

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ACRE
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE NA
AMAZÔNIA OCIDENTAL

**MANIFESTAÇÕES REUMATOLÓGICAS E DOENÇAS
REUMÁTICAS EM PORTADORES DOS VÍRUS DA
HEPATITE B OU C ATENDIDOS NA AMAZÔNIA
BRASILEIRA**

ÍDILA MONT'ALVERNE XAVIER DE OLIVEIRA

RIO BRANCO, ACRE

2018



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ACRE
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
MESTRADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE NA AMAZÔNIA OCIDENTAL

**MANIFESTAÇÕES REUMATOLÓGICAS E DOENÇAS
REUMÁTICAS EM PORTADORES DOS VÍRUS DA HEPATITE
B OU C ATENDIDOS NA AMAZÔNIA BRASILEIRA**

ÍDILA MONT'ALVERNE XAVIER DE OLIVEIRA

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Acre como parte dos requisitos para obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde na Amazônia Ocidental.

Orientadora: Prof.^a Dra. Rita do Socorro Uchôa da Silva.

RIO BRANCO, ACRE

2018

ÍDILA MONT'ALVERNE XAVIER DE OLIVEIRA

**MANIFESTAÇÕES REUMATOLÓGICAS E DOENÇAS REUMÁTICAS EM
PORTADORES DOS VÍRUS DA HEPATITE B OU C ATENDIDOS NA
AMAZÔNIA BRASILEIRA**

DATA DA DEFESA: 28/03/2018

BANCA EXAMINADORA:

Prof.^a Dra. Rita do Socorro Uchôa da Silva. (Presidente)
Universidade Federal do Acre (UFAC)

Prof. Dr. Dionatas Ulises de Oliveira Meneguetti (Membro Interno)
Universidade Federal do Acre (UFAC)

Prof. Dr. Odilson Marcos Silvestre (Membro Externo)
Universidade Federal do Acre (UFAC)

DEDICATÓRIA

Dedico esta dissertação:

À minha família, pelo amor, apoio e incentivo constante.

Aos meus amigos e a todos aqueles que, de alguma forma, contribuíram para a minha formação como pessoa, profissional e pesquisadora.

AGRADECIMENTOS

Agradeço em primeiro lugar a Deus, provedor de todas as coisas, por guiar meus passos e iluminar meu caminho, por ter me dado força, coragem e perseverança para que eu concretizasse essa etapa tão importante da minha vida.

À Prof.^a Dra. Rita do Socorro Uchôa da Silva, minha orientadora e professora desde a graduação, por ter me ajudado na escolha deste tema, por suas orientações, ensinamentos, paciência e apoio. Deixo aqui minha enorme admiração e gratidão à senhora que é um exemplo de profissionalismo e competência.

Aos amigos do programa de Pós-Graduação de Ciências da Saúde, em especial a minha grande amiga Rita de Cássia Ribeiro Pereira, que tanto me incentivou para que eu realizasse esse Mestrado, pelo seu carinho, orientação e companheirismo em todos os momentos.

A Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação da UFAC e a todos os professores do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde; meus agradecimentos por todo conhecimento recebido.

“Sem sonhos, a vida não tem brilho. Sem metas, os sonhos não têm alicerces. Sem prioridades, os sonhos não se tornam reais”

Augusto Cury

RESUMO

Manifestações reumatológicas, como apresentações extra-hepáticas de Hepatites B ou C, podem ser os primeiros indícios de uma doença hepática clinicamente silenciosa e associações de Doenças Reumáticas com estas Hepatites Virais são descritas. Avaliou-se a frequência de manifestações reumatológicas e doenças reumáticas em portadores de infecções pelos vírus das hepatites B (HBV) ou C (HCV) atendidos em ambulatórios de Unidade de Referência em Rio Branco-Acre, bem como o perfil clínico-epidemiológico desses pacientes. Foram selecionados pacientes atendidos no período de março a novembro de 2017 com queixas reumáticas, encaminhados para primeira consulta ambulatorial com reumatologista, assim como pacientes com diagnóstico prévio dessas hepatites já acompanhados pelo serviço. Os dados sociodemográficos, clínicos, laboratoriais e de imagens foram anotados em questionário padronizado. Dentre os 600 pacientes atendidos por queixas reumáticas, 3,0% obtiveram diagnóstico novo de HBV ou HCV e 8,7% já possuíam esse diagnóstico prévio. Foram incluídos no estudo 70 pacientes com hepatites virais, sendo 54,3% portadores de HBV e 45,7% de HCV, com idade média de 55,7 anos e 84,3% pertencente ao gênero feminino. Artralgia foi a manifestação reumática mais prevalente em 97,4% e 90,6%, seguida por mialgia em 81,6% e 65,6%, e artrite em 26,3% e 40,6%, respectivamente para os infectados por HBV e HCV, porém não se detectou diferenças estatísticas entre os grupos. Apesar de Fibromialgia ser a doença reumática mais prevalente, apenas com relação à ocorrência da Artrite Reumatoide houve diferenças na distribuição entre os portadores de HCV (18,8%) e HBV (2,6%) ($p=0,042$). Hipotireoidismo foi a comorbidade mais frequente em pacientes com HCV (21,9%) do que naqueles com HBV (2,6%) ($p=0,020$). Detectou-se uma elevada frequência de manifestações musculoesqueléticas, superior às taxas relatadas na literatura, tanto em pacientes com infecção por HBV quanto por HCV.

Palavras-chaves: Hepatites Virais. Artralgia. Doenças Reumáticas. Artrite Reumatoide. Amazônia Ocidental.

ABSTRACT

Rheumatologic manifestations, such as extrahepatic presentations of Hepatitis B or C may be the first indications of a clinically silent liver disease and associations of rheumatic diseases with these viral hepatitis are described. The frequency of rheumatic manifestations and rheumatic diseases and in patients with hepatitis B (HBV) or C (HCV) virus infections attended at outpatient clinics in Rio Branco-Acre, as well as the clinical-epidemiological profile of these patients were evaluated. Patients were selected from March to November 2017 with rheumatic complaints, who were referred for the first outpatient visit with a rheumatologist, as well as patients with previous diagnosis of HBV or HCV already followed by the service. Sociodemographic, clinical, laboratory and image data were recorded in a standardized questionnaire. Of the 600 patients treated for rheumatic complaints, 3.0% had a new diagnosis of HBV or HCV, and 8.7% already had this diagnosis. Seventy patients with viral hepatitis were included: 54.3% had HBV and 45.7% HCV, mean age 55.7 years, and 84.3% were female. Arthralgia was the most prevalent rheumatic manifestation in in 97.4 and 90.6%, followed by myalgia in 81.6% and 65.6%, and arthritis in 26.3% and 40.6% respectively, for those infected by HBV and HCV, but without statistical differences between groups. Although Fibromyalgia was the most prevalent rheumatic disease, only with respect to the occurrence of Rheumatoid Arthritis there were statistically significant differences in the distribution between HCV (18.8%) and HBV (2.6%) ($p=0.042$). Hypothyroidism was the most frequent comorbidity in patients with HCV (21.9%) than in those with HBV (2.6%) ($p=0.020$). A high frequency of musculoskeletal manifestations was detected, higher than the rates reported in the literature, both in patients with HBV infection and HCV.

Key-words: Viral Hepatitis. Arthralgia. Rheumatic Diseases. Rheumatoid Arthritis. Western Amazon.

SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO	10
2. INTRODUÇÃO	11
2.1 VÍRUS DA HEPATITE B (HBV).....	11
2.1.1 Breve histórico do HBV.....	11
2.1.2 Infecção pelo HBV.....	11
2.1.3 Diagnóstico e apresentação clínica do HBV.....	12
2.1.4 Tratamento do HBV.....	14
2.2 VÍRUS DA HEPATITE C (HCV).....	15
2.2.1. Breve histórico do HCV.....	15
2.2.2. Infecção pelo HCV.....	15
2.2.3 Diagnóstico e apresentação clínica do HCV.....	16
2.2.4 Tratamento do HCV.....	17
2.3 MANIFESTAÇÕES EXTRA-HEPÁTICAS ASSOCIADAS AO HBV E HCV.....	18
2.3.1 Aspectos gerais.....	18
2.3.2 Manifestações reumatológicas do HBV.....	18
2.3.3 Manifestações reumatológicas do HCV.....	20
2.3.4 Doenças Reumáticas associadas as Hepatites B e C.....	21
3. OBJETIVOS	25
3.1 OBJETIVO GERAL	25
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	25
4. CAPÍTULO I: ARTIGO	26
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	45
6. APÊNDICES	52
6.1 QUESTIONÁRIO PADRONIZADO.....	52
6.2 TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO-TCLE.....	53
7. ANEXOS	56
7.1 QUALIS CAPES DA REVISTA DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA TROPICAL.....	56
7.2 CONFIRMAÇÃO DE SUBMISSÃO À REVISTA DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA TROPICAL	57

1. APRESENTAÇÃO

A presente dissertação, intitulada “Manifestações reumatológicas e doenças reumáticas em portadores dos vírus da hepatite B ou C atendidos na Amazônia Brasileira” está organizada em: Introdução, Objetivos, Capítulo, Referências Bibliográficas, Apêndices e Anexos.

A introdução contém uma revisão de literatura com um breve histórico sobre as Hepatites Virais, mecanismos de ação de cada vírus das Hepatite B e C, apresentação clínica, manejo diagnóstico e terapêutico; em seguida realizou-se uma abordagem sobre as manifestações reumatológicas associadas aos vírus das Hepatites B e C, bem como a respeito das Doenças Reumáticas em associação a esses agentes virais.

Os objetivos estão organizados em Geral e Específicos.

O capítulo I traz o artigo científico, intitulado “Manifestações reumatológicas e doenças reumáticas em portadores dos vírus da Hepatite B ou C atendidos em unidade de referência da Amazônia Brasileira”; artigo esse que será submetido à Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.

Finalizando são citadas todas as referências utilizadas no estudo, seguida pelos apêndices e anexos.

2. INTRODUÇÃO

2.1 VÍRUS DA HEPATITE B (HBV)

2.1.1 Breve histórico do HBV

Em 1965, Baruch Blumberg, descobriu a presença do antígeno Austrália (AgAu) em soros de pacientes leucêmicos, o qual posteriormente confirmou a relação do AgAu com o vírus da hepatite B (HBV), sendo denominado de antígeno de superfície do vírus da hepatite B (HBsAg) (BLUMBERG et al., 1967).

Em 1971, o pacote viral completo do vírus da hepatite B foi caracterizado, sendo chamado de partícula de Dane, sendo constituída por um ácido nucléico (DNA) e um antígeno central do HBV (HBcAg) (ALMEIDA; RUBENSTEIN; STOTT, 1971). Em 1972, foi descrito um novo antígeno distinto do HBsAg, sendo denominado de antígeno E do vírus da hepatite B (HBeAg), o qual foi identificado como um marcador de replicação viral e de alta infectividade com o HBV-DNA, e seu anticorpo correspondente (anti-HBe) (BLUMBERG, 2003). Desde então, progressos consideráveis têm sido feitos a respeito da epidemiologia, virologia, história natural e tratamento desse vírus hepatotrópicos (BRASIL, 2017a).

2.1.2 Infecção pelo HBV

A hepatite viral B é causada por um vírus de DNA pertencente à família Hepadnaviridae e gênero *Orthohepadnavirus*, o qual é bastante infectivo, com produção de vírions de 10^{11} cópias/mL por dia, tendo vida média no plasma de 1 a 3 dias e nos hepatócitos de 10 a 100 dias, sendo transmitido principalmente, pelas vias parenteral e sexual, ou ainda ocorrer por via vertical (PRINGLE, 1999; OTT et al., 2012).

Esse vírus apresenta-se como uma partícula esférica denominada partícula de Dane e possui aproximadamente 47 nm de diâmetro, sendo constituída por um invólucro externo (o qual contém a glicoproteína de superfície viral – o antígeno de superfície- HBsAg) e uma estrutura interna (núcleo ou core-HBcAg, que está presente no core de vírions em células hepáticas infectadas) que compreende o antígeno nuclear da hepatite B (HBeAg)- presente no soro de pacientes com replicação do HBV, o DNA viral e a proteína DNA

polimerase (PURCELL, 1993). Em algumas situações podem ocorrer mutações na região pré-core e o paciente pode apresentar replicação do HBV mesmo com sorologia negativa para o HBeAg (TIOLLAIS; POURCEL; DEJEAN, 1985; HUSSAIN; LOK, 2001).

O ciclo de vida do HBV é caracterizado pela síntese do DNA de fita dupla parcial, através da transcrição reversa do RNA intermediário e a replicação começa com a ligação do vírion com o hepatócito, onde a síntese da fita positiva de DNA do HBV é completada dentro do núcleo e o genoma viral é convertido para a forma de DNA circular, sendo o componente estável desse ciclo relativamente resistente à ação de antivirais (LIANG, 2009; MANDELL, BENNETT; DOLIN, 2010). Embora não seja um vírus citopático, os mecanismos de defesa desencadeados produzem agressão ao fígado e, como consequência, lesões hepáticas necroinflamatórias (CARRILHO; ONO-NITA, 2008).

Dez diferentes genótipos (A-J) foram identificados, os quais diferem pela sequência de nucleotídeos no genoma e têm prevalências variáveis entre as populações, sendo que no Brasil predominam os genótipos A e F (PARANÁ; SCHINONI; OLIVEIRA, 2008; BRASIL, 2017a).

2.1.3 Diagnóstico e apresentação clínica do HBV

A história natural da infecção pelo HBV é marcada por evolução silenciosa, com diagnóstico muitas vezes após décadas da infecção (OTT et al., 2012). Este vírus pode causar hepatite aguda ou crônica; habitualmente, ambas as formas são oligossintomáticas e raramente causam icterícia, sendo que aproximadamente 5% a 10% dos indivíduos infectados tornam-se portadores crônicos do HBV e correto de 20% a 25% destes evoluem para doença hepática avançada (MANDELL; BENNETT; DOLIN, 2010).

A infecção por este agente viral também é condicional para o desenvolvimento da hepatite Delta, doença resultante da infecção pelo vírus da hepatite D e de grande impacto na Região Amazônica (LEÃO et al., 2013). Diferentemente da infecção pelo vírus da hepatite C (HCV), a hepatite B não necessita evoluir para cirrose hepática para causar o hepatocarcinoma/ carcinoma hepatocelular (CHC) (TIOLLAIS; POURCEL; DEJEAN, 1985).

O diagnóstico precoce da infecção pelo HBV através de Testes Rápidos ou Imunoensaios permite o tratamento adequado da doença, sendo fundamental na prevenção de complicações como a cirrose e o hepatocarcinoma (CARRILHO; ONO-NITA, 2008).

Utilizam-se marcadores séricos de imunidade (anti-HBs), a avaliação da presença do antígeno de superfície do HBV (HBsAg) e a quantificação do vírus na corrente sanguínea (carga viral/HBV-DNA), sendo que o aparecimento do anti-HBs e o desaparecimento do HBsAg e da carga viral indicam resolução da infecção pelo HBV na maioria dos casos (WHO, 2015).

De acordo com o Ministério da Saúde (2017a), a infecção pelo HBV é um processo dinâmico que envolve 5 fases, as quais são importantes no segmento e avaliação de tratamento:

1ª fase- Imunotolerância: Existe elevada replicação viral, (>20.000 UI/mL) com HBeAg positivo e níveis elevados de HBV-DNA sérico, sem evidências de agressão hepatocelular, com aminotransferases em níveis normais.

2ª fase-Imunoclearance: Há agressão dos hepatócitos nos quais ocorre replicação viral (caracterizada pelo teste HBeAg reagente), gerando elevação das transaminases.

3ª fase- Portador inativo: Caracterizada por níveis muito baixos ou indetectáveis de replicação viral, normalização das transaminases e, habitualmente, soroconversão HBeAg/anti-HBe.

4ª fase- Reativação: Essa fase pode surgir após o período inativo, quando ocorrerem mutações na região pré-core e/ou *core-promoter* do vírus, mantendo-se a replicação viral mesmo na vigência de HBeAg não reagente.

5ª fase- Fase HBsAg negativa (não reagente): Mesmo após resposta imune com eliminação do HBsAg, há possibilidade de uma baixa replicação viral (índices indetectáveis ou muito baixos de HBV-DNA sérico).

O estadiamento da doença hepática e a definição da presença de doença hepática avançada é excepcional na avaliação de hepatite B crônica e reservada aos casos de dúvidas na indicação terapêutica, sendo estabelecidos pela Biópsia Hepática (BH) e ainda pela Elastografia Hepática (EH), com utilização da escala METAVIR para caracterizar o estágio de fibrose hepática, já com indicações de tratamento quando houver fibrose significativa, ou seja, METAVIR \geq F2 (LUPSOR et al., 2012; BRASIL., 2015).

A BH, exame padrão-ouro para a avaliação da fibrose hepática, tem seus resultados avaliados conforme a classificação da alteração arquitetural (grau de fibrose) e da atividade inflamatória (parenquimatosa e periportal), sendo feitas correspondências anatomopatológicas à escala METAVIR (SPOREA; POPESCU; SIRLI, 2008).

A EH, incorporada no Sistema Único de Saúde (SUS) em 2015, tem como

vantagem a avaliação de uma área maior do que a avaliada por fragmento de biópsia hepática, além de ser um método não invasivo que mede a velocidade de propagação de ondas ultrassonográficas que atravessam o fígado, a qual está diretamente relacionada à elasticidade (BRASIL, 2015). Então quanto maior o resultado em kilo Pascals (kPa- que varia de 2,5 a 75), maior o grau de fibrose do parênquima hepático (MORIKAWA, 2012). Assim, através de uma correlação entre a velocidade de propagação (usando o Kpa) e o escore METAVIR, é possível diagnosticar o estágio da fibrose no fígado e valores de kPa >7,0 kPa são indicativos de tratamento (WONG, 2013).

Na cirrose hepática, o escore de Child-Turcotte-Pugh (Child-Pugh) é utilizado para avaliar o grau de deterioração da função hepática, além de ser marcador prognóstico, sendo calculado somando-se os pontos dos cinco fatores (albumina, bilirrubina sérica, ascite, distúrbio neurológico e tempo de protrombina-INR), que vão de 5 a 15 (CHILD; TURCOTTE, 1964). As classes de Child-Pugh são A (escore de 5 a 6), B (7 a 9) ou C (acima de 10) e em geral, a descompensação indica cirrose com um escore de Child- Pugh > 7 (classe B de Child-Pugh), sendo este um critério para inclusão do paciente no cadastro de transplante hepático (BRASIL, 2015).

2.1.4 Tratamento do HBV

Atualmente o Ministério da Saúde recomenda tratamento para os pacientes com hepatite B crônica (HBsAg por mais de seis meses) se: HBeAg reagente e níveis de alanina aminotransferase (ALT) elevados; ou HBeAg não reagente, mas com HBV-DNA >2.000 UI/mL e níveis de ALT elevados; Outras situações específicas: História familiar de CHC; Manifestações extra-hepáticas com acometimento motor incapacitante, artrite, vasculites, glomerulonefrite e Poliarterite Nodosa; Coinfecção com HIV ou HCV; Hepatite aguda grave (coagulopatias ou icterícia por mais de 14 dias); Reativação de hepatite B crônica; Cirrose/insuficiência hepática; Biópsia hepática METAVIR \geq A2F2 ou elastografia hepática > 7,0 kPa; Prevenção de reativação viral em pacientes que irão receber terapia imunossupressora ou quimioterapia (BRASIL, 2017a).

O arsenal terapêutico do SUS inclui as medicações: Alfafequinterferona 2a e 2b, citocinas com ação antiviral e imunomoduladora, e amplia-se a participação do Entecavir e Tenofovir, análogos nucleotídeos de maior eficácia e barreira genética. Alfainterferona e Adefovir foram muito utilizados no passado, mas por razões de efetividade e pelos

inúmeros efeitos colaterais não são mais utilizados (OLIVEIRA et al., 2013; WHO, 2015).

2.2 VÍRUS DA HEPATITE C (HCV)

2.2.1. Breve histórico do HCV

No início da década de oitenta, estudos experimentais em primatas no Centro de Controle de Atlanta EUA, revelaram a presença de um agente infectivo com 60nm de diâmetro, revestido de um invólucro lipoprotéico, genoma constituído de ácido ribonucléico (RNA), o qual denominaram de “agente de forma tubular” e o classificado inicialmente como pertencente à família *Togaviridae*, sendo transmissível mediante sangue e hemoderivados (BRADLEY et al., 1985).

Apenas em 1989, Qui-Lim-Choo et al., mediante sucessivos anos de estudos de biologia molecular (1982-1988), finalmente identificaram o genoma do agente viral (clonagem molecular direta) responsável por 80-90% das hepatites pós-transfusionais não-A e não-B, e o denominaram como HCV (CHOO et al., 1989). Neste mesmo ano foi desenvolvido o teste sorológico para a detecção dos anticorpos contra a infecção pelo HCV (anti-HCV total) (HOUGHTON, 2009).

2.2.2. Infecção pelo HCV

A hepatite C é causada por um vírus da família *Flaviviridae* e gênero *Hepacivirus*, e sua transmissão ocorre, principalmente, por via parenteral, sendo a transmissão sexual pouco frequente e a transmissão vertical rara quando comparada à hepatite B (BRASIL, 2017b).

Esta partícula viral tem em torno de 65nm e é dotada de um envelope lipoproteico, contendo as duas glicoproteínas de envelope (E1 e E2), e um capsídeo proteico, composto pela proteína de capsídeo (C), que envolve o genoma viral (FIELDS; KNIPE; HOWLEY, 2007). Este genoma é constituído por uma única molécula de RNA de polaridade positiva, que possui, aproximadamente, 9.600 bases e apresenta uma região 5' não traduzida, a qual inclui um sítio interno de entrada do ribossomo (IRES) que direciona a tradução do genoma por proteases celulares para produção e clivagem de uma poliproteína em dez produtos gênicos (BARTENSCHLAGER; COSSET; LOHMANN, 2010). A região

amino-terminal codifica as proteínas estruturais (proteína do C e as glicoproteínas E1 e E2) que são aquelas incorporadas na partícula viral e os dois terços carboxi-terminais da poliproteína codificam as proteínas não estruturais (p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A e NS5B) que são expressas nas células infectadas e não na partícula viral, coordenando os aspectos intracelulares da replicação do HCV, incluindo a síntese de RNA, modulação dos mecanismos de defesa do hospedeiro e montagem da partícula viral (LINDENBACH; RICE, 2013). A porção N-terminal da NS3 codifica a serino-protease, responsável pelo processamento da poliproteína do HCV, sendo a replicação do RNA viral catalisada pela NS5B (LINDENBACH; RICE, 2013). Tanto a protease quanto a RNA polimerase são enzimas essenciais para a replicação do HCV e têm sido alvos de intensos estudos para o desenvolvimento de medicamentos (SCHEEL; RICE, 2013).

A análise locogenética desse vírus o classificou em sete principais genótipos, com subtipos importantes, sendo que no Brasil podem ser encontrados os genótipos 1, 2, 3, 4 e 5, com maior prevalência para o genótipo 1 em aproximadamente 65% (BRASIL, 2017b).

2.2.3 Diagnóstico e apresentação clínica do HCV

O HCV RNA pode ser identificado no soro antes do surgimento do Anti-HCV, cerca de duas semanas após a exposição ao agente infeccioso, com níveis séricos aumentando rapidamente durante as primeiras semanas, atingindo os valores máximos de 10^5 a 10^7 UI/mL imediatamente antes do pico dos níveis séricos de aminotransferases – e podem coincidir com o início dos sintomas (VILLANO et al., 1999).

No diagnóstico são utilizados inicialmente os testes rápidos e de imunoensaios para a determinação qualitativa do anticorpo Anti-HCV, mas que exigem a confirmação diagnóstica por testes moleculares para a detecção de ácidos nucleicos do HCV, o HCV-RNA, permitindo a quantificação da carga viral, além de poder detectar o RNA viral de todos os genótipos e subgenótipos descritos do HCV (ARAÚJO; BARONE, 2010; BRASIL, 2017b).

De modo geral, a hepatite viral C aguda apresenta evolução subclínica em 80% dos casos, com apenas 10-20% apresentando icterícia ou alguns sintomas inespecíficos como anorexia, astenia, mal-estar e dor abdominal, sendo habitualmente, diagnosticada em sua fase crônica (PETRUZZIELLO, et al., 2016).

A Organização Mundial de Saúde (2016) definiu a hepatite C aguda por: Soroconversão recente (menos de seis meses) e documentada do Anti-HCV (não reagente inicialmente e com conversão para Anti-HCV reagente em 90 dias na segunda dosagem) ou Anti-HCV não reagente e detecção do HCV-RNA por até 90 dias após o início dos sintomas ou exposição ao HCV e a hepatite C crônica por: Anti-HCV reagente e/ou presença de sinais biológicos ou histológicos de hepatite crônica e HCV-RNA detectável por mais de seis meses.

A agressão hepatocelular causada pelo HCV pode resultar em fibrose hepática, cirrose e câncer hepático e para a avaliação da cirrose hepática, assim como na Hepatite B, o escore Child-Pugh é utilizado (CHILD; TURCOTTE, 1964).

O estadiamento da doença hepática e a avaliação de fibrose em pacientes com Hepatite C também podem ser estabelecidos pela biópsia hepática ou pela elastografia hepática, excepcionalmente, quando houver dúvida de diagnóstico (LUPSOR et al, 2012). Estas não estão indicadas para casos de hepatite C aguda, caracterizada pela presença predominante de alterações necroinflamatórias no parênquima, em contraposição à hepatite C crônica, cuja inflamação é predominantemente portal e sem atividade de interface (BRASIL, 2015).

2.2.4 Tratamento do HCV

Conforme o Ministério da Saúde (2017b), o tratamento para da hepatite C crônica é recomendado para os pacientes não tratados previamente e que apresentem exames indicativos de doença hepática moderada a avançada: biópsia hepática ou elastografia hepática com resultado com fibrose significativa (\geq F2) ou evidências clínicas de cirrose (varizes de esôfago, ascite, alterações específicas da morfologia hepática). Outras situações indicativas de tratamento: Coinfecção com o HIV ou HBV; Manifestações extra-hepáticas com acometimento neurológico motor incapacitante; Crioglobulinemia; Mista; Poliarterite nodosa; Insuficiência renal crônica; Purpura trombocitopenia idiopática; Pós-transplante de outros órgãos sólidos; Linfoma; gamopatia monoclonal; mieloma múltiplo e outras doenças hematológicas malignas; Hepatite auto-imune; Hemofilia e outras coagulopatias hereditárias; Hemoglobinopatias e anemias hemolíticas.

O arsenal terapêutico do SUS para o tratamento da hepatite C crônica dispõe dos seguintes fármacos: daclatasvir; simeprevir; sofosbuvir; e associação dos fármacos ombitasvir, dasabuvir, veruprevir e ritonavir (WHO, 2016). O objetivo principal do tratamento é a resposta virológica sustentada (RVS) com resultado de HCV-RNA indetectável na 12^a ou 24^a semana de seguimento pós-tratamento, conforme o regime terapêutico instituído, diminuindo assim a incidência de complicações ou desfechos primários do HCV como a cirrose, o CHC e o óbito (BRASIL 2017b, WHO 2016).

2.3 MANIFESTAÇÕES EXTRA-HEPÁTICAS ASSOCIADAS AO HBV E HCV

2.3.1 Aspectos gerais

Estima-se que 240 milhões de pessoas estejam infectadas cronicamente pelo HBV e 130 a 170 milhões infectadas pelo HCV em todo o mundo, com importante morbimortalidade, principalmente quando na presença de complicações como hepatocarcinoma e cirrose (OTT et al., 2012; PETRUZZIELLO et al., 2016).

A infecção por estes vírus das hepatites afeta principalmente o fígado, no entanto, diversos estudos relatam inúmeras manifestações extra-hepáticas, incluindo reumáticas, hematológicas, renais, dermatológicas e autoimunes (VASSILOPOULOS; MANOLAKOPOULOS, 2010; FERRI et al., 2016).

A etiologia destas manifestações reumatológicas é incerta, mas parece ser mediada por imunocomplexos, com expansão clonal de células B, levando a produção de vários autoanticorpos, provocando um amplo espectro de doenças autoimunes/linfoproliferativas com morbimortalidade adicional devido ao envolvimento de múltiplos sistemas e órgãos (CACOUB; TERRIER, 2009; CACOUB; COMARMOND, 2017).

2.3.2 Manifestações reumatológicas do HBV

Manifestações reumatológicas são relatadas em aproximadamente 20% dos pacientes infectados com HBV e podem ocorrer durante a fase aguda ou crônica da infecção (MASON et al., 2005; CACOUB; TERRIER, 2009; AYDENIZ et al., 2010;

VASSILOPOULOS; MANOLAKOPOULOS, 2010; KAPPUS; STERLING, 2013; SATSANGI; GUPTA, 2015).

Durante a fase pré-ictérica da hepatite B aguda pode ocorrer uma síndrome de poliartrite acompanhada de erupção cutânea em 10-30% dos pacientes, chamada “pródromo artrite-dermatite”, que pode durar de dias a meses, caracterizada por artrite ou poliartralgias, juntamente com edema articular, geralmente se resolvendo com o início da hepatite clínica (VASSILOPOULOS; MANOLAKOPOULOS, 2010; CACOUB; TERRIER, 2009). Durante esta fase, achados laboratoriais como Fator Reumatóide (FR) e níveis séricos baixos de Complemento Sérico (C3 e C4) poderiam apontar para outro diagnóstico (Artrite Reumatoide, Lúpus Eritematoso Sistêmico, reação a drogas, dentre outros), assim a detecção de HBsAg, níveis elevados de transaminases, anticorpos anti-HBc IgM podem ajudar no diagnóstico correto (WATANABE et al., 2014; SATSANGI; GUPTA, 2015).

Embora os mecanismos moleculares subjacentes à patogênese das manifestações extra-hepáticas associadas ao HBV permaneçam incertos, a lesão mediada por imunoglobulinas, incluindo a deposição de complexos imunes contendo antígenos virais desse vírus (HBsAg ou HBeAg) e seus anticorpos (anti-HBs e anti-HBe) nos tecidos sinoviais da artrite tem sido proposta como causa provável (TIOLLAIS; POURCEL; DEJEAN, 1985; VUKATANA et al., 2014).

Deposição sinovial auto-imune, contendo componentes de complemento (C3, C4 e C5, imunoglobulinas (IgG, IgM, IgA) e alta concentração de HBsAg articular foi demonstrado em estudo prévio com pacientes com infecção crônica pelo VHB em (WANDS et al., 1975; SATSANGI; GUPTA, 2015). A hipótese fisiopatológica é que a cascata do complemento possa ser ativada pelos depósitos intrasinoviais de complexos imunes compostos por anticorpos HBsAg e anti-HBs (MASON et al., 2005).

Há poucos estudos sobre as manifestações reumatológicas em pacientes com HBV em relação aos trabalhos com pacientes com HCV. Estudo multicêntrico na França com 190 pacientes com HBV, mostrou incidência de manifestações extrahepáticas clínicas e sorológicas (produção de auto-anticorpos) de 16% e 15%, respectivamente, com descrição de neuropatias (5%), mialgia (3%), artralgia (3%), sintomas secos (3%), glomerulonefrite (3%), uveíte (2%), síndrome de Raynaud (2%), psoríase (1%) anticorpos antinucleares (3%), crioglobulinas (2%) e fator reumatoide (2%) (CACOUB et al., 2005). Adak et al. (2005) em estudo na Turquia, demonstraram mialgia em 48% dos 50 pacientes com HBV.

Aydeniz et al. (2010) em outro estudo na Turquia com 72 pacientes com HBV e/ou HCV, detectaram em pacientes com HBV a presença de artralgia em 53% e mialgia em 58%, nenhum com artrite. Yasmalar et al. (2016) detectaram artralgia e artrite em 38,1% e 1,7% em 118 com HBV.

Alguns estudos mostram que a supressão da replicação viral, seja espontânea ou devido à influência de tratamentos antivirais, tem sido associada à resolução de manifestações extra-hepáticas (MASON, 2006).

2.3.3 Manifestações reumatológicas do HCV

Estudos prévios demonstram que a infecção pelo HCV está associada a numerosas manifestações extra-hepáticas, dentre elas, as queixas musculoesqueléticas como a artralgia e mialgia são as mais comuns, em mais de 60%, principalmente naqueles com Crioglobulinemia Mista, além de sintomas secos [olho seco (xerostomia) e boca seca (xerofthalmia)] em 20-30% e alterações cutâneas como vasculites em até 20% (AYDENIZ et al., 2010; MOHAMMED et al., 2010; VASSILOPOULOS; MANOLAKOPOULOS, 2010; CHENG et al., 2014; SATSANGI; GUPTA, 2015; FERRI et al., 2016; PALAZZI et al., 2016; CACOUB et al., 2017; TENGAN et al., 2017).

Existem múltiplos fatores imunológicos que predispõem pacientes infectados com HCV para o desenvolvimento de manifestações reumatológicas sistêmicas como a estimulação crônica das células B pelo HCV que modula diretamente a função das células B e das células T (VASSILOPOULOS; MANOLAKOPOULOS, 2010; CACOUB; COMARMOND, 2017). Isto resulta na ativação policlonal e expansão da produção de células B IgM CD21 e CD27 com atividade de fator reumatoide, bem como na produção de outros autoanticorpos, além de diminuição das células T reguladoras (FERRI et al., 2016).

A artralgia envolve principalmente pequenas articulações das mãos, joelhos e coluna lombar, com sinovite geralmente ausente (CACOUB; COMARMOND, 2017). Artrite relacionada ao HCV é menos frequente (em até 5%), caracterizada por uma artrite não deformante, sem nódulos reumatóides e com ausência de anticorpos anti-peptídeo citrulinado cíclico (anti-CCP), o que ajuda a distinguir da condição de Artrite Reumatóide (AR), tendo em vista a frequente positividade do fator reumatoide associado ao HCV em 50-80% dos casos, o que poderia levar a um diagnóstico errôneo de AR (SU et al., 2014;

HSU et al, 2016). É proposto que o HCV pode induzir `artrite por invasão direta em células sinoviais, provocando uma resposta inflamatória local, induzida por citocinas associada a infecção crônica e persistente do HCV (FERRI et al., 2007).

Cacoub et al. (2000), em estudo na Alemanha, detectaram artralgia (19%), alterações cutâneas (17%), sintomas secos (12%), mialgia (2%) e artrite (2%) em 321 pacientes crônicos de HCV.

Stefanova-Petrova et al. (2007), em estudo na Bulgária, encontraram que 76% dos pacientes com HCV tiveram pelo menos uma manifestação extra-hepática como fadiga (59,6%), artralgia (18,4%), e púrpura palpável (17,6%).

Aydeniz et al. (2010), em estudo com 72 pacientes com HBV e/ou HCV na Turquia, detectaram mialgia em 50% e 61%, respectivamente, artralgia em 50% dos com HCV, sendo que nenhum apresentou artrite.

Mohammed et al. (2010), em estudo no Egito, encontraram artralgia em 6,5% mialgia em 1.3%, artrite em 0,7% de 306 pacientes com HCV.

El Garf et al. (2012) estudaram a prevalência do marcador sorológico de triagem para infecção pelo vírus da hepatite C (anti-HCV) em pacientes admitidos em um serviço hospitalar de reumatologia de Cairo, Egito, e encontraram uma prevalência de 18,5% num período de 6 meses. Destes pacientes, artrite, alterações cutâneas e neuropatia foram as causas mais comuns de admissão relacionadas à infecção crônica de HCV.

Cheng et al. (2014), encontraram fadiga (29,4%), artralgia (7.7%), vasculite (4,5%) e sintomas secos (3%) em 297 pacientes com HCV de serviço de Infectologia na China.

Tegan et al (2017), em estudo recente em São Paulo, Brasil, avaliaram 190 pacientes com idade média de 48 anos, nos quais 59% eram mulheres, com os genótipos do HCV 1 e 3 em 77% e 19% dos casos, respectivamente. Os escores de fibrose foram F0/1/2/3/4 em 25%, 48%, 20%, 5% e 3%, respectivamente. Pelo menos uma manifestação extra-hepática estava presente em 79% dos pacientes, sendo a mais frequente a artralgia (57%), a mialgia (50%), a fadiga (48%) e os sintomas secos (15%), não tendo nenhum paciente apresentado artrite.

2.3.4 Doenças Reumáticas associadas as Hepatites B e C

Doenças reumáticas auto-ímmunes são reconhecidas como fatores de risco independentes para grandes eventos cardiovasculares, sendo ainda maior em pacientes

infetados com HBV e/ou HCV em comparação com controles, independentemente da gravidade da doença hepática ou dos fatores de risco cardiovasculares concomitantes (CACOUB; TERRIER, 2009; SU et al., 2014; FERRI et al., 2016; CACOUB; COMARMOND, 2017).

A infecção por HBV e/ou HCV tem sido associada a doenças autoimunes sistêmicas como Vasculites (principalmente Crioglobulinemia Mista e Poliarterite Nodosa), Lúpus Eritematoso Sistêmico, Síndrome de Sjogren, Fibromialgia e Artrite Reumatóide (AHMED et al., 2006; EL GARF et al., 2012; BUSKILA, 2009; MOHAMMED et al., 2012; SU et al., 2014; MAZZARO et al., 2016; ABDEL MOHSEN et al., 2017; TINAZLI et al., 2017).

Poliarterite nodosa (PAN), uma vasculite que afeta os vasos de médio calibre, é a doença reumática mais associada em estudos em pacientes com HBV, podendo ocorrer nas fases aguda e crônica, sendo uma complicação rara em 1-5% no estágio crônico, entretanto, o HBsAg é observado em 40%- 50% dos pacientes com PAN (CACOUB; TERRIER, 2009; SATSANGI; GUPTA, 2015).

Crioglobulinemia Mista (CM) é uma das condições reumatológicas mais estudadas entre os pacientes com Hepatite C, pois o HCV representa a causa de CM em 70-80% dos casos (VASSILOPOULOS; MANOLAKOPOULOS, 2010; SATSANGI; GUPTA, 2015; CACOUB; COMARMOND, 2017; IGNATOVA et al., 2017) Esta é caracterizada como uma vasculite leucocitoclástica causada pela deposição de complexos imunes circulantes contendo crioglobulinas tipo II e tipo III em vasos de pequeno e médio porte, que se precipitam em temperatura fria e se dissolvem com o reaquecimento, tendo acometimento principalmente cutâneo, articular, renal e em sistema nervoso periférico (MAZZARO et al., 2016). Embora a dosagem sérica de crioglobulinas possa ser encontrada em 40-60% dos pacientes com infecção pelo HCV crônica assintomática, a síndrome clínica é menos frequente (5-15%), com possível associação com a severidade da fibrose hepática (AYDENIZ et al., 2010; IGNATOVA et al., 2017). Embora menos frequentemente associado ao HBV, Mazzaro et al. (2016), em estudo multicêntrico, descreveram a presença de CM em 17 pacientes com infecção pelo HBV.

Associação de Fibromialgia (FM), e infecção pelo HBV e HCV tem sido descritas (SENNA et al., 2004; ADAK et al., 2005; MOHAMMED et al., 2012; YAZMALAR et al., 2016). A FM é caracterizada por dor musculoesquelética generalizada e crônica, fadiga, rigidez matinal e distúrbios do sono, com prevalência mundial de até 5% (ACR, 2018) e no

Brasil em até 2,5% da população geral, predominando no sexo feminino, principalmente entre os 35 a 44 anos de idade (SENNA et al., 2004; YAZMALAR et al., 2016). Atualmente o diagnóstico da FM é baseado em um julgamento clínico, no qual é utilizado um questionário já validado pela Academia Americana de Reumatologia (ACR), associado com a palpação de pontos dolorosos específicos, chamados Tender Points (11 dos 18 pontos presentes entram nos critérios da FM) (ACR, 2018).

Postula-se que infecções virais crônicas poderiam ser causas secundárias de FM (YAZMALAR et al., 2016). Dois mecanismos patogênicos foram propostos para explicar como a infecção pode desencadear FM: pela infecção direta dos tecidos hospedeiros, na qual os mediadores inflamatórios liberados podem induzir FM e ainda, uma síntese aumentada de citocinas, como interleucinas e IFN-alfa podem desencadear hiperalgesia pela ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e outros sintomas neurais, já que os receptores de citocinas estão presentes em células gliais e receptores de opiáceos em linfócitos (THOMPSON; BARKHUIZEN, 2003; WALLACE et al. 2011).

Mohammad et al. (2012) demonstraram alta prevalência de FM (57%) entre pacientes com HCV, em contraste a alguns estudos em pacientes com HCV que não demonstram tal aumento de prevalência em relação aos controles (NARVÁEZ; NOLLA; VALVERDE-GARCÍA, 2005). Ozsahin et al. (2013) também encontrou uma prevalência aumentada de FM (22%) em pacientes com HBV em relação ao grupo controle (5%), sem diferença estatística em relação a ter infecção crônica ativa ou ser portador inativo do vírus. Yazmalar et al. (2016) relataram alta incidência de FM em pacientes com infecção pelo HBV (32,2%) em relação ao grupo controle. Younossi et al. (2015) relataram grandes benefícios dos novos antivirais de ação direta, como o Sofosbuvir, na melhoria das queixas em FM, incluindo fadiga e mialgia, na semana 12 e semana 24 pós-tratamento.

Artrite Reumatoide (AR) que é uma doença inflamatória sistêmica, caracterizada pelo acometimento de pequenas e grandes articulações também foi associada a infecções por HBV e/ou HCV, por mecanismos ainda incertos (BUSKILA, 2009; EL GARF et al., 2012; SAYINER et al., 2014; SU et al., 2014; TINAZLI et al., 2017). Estudo prévio propôs que os resíduos polimórficos das moléculas de classe II do complexo principal de histocompatibilidade em pacientes com AR possam ter ligações nas sequências de peptídeos de aminoácidos de HBsAg e HCV (HSU et al., 2016). A presença do fator reumatoide não é específico de AR, podendo ser observada em pacientes com HBV e HCV positivos em até 40% e 80% respectivamente, sendo a presença do anti-CCP mais

específico para AR, ajudando no diagnóstico diferencial (SATSANGI; GUPTA, 2015; ACR 2018).

Su et al. (2014) em estudo multicêntrico em Taiwan, de 2000 a 2010, com pacientes com infecção pelo HBV e HCV, demonstraram que apenas infecção pelo HCV foi significativamente associada a um risco aumentado de 2,03 vezes de manifestar AR em relação ao total de pacientes controles sem hepatites. Hsu et al. (2016), em um outro grande estudo de prevalência em Taiwan, entre 1999 e 2009, demonstraram maior prevalência de infecção pelo HBV do que controles (AR versus não-AR = 69,9 vs. 60,1 casos/ 1000 indivíduos) com um risco aumentado de infecção por HBV de 13%. Chen et al. (2017), em estudo recente com pacientes com AR também em Taiwan, encontraram que 24,4% tinham o HBV e Abdel Mohsen et al. (2017), em outro estudo recente, no Cairo-Egito, demonstraram prevalência do HCV em pacientes com AR de 15%.

Associações dessas hepatites virais em pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) têm sido descritas, com prevalência baixa, como Ahmed et al. (2006) que encontraram prevalência de 10% em HCV; Watanabe et al. (2014) encontraram apenas 0,8% em HBV e Chen et al. (2015) que encontraram prevalência de 3,1% também em pacientes com HBV.

Existem ainda relatos de outras doenças reumáticas como Espondiloartrite, Síndrome de Sjogren, Doença de Behçet e Síndrome Antifosfolípide, com percentuais menores de prevalências, em pacientes com infecções pelos vírus B e/ou C (CACOUB; TERRIER, 2009; SATSANGI; GUPTA, 2015; CACOUB; COMARMOND, 2017).

Considerando a alta endemicidade de hepatites na Região Norte e que manifestações reumatológicas podem ser os primeiros indícios de uma doença hepática clinicamente silenciosa e ainda a alta prevalência de queixas reumáticas na população geral, faz-se importante um estudo para identificar qual a frequência desses pacientes que são encaminhados ao ambulatório de reumatologia por queixas reumáticas e na investigação apresentam o diagnóstico de hepatites B e/ou C, associados ou não de uma patologia reumática, além do conhecimento do perfil clínico e epidemiológico dos mesmos.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

-Avaliar a frequência de manifestações reumatológicas e doenças reumáticas e em portadores de infecções por HBV e/ou HCV atendidos em ambulatórios de uma Unidade de Referência em Rio Branco-Acre.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

-Avaliar a frequência de pacientes encaminhados por queixas reumáticas ao ambulatório de Reumatologia que tiveram o diagnóstico de Hepatite B ou C e não de uma doença reumática.

-Descrever o perfil clínico e epidemiológico desses pacientes com infecções pelos HBV ou HCV com queixas reumatológicas.

-Estabelecer um comparativo da frequência de queixas reumáticas entre os portadores de infecção pelo HBV ou HCV.

4. CAPÍTULO I: ARTIGO

Artigo submetido a Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical (RSBMT)



RHEUMATOLOGICAL MANIFESTATIONS OF HEPATITIS B OR C VIRUS CARRIERS

RHEUMATOLOGICAL MANIFESTATIONS IN HEPATITIS

Ídila Mont'Alverne Xavier de Oliveira^{[1],[2]}, *Rita do Socorro Uchôa da Silva*^{[1],[2]}

[1] Stricto Sensu Post-graduate Program in Health Sciences in Western Amazon, Federal University of Acre, Rio Branco, Acre, Brazil. [2] State of Acre Department of Health, Rio Branco, Brazil.

Corresponding author:: Rita do Socorro Uchôa da Silva. Rua Vênus, 478. Bairro: Morada do Sol – CEP: 69901-100 – Rio Branco, Acre, Brasil.

Phone: 55 68 99971-8028

e-mail: rita.uchoa.acre@gmail.com

ABSTRACT

Introduction: Rheumatological findings and rheumatic diseases may be associated to hepatitis B (HBV) or C (HCV) virus infection. This study assessed the frequency of these manifestations in a reference health unit in Acre, Brazil. **Methods:** Patients with rheumatic complaints assisted during the period between March to November 2017 were selected and referred to their first consultation with a rheumatologist, as were patients with a previous diagnosis of HBV or HCV. Sociodemographic, clinical, laboratory and imaging data were registered in a standardized questionnaire form. **Results:** Among the 600 patients who had rheumatic complaints, 3.0% were newly diagnosed with HBV or HCV and 8.7% had already been previously diagnosed. 70 patients with viral hepatitis were included, 54.3% of whom were carriers of HBV and 45.7% of HCV. Arthralgia was the most prevalent rheumatic manifestation in 97.4% and 90.6%, followed by myalgia in 81.6% and 65.6%, and arthritis in 26.3% and 40.6% of patients, respectively for the infected with HBV and HCV. Despite the fact that fibromyalgia is the most prevalent rheumatic disease, only in relation to the occurrence of rheumatoid arthritis there were differences in distribution between carriers of HCV (18.8%) and HBV (2.6%) ($p=0.042$). Hypothyroidism was the most frequent comorbidity in patients with HCV (21.9%) in comparison to those with HBV (2.6%) ($p=0.020$). **Conclusions:** There was an increased frequency of musculoskeletal manifestations, superior to those reported in medical literature, for patients infected by HBV as well as HCV.

Keywords: Viral hepatitis. Arthralgia. Rheumatic diseases. Rheumatoid arthritis. Western Amazon.

INTRODUCTION

Viral hepatitis B and C are a great public health problem. The World Health Organization estimates that 240 million people are chronically infected with hepatitis B virus (HBV) and about 150 million with hepatitis C virus (HCV)^{1,2}.

In Brazil, from 1999 to 2016, more than 212,000 hepatitis B and 319,000 hepatitis C cases were confirmed and in 2016, the detection rate in Brazil was 6.9 and 13.3 per 100,000 inhabitants, respectively for HBV and HCV³. With regard to the state of Acre these rates were higher for HBV (40.3/100,000 inhabitants) and similar for HCV (12.9/100,000 inhabitants)³.

The HBV and HCV infections affect primarily the liver, nevertheless, several studies describe a great deal of extrahepatic clinical findings, among which rheumatic,

hematological, renal, dermatological and neurological ones, as well as other systemic autoimmune disorders⁴⁻¹⁵. The origin of these rheumatological manifestations involves a disruption in the immune system caused by the tropism of these viruses for lymphoid cells^{4,16} and their association with rheumatic diseases such as mixed cryoglobulinemia or other vasculitis, rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, fibromyalgia, Sjögren syndrome and other rheumatic conditions have also been described¹⁷⁻²⁸.

It is challenging to distinguish if rheumatic symptoms such as arthralgia and arthritis occur due to HCV or HBV primary chronic infection or due to a secondary process of rheumatic disease development, but it is important to make this distinction given the fact that specific treatment against the virus may lessen/bring an end to rheumatic complaints just like other treatment modalities, as they may also worsen symptoms of rheumatic diseases, making clinical scenario confusing^{10,14}.

Considering the high prevalence of rheumatic complaints in the general population and that patients diagnosed with hepatitis may present different rheumatic disorders within their clinical spectrum, it is believed that these could be the first manifestations of a clinically silent hepatic disease, leading to a late hepatitis diagnosis when they are not investigated, which increases the likelihood of complications^{4,5,9,10}. Therefore, the goal of this study was to assess the frequencies of rheumatological findings and rheumatic diseases in patients infected with HBV or HCV treated at an outpatient reference health unit in the Brazilian Amazon, in addition to describing their clinical and epidemiological profile.

METHODS

This is a cross-sectional study comprising a convenience sample carried out at the Rheumatology Outpatient Care Department and the Specialized Care Service (SAE), which is considered to be the reference center in hepatology and infectious diseases in the State of Acre. Both are located in “Hospital das Clínicas de Rio Branco”- Acre, Brazil. All patients aged over 18 years having newly diagnosed viral hepatitis B or C who were referred to their first consultation at the Rheumatology Outpatient Care Department for evaluation of rheumatic complaints were included in the study, as well as those already cared for with a previous diagnosis of HBV or HCV having rheumatic complaints, from March 2017 to November 2017. The patients who did not undergo all the requested exams for assessment of rheumatic disease, Indian people, pregnant women and HIV virus carriers were excluded from the study. All patients were interviewed after signing an informed consent form and had their data registered in a standardized questionnaire form containing results of requested medical exams, which were carried out at the clinical pathology laboratory of the aforementioned hospital (Figure 1).

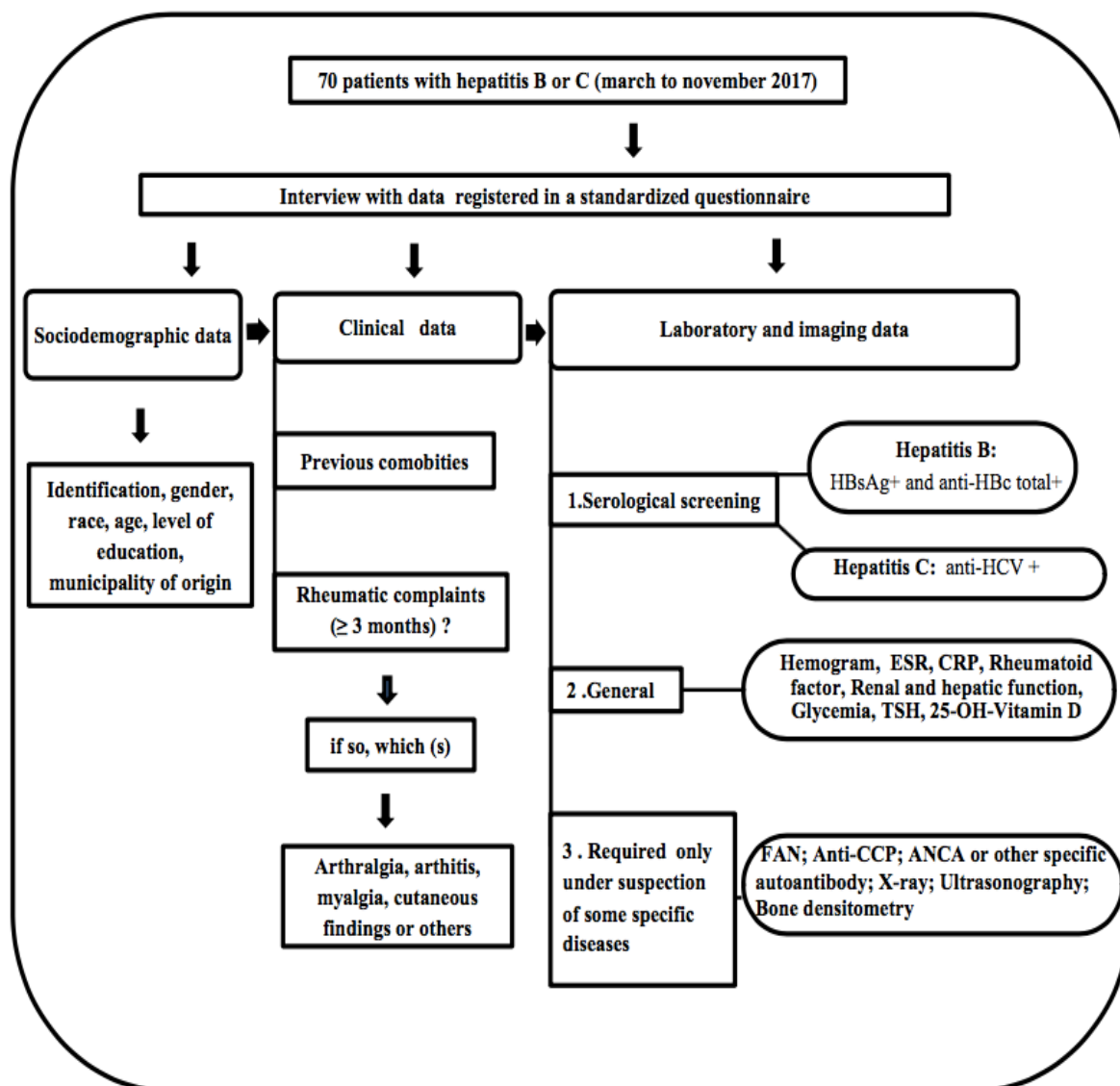


Figure 1 - Collected data in a standardized questionnaire form

In order to evaluate the results of the requested exams, a return visit was scheduled for each patient in 60 days, at most. Those with serology reactive to hepatitis B or C who did not have a previous viral hepatitis diagnosis were referred to a consultation within a week with a infectious disease specialist or gastroenterologist at the SAE for confirmation of the HCV infection (quantitative HCV-RNA) and follow-up for HBV infection (quantitative HBV-DNA).

Final diagnosis was considered as follows: a) *HBV infection*: reactive HBsAg; b) *HCV infection*: reactive anti-HCV and HCV-RNA with viral load detection; c) *Rheumatological manifestation considered as extrahepatic finding of hepatitis*: this assessment was concluded after exclusion of other autoimmune conditions (rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, Sjögren syndrome, other forms of vasculitis) and fibromyalgia, according to well established criteria by the American College of Rheumatology (ACR) for definition or exclusion of rheumatic diseases²⁹, or yet the presence of other disorder that justified the rheumatic complaints; d) *Overlapping of rheumatic disease and hepatitis B or C virus infection*: for cases in which the patient fulfilled serological hepatitis criteria and ACR criteria for rheumatic disease alike.

Data were evaluated on SPSS version 23.0 software through descriptive analysis and consisting of average, standard deviation and frequencies calculation. Pearson's chi-square test was used to compare proportions between subgroups (HBV versus HCV). For the 2x2 tables, in which expected values were below 5, Fisher's exact test was performed, and when expected values were higher than 5, usual chi-square test was used. A statistical significance level of 95% ($p < 0.05$) was adopted.

This study was approved by the Research Ethics Committee of "União Educacional do Norte" - UNINORTE, under the register number: 1.938.922, on February 22th, 2017.

RESULTS

From March to November 2017, 600 patients referred for rheumatic complaints were evaluated, resulting in a B or C viral hepatitis diagnosis in 18 patients (3.0%) and 52

patients (8.7%) were already in treatment for these viral hepatitis, which totals a study sample of 70 patients. Among these individuals, 74.3% were previously diagnosed with hepatitis and 25.7% had a new diagnosis of hepatitis B or C. Thirty-eight patients (54.3%) were diagnosed with hepatitis B and 32 (45.7%) with hepatitis C.

As for rheumatic complaints, arthralgia was the most prevalent manifestation for patients with both HBV (97.4%) and HCV (90.6%), and statistical analysis regarding the frequency of rheumatic complaints yielded no statistical difference between the groups. Hypothyroidism was the only comorbid condition that presented differences as regards its frequency in patients with HCV (21.9%) when compared to HBV carriers (2.6%) ($p=0.020$) (Table 1).

Table 1- Clinical profile of the 70 patients infected with hepatitis B or C virus assisted in a reference health unit in Rio Branco - Acre, Brazil, from March to November 2017.

Clinical profile	Viral hepatitis						<i>p</i> value (HBV vs HCV)
	Hepatitis B		Hepatitis C		Total		
	N	%	N	%	N	%	
Clinical manifestations							
Arthralgia	37	97.4	29	90.6	66	94.3	0.226
Myalgia	31	81.6	21	65.6	52	74.3	0.128
Arthritis	10	26.3	13	40.6	23	32.9	0.204
Cutaneous findings	01	2.6	04	12.5	05	7.1	0.110
Duration of rheumatic complaints							
< 3 months	02	5.3	03	9.4	05	7.1	0.252
3-6 months	06	15.8	09	28.1	15	21.4	
7-12 months	02	5.3	01	3.1	03	4.3	
>12 months	28	73.6	19	59.4	47	67.2	
Comorbidities							
Systemic arterial hypertension	13	34.2	15	46.9	28	40.0	0.281
Dyslipidemia	14	36.8	07	21.9	21	30.0	0.173
Hepatic steatosis	08	21.1	04	12.5	12	17.1	0.344
Hypothyroidism	01	2.6	07	21.9	08	11.4	0.020*
<i>Diabetes mellitus</i>	02	5.3	03	9.4	05	7.1	0.506
Physical examination							
Trigger points	26	68.4	21	67.7	47	68.1	0.952
Impingement syndrome**	03	7.9	06	19.4	09	13.0	0.160
Alopecia	02	5.3	00	0.0	02	2.9	0.195
BMI							
Underweight	00	0.0	01	3.1	01	1.4	0.936
Normal weight	05	13.2	04	12.5	09	12.9	

Overweight	19	50.0	16	50.0	35	50.0
Obesity first degree	10	26.3	08	25.0	18	25.7
Obesity second degree	03	7.9	02	6.3	05	7.1
Obesity third degree	01	2.6	01	3.1	02	2.9

*Statistically significant

**Positive maneuvers for impingement syndrome: clinical examination suggestive of tendinopathy.

Fibromyalgia was the most frequency rheumatic condition, occurring in 42.9% of patients. In spite of the difference in percentage concerning the existence of rheumatic diseases between carriers of HBV and HCV, only their rheumatoid arthritis frequency had a statistically significant result, being more commonly found among carriers of HCV ($p=0.042$). From the whole sample, 40% of patients presented with non-specific symptoms, which were considered to be extra-hepatic disorders related to viral hepatitis, given that they did not fulfill diagnostic criteria for any of the rheumatic diseases (Table 2).

Table 2- Distribution according to rheumatic disease diagnosis of the 70 patients infected with HBV or HCV assisted in a reference health unit in Rio Branco - Acre, Brazil, from March to November 2017.

Manifestations/Rheumatic diseases	Viral hepatitis						<i>p</i> value
	HBV		HCV		Total		
	N	%	N	%	N	%	
Fibromyalgia	14	36.8	16	50.0	30	42.9	0.268
Non-specific disorders/extrahepatic	19	50.0	09	28.1	28	40.0	0.064
Osteoporosis	04	10.5	07	21.9	11	15.7	0.323
Osteoarthritis	05	13.2	06	18.8	11	15.7	0.522
Tendinopathy	03	7.9	06	19.4	09	13.0	0.160
Rheumatoid arthritis	01	2.6	06	18.8	07	10.0	0.042*
Epicondylitis	02	5.3	01	3.1	03	4.3	0.764
Systemic erythematosus lupus	02	5.3	01	3.1	03	4.3	0.565
Carpal tunnel syndrome	00	0.0	02	6.3	02	2.9	0.205
Scleroderma	01	2.6	00	0.0	01	1.4	0.355

* statistically significant

The average age of patients was 55.7 years (SD±11.5), spanning from 29 to 73 years among patients with HBV and from 49 to 84 for HCV carriers, with a women/men ratio of 32:6 and 27:5, respectively. 64.3% (56/70) stated they had a complete secondary level as maximum educational grade, and the majority of patients lived in the city of Rio Branco, the State's capital, for both the hepatitis B (76.3%) and hepatitis C groups (78.1%) (Table 3).

Table 3- Comparative sociodemographic profile among patients infected with hepatitis B or C viruses assisted in a reference health unit in Rio Branco - Acre, Brazil, from March to November 2017.

Characteristics	Viral hepatitis						<i>p</i> value (HBV vs HCV)
	HBV		HCV		Total		
	N	%	N	%	N	%	
Gender							
Female	32	84.2	27	84.4	59	84.3	0.985
Male	06	15.8	05	15.6	11	15.7	
Age range (years)							
≤ 30	01	2.6	00	0.0	01	1.4	0.092
31-40	06	15.8	00	0.0	06	8.6	
41-50	05	13.2	07	21.9	12	17.1	
51-60	15	39.5	12	37.5	27	38.6	
61-70	09	23.7	07	21.9	16	22.9	
>70	02	5.3	06	18.8	08	11.4	
Skin color							
Brown	26	68.4	23	71.9	49	70.0	0.944
White	07	18.4	05	15.6	12	17.1	
Black	05	13.2	04	12.5	09	12.9	
Level of education							
Illiterate	01	2.6	03	9.4	04	5.7	0.430
Literate	04	10.5	04	12.5	08	11.4	
Elementary school	19	50.0	14	43.8	33	47.1	
High school	08	21.1	03	9.4	11	15.7	
College education	06	15.8	08	25.0	14	20.0	
Occupation							
Housewife	17	44.7	10	31.3	27	38.6	0.234
Other occupations	09	23.7	13	40.5	22	31.4	
Retired	04	10.5	05	15.6	09	12.8	
Farmer	03	7.9	02	6.3	05	7.1	
Cook	00	0.0	02	6.3	02	2.9	
Janitor	02	5.3	00	0.0	02	2.9	
Administrative assistant	02	5.3	00	0.0	02	2.9	
Self-employed	01	2.6	00	0.0	01	1.4	

Among HBV carriers, 7.9% presented with HDV co-infection. Most of the patients presented with a HBV viral load below 2,000 UI/ml (55.3%), 42% were under treatment with antiviral drugs, and 57.9% were inactive carriers - chronic hepatitis B phase 3, 39.5% were in phase 4 or viral reactivation. There was only one patient in phase 2 - immune-clearance, and no patient was found in the first phase of the disease (immune-tolerance).

There was no correlation between HBV viral load values and the frequency of arthralgia ($p=0.174$), arthritis ($p=0.140$), cutaneous findings ($p=0.174$) and myalgia ($p=0.073$).

Among HCV carriers, 60% presented with detectable viral load, 34.4% of which had viral load ranging between 100,000 and 1,000,000 UI/ml and 25% had viral load over one million copies. In addition, there was no statistical correlation between categories of HCV viral load values and the frequency of arthralgia ($p=0.174$), arthritis ($p=0.477$), cutaneous findings ($p=0.583$) and myalgia ($p=0.403$).

DISCUSSION

Previous studies have demonstrated that musculoskeletal symptoms are among the most common extrahepatic manifestations of patients with HCV and HBV⁽⁴⁻⁷⁾. Little is known about the frequency of these extrahepatic manifestations in Brazil, although 57% of patients had myalgia and 50% presented with myalgia in a recently published study from São Paulo with HCV carriers⁽⁶⁾. Other studies concerning hepatitis C virus described arthralgia in 6.5 to 57% of patients, myalgia in 1.3 to 61% and arthritis in up to 5%^(6,13-14, 20-22). In HBV carriers, a frequency of arthralgia spanning from 3 to 53%, myalgia in 3 to 58% and arthritis in less than 2 % has been reported^(12,18,24).

Therefore, this study presents a high frequency of musculoskeletal manifestations, superior to those reported in medical literature, for carriers of HBV and also for HCV infected patients, resulting in frequencies of 97.4% and 90.6% for arthralgia, followed by myalgia in 81.6% and 65.6%, and arthritis in 26.3% and 40.6%, respectively for HBV and HCV infection. These findings may be the result of sampling bias, and are possibly overestimated in this Rio Branco study, considering that the selected patients presented with rheumatic complaints and only then they were referred to a consultation with a rheumatologist. Another possible reason for these results was the active investigation of these symptoms, even if there were no statistical differences between groups, hypothetically due to sample homogeneity. There is also a possible underestimation of these complaints in other studies given that these manifestations are not systematically investigated in all health services, probably attributable to its insidious and frequently subclinical course^(4,6,11-12).

It is of note that 40% of this patient sample had non-specific rheumatic complaints, which were not consistent with any specific rheumatic disease, perhaps as a consequence of viral replication. El Garf et al.⁽²⁰⁾ in Cairo-Egypt also distinguished these complaints in 157 HCV carriers and reported a 62% frequency of concurring rheumatic disease and 38% of extrahepatic manifestations. Distinguishing these rheumatic complaints between extrahepatic manifestation or rheumatic disease is important for therapeutic decision, considering that a variety of drugs for the treatment of rheumatic diseases are hepatotoxic and a successful antiviral treatment may lessen/bring an end to rheumatic symptoms^(4,6,27,31) or even trigger symptoms. For instance, 36% of patients with HCV infection included in the Rio Branco study had been previously treated with Interferon, which is associated to the appearance of some musculoskeletal symptoms and recognized

as a triggering or exacerbating factor for rheumatic diseases, thus contributing to an increased frequency of complaints^(4,7,11,31).

Regarding rheumatic diseases, there was a higher prevalence of fibromyalgia (FM) among the patients in this study (42.9%), a finding that is in accordance with results of other studies, as reported by Ozsahin et al.⁽²⁴⁾ and Yazmalar et al.⁽²⁵⁾ with 22.0% and 32.2%, respectively for HBV patients, as well as 57% obtained by Mohammad et al.⁽²³⁾ for HCV carriers. This elevated frequency may be justified by the stress and anxiety caused by the announcement of a chronic infectious disease diagnosis like hepatitis, leading to neuropsychic disorders which may trigger FM⁽²³⁻²⁵⁾.

Regardless of the high fibromyalgia prevalence obtained, rheumatoid arthritis (RA) was even more frequent than the former in HCV patients as compared to HBV carriers, having reached statistical significance ($p=0.042$). When comparing the results of hepatitis frequency in patients with rheumatic disease to other published data, El Garf et al.⁽²⁰⁾, despite having found a higher positive HCV prevalence (18.5%), mainly associated to RA and systemic lupus erythematosus, the overall number of patients with rheumatic complaints ($n=157$) was inferior in comparison to this study ($n=600$). Feuchtenberger et al.⁽⁸⁾, despite analysing data from a more numerous cohort ($n=1,338$) than the one from the Rio Branco study, detected HBV infection in only 0.2% of patients, which also presented with AR. Tinazli et al.⁽²¹⁾, also in a study with a reduced number of patients ($n=154$), did not detect a single patient who tested positive for HCV, probably because the general prevalence of HCV positivity reported for Turkey (0.1-1%) is lower than Brazil's⁽²⁻³⁾. These differences in frequencies as compared with other studies may reflect local features in each health institution and country, considering that the wide geographical distribution among rheumatic diseases. Hsu et al.⁽²⁶⁾ detected 9.3% of Chinese RA

patients having HBV and Abdel Mohsen D et al. ⁽²⁸⁾ reported a 15% frequency of HCV in a big Egyptian cohort having RA, supporting the hypothesis that HBV and HCV could perform a pathogenic role in RA by means of a synovial deposition of viral antigens ^(17-19,26-28), although further studies are necessary to clarify these molecular mechanisms.

The increased hepatitis endemicity in the State of Acre⁽³⁾ may have affected the frequency of viral hepatitis obtained in this study, considering that over a nine-month period 600 patients were assisted in the Rheumatology Outpatient Department for rheumatic complaints, and had newly diagnosed hepatitis B or C in 11.7% of the cases.

Among patients included in the study, there was a higher prevalence of females (84.3%), a fact that may be related to men seeking less health care, be it for prevention or treatment of their medical conditions, or yet be explained by the employment of a convenience sample encompassing a population of patients referred to specialized rheumatologic assessment, given that in most rheumatic diseases women are more frequently affected ⁽²⁹⁻³⁰⁾, for example fibromyalgia was the most prevalent rheumatic condition in this study with an overall estimated prevalence of 3.4-4.9% in females and 0.5-1.6% in males ⁽²³⁻²⁵⁾.

Autoimmune rheumatic diseases are known as independent risk factors for major cardiovascular events, with HBV and/or HCV patients having an even greater risk, regardless of their hepatic disease severity ^(4,11-12). In this study, among the diagnosed comorbidities, only hypothyroidism was more prevalent in patients with HCV (24%) as compared to the HBV group (2.9%). Thyroid disorders are common in patients with rheumatic diseases as well as in viral hepatitis patients ⁽⁴⁾, and several studies suggest a close association between HCV infection and autoimmune thyroiditis, such as reported by Qadeem K et al. ⁽³²⁾, having obtained HCV in 4% and HBV in 1% of patients with

thyroiditis ($p < 0.05$), and Antoneli et al. ⁽³³⁾ who obtained an increased frequency of hypothyroidism in patients with HCV (13%) in relation to HBV (4%), just like the present study. Therefore, these results imply that both HCV and HBV may be possible environmental triggers for autoimmunity mechanisms against the thyroid, by means of a IFN- α -induced systemic inflammatory reaction that may lead to a plethora of other rheumatic diseases.

It is of note that the majority of patients with HBV or HCV included in this study presented with a viral load count considered low (justified by the fact that the majority of HBV patients were under antiviral treatment at the time of the study and the majority of the HCV carriers had already concluded their antiviral treatment, causing viral replication suppression) and they had rheumatic complaints all the same, which proposes minimal viral replication could explain extrahepatic manifestations in these patients, in addition to those with active infection, and highlights the importance of evaluating these complaints at a viral hepatitis outpatient setting routine.

In conclusion, the high prevalence of rheumatological manifestations and rheumatic diseases diagnosed in patients with hepatitis B and C infections during this study emphasize the importance of considering viral hepatitis as differential diagnosis for patients with rheumatic symptoms, and also of hepatitis serological testing as routine investigation protocol for rheumatic diseases, particularly in countries with high prevalence for hepatitis like Brazil. Besides, it is advisable to approach patients in a multidisciplinary setting for the investigation of extrahepatic manifestations in all chronic hepatitis patients.

ACKNOWLEDGEMENTS

We offer our deepest thanks to the institutions Hospital das Clínicas do Acre, Brazil, and to the Federal University of Acre, that provided technical support for the development and implementation of this study.

FINANCIAL SUPPORT

This study was not sponsored by any institution or organization.

CONFLICTS OF INTEREST

The authors declare that there are no conflicts of interest.

BIBLIOGRAPHIC REFERENCES

- 1-Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: New estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. *Vaccine*. 2012; 30(12):2212-9.
- 2-Petruzzello A, Marigliano S, Loquercio G, Cozzolino A, Cacciapuoti C. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: An up-date of the distribution and circulation of hepatitis C virus genotypes. *World J Gastroenterol*. 2016;22(34):7824-40.
- 3-Brasil, Ministério da saúde (MS), Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS). Hepatites Virais 2017. *Boletim Epidemiológico – Hepatites Virais*. Brasília: Ministério da Saúde, 2017;48(24).

- 4-Ferri CA, Ramos-Casals M, Zignego AL, Arcaini L, Roccatello D, Antonelli A, et al. International diagnostic guidelines for patients with HCV-related extrahepatic manifestations. A multidisciplinary expert statement. *Autoimmun Rev.* 2016;15(12):1145-60.
- 5-Cacoub P, Comarmond C. New insights into HCV-related rheumatologic disorders: A review. *J Adv Res.* 2017;8(2):89-97.
- 6-Tengan FM, Levy-Neto M, Miziara ID, Dantas BP, Maragno L. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C infection: a consecutive study in Brazilian patients. *Braz J Infect.* 2017;21(2):209-10.
- 7-Palazzi C, D'Amico E, D'Angelo S, Gilio M, Olivieri I. Rheumatic manifestations of hepatitis C virus chronic infection: Indications for a correct diagnosis. *World J Gastroenterol.* 2016;22(4):1405-10.
- 8-Feuchtenberger M, Schäfer A, Philipp Nigg A, Rupert Kraus M. Hepatitis B Serology in Patients with Rheumatic Diseases. *Open Rheumatol J.* 2016; 10:39-68.
- 9-Aydeniz A, Namiduru M, Karaoglan I, Altindag O, Yagiz E, Gursoy S. Rheumatic manifestations of hepatitis B and C and their association with viral load and fibrosis of the liver. *Rheumatol Int.* 2010 Feb;30(4):515-7.
- 10-Satsangi S, Gupta, N. Rheumatologic Manifestations of Viral Hepatitis B and C. *J Hep.* 2015;1(1:3):1-5.
- 11-Cacoub P, Comarmond C, Desbois AC, Saadoun D. Rheumatologic Manifestations of Hepatitis C Virus Infection. *Clin Liver Dis.* 2017;21(3):455-64.
- 12-Cacoub P, Terrier B. Hepatitis B-related autoimmune manifestations. *Rheum Dis Clin North Am.* 2009;35(1):125-37.

- 13-Mohammed RH, El Makhzangy HI, Gamal A, Mekky F, El Kassas M, Mohammed N, et al. Prevalence of rheumatologic manifestations of chronic hepatitis C virus infection among Egyptians. *Clin Rheumatol*. 2010;29(12):1373-80.
- 14-Cheng Z, Zhou B, Shi X, Zhang Y, Zhang L, Chen L, et al. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection: 297 cases from a tertiary medical center in Beijing, China. *Chin Med J (Engl)* 2014;127:1206–10.
- 15-Vassilopoulos D, Manolakopoulos, S. Rheumatic manifestations of hepatitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2010; 22(10):91-6.
- 16-Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. New York: Elsevier; 2010.
- 17-Su FH, Wu CS, Sung FC, Chang SN, Su CT, Shieh YH, Yeh CC . Chronic Hepatitis C Virus Infection Is Associated with the Development of Rheumatoid Arthritis: A Nationwide Population-Based Study in Taiwan. *Plos One*. 2014;9(11):e113579.
- 18-Vukatana G, Gamal N, Trevisani M, Cursaro C, Andreone P, Malavolta N. THU0283 Serological Prevalence of Hepatitis B Virus Infection among Patients with Different Rheumatic Disease: A Prospective Study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:281.
- 19-Watanabe R, Ishii T, Kobayashi H, Asahina I, Takemori H, Izumiyama T, et al. Prevalence of Hepatitis B Virus Infection in Patients with Rheumatic Diseases in Tohoku Area: A Retrospective Multicenter Survey. *Tohoku J Exp Med*. 2014; 233(2):129-33.
- 20-El Garf A, El Zorkany B, Gheith R, Sheba VH, Moneim GA, El Garfet K. Prevalence and clinical presentations of hepatitis C virus among patients admitted to the rheumatology ward. *Rheumatol Int*. 2012; 32(9):2691-5.
- 21-Tınazlı M, Meryem G, Aykaç A, Süer K. Hepatitis C virus infection among patients admitted to a rheumatology ward in northern Cyprus. *The Egyptian Rheumatologist*. 2017; 39(4):245–7.

- 22-Mazzaro C, Dal Maso L, Urraro T, Mauro E, Castelnovo L, Casarin P, et al. Hepatitis B virus related cryoglobulinemic vasculitis: A multicentre open label study from the Gruppo Italiano di Studio delle Crioglobulinemie – GISC. *Dig Liver Dis.* 2016;48(7):780-4.
- 23-Mohammad A, Carey JJ, Storan E, Scarry M, Coughlan RJ, Lee JM. Prevalence of fibromyalgia among patients with chronic hepatitis C infection: relationship to viral characteristics and quality of life. *J Clin Gastroenterol.* 2012; 46(5):407-12.
- 24-Ozsahin M, Gonen I, Ermis F, Oktay M, Besir FH, Kutlucan A, et al. The prevalence of fibromyalgia among patients with hepatitis B virus infection. *Int J Clin Exp Med.* 2013;6(9):804-8.
- 25-Yazmalar L, Deveci Ö, Batmaz I, İpek D, Çelepkolu T, Alpaycı M, et al. Fibromyalgia incidence among patients with hepatitis B infection. *Int J Rheum Dis.* 2016;19(7):637-43.
- 26-Hsu C-S, Lang H-C, Huang K-Y, Lin HH, Chen C-L. Association of Rheumatoid Arthritis and Hepatitis B Infection: A Nationwide Nested Case-Control Study From 1999 to 2009 in Taiwan. *Borg. B, ed. Medicine.* 2016; 95(18):e3551.
- 27-Chen MH, Chen MH, Liu CY, Tsai CY, Huang DF, Lin HY, et al. Hepatitis B Virus Reactivation in Rheumatoid Arthritis Patients Undergoing Biologics Treatment. *J Infect Dis.* 2017; 215 (4)566–73.
- 28-Abdel Mohsen D, Hamza SH, Morshedy NA, Miller FD, Elzalabany MS. Prevalence of Hepatitis C Virus Infection in Egyptian Patients with Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2017; 69 (suppl 10).
- 29-American College of Rheumatology- ACR. Diseases and Conditions [Internet]. Disponível em: <<http://www.rheumatology.org/I-Am-A/PatientCaregiver/Diseases-Conditions>>. Acesso em: 05 jan. 2018.

30-Senna ER, De Barros AL, Silva EO, Costa IF, Pereira LV, Ciconelli RM, et al: Prevalence of rheumatic diseases in Brazil: a study using the COPCORD approach. *J Rheumatol*. 2004;31(3):594-7.

31-Younossi ZM, Stepanova M, Marcellin P, Afdhal N, Kowdley KV, Zeuzem S, et al. Treatment with ledipasvir and sofosbuvir improves patient-reported outcomes: results from the ION-1, -2, and clinical trials. *Hepatology*. 2015;61(6):1798-808.

32-Qadeem K, Muhammad Z, Niaz A, Aakifullah K, Khayyam and Mahboob-ul Haq. Prevalence of Hepatitis B and C infection in autoimmune thyroid patients. *J Entomol Zool Stud*. 2017; 5(2): 1335-7.

33-Antonelli A, Ferri C, Pampana A, Fallahi P, Nesti C, Pasquini M, et al. Thyroid disorders in chronic hepatitis C. *Am J Med*. 2004;117(1):10-3.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABDEL MOHSEN, D.; HAMZA, S.H.; MORSHEDY, N.A.; MILLER, FD.; ELZALABANY MS. Prevalence of Hepatitis C Virus Infection in Egyptian Patients with Rheumatoid Arthritis. **Arthritis Rheumatol.**, n. 69, suppl. 10, 2017.

ADAK, B.; TEKEOFLU, I.; EDIZ, L.; BUDANCAMANAK, M.; YAZGAN, T.; KARAHOCAGIL, K. et al. Fibromyalgia frequency in hepatitis B carriers. **J Clin Rheumatol.**, vol.11, p.157–159, 2005.

AHMED, M.M.; BERNEY, S.M.; WOLF, R.E.; HOLMES, M.H.; HAYAT, S.; MUBASHIR, E. Prevalence of Active Hepatitis C Virus Infection in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. **American Journal of the Medical Sciences.**, vol. 331, n.6, p. 252-256, 2006.

ALMEIDA, J.D.; RUBENSTEIN, D.; STOTT, E.J. New antigen-antibody system in Australia-antigen positive hepatitis. **Lancet** , vol.2, p.1224-1227, 1971.

AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY- **ACR**. Diseases and Conditions. Disponível em: <<http://www.rheumatology.org/I-Am-A/PatientCaregiver/Diseases-Conditions>>. Acesso em: 05 jan. 2018.

ANTONELLI, A.; FERRI, C; PAMPANA, A.; FALLAHI, P.; NESTI, C.; PASQUINI, M.; et al. Thyroid disorders in chronic hepatitis C. **Am J Med.** vol. 117, n.1, p. 10-13, 2004.

ARAÚJO, E. S. A.; BARONE, A. A. **Hepatite C**. Barueri: Editora Manole, 2010.

AYDENIZ, A.; NAMIDURU, M.; KARAOGLAN, I.; ALTINDAG, O.; YAGIZ, E.; GURSOY, S. Rheumatic manifestations of hepatitis B and C and their association with viral load and fibrosis of the liver. **Rheumatol Int.**, v. 30, n.4, p. 515-517, 2010.

BARTENSCHLAGER, R.; COSSET, F.-L.; LOHMANN, V. Hepatitis C virus replication cycle. **Journal of hepatology**, [S.l.], v. 53, n. 3, p. 583-585, 2010.

BLUMBERG, B.S.; GERYSTLEY, B.J.S.; HUNGERFORD, D.A.; LONDON, W.T.; SUTNICK, A.I. A serum antigen (Australia antigen) in Down's syndrome, leukemia and hepatitis. **Ann Int Med.**, vol.66, p. 924-93, 1967.

BLUMBERG, B.S. Hepatitis B: The hunt for a killer virus. **Princeton University Press**, New Jersey; 2003.

BRADLEY, D.W.; MCCAUSTLAND, K.A.; COOK, E.H.; SCHABLE CA, EBERT JW, MAYNARD JE. Posttransfusion non-A, non-B hepatitis in chimpanzees. Physicochemical evidence that the tubule-forming agent is a small, enveloped virus. **Gastroenterol.** , v.88, p.773-779, 1985.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. Hepatites Virais 2017. **Boletim Epidemiológico – Hepatites Virais**. Brasília: Ministério da Saúde, v.48, n.24, 2017a.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, DEPARTAMENTO DE IST, AIDS E HEPATITES VIRAIS. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções. Brasília: Ministério da Saúde, 1ª ed, 2017b.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE . Elastografia hepática ultrassônica no diagnóstico da fibrose hepática: Relatório de recomendação. **CONITEC**. Brasília: Ministério da Saúde, n. 170, 2015.

BUSKILA, D. Hepatitis C–Associated Rheumatic Disorders. **Rheumatic Disease Clinics Of North America**. Elsevier, v. 35, n. 1, p.111-123, fev. 2009.

CACOUB, P.; RENO, C.; ROSENTHAL, E.; COHEN, P.; LOURY, I.; LOUSTAUD-RATTI, V.; et al. Extrahepatic manifestations associated with hepatitis C virus infection. A prospective multicenter study of 321 patients. The GERMIVIC. Groupe d'Etude et de Recherche en Medecine Interne et Maladies Infectieuses sur le Virus de l'Hepatitis C. **Medicine (Baltimore)**, vol. 79, p. 47–56, 2000.

CACOUB, P.; SAADOUN, D.; BOURLIE`RE, M., KHIRI, H.; MARTINEAU, A.; BENHAMOU, Y., et al. Hepatitis B virus genotypes and extra-hepatic manifestations. **J Hepatol.**, v. 43, p. 764–70, 2005.

CACOUB, P.; TERRIER, B. Hepatitis B-related autoimmune manifestations. **Rheumatic diseases clinics of North America**, v.35, n.1, p. 125-37, 2009.

CACOUB, P.; COMARMOND, C.; DESBOIS, A.C.; SAADOUN, D. Rheumatologic Manifestations of Hepatitis C Virus Infection. **Clin Liver Dis.**, v.21, n.3, p. 455-464, 2017.

CACOUB, P.; COMARMOND, C. New insights into HCV-related rheumatologic disorders: A review. **Journal of Advanced Research.**, v.8, n.2, p. 89-97, 2017.

CARRILHO, F. J; ONO-NITA, S. K. Virologia do HBV. In: ARAUJO, E. S. A. de (Ed.), 2008, **O aBc das Hepatites**: manual clínico para o manuseio e prevenção da Hepatite B. São Paulo: Bristol-Myers Squibb, p. 25-37, 2008.

CHEN, X.; HONG, L.; ZHANG, W.; YUAN, M.; YANG, Q.; MAO H., et al. Hepatitis B Virus Infection Rate and Distribution in Chinese Systemic Lupus Erythematosus Patients. **Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research.**, v.21, p. 1955-1959, 2015.

CHEN, M.H.; CHEN, M.H.; LIU, C.Y.; TSAI, C.Y.; HUANG, D.F.; LIN, H.Y.; et al. Hepatitis B Virus Reactivation in Rheumatoid Arthritis Patients Undergoing Biologics Treatment. **The Journal of Infectious Diseases.**, v. 215, n.4, p. 566–573, 2017.

CHENG Z, ZHOU B, SHI X, ZHANG Y, ZHANG L, CHEN L, et al. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection: 297 cases from a tertiary medical center in Beijing, China. **Chin Med J (Engl)**, v. 127, p. 1206–10, 2014.

CHILD, C.; TURCOTTE, J. Surgery and portal hypertension. In: CHILD, C. **The liver and portal hypertension**. Philadelphia: Sanders, p. 50-64, 1964.

CHOO QL, KUO G, WEINER A, WANG KS, OVERBY L, BRADLEY D, et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. **Science**, v. 244, p. 359-362, 1989.

EL GARF, A.; EL ZORKANY, B.; GHEITH, R.; SHEBA, V.H.; MONEIM, G.A.; EL GARFET, K. Prevalence and clinical presentations of hepatitis C virus among patients admitted to the rheumatology ward. **Rheumatol Int**, v.32, n.9, p. 2691-2695, 2012.

FEUCHTENBERGER, M.; SCHÄFER, A.; PHILIPP, N.A.; RUPERT K. M. Hepatitis B Serology in Patients with Rheumatic Diseases. **Open Rheumatol J**, v. 10, p.39-68, 2016.

FERRI, C.; ANTONELLI, A.; MASCIA, M.T. SEBASTIANI, M.; FALLAHI, P., FERRARI, D., et al. HCV-related autoimmune and neoplastic disorders: the HCV syndrome. **Dig Liver Dis**, v.1, Suppl. 13-21, 2007.

FERRI, C.A.; RAMOS-CASALS, M.; ZIGNEGO, A.L.; ARCAINI, L.; ROCCATELLO, D.; ANTONELLI, A., et al. International diagnostic guidelines for patients with HCV-related extrahepatic manifestations. A multidisciplinary expert statement. **Autoimmun Rev**, v. 15, n.12, p. 1145-60, 2016.

FIELDS, B. N.; KNIPE, D. M.; HOWLEY, P. M. **Fields' Virology**. 5. ed. [S.l.]: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2007.

HOUGHTON, M. Discovery of the hepatitis C virus. **Liver International**, v. 29, Suppl.1, p. 82-88, 2009.

HSU, C.-S.; LANG, H.-C.; HUANG, K.-Y.; LIN, H.H., CHEN, C.-L. Association of Rheumatoid Arthritis and Hepatitis B Infection: A Nationwide Nested Case-Control Study From 1999 to 2009 in Taiwan. **Medicine**, v.95, n.18, e3551, 2016.

HUSSAIN, B. K; LOK, A. S. F. Hepatitis B virology: acute and chronic Infection - wild-type HBV and HBV Variants. In: GORDON, S. C (Edit.). **Management of Chronic Viral Hepatitis**, New York: Marcel Dekker, Inc, p. 1-32, 2001.

IGNATOVA, T.M.; KOZLOVSKAYA, L.V.; GORDOVSKAYA, N.B.; CHERNOVA, O.A.; MILOVANNOVA, S.Y; NOVIKOV, P.I. et al. Hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic vasculitis: A 20-year experience with treatment. **Terapevticheski Arkhiv**, v.89, n.5, p.46-52, 2017.

KAPPUS, M.R.; STERLING, R.K. Extrahepatic Manifestations of Acute Hepatitis B Virus Infection. **Gastroenterology & Hepatology**, v.9, n.2, p.123-126, 2013.

LEÃO, R. N. Q.; BICHARA, C.N.C; FRAIHA NETO, H.; VASCONCELOS, P.F.C. **Medicina Tropical e Infectologia na Amazônia**. Belém: Samauma Editorial, v.1, 2013.

LIANG, T. J. Hepatitis B: The Virus and Disease. **Hepatology.**, Baltimore, v. 49, n. 5, p. 513-521, May 2009.

LINDENBACH, B. D.; RICE, C. M. The ins and outs of hepatitis C virus entry and assembly. Nature reviews: **Microbiology**, [S.l.], v. 11, n. 10, p. 688-700, 10 set. 2013.

LUPSOR, M.; STEFANESCU, H.; FEIER, D.; BADEA R. Non-Invasive Evaluation of Liver Steatosis, Fibrosis and Cirrhosis in Hepatitis C Virus Infected Patients Using Unidimensional Transient Elastography (Fibroscan®). **Liver Biopsy: indications, procedures, results**. In: Tagaya, n. (ed.), cap. 10, p. 209–234, 2012.

MANDELL, G.L.K.; BENNETT, J.E.; DOLIN, R. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. New York, **Elsevier**, 2010.

MASON, A.; THEAL, J.; BAIN, V.; ADAMS, E.; PERRILLO, R. Hepatitis B virus replication in damaged endothelial tissues of patients with extrahepatic disease. **Am J Gastroenterol.**, v. 100, p. 972–6, 2005.

MASON, A. Role of viral replication in extrahepatic syndromes related to hepatitis B virus infection. **Minerva Gastroenterol Dietol.**, v. 52, p. 53–66, 2006.

MAZZARO, C.; DAL MASO, L.; URRARO, T.; MAURO, E.; CASTELNOVO, L.; CASARIN, P. et al. Hepatitis B virus related cryoglobulinemic vasculitis: A multicentre open label study from the Gruppo Italiano di Studio delle Crioglobulinemie – GISC. **Digestive And Liver Disease**, [Italy], v. 48, n.7, p.780784, jul. 2016.

MOHAMMED, R.H.; ELMAKHZANGY, H.I.; GAMAL, A.; MEKKY, F.; EL KASSAS, M.; MOHAMMED, N. et al. Prevalence of rheumatologic manifestations of chronic hepatitis C virus infection among Egyptians. **Clin Rheumatol.**, v.29, n.12, p.1373-80, 2010.

MOHAMMAD, A.; CAREY, J.J.; STORAN, E.; SCARRY, M.; COUGHLAN, R.J.; LEE JM. Prevalence of fibromyalgia among patients with chronic hepatitis C infection: relationship to viral characteristics and quality of life. **Journal of clinical gastroenterology**, v.46, n.5, p. 407-12, 2012.

MORIKAWA H. Real-time tissue elastography and transient elastography for evaluation of hepatic fibrosis. **Liver Biopsy-Indications, Procedures, Results**. In: Tagaya N, editor. Rijeka: InTech; p. 281–92, 2012.

NARVÁEZ, J.; NOLLA, J.M.; VALVERDE-GARCÍA, J. Lack of association of fibromyalgia with hepatitis C virus infection. **J Rheumatol.**, v.32, p. 1118-1121, 2005.

OLIVEIRA, G.L.A.; ALMEIDA, A.M.; SILVA, A.L.; BRANDÃO, C.M.R.; ANDRADE, E.I.G.; CHERCHIGLIA, M.L. et al. Antivirais incorporados no Brasil para hepatite B

crônica: análise de custo-efetividade. *Revista de Saúde Pública, São Paulo*, v. 47, n. 4, p. 769- 780, 2013.

OTT, J.J.; STEVENS, G.A.; GROEGER, J.; WIERSMA, S.T. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: New estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. *Vaccine.*, v.30, n.12, p. 2212-2219, 2012.

OZSAHIN, M.; GONEN, I.; ERMIS, F.; OKTAY, M.; BESIR, F.H.; KUTLUCAN, A. et al. The prevalence of fibromyalgia among patients with hepatitis B virus infection. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine.*, v.6, n.9, p. 804-808, 2013.

PALAZZI, C.; D'AMICO, E.; D'ANGELO, S.; GILIO, M.; OLIVIERI I. Rheumatic manifestations of hepatitis C virus chronic infection: Indications for a correct diagnosis. *World Journal of Gastroenterology.* v.22, n.4, p.1405-1410, 2016.

PARANÁ, R; SCHINONI, M.I; OLIVEIRA, A.P. Diagnóstico e Monitorização da Hepatite B. In: ARAUJO, E. S. A. de (Ed.). **O aBc das Hepatites**: manual clínico para o manuseio e prevenção da Hepatite B. São Paulo: Bristol-Myers Squibb, p. 65-70, 2008.

PETRUZZIELLO, A.; MARIGLIANO, S.; LOQUERCIO, G.; COZZOLINO, A.; CACCIAPUOTI, C. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: An up-date of the distribution and circulation of hepatitis C virus genotypes. *World Journal of Gastroenterology.*, v.22, n.34, p. 7824-7840, 2016.

PRINGLE, C. R. Virus Taxonomy – 1999: the Universal System of Virus Taxonomy, updated to include the new proposals ratified by the International Committee on Taxonomy of Viruses during 1998. *Archives of Virology*, [S.l.], v. 144, issue 2, p. 421-429, Feb. 1999.

PURCELL, R. H. The Discovery of the Hepatitis Viruses. *Gastroenterology.*, Philadelphia, v. 104, n. 4, p. 955-963, Apr. 1993.

QADEEM, K.; MUHAMMAD, Z.; NIAZ, A.; AAKIFULLAH, K.; KHAYYAM AND MAHBOOB-UL, H.A.Q. Prevalence of Hepatitis B and C infection in autoimmune thyroid patients. *J Entomol Zool Stud.* v.5, n.2, p. 1335-37, 2017.

SATSANGI, S.; GUPTA, N. Rheumatologic Manifestations of Viral Hepatitis B and C. *Journal of Hepatitis.*, v.1, n.3, p. 1-5, 2015.

SAYINER, Z.A.; HAQUE, U.; MALIK, M.U.; GURAKAR, A. Hepatitis C Virus Infection and Its Rheumatologic Implications. *Gastroenterology & Hepatology.*, v.10, n.5, p. 287-293, 2014.

SCHEEL, T. K. H.; RICE, C. M. Understanding the hepatitis C virus life cycle paves the way for highly effective therapies. *Nature medicine*, [S.l.], v.19, n.7, p. 837-49, jul. 2013.

SENNA, E.R.; DE BARROS, A.L.; SILVA, E.O.; COSTA, I.F.; PEREIRA, L.V.; CICONELLI, R.M. Prevalence of rheumatic diseases in Brazil: a study using the COPCORD approach. **J Rheumatol.**, v.31, p.594-7, 2004.

SPOREA, I.; POPESCU, A.; SIRLI, R. Why, who and how should perform liver biopsy in chronic liver diseases. **World Journal of Gastroenterology.**, [S.l.], v.14, n.21, p.3396-3402, 2008.

STEFANOVA-PETROVA, D.V.; TZVETANSKA, A.H.; NAUMOVA, E.J.; MIHAILOVA, A.P., HADJIEV, E.A.; DIKOVA, R.P. et al. Chronic hepatitis C virus infection: Prevalence of extrahepatic manifestations and association with cryoglobulinemia in Bulgarian patients. **World Journal of Gastroenterology.**, v.13, n.48, p. 6518-28, 2007.

SU, F.H.; WU, C.S.; SUNG, F.C.; CHANG, S.N.; SU, C.T.; SHIEH, Y.H. et al. Chronic Hepatitis C Virus Infection Is Associated with the Development of Rheumatoid Arthritis: A Nationwide Population-Based Study in Taiwan. **Plos One.**, v.9, n.11, e113579, 2014.

TENGAN, F.M.; LEVY-NETO, M.; MIZIARA, I.D.; DANTAS, B.P.; MARAGNO, L. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C infection: a consecutive study in Brazilian patients. **Braz J Infect.**; v.21, n.2, p.209-210, 2017.

THOMPSON, M.E.; BARKHUIZEN, A. Fibromyalgia, hepatitis C infection, and the cytokine connection. **Curr Pain Headache Rep.**, v.7, n.5, p.342-7, 2003.

TINAZLI, M.; MERYEM, G; AYKAÇ, A.; SÜER, K. Hepatitis C virus infection among patients admitted to a rheumatology ward in northern Cyprus. **The Egyptian Rheumatologist.**, v.39, n.4, p.245–247, 2017.

TIOLLAIS, P.; POURCEL, C.; DEJEAN, A. The hepatitis B virus. **Nature**, [S.l.], v. 317, p. 489-495, 1985.

VASSILOPOULOS, D.; MANOLAKOPOULOS, S. Rheumatic manifestations of hepatitis. **Current Opinion In Rheumatology.**, v. 22, n.10, p. 91-96, 2010.

VILLANO, S.A.; VLAHOV, D.; NELSON, K.E.; COHN, S.; THOMAS, D.L. Persistence of Viremia and the Importance of Long-Term Follow-up after Acute Hepatitis C Infection. **Hepatology**, [S.l.], v. 29, n. 3, p. 908-14, 1999.

VUKATANA, G.; GAMAL, N.; TREVISANI, M.; CURSARO, C.; ANDREONE, P.; MALAVOLTA, N. THU0283 Serological Prevalence of Hepatitis B Virus Infection among Patients with Different Rheumatic Disease: A Prospective Study. **Annals Of The Rheumatic Diseases**, BMJ, v. 73, suppl. 2, p.281, 2014.

WANDS, J.R.; MANN, E.; ALPERT, E.; ISSELBACHER, K.J. The pathogenesis of arthritis associated with acute hepatitis B surface antigen—positive hepatitis. Complement activation and characterization of circulating immune complexes. **J Clin Invest.**, v.55, p. 930-936, 1975.

WALLACE, D.J.; LINKER-ISRAELI, M.; HALLEGUA, D.; SILVERMAN, S.; SILVER,

D; WEISMAN, M.H. Cytokines play an aetiopathogenetic role in fibromyalgia: a hypothesis and pilot study. **Rheumatology**, v.40, p. 743–9, 2011.

WATANABE, R.; ISHII, T.; KOBAYASHI, H.; ASAHINA, I.; TAKEMORI, H.; IZUMIYAMA, T. et al. Prevalence of Hepatitis B Virus Infection in Patients with Rheumatic Diseases in Tohoku Area: A Retrospective Multicenter Survey. **Tohoku J. Exp. Med.**, v. 233, n. 2, p.129-133, 2014.

WONG, G.L.H. Update of liver fibrosis and steatosis with transient elastography (Fibroscan). **Gastroenterology Report**, [S.l.], v. 1, n. 1, p. 19-26, July 2013.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. Geneva, p. 166, 2015. Disponível em: <<http://www.who.int/hepatitis/publications/hepatitis-b-guidelines/en/>>. Acesso em: 9 dez. 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Guidelines for the Screening Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis C Infection: Updated Version Guidelines for the Screening Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis C Infection. 2016. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27227200>>. Acesso em: 27 dez. 2017.

YAZMALAR, L.; DEVECI, Ö.; BATMAZ, I.; İPEK, D.; ÇELEPKOLU, T.; ALPAYCI, M, et al. Fibromyalgia incidence among patients with hepatitis B infection. **Int J Rheum Dis.**, v.19, n.7, p. 637-43, 2016.

YOUNOSSI, Z.M.; STEPANOVA, M.; MARCELLIN, P.; AFDHAL, N.; KOWDLEY K.V.; ZEUZEM, S. et al. Treatment with ledipasvir and sofosbuvir improves patient-reported outcomes: results from the ION-1, -2, and clinical trials. **Hepatology.**, v.61, n.6, p. 1798-808, 2015.

6. APÊNDICES

6.1 QUESTIONÁRIO PADRONIZADO



Universidade Federal do Acre
Mestrado Profissional em Vigilância em Saúde
Hospital das Clínicas do Acre



PESQUISA: INFECÇÃO PELOS VÍRUS DA HEPATITE B E/OU C EM PACIENTES COM MANIFESTAÇÕES REUMATOLÓGICAS ATENDIDOS EM UNIDADE DE REFERÊNCIA, RIO BRANCO, ACRE

Pesquisador(a) Ídila Mont'Alverne Xavier de Oliveira, sob orientação da Dra. Rita do Socorro Uchôa da Silva

FORMULÁRIO DE COLETA DE DADOS - Partes e Questões				Tabulação SPSS
PARTE 1. IDENTIFICAÇÃO				
1. Nome:		Nº Prontuário:		
2. Cidade ou município/ estado de procedência:				
3. Sexo (0) Masculino (1) Feminino				
4. Raça (0) Branca (1) Negra (2) Parda (3) Amarela				
5. Data de Nascimento		Idade (anos):		
6. Nível escolar: (0) analf. (1) alf. (2) 1ºG incompleto (3) 1ºG completo (4) 2ºG incompleto (5) 2ºG completo (6) Superior incompleto (7) Superior completo				
7. Profissão:				
8. Primeira consulta com médico especialista: sim (), não ()				
PARTE 2. DADOS CLÍNICOS				Tabulação SPSS
9. Queixa reumática: (0) artralgia (1) artrite (2) mialgia (3) alteração cutânea (4) outros: _____				
10. Duração da queixa reumática: (0) < 3 meses (1) 3 - 6 meses (2) 7 - 12 meses (3) 13-24 meses (4) > 24 meses				
11. Comorbidades: (0) Hipertensão Arterial Sistêmica (1) Diabetes Mellitus (2) Dislipidemia (3) Hipotireoidismo (4) Hepatite, qual: _____, (5) Outras: _____				
PARTE 3. DADOS ANTROPOMÉTRICOS E EXAME FÍSICO				Tabulação SPSS
12. Peso:		13. Altura:		
14. Pressão Arterial Sistêmica:				
15. Exame Físico Reumatológico: (0) alopecia, (1) artrite, (2) úlceras orais (3) vasculite cutânea, (4) fotossensibilidade (5) tender points +(qts: _____), (6) manobras + sínd. impacto, (7) outros: _____				
PARTE 4. EXAMES LABORATORIAIS GERAIS				Tabulação SPSS
16. Hemograma: Hb: _____, Ht: _____, Leucócitos totais: _____, Plaquetas: _____				
17. VHS:	18. PCR:	19. Fator Reumatóide:	20. Uréia:	
21. Creatinina:	22. AST:	23. ALT:	24. Glicemia:	
25. TSH:	Outros: _____		Outros: _____	
PARTE 5. SOROLOGIAS PARA HEPATITES				Tabulação SPSS
26. HBsAg : (0) Negativo (1) Positivo (2) Inconclusivo (9) Não realizou				
27. Anti-HBc total: (0) Negativo (1) Positivo (2) Inconclusivo (9) Não realizou				
28. Anti-HCV: (0) Negativo (1) Positivo (2) Inconclusivo (9) Não realizou				
PARTE 6. SAE (PARA AQUELES COM SOROLOGIAS POSITIVAS, CONFORME PARTE 5)				Tabulação SPSS
Se HBsAg+		Se anti-HCV+		
29. HBV-DNA : (0) Detectável (1) Não Detectável (2) Inconclusivo (9) Não realizou		33. HCV-RNA: (0) Detectável (1) Não Detectável (2) Inconclusivo (9) Não realizou		
30. Carga Viral: _____		34. Carga Viral: _____		
31. Fase da Hepatite: (0) Fase 1-Imunotolerância, (1) Fase 2- Imunoclearance, (2) Fase 3- Portador Inativo, (3) Fase 4- Reativação		35. Genótipo: _____		
32. Anti-HDV: (0) Negativo (1) Positivo (2) Inconclusivo (9) Não realizou		Resultado/ data:		
36. Biópsia Hepática: (0) Não (1) Sim		Resultado:		
37. Elastografia: (0) Não (1) Sim				
38. Cirrose Hepática: (0) Não (1) Sim (9) sem informação				
39. Tratamento: (0) em tto (qual: _____), (1) aguarda tto _____ (2) sem indicação				
PARTE 7. DIAGNÓSTICO FINAL				Tabulação SPSS
40. Infecção Viral: (0) Hepatite B (1) Hepatite C (2) Hepatite B e C (3) Não				
41. Queixa Reumática: (0) Manifestação extra-hepática (1) Doença Reumática				

6.2 TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO-TCLE



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ACRE (UFAC)
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
MESTRADO PROFISSIONAL EM VIGILÂNCIA EM SAÚDE

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – TCLE
PROJETO DE PESQUISA: “INFECÇÃO PELOS VÍRUS DA HEPATITE B E/OU C EM PACIENTES COM
MANIFESTAÇÕES REUMATOLÓGICAS ATENDIDOS EM UNIDADE DE REFERÊNCIA, RIO BRANCO, ACRE”

1. Apresentação

A pesquisa: *Infecção pelos Vírus da Hepatite B e/ou C em pacientes com Manifestações Reumatológicas atendidos em Unidade de Referência, Rio Branco, Acre*, tem por objetivo avaliar a frequência de infecções por HBV e/ou HCV entre pacientes com queixas reumáticas atendidos em ambulatórios de Reumatologia em unidade de referência em Rio Branco-Acre. Os procedimentos metodológicos de coleta de dados serão uma entrevista com questionário padronizado em todos os pacientes atendidos em primeira consulta em ambulatório de Reumatologia e/ou para aqueles sabidamente portadores de vírus das Hepatites B e/ou C atendidos nos ambulatórios de Reumatologia para coleta de dados clínico-epidemiológicos, bem como a análise de exames laboratoriais realizados por estes pacientes. A população alvo é constituída por pacientes atendidos nos ambulatórios de reumatologia por queixas reumáticas e pacientes já em acompanhamento com diagnóstico prévio de Hepatite B e/ou C atendidos no período de fevereiro de 2017 a julho de 2017. Trata-se de uma pesquisa para elaboração de dissertação de Mestrado, realizada pela pesquisadora, médica reumatologista, Ídila Mont'Alverne Xavier de Oliveira e orientada pela médica infectologista Rita do Socorro Uchôa da Silva e, para realizá-la, precisamos de sua contribuição e, neste sentido, convidamos você a participar da referida pesquisa.

2. Esclarecimento

Esclarecemos que a sua participação na pesquisa consiste em responder algumas questões (idade, raça, nível escolar, profissão e queixa reumática apresentada) além de exame físico para medida da pressão arterial, peso, altura e exame reumatológico. Serão solicitados exames laboratoriais gerais (Hemograma, VHS, Proteína C Reativa, Fator Reumatóide, Uréia, Creatinina, AST, ALT, Glicemia e TSH) e sorológicos para rastreio de hepatites virais (HBsAg, anti-HBC total e anti-HCV), que já são solicitados de rotina em todos os pacientes para investigação de queixas reumáticas nos ambulatórios de Reumatologia, independente da sua participação neste estudo. Caso haja possibilidade de alguma doença reumática específica que necessite o resultado do exame FAN, como ele não é realizado no sistema público e é essencial para esse trabalho pelo diagnóstico diferencial com outras patologias reumáticas, esse exame FAN, quando necessário, será custeado pelo pesquisador, a ser realizado em laboratório privado.

Será agendado um retorno para anotação dos exames laboratoriais realizados. Sua participação é voluntária, não haverá custos materiais ou financeiros para você, bem como não haverá remuneração pela sua participação. Você tem a garantia de plena liberdade de participação na pesquisa, podendo recusar-se a participar ou retirar seu consentimento em qualquer momento da realização da pesquisa, sem ter que justificar sua desistência e sem sofrer quaisquer tipos de coação ou penalidade.

Os riscos da pesquisa são riscos mínimos de extravio de documentos ou informações pessoais que serão minimizados por um maior cuidado do pesquisador na coleta e armazenamento de questionários e dados. Como existe possibilidade de algum problema psicológico mediante um resultado positivo para Hepatites Virais, além do acompanhamento com médico Infectologista/ Gastroenterologista, você será encaminhado para acompanhamento psicossocial no Serviço de Atenção especializada- SAE, encaminhamento este que já é uma rotina nos ambulatórios de Reumatologia do Hospital das Clínicas do Acre quando necessário. Os pesquisadores garantem manter o mais amplo, absoluto e irrestrito sigilo profissional sobre sua



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ACRE (UFAC)
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
MESTRADO PROFISSIONAL EM VIGILÂNCIA EM SAÚDE

identidade durante e após o término da pesquisa. Desse modo, sua identidade pessoal e/ou profissional será excluída de todos e quaisquer produtos da pesquisa para fins de publicação científica.

Os possíveis benefícios que você terá com a pesquisa são: Se houver alguma alteração em seus exames sorológicos para Hepatites, o senhor (a) será encaminhado para acompanhamento conjunto com a Infectologia/Gastroenterologia no Serviço de Atenção Especializada (SAE), para melhor manejo de sua doença e rastreamento de complicações. Além disso, o senhor (a) estará contribuindo para uma ampliação do diagnóstico das hepatites virais, um melhor manejo desses pacientes com doenças reumáticas e infecções virais e menor chance de evolução de complicações, levando assim, a uma menor morbidade e mortalidade destes pacientes no Estado.

Esclarecemos que os dados coletados serão utilizados única e exclusivamente para os fins previstos no Projeto de Pesquisa, os quais serão apresentados no Relatório de Pesquisa e que os resultados da pesquisa serão publicados em meios de comunicação científica, tais como eventos científicos, livro e/ou revista acadêmica, sempre resguardando sua identidade.

Você receberá uma via deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), o qual terá a página 1 e 2 rubricadas e a última página assinada por você e pelo pesquisador responsável que coletará os dados.

Para maiores informações e esclarecimentos sobre a pesquisa e/ou seus procedimentos, você poderá entrar em contato com a pesquisadora responsável Ídila Mont'Alverne Xavier de Oliveira, pelo telefone nº (68) 984081474 e e-mail [idila_m@hotmail.com](mailto:িদila_m@hotmail.com). Você também poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da União Educacional do Norte - CEP/ UNINORTE no endereço: BR 364, Km 02, Alameda Hungria Nº 200 - Bairro: Jardim Europa II - CEP: 69911-900, Rio Branco/AC, Telefone: (68) 3302-7015, e-mail: cep.uninorte@uninorteac.com.br para solicitar todos e quaisquer esclarecimentos éticos que lhe convir sobre a pesquisa.

Por fim, nós, Ídila Mont'Alverne Xavier de Oliveira (pesquisador responsável) e Rita do Socorro Uchoa da Silva (orientadora da pesquisa), declaramos cumprir todas as exigências éticas contidas nos itens IV. 3, "a-h" e IV.5, "a" e "d", da Resolução CNS Nº 466/2012, durante e após a realização da pesquisa.

3. Consentimento

Eu, _____, RG Nº _____,
CPF Nº _____, declaro que:

- 1- Li e compreendi o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)
- 2- Tenho conhecimento que minha participação na pesquisa **Infecção pelos Vírus da Hepatite B e/ou C em pacientes com Manifestações Reumatológicas atendidos em unidade de referência, Rio Branco, Acre** é livre e espontânea e consiste em realizar uma entrevista para coleta de dados clínicos-epidemiológicos e realização de exames laboratoriais.
- 3- Não terei nenhum custo e nem serei remunerado pela minha participação.
- 4- Posso desistir a qualquer momento como participante da pesquisa, sem ter que justificar minha desistência e nem sofrer quaisquer tipo de coação ou punição.
- 5- Não serei identificado nas publicações dos resultados da pesquisa.

Diante do exposto, aponho minha rubrica na página 1 e 2 do TCLE e minha assinatura abaixo como prova do meu Consentimento Livre e Esclarecido em participar da pesquisa.



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ACRE (UFAC)
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
MESTRADO PROFISSIONAL EM VIGILÂNCIA EM SAÚDE

Rio Branco-Acre, _____ de _____, 201_____.

Assinatura do participante da pesquisa ou responsável legal

Ou digital:



Participante da

Testemunhas:

1- _____ : _____
Nº do RG Assinatura legível (não rubricar)

2- _____ : _____
Nº do RG Assinatura legível (não rubricar)

ÍDILA MONT'ALVERNE XAVIER DE OLIVEIRA

Pesquisador

7. ANEXOS

7.1 QUALIS CAPES DA REVISTA DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA TROPICAL

BRASIL Acesso à informação Participe Serviços Legislação Canais

PLATAFORMA Sucupira ACESSE A PLATAFORMA



Início Sobre Solicitações Informações do Programa Consultas Manual Contato

Periódicos Qualis

ISSN	Título	Área de Avaliação	Classificação
0037-8682	REVISTA DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA TROPICAL (IMPRESSO)	BIODIVERSIDADE	B2
0037-8682	REVISTA DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA TROPICAL (IMPRESSO)	BIOTECNOLOGIA	B3
0037-8682	REVISTA DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA TROPICAL (IMPRESSO)	CIÊNCIAS AGRÁRIAS I	B1
0037-8682	REVISTA DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA TROPICAL (IMPRESSO)	CIÊNCIAS AMBIENTAIS	B1
0037-8682	REVISTA DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA TROPICAL (IMPRESSO)	CIÊNCIAS BIOLÓGICAS I	B4
0037-8682	REVISTA DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA TROPICAL (IMPRESSO)	CIÊNCIAS BIOLÓGICAS II	B4
0037-8682	REVISTA DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA TROPICAL (IMPRESSO)	CIÊNCIAS BIOLÓGICAS III	B4
0037-8682	REVISTA DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA TROPICAL (IMPRESSO)	ENFERMAGEM	B1
0037-8682	REVISTA DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA TROPICAL (IMPRESSO)	ENGENHARIAS II	B2
0037-8682	REVISTA DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA TROPICAL (IMPRESSO)	ENSINO	B4
0037-8682	REVISTA DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA TROPICAL (IMPRESSO)	FARMÁCIA	B3
0037-8682	REVISTA DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA TROPICAL (IMPRESSO)	GEOGRAFIA	A2
0037-8682	REVISTA DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA TROPICAL (IMPRESSO)	INTERDISCIPLINAR	B1
0037-8682	REVISTA DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA TROPICAL (IMPRESSO)	MEDICINA I	B2
0037-8682	REVISTA DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA TROPICAL (IMPRESSO)	MEDICINA II	B2
0037-8682	REVISTA DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA TROPICAL (IMPRESSO)	MEDICINA III	B3
0037-8682	REVISTA DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA TROPICAL (IMPRESSO)	MEDICINA VETERINÁRIA	B2
0037-8682	REVISTA DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA TROPICAL (IMPRESSO)	NUTRIÇÃO	B2
0037-8682	REVISTA DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA TROPICAL (IMPRESSO)	ODONTOLOGIA	B2
0037-8682	REVISTA DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA TROPICAL (IMPRESSO)	SAÚDE COLETIVA	B1
0037-8682	REVISTA DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA TROPICAL (IMPRESSO)	ZOOTECNIA / RECURSOS PESQUEIROS	B1

Ir para o topo Versão 2.4.2

Setor Bancário Norte, Quadra 2, Bloco L, Lote 06,
CEP 70040-020 - Brasília, DF CNPJ 00889834/0001-08 -
Copyright 2010 Capes. Todos os direitos reservados.

Desenvolvido pela Cooperação  e 

7.2. CONFIRMAÇÃO DE SUBMISSÃO À REVISTA DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA TROPICAL

ScholarOne Manuscripts™ ÍDILA OLIVEIRA ▾ Instructions & Forms Help Log Out

 Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical
Journal of the Brazilian Society of Tropical Medicine

[Home](#) [Author](#) [Review](#)

Author Dashboard / Submission Confirmation

Submission Confirmation

Thank you for your submission

Submitted to Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical

Manuscript ID RSBMT-2018-0407

Title RHEUMATOLOGICAL MANIFESTATIONS OF HEPATITIS B OR C VIRUS CARRIERS

Authors OLIVEIRA, ÍDILA
SILVA, RITA DO SOCORRO

Date Submitted 05-Dec-2018

[Author Dashboard >](#)

SCHOLARONE™

 **Clarivate**
Analytics

© Clarivate Analytics | © ScholarOne, Inc., 2018. All Rights Reserved.
ScholarOne Manuscripts and ScholarOne are registered trademarks of ScholarOne, Inc.