E, Paccagnini S, Principi N, Pizzocolo G, Caccamo ML, et al. Mother to infant transmission of hepatitis C virus. Lancet 1995; 345:289-291.
5. Spengler U, Rockstroh JK. Hepatitis C in the patient with human immunodeficiency virus infection. J Hepatol. 1998; 29:1023-1030.
6. Rodriguez-Mendez ML, Gonzalez-Quintela A, Aguilera A, Carballo E, Barrio E. Association of HCV and HBV markers in Spanish HIV-seropositive patients in relation to risk practices. Hepatogastroenterology 2003; 50:2093-2097.
7. Gow PJ, Pilay D, Multimer D. Solid organ transplantation in patients with HIV infection. Transplantation 2001; 72:177-81.
8. Quaranta JF, Delaney SR, Alleman S, Cassuto JP, Dellamonica P, Allain JP. Prevalence of antibody to hepatitis C virus in HIV-1 infected patients. J Med Virol. 1994; 42:29-32.
9. Soriano V, Sulkowski M, Bergin C, Hatzadis A, Cacoub P, Katlama C, et al. Care of patients with chronic hepatitis C and HIV co-infection: recommendations from the HIV-HCV International Panel. AIDS 2002; 16:813-828.
10. Ferraz GGS, Menezes JA, Gazineo JL, Passoni LFC, Lessa MPM, Pinto PTA, et al. Prevalência de infecção pelo virus B e C da hepatite em pacientes com infecção pelo virus da imunodeficiência humana. Rev Med HSE. 2002; 36:6-11.
11. Pavan MHP, Aoki FH, Monteiro DT, Gonçalves NSL, Escanhoela CAF, Gonçalves Jr FL. Viral hepatitis in patients infected with human immunodeficiency virus. Braz J Intect Dis. 2003; 7:253-261.
12. Tovo CV, Santos DE, Mattos AZ, Almeida PRL, Mattos AA, Santos BR. Prevalência ambulatorial em um hospital geral de marcadores para hepatitis B e C em pacientes com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana. Arq. Gastroenterol. 2006; 43:73-76.
13. Agnello V, Chung RT, Kaplan LM. A role for hepatitis C virus infection in type II cryoglobulinemia. N. Engl J Med.1992; 327:1490-1495.
14. Merino R, Wolff C, Soto R, Jirón MI, Parraguez A. El vírus C de la hepatitis y las enfermedades que produce. Rev Méd Chile 1999; 127:1240-1254.
15. Musset L, Diemert MC, Taibi F, Thi Huong Du L, Cacoub P, Leger JM, et al. Characterization of cryoglobulins by immunoblotting. Clin Chem. 1992; 38: 798-802.
16. Roca B. Manifestaciones extrahepáticas de la infección por el virus de la hepatitis C. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2004; 22:467-470
17. Sène D, Limal N, Cacoub P. Hepatitis C Virus – Associated Extrahepatic Manifestations: A Review. Metab Brain Dis. 2004; 19:357-381.
18. Butt AA, Fultz S, Kwoh K, Skanderson M, Justice A. Risk of diabetes in HIV infected veterans pre and post-HAART and role of HCV coinfection. Hepatology 2004; 40:115-119.
19. Crane HL. Predictors of developing diabetes in HIV-infected pacients. 41st Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America, San Diego, 2003. Abstract 669.
20. Jain MK. Hepatitis C infection is associated with diabetes/glucose intolerance in HIV-infected patients. 41st Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America, San Diego 2003. Abstract 595.
21. Metha SH, Moore RD, Thomas DL, Chaison RE, Sulkowski MS. The Effect of HAART and HCV Infection on the Development of Hiperglycemia Among HIV-Infected Persons. JAIDS J Acquir Immune Syndr. 2003; 33:577-584
22. American Diabetes Association. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2000; 23: S4-S15.
23. Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V, Charlotte F, Azria F, Poynard T, for the MULTIVIRC GROUP. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfected pacients. Hepatology 1999; 30:1054-1058.
24. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. Geneva: WHO, 2000.
25. Pugh R, Murray-Lyon I, Dawson J. Transection of oesophagus for bleeding oeso-

08-100-associação entre a hepatite.PMD 22 4/4/2008, 14:39

phageal varices. Br J Surg. 1973; 60:646-649.
26. Halfon P, Ouzan D, Cattan L, Cacoub P. The diagnostic tools of hepatitis C virus infections. Presse Med. 2004; 33:538-541.
27. Jackson JB, Parsons JS, Nichols LS, Knoble N, Kennedy S, Piwowar EM. Detection of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) antibody by westernblotting and HIV-1 DNA by PCR in patients with AIDS. J Clin Microbiol. 1997; 35:1118-1121
28. Bedossa P. Poynard T. METAVIR Cooperative Study Group. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. Hepatology 1996; 24:289-293.
29. Mangia A, Schiavone G, Lezzi G, Marmo R, Bruno F, Andriulli A. HCV and Diabetes Mellitus: Evidence for a Negative Association. Am J Gastroenterol. 1998; 93:2363-2367.
30. Ryu JK, Lee SB, Hong SJ, Lee S. Association of chronic hepatitis C virus infection and diabetes mellitus in korean patients. Korean J Intern Med. 2001; 16:18-23.
31. Allison MED, Wreghitt T, Palmer CR, Alexander GJM. Evidence for a link between hepatitis C virus infection and diabetes mellitus in a cirrhotic population. J Hepatol. 1994; 21:1135-1139.
32. Arao M, Murase K, Kusakabe A, Yoshioka K, Kakumo S. Prevalence of diabetes mellitus in Japanese patients infected chronically with hepatitis C virus. J Gastroenterol. 2003; 38:355-360.
33. Caronia S, Taylor K, Pagliaro L, O´Rahilly S, Alexander GJM. Further Evidence for an association between non-insulin-dependent diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection. Hepatology 1999; 30:1059-63
34. Charlton W. Hepatitis C infection and type 2 diabetes in american-indian women. Diabetes Care 2004; 27:2116-2119.
35. Fraser GM, Harman I, Meller N, Niv T, Porath A. Diabetes Mellitus is associated with chronic hepatitis C but not chronic hepatitis B infection. Isr J Med Sci. 1996; 32:526-530.
36. Grimbert S, Valensi P, Levy-Marchal C, Pret G, Richardet JP, Raffoux C. High prevalence of diabetes mellitus in patients with chronic hepatitis C. A case-control study. Gastroenterol Clin Biol. 1996; 20:544-548.
37. Metha SH, Brancati FL, Strathdee SA, Pankow JS, Netski D, Coresh J, et al. Hepatitis C virus infection and incident type 2 diabetes. Hepatology 2003; 38:50-56.
38. Metha SH, Brancati FL, Sulkowski MS, Strathdee SA, Szklo M, Thomas DL. Prevalence of type 2 diabetes mellitus among persons with hepatitis C virus infection in the United States. Ann Intern Med. 2000; 133:592-599.
39. Thuluvath PJ, John PR. Association Between Hepatitis C, Diabetes Mellitus and Race: A Case-Control Study. Am J Gastroenterol. 2003; 98:438-441.
40. Wilson C. Hepatitis C infection and type 2 diabetes in american-indian women. Diabetes Care 2004; 27:2116-2119.
41. Zein CO, Levy C, Basu A, Zein NN. Chronic hepatitis C and type II diabetes mellitus: a prospective cross-sectional study. Am J Gastroenterol. 2005; 100:48-55.
42. Zein NN, Abdulkarim AS, Wiesner RH, Egan KS, Persing DH. Prevalence of diabetes mellitus in patients with end-stage liver cirrhosis due to hepatitis C, alcohol, or cholestatic disease. J Hepatol. 2000; 32:209-217.
43. Schattner A. Hepatitis C and diabetes mellitus. Isr J Med Sci. 1996; 32:526-530.
44. Bennet PH. Epidemiology of diabetes mellitus. In:Rifkin H, Porte D Jr, eds. Elfenberg and Rifkins Diabetes mellitus. New York: Elsevier,1990. pp.363-377.
45. Malerbi DA, Franco LJ. Multicenter study of the prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in urban Brazilian population aged 30-69 yr. The Brazilian Cooperative Group on the Study of Diabetes Prevalence. Diabetes Care 1992; 15:1509-1516.
46. Lecube A, Hernández C, Genescà J, Esteban I, Jardí R, Simó R. High Prevalence of glucose abnormalities in patients with hepatitis C virus infection. Diabetes Care 2004; 27:1171-1175.
47. Hadziyannis SJ. The spectrum of extrahepatic manifestations in hepatitis C virus infection. J Vir Hepat. 1997; 4:9-28.
48. Mason AL, Lau JYN, Hoang N, Alexander GJM, Perrillo RP. Association of diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection. Hepatology 1999; 29: 328-333.
49. Duong M, Petit JM, Piroth L, Grappin M, Buisson M, Portier H. Association between insuline resistance and hepatitis C virus chronic infection in HIV-hepatitis C virus-coinfected patients undergoing antiretroviral therapy. JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr. 2001; 27:245-250.
50. Howard AA, Klein RS, Schoenbaum EE. Association of Hepatitis C Infection and Antiretroviral Use with Diabetes Mellitus in Drug Users. Clin Infect Dis. 2003; 36:1318-1323.
51. Visnegarwala F, Chen L, Raghavan S, Tedaldi E. Prevalence of diabetes mellitus and dyslipidemia among antiretroviral naive patients co-infected with hepatitis C virus (HCV) and HIV-1 compared to patients without co-infection. J Infect. 2005; 50:331-337.
52. Butt AA. Risk of diabetes mellitus in hepatitis C and HIV infected patients. 41st Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America, San Diego, October 2003. Abstract 594.
53. Gray H, Wreghitt T, Stratton IM, Alexander GJM, Turner RC, O´Rahilly S. High Prevalence of hepatitis C infection in afro-caribbean patients with type 2 diabetes and abnormal liver function tests. Diabet Med. 1995; 12:244-249.
54. Knobler H, Schihmanter R, Zifroni A, Fenakel G, Schattner A. Increased risk of type 2 diabetes in noncirrhotic patients with chronic hepatitis C virus infection. Mayo Clin Proc. 2000; 75:355-359.
55. Motohiro A, Kenichi M, Atsuhiko K, Kentaro Y, Yoshitaka F, Tetsuya I, et al. Prevalence of diabetes mellitus in Japanese patients infected chronically with hepatitis C virus. J Gastroenterol. 2003; 38:355-360.

08-100-associação entre a hepatite.PMD 23 4/4/2008, 14:39