

**Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas**

Denise Rossato Silva

**Prevalência de Infecção pelo Vírus da Hepatite C em
Pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica**

Porto Alegre, 2008

Denise Rossato Silva

**Prevalência de Hepatite C Crônica em Pacientes
com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica**

Dissertação apresentada como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Pneumologia, à Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas.

Orientadora: Profa. Dra. Marli Maria Knorst

Porto Alegre, 2008

S586p *Silva, Denise Rossato*

Prevalência de infecção pelo vírus da hepatite C em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica / Denise Rossato Silva ; orient. Marli Maria Knorst. – 2008.

63 f. : il. color.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas. Porto Alegre, BR-RS, 2008.

1. Doença pulmonar obstrutiva crônica 2. Hepatite C 3.

Epidemiologia I. Knorst, Marli Maria II. Título.

NLM: WF 600

Catálogo Biblioteca FAMED/HCPA

Lista de Abreviaturas

ALT= alanino aminotransferase

BODE= *body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity*

CVF= capacidade vital forçada

D_{co}= medida da capacidade de difusão pulmonar pelo monóxido de carbono

DPOC= doença pulmonar obstrutiva crônica

CDC = *Centers for Disease Control*

CI/CPT = capacidade inspiratória/capacidade pulmonar total

ELISA= *enzyme linked immunosorbent assay*

HBV= vírus da hepatite B

HCV= vírus da hepatite C

HIV= vírus da imunodeficiência adquirida

HRB= hiper-responsividade brônquica

IFN= interferon

IL= interleucina

IMC = índice de massa corporal

MMRC = *modified Medical Research Council*

PEG-IFN = interferon peguilado

RNA= ácido ribonucléico

SARA= síndrome da angústia respiratória do adulto

TNF= fator de necrose tumoral

VEF₁= volume expiratório forçado no primeiro segundo

Lista de Ilustrações

| | |
|---|----|
| Figura 1 – Citocinas na DPOC..... | 10 |
| Figura 2 – Prevalência de hepatite C em pré-doadores de sangue, segundo os Estados Federativos..... | 13 |
| Figura 3 – Resposta imune na hepatite C..... | 15 |
| Figura 4 – Distribuição dos genótipos do HCV nas diferentes regiões brasileiras..... | 16 |
| Figura 5 – Potenciais mecanismos para as doenças pulmonares associadas com o HCV..... | 22 |

Lista de Tabelas e Quadros

| | |
|---|----|
| Tabela 1. Índice BODE..... | 12 |
| Quadro 1. Escala de dispnéia MMRC..... | 12 |

SUMÁRIO

| | |
|---|----|
| 1. REVISÃO DA LITERATURA | 8 |
| 1.1. DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA..... | 8 |
| 1.2. INFECÇÃO CRÔNICA PELO VÍRUS DA HEPATITE C..... | 13 |
| 1.3. ASSOCIAÇÃO ENTRE HCV E DOENÇAS PULMONARES..... | 21 |
| 2. JUSTIFICATIVA | 26 |
| 3. OBJETIVOS | 27 |
| 3.1. OBJETIVO GERAL..... | 27 |
| 3.2. OBJETIVO SECUNDÁRIO..... | 27 |
| REFERÊNCIAS DA REVISÃO DA LITERATURA | 28 |
| 4. ARTIGO EM PORTUGUÊS | 32 |
| RESUMO..... | 32 |
| INTRODUÇÃO..... | 33 |
| MÉTODOS..... | 34 |
| RESULTADOS..... | 37 |
| DISCUSSÃO..... | 41 |
| REFERÊNCIAS | 44 |
| 5. ARTIGO EM INGLÊS | 47 |
| ABSTRACT..... | 47 |
| INTRODUCTION..... | 48 |
| METHODS..... | 49 |
| RESULTS..... | 52 |
| DISCUSSION..... | 56 |
| REFERENCES..... | 59 |
| 6. CONSIDERAÇÕES FINAIS | 62 |

RESUMO

Base Teórica: Alguns estudos têm sugerido que a infecção crônica pelo HCV tem efeitos diretos e indiretos no tecido pulmonar, incluindo um declínio acelerado do VEF₁. É necessário conhecer o quão prevalente é esta infecção nos pacientes com DPOC, o que pode justificar o rastreamento do HCV nesta população.

Objetivos: Determinar a prevalência de infecção pelo HCV em uma amostra de pacientes com DPOC e comparar as características clínicas e funcionais entre os pacientes HCV-positivos e HCV-negativos.

Métodos: Foi realizado um estudo transversal. Foram incluídos no estudo 187 pacientes ambulatoriais com diagnóstico de DPOC. A positividade ao exame anti-HCV era determinada e confirmada pelo HCV-RNA.

Resultados: A prevalência de infecção pelo HCV foi de 7,5%. Os pacientes HCV-positivos tinham um VEF₁ pós-broncodilatador (% do previsto) menor ($34,7 \pm 8,6\%$) que os pacientes HCV-negativos ($42,7 \pm 16,5\%$) ($p = 0,011$). Todos os pacientes HCV-positivos foram classificados nos estádios III e IV, de acordo com os critérios do GOLD. O escore de dispnéia na escala MMRC foi maior nos pacientes HCV-positivos (mediana = 4) do que nos pacientes HCV-negativos (mediana = 2) ($p = 0,023$). O índice BODE foi maior nos pacientes HCV-positivos (mediana = 6) do que nos pacientes HCV-negativos (mediana = 4) ($p = 0,027$).

Conclusões: Nossos resultados sugerem uma alta prevalência de infecção crônica pelo HCV em pacientes com DPOC. Os pacientes HCV-positivos tinham achados sugestivos de uma doença mais grave.

ABSTRACT

Background: A number of studies have suggested that chronic HCV infection have direct and indirect effects on pulmonary tissue, including an accelerated decline of FEV₁. It is necessary to know how prevalent this infection is in patients with COPD, what could justify the screening of HCV in this population.

Objectives: To determine the prevalence of HCV infection in a sample of COPD patients, and to compare the clinical and functional characteristics between HCV-positive and HCV-negative patients.

Methods: We performed a cross-sectional study. One hundred eighty seven COPD outpatients were included in the study. Anti-HCV antibody positivity was determined and confirmed by HCV-RNA.

Results: The prevalence of HCV infection was 7.5%. The HCV-positive patients had a post-bronchodilator FEV₁ (% predicted) lower ($34.7 \pm 8.6\%$) than HCV-negative patients ($42.7 \pm 16.5\%$) ($p = 0.011$). All HCV-positive patients were classified in stages III or IV (GOLD). The MMRC dyspnea scale score was higher in HCV-positive patients (median = 4) than in HCV-negative patients (median = 2) ($p = 0.023$). BODE index was higher in HCV-positive (median = 6) than in HCV-negative patients (median = 4) ($p = 0.027$).

Conclusions: Our results suggest a high prevalence of chronic HCV infection in patients with COPD. The HCV-positive patients had findings suggestive of a more severe disease.

1. REVISÃO DA LITERATURA

1.1. DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é caracterizada por limitação ao fluxo aéreo, não completamente reversível. Esta limitação é geralmente progressiva e associada com resposta inflamatória anormal dos pulmões a partículas nocivas ou gases (1). Estima-se que aproximadamente 14 milhões de pessoas nos Estados Unidos tenham DPOC. Adicionalmente, tem havido um aumento na prevalência e mortalidade por DPOC, mesmo em países industrializados. As explicações para isto incluem redução da mortalidade por outras causas, como doenças cardiovasculares em países industrializados e doenças infecciosas em países em desenvolvimento, associado a um aumento no tabagismo e exposição ambiental nestes últimos (2). A DPOC era a sexta causa de morte no mundo em 1990, mas poderá vir a se tornar a terceira causa mais comum de morte em 2020, independente das intervenções de saúde pública (3). Na América Latina, as mortes atribuíveis à DPOC aumentaram cerca de 65% na última década (4).

O diagnóstico de DPOC deve ser considerado em qualquer paciente que apresente sintomas como tosse, produção de escarro, dispnéia ou história de exposição a fatores de risco. O diagnóstico precisa ser confirmado por espirometria, mostrando uma relação VEF_1/CVF (volume expiratório forçado no primeiro segundo/capacidade vital forçada) após broncodilatador $< 0,70$. O fator de risco mais importante para a DPOC é o tabagismo. Outros fatores de risco como base genética (deficiência de α_1 -antitripsina), infecções respiratórias recorrentes na infância, exposição ocupacional (ex. poeira de carvão, tecelagem), uso domiciliar de fogão a lenha (principalmente em mulheres) e exposição passiva à fumaça do cigarro podem ser importantes em determinados pacientes (1,5).

O tabagismo causa uma resposta inflamatória nos pulmões, que é exagerada em alguns fumantes e produz as lesões patológicas características da DPOC. Também são

importantes, na patogênese da DPOC, o estresse oxidativo e o desequilíbrio entre proteases e antiproteases. As anormalidades fisiológicas da DPOC envolvem: hipersecreção de muco e disfunção ciliar; limitação ao fluxo aéreo e hiperinsuflação; anormalidades nas trocas gasosas e hipertensão pulmonar (1,5).

Além disso, hoje se reconhece que a DPOC não é uma doença de localização apenas pulmonar, mas uma doença sistêmica (6). Pacientes com DPOC estável apresentam número aumentado de leucócitos, de proteínas de fase aguda (proteína C reativa e fibrinogênio), citocinas (interleucina - IL 1 β , 6 e 8) e fator de necrose tumoral (TNF α) no escarro (Figura 1). A intensidade desta inflamação sistêmica aumenta durante exacerbações da doença (7,8). Os efeitos sistêmicos clinicamente relevantes da DPOC incluem disfunção do sistema muscular esquelético, cardiovascular, neurológico, psiquiátrico e endócrino (9).

De acordo com a gravidade da doença, a DPOC é estratificada nos seguintes estádios: estágio I – DPOC leve: VEF₁/CVF < 70% do previsto, mas VEF₁ \geq 80% do previsto, com ou sem sintomas; estágio II – DPOC moderada: VEF₁ entre 50 e 80% do previsto; estágio III – DPOC grave: VEF₁ entre 30 e 50% do previsto, geralmente com exacerbações repetidas e estágio IV – DPOC muito grave: VEF₁ < 30% do previsto ou VEF₁ < 50% do previsto com insuficiência respiratória crônica (1).

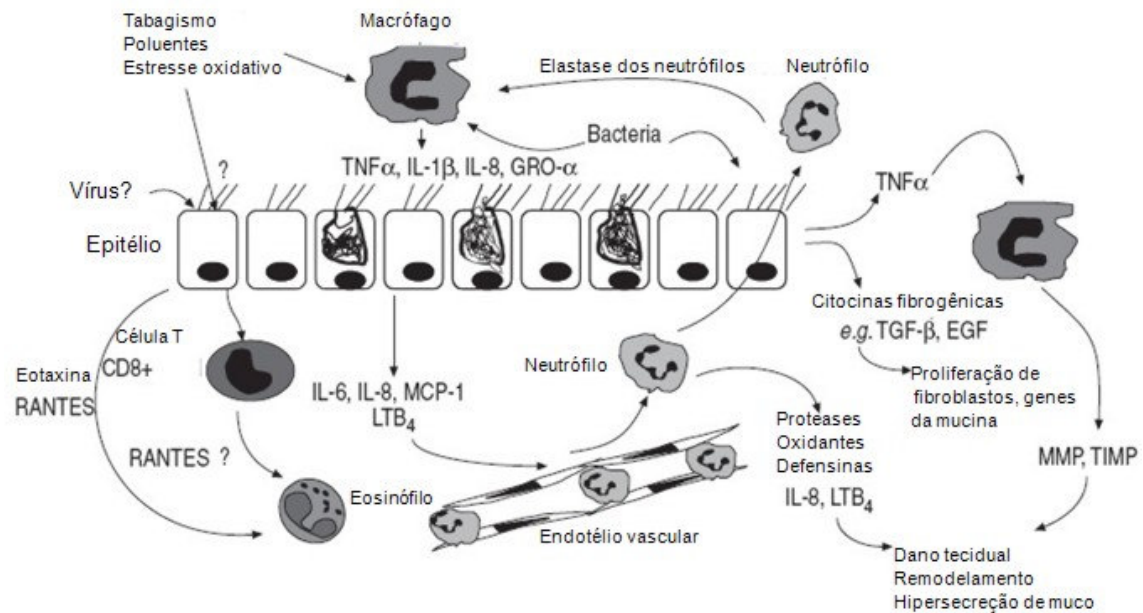


Figura 1 – Citocinas na DPOC. TNF α : fator de necrose tumoral; IL: interleucina; GRO- α : oncogene relacionado ao crescimento; LTB $_4$: leucotrieno B $_4$; MCP-1: proteína quimiotática do monócito; TGF- β : fator de crescimento transformante; EGF: fator de crescimento do endotélio; MMP: metaloproteinase da matriz; TIMP: inibidor tecidual da metaloproteinase da matriz. Fonte: Modificado de Chung et al, 2001 (7).

O tratamento da DPOC envolve a interrupção dos fatores de risco, principalmente a cessação do tabagismo. O tratamento farmacológico com broncodilatadores de curta e longa ação promove uma melhora sintomática. O uso do corticóide inalatório é recomendado somente para pacientes com hiper-responsividade brônquica (HRB) associada e pode ser benéfico em alguns casos com doença avançada (VEF $_1$ < 50%) e exacerbações freqüentes. Os antibióticos e corticóides orais são usados apenas no tratamento das exacerbações. A oxigenoterapia está indicada nos casos de insuficiência respiratória. Já os objetivos da reabilitação pulmonar são redução de sintomas, melhora da qualidade de vida e aumento na participação das atividades da vida diária (1).

Infecções agudas por vírus e bactérias são as principais causas de exacerbações agudas (10,11). Tem sido evidenciado que exacerbações freqüentes não só influenciam a qualidade de vida (12), elevam os custos relacionados aos cuidados de saúde (13) e

aumentam a mortalidade (14), mas também parecem estar relacionadas a um declínio mais acelerado da função pulmonar (15).

Os fatores classicamente relacionados com piora da sobrevida nos pacientes com DPOC são idade avançada, tabagismo ativo, $VEF_1 < 50\%$ do previsto no diagnóstico, declínio acelerado do VEF_1 , pobre resposta ao broncodilatador, hipoxemia grave não tratada, *cor pulmonale* e pobre capacidade funcional (16). O VEF_1 é um bom marcador de progressão da doença e de mortalidade, mas não reflete todas as manifestações sistêmicas da DPOC. A distância caminhada em seis minutos (17,18) e o índice de massa corporal (IMC) (18-20) são preditores independentes de mortalidade e descrevem o envolvimento sistêmico da doença. Uma relação CI/CPT (capacidade inspiratória/capacidade pulmonar total) $< 25\%$ também é considerada um preditor de mortalidade nos pacientes com DPOC (21). Celli et al (18) desenvolveram um índice para graduação da DPOC, o índice BODE (Tabela 1). Neste índice, são considerados, além do VEF_1 , o IMC, a distância caminhada em seis minutos e o grau de dispnéia medido pela escala MMRC (*modified Medical Research Council*) (22) (Quadro 1). Foi demonstrado que este índice era melhor preditor de mortalidade do que o VEF_1 isoladamente.

Tabela 1. Índice BODE*

| | 0 | 1 | 2 | 3 |
|---|----------|----------|----------|----------|
| VEF₁ (% previsto) | ≥ 65 | 50-64 | 36-49 | ≤ 35 |
| Distância caminhada em 6 minutos (m) | ≥ 350 | 250-349 | 150-249 | ≤ 149 |
| Escala de dispnéia MMRC | 0-1 | 2 | 3 | 4 |
| IMC | > 21 | ≤ 21 | | |

**body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity* (18).

VEF₁= volume expiratório forçado no primeiro segundo. MMRC = *modified Medical Research Council*. IMC = índice de massa corporal.

Quadro 1. Escala de dispnéia MMRC*

| Grau | Descrição |
|-------------|--|
| 0 | Sem problemas de falta de ar exceto com exercício intenso |
| 1 | Falta de ar quando caminha apressado no plano ou quando sobe ladeira “leve” |
| 2 | Caminha mais lentamente que pessoas da sua idade no plano por causa de falta de ar ou tem que parar para respirar quando caminha no seu próprio passo no plano |
| 3 | Pára para respirar após caminhar cerca de 100 metros ou após andar poucos minutos no plano |
| 4 | Muita falta de ar para sair de casa, ou falta de ar quando tira ou veste a roupa |

* *modified Medical Research Council* (22).

1.2. INFECÇÃO CRÔNICA PELO VÍRUS DA HEPATITE C

A infecção crônica pelo vírus da hepatite C (HCV) afeta cerca de 3% da população mundial (170 milhões de pessoas). Nos Estados Unidos, cerca de 2,7 milhões de pessoas são cronicamente infectadas pelo HCV (23). No Brasil, a prevalência de hepatite C é de 1,2% - 2,0% e no Rio Grande do Sul é de 0,6-0,7% (Figura 2). Em 2005, foram confirmados 2.155 casos no Rio Grande do Sul, sendo 933 destes em Porto Alegre (25).

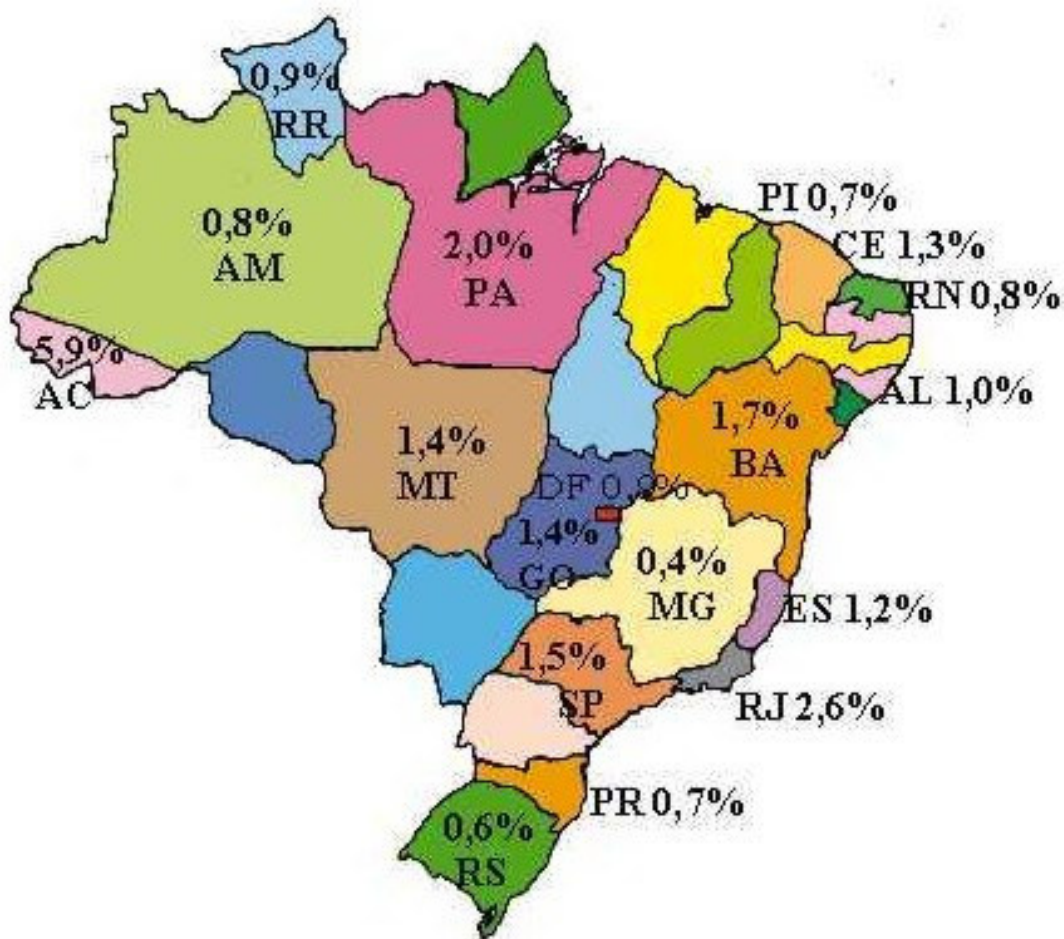


Figura 2 – Prevalência de hepatite C em pré-doadores de sangue, segundo os Estados Federativos do Brasil. Fonte: Reproduzido de Sociedade Brasileira de Hepatologia, 2004 (24).

Os fatores de risco mais fortemente associados com a infecção pelo HCV são uso de drogas injetáveis e transfusão sangüínea antes de 1993 (a partir desta data a triagem sorológica passou a ser realizada em todos os bancos de sangue no Brasil). Em alguns casos, nenhum fator de risco pode ser identificado. A transmissão materno-fetal ocorre, mas é infreqüente, e geralmente está associada com co-infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) na mãe. Da mesma forma, a transmissão sexual não é comum; não se sabe se isto é devido aos baixos níveis do vírus nas secreções genitais ou à falta de células-alvo apropriadas no trato genital. Entretanto, a co-infecção com o HIV parece aumentar o risco de transmissão sexual e materna do HCV (26).

O CDC (*Centers for Disease Control, Atlanta, Georgia*) recomenda que os seguintes indivíduos devam ser testados rotineiramente para o HCV: usuários de drogas injetáveis (mesmo que apenas uma vez no passado); infectados pelo HIV; hemofílicos que tenham recebido hemocomponentes antes de 1987; pacientes em hemodiálise; indivíduos com elevação inexplicada de aminotransferases; pessoas que receberam transfusão de sangue ou transplante de órgãos antes de 1992; crianças nascidas de mães infectadas pelo HCV; trabalhadores da área da saúde após acidente punctório ou exposição de mucosa a sangue contaminado pelo HCV, e parceiros sexuais de pessoas infectadas pelo HCV (27).

O HCV é um vírus RNA, que pertence à família dos flavivírus. Os alvos naturais do HCV são os hepatócitos e, possivelmente, os linfócitos B (26). A infecção crônica pelo HCV não é consequência da destruição direta das células hepáticas pelo vírus. Resulta, na verdade, de uma resposta imunomediada que é grande o suficiente para causar destruição das células hepáticas e fibrose, mas não suficiente para erradicar o vírus (28) (Figura 3).

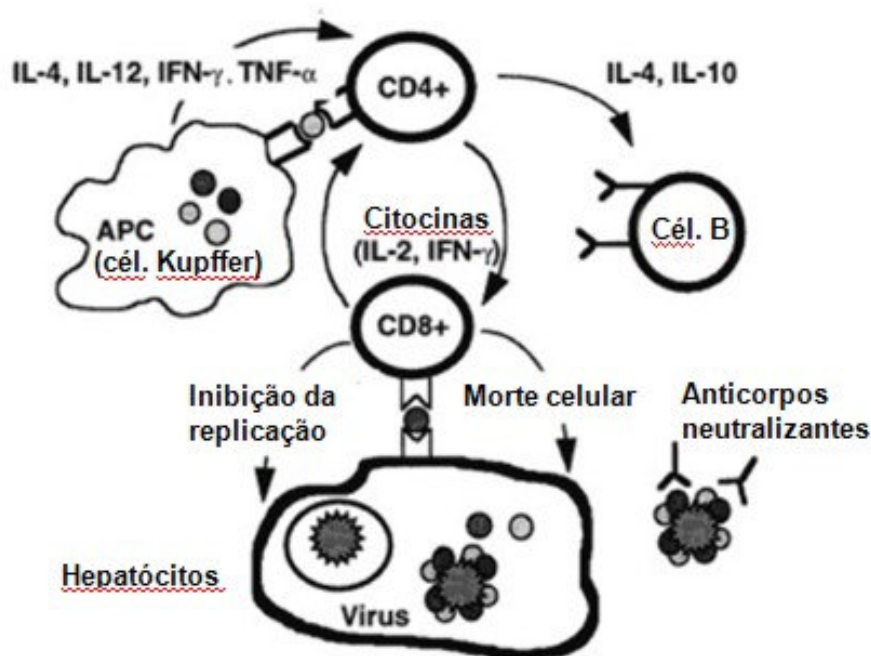


Figura 3 – Resposta imune na hepatite C. IL: interleucina; IFN- γ : interferon; TNF- α : fator de necrose tumoral; APC: célula apresentadora de antígeno. Fonte: Modificado de Karami et al, 2007 (29).

São reconhecidos seis genótipos do HCV. O reconhecimento do genótipo é importante porque tem valor preditivo em relação à resposta ao tratamento, com melhores respostas com os genótipos 2 e 3 em relação ao genótipo 1 (26). Nos Estados Unidos, 70%-75% das infecções envolvem o genótipo 1 (30). No Brasil, o genótipo 1 também predomina em todas as regiões (51,7% a 74,1%). No Rio Grande do Sul, há uma prevalência aumentada do genótipo 3 em relação às outras regiões, variando de 37% a 43,2%, dependendo do estudo (31-33) (Figura 4).

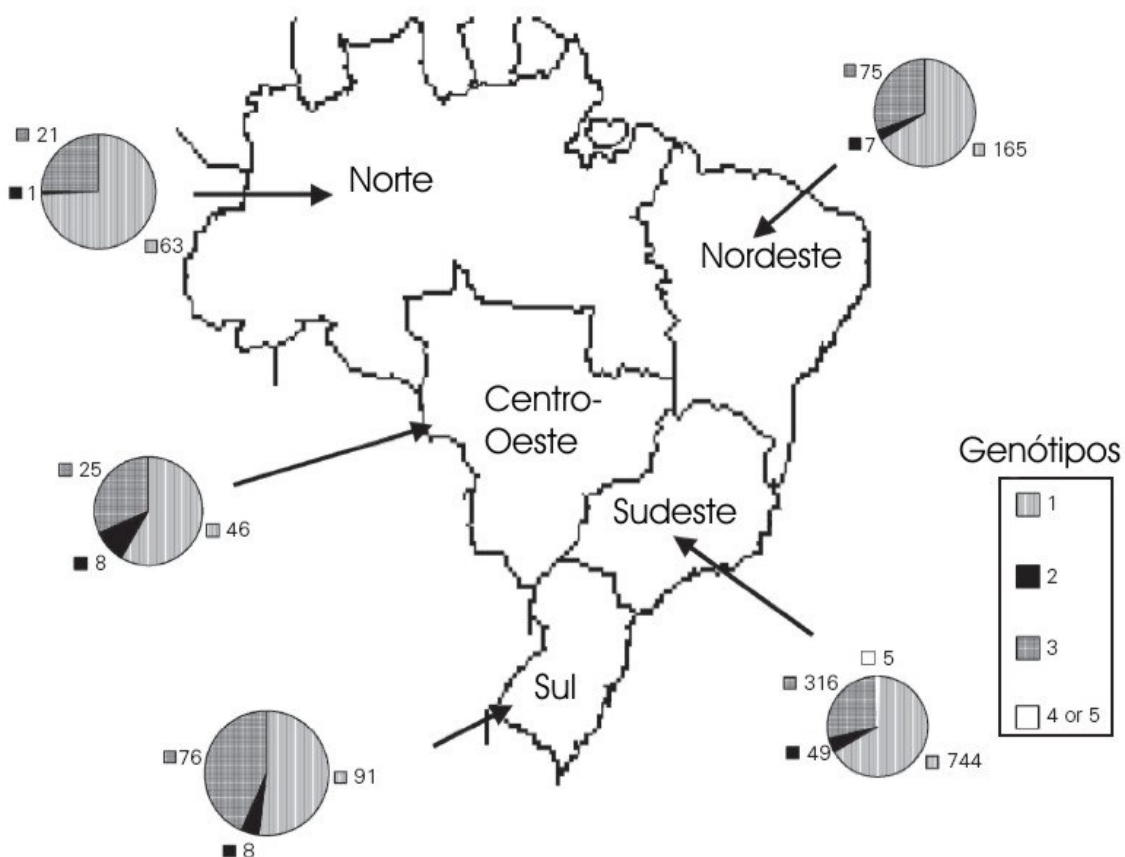


Figura 4 – Distribuição dos genótipos do HCV nas diferentes regiões brasileiras (número absoluto de casos). Fonte: Modificado de Campiotto et al, 2005 (31).

Cerca de 60% a 85% das pessoas infectadas pelo HCV desenvolvem infecção crônica. A hepatite C crônica pode causar cirrose, hemorragia digestiva, insuficiência hepática e hepatocarcinoma (28,30). A cirrose ocorre em 15% a 20% das pessoas infectadas. O intervalo entre a infecção e o desenvolvimento de cirrose pode ultrapassar 30 anos. Após o estabelecimento de cirrose, o risco de carcinoma hepatocelular é de aproximadamente 1% a 4% ao ano (26). Manifestações extra-hepáticas da infecção crônica pelo HCV são comuns, sendo que 74% dos pacientes apresentam pelo menos um sintoma. Há uma preponderância de sintomas reumatológicos e mucocutâneos. Seis manifestações têm uma prevalência maior que 10%: fadiga, artralgia, parestesias, mialgia, prurido e síndrome seca (28).

Na prática clínica, o primeiro exame a ser solicitado é o anti-HCV, pelo método ELISA (*enzyme linked immunosorbent assay*) II ou III. Este teste é recomendado para rastreamento por ser simples, barato e sensível na maioria dos indivíduos imunocompetentes. Nas populações de baixo risco (doadores de sangue hígidos) pode haver falso-positivos. A confirmação deve ser feita pela determinação qualitativa do HCV-RNA. Os testes quantitativos não são geralmente tão sensíveis. Em pacientes imunossuprimidos (HIV, hemodiálise), o HCV-RNA deve ser solicitado independentemente do resultado do anti-HCV. Um HCV-RNA negativo em indivíduo com anti-HCV positivo, indica mais provavelmente que a infecção pelo HCV foi resolvida. Entretanto, em pacientes com fatores de risco para infecção por HCV, é recomendada a repetição do HCV-RNA em 6 meses para validar a ausência de viremia (26,27,34).

A genotipagem ajuda a prever o resultado do tratamento e é fundamental para a orientação terapêutica dos portadores de hepatite C crônica. A carga viral, naqueles com genótipo 1, deve ser realizada antes do início do tratamento e 12 semanas após (27,34).

A biópsia hepática é um procedimento de grande valor no paciente com HCV, por confirmar o diagnóstico de hepatite crônica, avaliar o grau e o estadiamento da doença, além de excluir ou detectar a presença de outras doenças. Deve ser considerado, entretanto, que a mesma apresenta morbimortalidade, devendo ser sempre realizada em ambiente hospitalar, com um período mínimo de observação de 6 horas. Outros fatores limitantes são os erros de amostragem e a variação inter e intra-observador. É desejável um fragmento com ao menos 1,5 cm e com seis ou mais espaços porta. Nos pacientes com doença crônica é o padrão ouro para o estadiamento. Nos pacientes jovens com aminotransferases persistentemente normais pode não ser necessária, uma vez que, em regra, estes prescindem de tratamento. Da mesma forma, é desnecessária em pacientes com quadro clínico, laboratorial e ecográfico de cirrose. Existem três escores que definem o grau de inflamação e a extensão de fibrose, sendo que dois deles, o Metavir e o Ishak, têm sido mais usados. O tratamento é geralmente recomendado se a biópsia hepática mostrar um escore Metavir ≥ 2 (0- sem fibrose; 1- expansão fibrosa periportal; 2- septos fibrosos

porta-porta; 3- septos porta-central; 4- cirrose) ou um escore Ishak ≥ 3 (0- sem fibrose; 1- expansão fibrosa de alguns espaços porta, com ou sem septos fibrosos curtos; 2- expansão fibrosa da maior parte dos espaços porta com ou sem septos fibrosos curtos; 3- expansão fibrosa da maior parte dos espaços porta com ocasionais pontes porta-porta; 4- expansão fibrosa dos espaços porta com marcadas pontes porta-porta ou porta-central; 5- marcadas pontes porta-porta ou porta-central com nódulos ocasionais; 6- cirrose). A maioria dos médicos obtém rotineiramente uma biópsia hepática nos pacientes com HCV genótipo 1. Entretanto, nos pacientes com genótipos 2 e 3, como há uma alta probabilidade de resposta, alguns sugerem tratamento de todos os pacientes sem necessidade de biópsia hepática (27,34).

Nos pacientes com genótipo 1, o tratamento idealmente estabelecido é aquele realizado com interferon peguilado (PEG-IFN) e ribavirina, por um período de 48 semanas. Deve ser avaliada a resposta virológica precoce na 12^a semana. Se não houver negatificação do HCV-RNA ou queda de dois log na carga viral, o tratamento deve ser interrompido. Naqueles em que só houve queda da carga viral neste período e não houve negatificação do HCV-RNA, deverá ser realizada determinação qualitativa do HCV-RNA na 24^a semana e, se positiva, o tratamento deverá ser interrompido. Nos pacientes com genótipo 2 e 3, tratamento pode ser realizado com interferon convencional e ribavirina. O tempo de tratamento deverá ser de 24 semanas (27,34).

Os efeitos adversos graves, que mais freqüentemente obrigam a redução ou suspensão das doses dos antivirais, são: leucopenia acentuada (contagem de neutrófilos < 750 células/mm³); anemia com hemoglobina abaixo de 10 g/dL, plaquetopenia (< 50.000 /mm³) e depressão grave (34).

O Ministério da Saúde estabeleceu um protocolo clínico com diretrizes terapêuticas para a hepatite viral crônica tipo C (35), tendo como critérios para tratamento com interferon e ribavirina, as seguintes situações clínicas, requeridas cumulativamente: 1) idade entre 12 e 65 anos; 2) anti-HCV positivo (ELISA 2 ou 3); 3) Alanino aminotransferase (ALT) $> 1,5$ vezes o limite normal por pelo menos 6 meses; 4) apresentar HCV – detecção por RNA (+) e

genotipagem; 5) ter realizado, nos últimos 12 meses, biópsia hepática onde tenha sido evidenciada atividade necro-inflamatória de moderada a intensa e/ou fibrose; 6) contagem de plaquetas $> 50.000/\text{mm}^3$ e de leucócitos $> 2000/\text{mm}^3$; 7) pode apresentar cirrose hepática, desde que compensada; 8) recorrência de hepatite C em receptores de transplante hepático (critério isolado de indicação). São excluídos do tratamento, de acordo com este protocolo, pacientes portadores de doenças sistêmicas graves, especialmente se associadas à auto-imunidade, para sua própria segurança. Os critérios de exclusão são: tireoidite; insuficiência renal ou cardíaca; neoplasias; doença cerebrovascular ou coronariana; diabetes melito tipo 1 de difícil controle; cirrose hepática descompensada (com hipertensão porta); psicose; depressão grave; convulsões não-controladas; transplantados (exceto fígado); alcoolistas ativos e usuários de drogas injetáveis ativos; homens e mulheres sem adequado controle de natalidade; gravidez; nos casos de anemia, hemólise ou hemoglobinopatias e supressão de medula óssea pode ser considerada a possibilidade de monoterapia com interferon. Existem algumas situações em que o tratamento tem eficácia discutível, em função dos riscos potenciais de uso de cada um dos fármacos ou pela falta de ensaios clínicos controlados; exige-se, nestes casos, uma cuidadosa avaliação do custo-benefício do tratamento, a ser realizado por pelo menos dois especialistas da área. São estas as situações: insuficiência renal crônica em hemodiálise; portadores de HIV ou HBV; idade < 12 e > 65 anos. Pacientes que tenham contra-indicações para a realização de biópsia hepática (ex. hemofílicos) podem ser incluídos no protocolo sem a evidência histológica da lesão hepática. O tratamento disponível é feito com interferon-alfa (três milhões de unidades ou cinco milhões de unidades por metro quadrado de superfície corporal, administrado subcutaneamente, três vezes por semana) e ribavirina (1000 mg por dia se peso $< 75\text{Kg}$ e 1200 mg por dia se peso $> 75\text{Kg}$). O tratamento é realizado por 12 meses nos pacientes com genótipos 1, 4, 5 ou 6 e por 6 meses naqueles com genótipos 2 ou 3. No final do sexto mês de tratamento, todos deverão realizar a detecção do HCV-RNA. Se positivo, caracteriza ausência de resposta ao tratamento e indica-se a interrupção deste para todos os pacientes. Se negativo, indica boa resposta. No final do sexto mês, nos casos

de genótipo 2 ou 3, a decisão de manter o tratamento por mais 6 meses será baseada no algoritmo de gravidade que envolve 3 itens. Atribui-se 1 ponto para cada um dos itens de bom prognóstico a seguir: fibrose grau 0 ou 1, idade < 40 anos e sexo feminino. O paciente que somar dois ou três bons sinais deve parar o tratamento. Os outros devem manter o tratamento por mais seis meses.

1.3. ASSOCIAÇÃO ENTRE HCV E DOENÇAS PULMONARES

A infecção crônica pelo HCV é associada com múltiplas manifestações extra-hepáticas, incluindo efeitos recentemente reconhecidos no pulmão. Na última década, um número crescente de relatos sugere que a infecção pelo HCV tem efeitos diretos e indiretos no tecido pulmonar (36).

Os efeitos diretos do HCV no pulmão podem se apresentar como piora da função pulmonar em alguns pacientes com asma e/ou DPOC. Em outros pacientes, pode ocorrer pneumonite intersticial e/ou fibrose pulmonar (36).

O papel exato do HCV na patogênese do declínio da função pulmonar não é bem compreendido, mas a ativação imune crônica e a inflamação induzidas pelo HCV podem exercer um papel importante (36). Os mecanismos potencialmente envolvidos nas doenças pulmonares associadas ao HCV estão representados na Figura 5.

Foi demonstrado que pacientes tabagistas com DPOC têm um número aumentado de linfócitos T CD8⁺ nas vias aéreas centrais e periféricas comparado com os pacientes tabagistas assintomáticos e que o remodelamento das vias aéreas está diretamente relacionado com o número de linfócitos T. O número de linfócitos T CD8⁺ também tem relação inversa com a função pulmonar nos pacientes com DPOC (37). Embora a asma seja reconhecidamente um processo com predomínio de linfócitos T CD4⁺, sabe-se que os linfócitos T CD8⁺ têm um papel na patogênese dos casos graves ou persistentes (39). Linfócitos T também são tipicamente observados dentro do parênquima hepático, em áreas de dano tecidual, em pacientes com infecção crônica pelo HCV e parecem contribuir para as conseqüências patológicas do HCV (40).

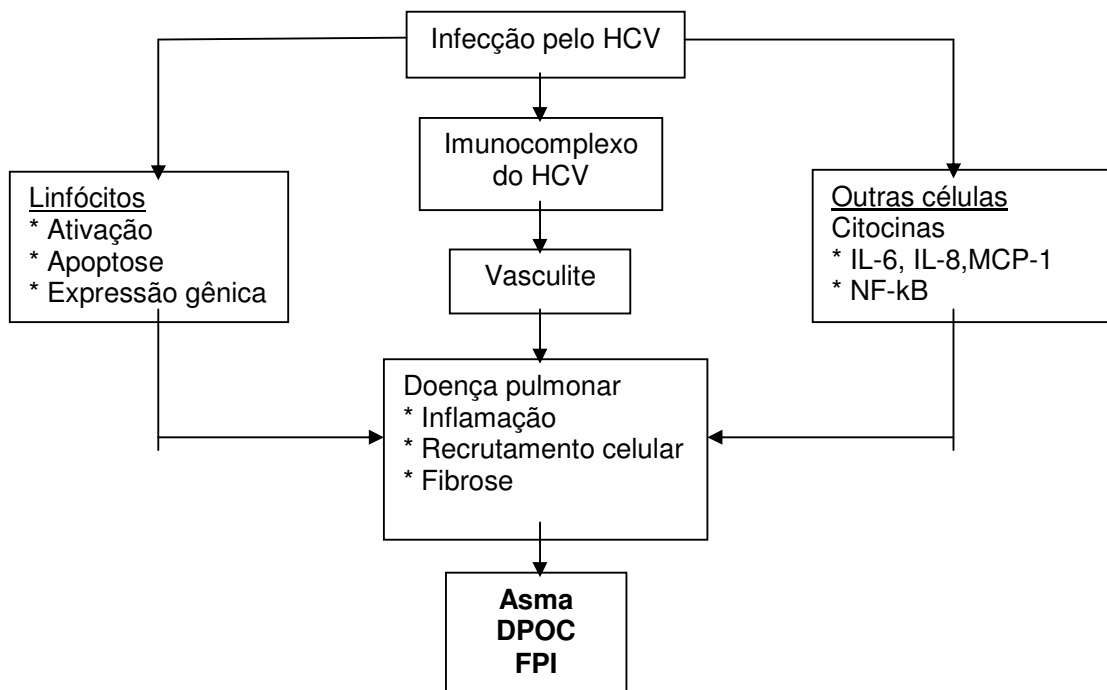


Figura 5 – Potenciais mecanismos para as doenças pulmonares associadas com o HCV. IL: interleucina; MCP-1: proteína quimiotática do monócito; NF-kB: fator nuclear Kb; HCV: vírus da hepatite C; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; FPI: fibrose pulmonar idiopática. Fonte: Modificado de Moormann et al, 2005 (36).

Estudos em indivíduos cronicamente infectados pelo HCV demonstraram níveis aumentados de citocinas séricas e intra-hepáticas, em particular a interleucina -8 (IL-8), bem conhecida por mediar processos pulmonares. A expressão da IL-8 pode inibir a atividade antiviral do interferon γ (IFN), correlaciona-se com o grau de fibrose hepática e com a inflamação portal durante a infecção pelo HCV e pode provocar diretamente broncoconstrição. A proteína do núcleo do vírus da hepatite C pode levar ao aumento da expressão da IL-8 nos fibroblastos pulmonares. Pacientes com asma persistente e DPOC têm influxo de neutrófilos e aumento nos níveis pulmonares de IL-8 (41). Sabe-se também que pacientes com infecção pelo HCV, mesmo na ausência de doença pulmonar, têm níveis aumentados de neutrófilos no lavado broncoalveolar (42,43).

Relatos têm sugerido um importante papel de infecções virais latentes, particularmente adenovírus e HIV, na etiologia e/ou progressão da DPOC. Baseado nestes

relatos, alguns investigadores levantaram a hipótese de que a infecção crônica pelo HCV poderia funcionar como um gatilho para inflamação nos pulmões, talvez iniciando ou exacerbando a DPOC (44,45). O único estudo prospectivo (46) que avaliou a associação entre HCV e DPOC foi realizado no Japão, incluiu 30 pacientes HCV positivos e 29 pacientes HCV negativos, todos com DPOC. Os pacientes foram classificados em 4 grupos: 15 HCV-negativos e ex-tabagistas, 14 HCV-negativos e tabagistas ativos, 14 HCV-positivos e ex-tabagistas, e 16 HCV-positivos e tabagistas ativos. Foram realizadas espirometria e medida da capacidade de difusão pulmonar (Dco) a cada quatro meses por um período de cinco anos. As taxas anuais de declínio do VEF₁ e da Dco em tabagistas ativos e ex-tabagistas foram significativamente maiores nos pacientes HCV-positivos. Os pacientes que responderam ao tratamento com IFN mostraram uma progressão mais lenta do declínio do VEF₁ do que os não-respondedores.

Outros estudos (47,48) têm também sugerido um declínio acelerado na função pulmonar de pacientes asmáticos com infecção crônica pelo HCV, associado com prejuízo na resposta a agonistas β_2 - adrenérgicos inalatórios e aumento na resposta a agentes anticolinérgicos inalatórios. Kanazawa et al (47), em um estudo prospectivo, avaliaram 40 asmáticos com infecção crônica pelo HCV. Todos os pacientes usaram beclometasona inalatória e 30 deles receberam tratamento com IFN- α por seis meses. Os valores do VEF₁ pré e pós-broncodilatador foram significativamente maiores no grupo de pacientes que respondeu ao tratamento com IFN.

Outro estudo prospectivo (48), com seis anos de seguimento, foi realizado para avaliar se a infecção crônica pelo HCV afeta o declínio na função pulmonar e a resposta ao salbutamol em pacientes asmáticos. Todos os pacientes HCV positivos receberam tratamento com IFN por seis meses. Um ano após este tratamento, os pacientes foram submetidos a um estudo duplo-cego, recebendo salbutamol inalatório ou brometo de oxitrópio. Os valores do VEF₁ pré e pós-broncodilatador, da capacidade de difusão e a reversibilidade com salbutamol, foram significativamente menores no grupo que não respondeu ao tratamento com IFN. Da mesma forma, a reversibilidade com oxitrópio, três e

seis anos após o tratamento, foi significativamente maior nos pacientes que responderam ao tratamento com IFN. Os autores sugeriram que a infecção crônica pelo HCV nos pacientes asmáticos possa induzir uma inflamação semelhante a que ocorre na DPOC, com predomínio de linfócitos T CD8+ (e não CD4+), o que poderia explicar o aumento na resposta com o anticolinérgico oxitrópio. O'Sullivan et al. (39) demonstraram que níveis aumentados de linfócitos T CD8+ em asmáticos poderiam estar relacionados à infecção por rinovírus ou vírus sincicial respiratório.

Como se sabe que o HCV induz inflamação e fibrose hepática, pensou-se que ele poderia exercer um papel semelhante no pulmão, estando envolvido na patogênese da fibrose pulmonar. Alguns estudos e relatos de casos apontam para uma associação entre infecção pelo HCV e doença pulmonar intersticial (35). Okutan et al. (49) compararam os resultados das provas de função pulmonar e tomografia de tórax de alta resolução em 34 pacientes com infecção crônica pelo HCV e 10 controles saudáveis. Pacientes HCV positivos mostraram um envolvimento intersticial pulmonar estatisticamente significativo comparado com os pacientes HCV negativos, mesmo na ausência de sintomas respiratórios. Houve também uma tendência para uma D_{CO} reduzida nestes pacientes, embora não significativa.

Erturk et al. (50) avaliaram alterações pulmonares em 20 pacientes com HCV. Todos os pacientes tinham radiografias de tórax normais e não apresentavam sintomas respiratórios. Apenas três pacientes apresentaram redução na CVF, VEF_1 e VEF_1/CVF . A D_{CO} estava reduzida em 12 (60%) pacientes. A tomografia de tórax de alta resolução mostrou alterações consistentes com fibrose leve em 8 (40%) pacientes. Dessa forma, os autores encontraram que a medida da capacidade de difusão pulmonar e a tomografia de tórax de alta resolução podem revelar um envolvimento pulmonar subclínico nos pacientes HCV positivos.

Em decorrência da infecção pelo HCV, pode ocorrer cirrose hepática, com suas complicações como hipertensão portopulmonar e síndrome hepatopulmonar,

crioglobulinemia, síndrome sica-like, linfomas, doença auto-imune da tireóide e polimiosite, que podem indiretamente afetar o pulmão (36).

Além disso, são várias as complicações pulmonares do tratamento com interferon, principalmente a pneumonia intersticial e a sarcoidose, mas também outras mais raras como pneumonia organizante, exacerbação da asma, derrame pleural, SARA (síndrome da angústia respiratória do adulto) e hipertensão arterial pulmonar (36).

Pacientes infectados pelo HCV podem ter uma prevalência maior de diabetes, anemia, hipertensão, DPOC/asma, cirrose, hepatite B e câncer, e uma prevalência menor de doença arterial coronariana e AVC comparados com pacientes não infectados pelo HCV. Em um estudo, foi encontrada uma prevalência de 11,4% de DPOC/asma entre pacientes anti-HCV positivos, com uma razão de chances de 1,05 (IC95% 1,02-1,08). Não havia informações sobre os níveis de HCV-RNA e genótipo do HCV (51).

2. JUSTIFICATIVA

A DPOC é um importante problema de saúde pública principalmente por sua alta morbidade e mortalidade. Além disso, sua prevalência sofreu um acréscimo considerável na última década. Embora hoje se reconheça que a DPOC é uma doença com manifestações sistêmicas, não refletidas somente pelo VEF_1 , este e sua alteração ao longo do tempo continuam importantes marcadores prognósticos da doença. Foi demonstrado previamente que pacientes com infecção crônica pelo HCV têm um declínio mais rápido do VEF_1 do que pacientes sem esta infecção. A hepatite C também é um importante problema de saúde pública, afetando até 2% da população brasileira. O vírus da hepatite C leva a uma infecção persistente na maioria dos pacientes infectados agudamente. Como a maioria dos indivíduos afetados é assintomática, só através do rastreamento de populações em risco pode-se fazer o diagnóstico. Considerando-se que a hepatite C crônica é uma infecção potencialmente tratável e que o seu tratamento pode reduzir o declínio do VEF_1 , faz-se necessário conhecer o quão prevalente é esta infecção nos pacientes com DPOC, o que pode justificar o rastreamento desta população.

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO PRINCIPAL

O objetivo principal deste trabalho é estudar a prevalência de infecção crônica pelo vírus da hepatite C em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica atendidos no ambulatório de DPOC do Serviço de Pneumologia do Hospital de Clínicas.

3.2. OBJETIVO SECUNDÁRIO

Comparar as características clínicas e laboratoriais dos pacientes portadores de DPOC com e sem infecção crônica pelo vírus da hepatite C no momento do diagnóstico da infecção pelo HCV.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DA REVISÃO DA LITERATURA

1. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, Fukuchi Y, Jenkins C, Rodriguez-Roisin R, van Weel C, Zielinski J. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary. GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:532-555.
2. Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2000;343:269-278.
3. Calverley PMA, Walker P. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2003;362:1053-1061.
4. Menezes AMB, Jardim JR, Pérez-Padilha R, Camelier A, Rosa F, Nascimento O, Hallal PC. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease and associated factors: the PLATINO study in São Paulo, Brazil. *Cadernos de Saúde Pública* 2005;21:1565-1573.
5. Celli BR, MacNee W, Agusti A, Anzueto A, Berg B, Buist AS, Calverley PMA, Chavannes N, Dillard T, Fahy B, Fein A, Heffner J, Lareau S, Meek P, Martinez F, McNicholas W, Muris J, Austegard E, Pauwels R, Rennard S, Rossi A, Siafakas N, Tjep B, Vestbo J, Wouters E and ZuWallack R. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004; 23:932-46.
6. Remels AH, Gosker HR, van der Velden J, Langen RC, Schols AM. Systemic inflammation and skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease: state of the art and novel insights in regulation of muscle plasticity. *Clin Chest Med* 2007;28:537-552.
7. Chung KF. Cytokines in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2001;18(Suppl 34):50s-59s.
8. Agustí A. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease: what we know and what we don't know (but should). *Proc Am Thorac Soc* 2007;4:522-525.
9. Stone AC, Nici L. Other systemic manifestations of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 2007;28:553-555.
10. Seemungal T, Harper-Owen R, Bhowmik A, Moric I, Sanderson G, Message S, Maccallum P, Meade TW, Jeffries DJ, Johnston SL, Wedzicha JA. Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1618-1623.
11. Sethi S, Murphy TF. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease in 2000: A state-of-the-art review. *Clin Microbiol Rev* 2001;14:336-363.
12. Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of exacerbation in quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1418-1422.

13. McGuire A, Irwin DE, Fenn P, Fray A, Anderson P, Lowering A, MacGowan A. The excess cost of acute exacerbations of chronic bronchitis in patients aged 45 and older in England and Wales. *Value Health* 2001;4:370-375.
14. Soler-Cataluna JJ, Martinez-Garcia MA, Roman Sanchez MA, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005;60:925-931.
15. Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002;57:847-852.
16. Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, Paoletti P, Gibson J, Howard P, Yernault JC, Decramer M, Higenbottam T, Postma DS, Rees J. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur Respir J* 1995;8(8):1398-1420.
17. Pinto-Plata VM, Cote C, Cabral H, Taylor J, Celli BR. The 6-min walking distance: change over time and value as a predictor of survival in severe COPD. *Eur Respir J* 2004;23(1):28-33.
18. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, Pinto Plata V, Cabral HJ. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004;350(10):1005-1012.
19. Schols AMWJ, Slangen J, Volovics L, Wouters EF. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(6 Pt 1):1791-1797.
20. Landbo C, Prescott E, Lange P, Vestbo J, Almdal TP. Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160(6):1856-1861.
21. Casanova C, Cote C, de Torres JP, Aguirre-Jaime A, Marin JM, Pinto-Plata V, Celli BR. Inspiratory-to-total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171(6):591-597.
22. Mahler D, Wells C. Evaluation of clinical methods of rating dyspnea. *Chest* 1998;93(3):580-586.
23. Alter MJ, Kruszon-Moran D, Nainan OV, McQuillan GM, Gao F, Moyer LA, Kaslow RA, Margolis HS. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994. *N Engl J Med* 1999;34:556-562.
24. SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOLOGIA. Epidemiologia da infecção pelo vírus da hepatite C no Brasil. Relatório do grupo de estudo da Sociedade Brasileira de Hepatologia – Maio de 2004. www.sbhepatologia.org.br/nacional/Epidemiologia/S3.htm. Último acesso em 20 Abr 2008.
25. BRASIL. Ministério da Saúde. DATASUS – Departamento de informática do SUS [Rio de Janeiro, RJ, 2006]. w3.datasus.gov.br/datasus/datasus.php. Último acesso em: 20 abr. 2008.
26. Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2001;345:41-52.

27. Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C – AASLD Practice Guideline. *Hepatology* 2004;39(4):1147-1171.
28. Poynard T, Yuen MF, Ratziu V, Lai CL. Viral hepatitis C. *Lancet* 2003;362:2095-2100.
29. Karami A, Najafi A, Alavian SM, Kiarudi MY. Immunology of HCV and HBV in renal failure and transplantation. *Hep Mon* 2007;7(2):93-100.
30. NIH - National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement – Management of Hepatitis C. *NIH Consensus State Sci Statements* 2002;19(3):1-46.
31. Silva CMD, Costi C, Krug LP, Ramos AB, Grandi T, Gandolfi VL, Menezes ME, Ocampos M, Niel C, Rossetti ML. High proportion of hepatitis C virus genotypes 1 and 3 in a large cohort of patients from Southern Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2007;102(7):867-870.
32. Krug LP, Lunge VR, Ikuta N, Fonseca AS, Cheinquer H, Ozaki LS, Barros SG. Hepatitis C virus genotypes in Southern Brazil [abstract]. *Braz J Med Biol Res* 1996;29(12):1629-1632.
33. Campiotto S, Pinho JR, Carrilho FJ, Da Silva LC, Souto FJ, Spinelli V, Pereira LM, Coelho HS, Silva AO, Fonseca JC, Rosa H, Lacet CM, Bernardini AP. Geographic distribution of hepatitis C virus genotypes in Brazil. *Braz J Med Biol Res* 2005;38(1):41-49.
34. Cheinquer H, Strauss E, Ferreira A, Oliveira e Silva A, Sette Jr H, Amorim WP, Ferraz MLG, Parise ER, Mello CEB, Silveira TR, Marroni CA. Consenso sobre condutas nas hepatites virais B e C - Sociedade Brasileira de Hepatologia - Agosto de 2005. www.sbhepatologia.org.br. Último acesso em 20 abr. 2008.
35. BRASIL. Ministério da Saúde – Portaria nº 639, de 21 de junho de 2000. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas – hepatite viral crônica tipo C. dtr2001.saude.gov.br/sas/PORTARIAS/PORT2000/GM/GM-639.htm. Último acesso em 20 abr. 2008.
36. Moormann J, Saad M, Kosseifi S, Krishnaswamy G. Hepatitis C virus and the lung – implications for therapy. *Chest* 2005;128:2882-2892.
37. Saetta M, Stefano A, Turato G, Facchini FM, Corbino L, Mapp CE, Maestrelli P, Ciaccia A, Fabbri LM. CD8⁺ T-lymphocytes in peripheral airways of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(3):822-826.
38. Fabbri LM, Romagnoli M, Corbetta L, Casoni G, Busljetic K, Turato G, Ligabue G, Ciaccia A, Saetta M, Papi A. Differences in airway inflammation in patients with fixed airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167(3):418-424.
39. O'Sullivan S, Cormican L, Faul JL, Ichinohe S, Johnston SL, Burke CM, Poulter LW. Activated, cytotoxic CD8⁺ T lymphocytes contribute to the pathology of asthma death. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(4):560-564.

40. Koziel MJ, Dudley D, Wong JT, Dienstag J, Houghton M, Raiston R, Walker BD. Intrahepatic cytotoxic T lymphocytes specific for hepatitis C virus in persons with chronic hepatitis [abstract]. *J Immunol* 1992;149(10):3339-3344.
41. Moormann JP, Fitzgerald S, Prayter DC, Lee SA, Chi DS, Krishnaswamy G. Induction of p38 and gC1qR-dependent IL-8 expression in pulmonary fibroblasts by soluble hepatitis C core protein. *Respir Res* 2005;6:105-115.
42. Yamaguchi S, Kubo K, Fujimoto K, Honda T, Sekiguchi M, Sodeyama T. Analysis of bronchoalveolar lavage fluid in patients with chronic hepatitis before and after treatment with interferon alpha. *Thorax* 1997;53:33-37.
43. Idilman R, Cetinkaya H, Savas I, Aslan N, Sak SD, Bastemir M, Sarioglu M, Soykan I, Bozdayi M, Colantoni A, Aydintug O, Bahar K, Uzunalimoglu O, Van Thiel DH, Numanoglu N, Dokmeci A. Bronchoalveolar lavage fluid analysis in individuals with chronic hepatitis C [abstract]. *J Med Virol* 2002;66:34-39.
44. Retamales I, Elliott WM, Meshi B, Coxson HO, Pare PD, Sciruba FC, Rogers RM, Hayashi S, Hogg JC. Amplification of inflammation in emphysema and its association with latent adenoviral infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(3):469-473.
45. Diaz PT, King ER, Wewers MD, Gadek JE, Neal D, Drake J, Clanton TL. HIV infection increases susceptibility to smoking-induced emphysema [abstract]. *Chest* 2000;117:285S.
46. Kanazawa H, Hirata K, Yoshikawa J. Accelerated decline of lung function in COPD patients with chronic hepatitis C virus infection. *Chest* 2003;123:596-599.
47. Kanazawa H, Mamoto T, Hirata K, Yoshikawa J. Interferon therapy induces the improvement of lung function by inhaled corticosteroid therapy in asthmatic patients with chronic hepatitis C virus infection – a preliminary study. *Chest* 2003;123:600-603.
48. Kanazawa H, Yoshikawa J. Accelerated decline in lung function and impaired reversibility with salbutamol in asthmatic patients with chronic hepatitis C virus infection: a 6-year follow-up study. *Am J Med* 2004;116:749-752.
49. Okutan O, Kartaloglu Z, Ilvan A, Kutlu A, Bozkanat E, Silit E. Evaluation of high-resolution computed tomography and pulmonary function tests in patients with chronic hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol* 2004;10:381-384.
50. Erturk A, Tokgonul AN, Capan N, Erturk H, Dursun AB, Bozkaya H. Pulmonary alterations in patients with chronic HCV infection. *Dig Liver Dis* 2006;38:673-676.
51. Butt AA, Khan UA, McGinnis KA, Skanderson M, Kent Kwok C. Co-morbid medical and psychiatric illness and substance abuse in HCV-infected and uninfected veterans. *J Viral Hepat* 2007;14:890-896.

4. ARTIGO EM PORTUGUÊS

Prevalência de Infecção pelo Vírus da Hepatite C em Pacientes com DPOC.

Resumo

Introdução: Alguns estudos têm sugerido que a infecção crônica pelo HCV tem efeitos diretos e indiretos no tecido pulmonar, incluindo um declínio acelerado do VEF₁. É necessário conhecer o quão prevalente é esta infecção nos pacientes com DPOC, o que pode justificar o rastreamento do HCV nesta população. **Objetivos:** Determinar a prevalência de infecção pelo HCV em uma amostra de pacientes com DPOC e comparar as características clínicas e funcionais entre os pacientes HCV-positivos e HCV-negativos. **Métodos:** Foi realizado um estudo transversal. A positividade ao exame anti-HCV era determinada e confirmada pelo HCV-RNA. **Resultados:** A prevalência de infecção pelo HCV foi de 7,5%. Os pacientes HCV-positivos tinham um VEF₁ pós-broncodilatador (% do previsto) menor ($34,7 \pm 8,6\%$) que os pacientes HCV-negativos ($42,7 \pm 16,5\%$) ($p = 0,011$). Todos os pacientes HCV-positivos foram classificados nos estádios III e IV, de acordo com os critérios do GOLD. O escore da escala de dispnéia MMRC foi maior nos pacientes HCV-positivos (mediana = 4) do que nos pacientes HCV-negativos (mediana = 2) ($p = 0,023$). O índice BODE foi maior nos pacientes HCV-positivos (mediana = 6) do que nos pacientes HCV-negativos (mediana = 4) ($p = 0,027$). **Conclusões:** Nossos resultados sugerem uma alta prevalência de infecção crônica pelo HCV em pacientes com DPOC. Os pacientes HCV-positivos tinham achados sugestivos de uma doença mais grave.

Descritores: DPOC; hepatite C; prevalência.

Introdução

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é um importante problema de saúde pública principalmente por sua alta morbidade e mortalidade. Além disso, houve um acréscimo na sua prevalência e na mortalidade por DPOC, mesmo em países industrializados. A DPOC era a sexta causa de morte no mundo em 1990, mas poderá vir a se tornar a terceira causa mais comum de morte em 2020 (1).

A DPOC é definida como limitação fixa ao fluxo aéreo. O declínio observado no volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1) é um dos marcadores prognósticos mais importantes desta doença (1). Entretanto, a DPOC não pode mais ser considerada uma doença limitada ao trato respiratório, porque dados recentes indicam que ela está associada a uma variedade de manifestações sistêmicas, incluindo a presença de inflamação sistêmica (2). Além disso, pacientes com DPOC podem ter várias comorbidades, algumas das quais podem ter um impacto definido na progressão da doença. Estudo recente demonstrou que pacientes com DPOC e infecção crônica pelo HCV têm um declínio mais rápido do VEF_1 do que pacientes sem esta infecção (3).

A infecção pelo HCV leva à hepatite crônica na maioria dos pacientes infectados agudamente. A Organização Mundial da Saúde estima que cerca de 3% da população mundial (aproximadamente 170 milhões de pessoas) está cronicamente infectada pelo HCV. Muitos indivíduos infectados são assintomáticos, então o diagnóstico precoce desta condição depende do rastreamento de indivíduos com conhecidos fatores de risco (4).

Considerando-se que a hepatite C crônica é uma infecção potencialmente curável e que o seu tratamento pode reduzir o declínio do VEF_1 (3), é concebível que o rastreamento do HCV deveria ser conduzido em todos os pacientes com DPOC. Baseado nesta suposição, o objetivo deste trabalho é determinar a prevalência de infecção pelo HCV em uma amostra de pacientes com DPOC e comparar as características clínicas e funcionais entre os pacientes HCV positivos e os HCV negativos.

Métodos

Pacientes

Foram incluídos no estudo pacientes com DPOC, atendidos consecutivamente no ambulatório do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. O diagnóstico de DPOC foi confirmado pela espirometria ($VEF_1/CVF < 0,70$ após broncodilatador). Os pacientes foram classificados de acordo com a gravidade, segundo os critérios do GOLD (5). Como grupo controle foram utilizados 16.138 doadores de sangue atendidos no Banco de Sangue do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, no mesmo período em que foi realizado o estudo (janeiro a dezembro de 2007). Todos os pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido antes da inclusão no estudo. Foram excluídos do estudo os pacientes que se recusaram a participar. O estudo foi aprovado pelo Comitê Institucional de Ética e Pesquisa.

Delineamento

Foi realizado um estudo transversal para determinar a prevalência de infecção pelo HCV em pacientes com DPOC. O cálculo do tamanho da amostra foi realizado com base em dados de prevalência de hepatite C no mundo (3%), no Brasil (1,2-2%) e no Rio Grande do Sul (0,7%) (6,7). Considerando o nível de confiança de 95%, poder de 80%, com uma diferença máxima aceitável de dois por cento (prevalência de 0 a 3%) e perda estimada de 10% seriam necessários 106 pacientes.

Métodos

Características Clínicas e Provas de Função Pulmonar

Os pacientes foram entrevistados após as consultas de rotina e foi realizada uma revisão dos prontuários. Os seguintes dados foram coletados: história tabágica, co-

morbidades, uso de medicações, história de transfusões, frequência de hospitalizações e visitas à emergência nos últimos dois anos, uso de drogas injetáveis e oxigenoterapia domiciliar. O grau de dispnéia foi medido pela escala MMRC (*Modified Medical Research Council Dyspnea Scale*) (8). O índice de massa corporal (IMC) foi calculado para todos os pacientes. Da mesma forma, o índice BODE (*body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity*) foi calculado conforme descrito previamente na literatura (9). Gasometria arterial e ecocardiograma foram realizados, quando indicados. O teste da caminhada de seis minutos, com biotelemetria em tempo real, foi realizado num corredor de 27 metros e foi orientado por uma enfermeira ou por um médico. A utilização da biotelemetria em tempo real permite que a frequência cardíaca e a oximetria de pulso sejam precisa e constantemente monitoradas durante o teste.

As provas de função pulmonar (espirometria, volumes e capacidades pulmonares medidos por pletismografia e difusão pulmonar) foram realizadas usando um espirômetro computadorizado (Jäeger, version 4.31a, Würzburg, Germany), de acordo com as diretrizes da *American Thoracic Society/European Respiratory Society* (10-12), com valores de referência publicados previamente (13-15).

Infecção pelo HCV

O diagnóstico de infecção crônica pelo HCV foi realizado através da detecção do anti-HCV, através do método ELISA (Ortho HCV 3.0, Ortho Clinical Diagnostics). Nos pacientes com anti-HCV reagente, foi solicitada a determinação qualitativa do RNA do HCV, através da reação em cadeia da polimerase – transcrição reversa (RT-PCR), utilizando-se *primers* retirados da região não-codificadora 5' do HCV (NS-5'R) para amplificação, confirmado com uma segunda amplificação (*nested* PCR ou PCR aninhado). A genotipagem do HCV foi realizada através da análise do polimorfismo dos comprimentos de fragmentos de restrição (*restriction fragment length polymorphism analysis* – RFLP). Também foram

solicitadas provas de função hepática. Dos pacientes que já haviam realizado o anti-HCV quando foram incluídos no estudo, foram coletados dados clínicos e funcionais do momento do diagnóstico do HCV. Nos pacientes com anti-HCV negativo, solicitado há mais de 6 meses, era solicitado novo exame.

Análise

Os dados foram analisados com auxílio do programa SPSS 14.0 (Statistical Package for the Social Sciences, Chicago, Illinois). Os dados estão apresentados como número de casos (%), média±desvio padrão ou mediana (percentil 25-75). A comparação de dados categóricos foi realizada através do teste qui-quadrado com correção de Yates quando indicada ou pelo teste exato de Fisher. Variáveis contínuas foram comparadas usando o teste t ou o teste de Mann-Whitney. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado como estatisticamente significativo.

Resultados

Um total de 192 pacientes preencheram os critérios de inclusão. Apenas um paciente recusou-se a participar do estudo. Cinco pacientes assinaram o TCLE, mas não coletaram o exame anti-HCV, sendo então excluídos do estudo. Ao todo, foram incluídos na análise 187 pacientes. As principais características dos pacientes estão demonstradas na Tabela 1.

A média de idade dos pacientes foi de $65,5 \pm 9,1$ anos e 119 (63,6%) eram homens. De acordo com os critérios do GOLD, 134 (72%) dos pacientes foram classificados nos estádio III e IV. A tabela 1 mostra os dados relativos às provas de função pulmonar. A mediana do índice BODE foi 4 (variação interquartis: 2-6). Co-morbidades estavam presentes em 127 (67,9%) pacientes e as mais comuns foram: hipertensão arterial sistêmica (65 [34,9%]), diabetes melito (18 [9,6%]), cardiopatia isquêmica (20 [10,7%]) e insuficiência cardíaca (12 [6,4%]).

Vinte (10,7%) pacientes tiveram anti-HCV positivo. Destes, 14 pacientes haviam realizado o anti-HCV previamente, com um tempo médio de diagnóstico de $4,4 \pm 1,8$ anos. A positividade do exame anti-HCV nos doadores de sangue foi de 0,41%. A prevalência de infecção pelo HCV nos pacientes com DPOC foi estatisticamente superior à prevalência nos doadores de sangue (OR: 29,2 – IC95% 17,3 – 49,2; $p < 0,0001$). Foi solicitado o HCV-RNA para todos os 20 pacientes, sendo que apenas três não realizaram o exame. Dois devido à perda de seguimento e outro por óbito antes da coleta do exame. Dos 17 pacientes que realizaram o exame, cinco apresentaram HCV-RNA negativo (sendo que dois tinham HCV-RNA positivo, que tornou-se negativo após tratamento com interferon) e 12 tiveram HCV-RNA positivo (70,6%). Então, a prevalência de HCV (anti-HCV e HCV-RNA positivos) entre os pacientes estudados foi de 7,5% (14/187). O genótipo do HCV era conhecido em oito pacientes (4 com genótipo 1, 2 com genótipo 2 e 2 com genótipo 3). Treze pacientes tinham provas de função hepáticas alteradas no momento do diagnóstico. Um paciente tinha diagnóstico de cirrose e hepatocarcinoma. Três pacientes tinham história de uso de drogas endovenosas. Um paciente apresentava co-infecção com HIV e outro com HBV.

As características dos pacientes HCV-positivos e HCV-negativos são mostradas na Tabela 2. Foram excluídos da análise os dois pacientes que haviam realizado tratamento prévio com interferon, pois apresentavam HCV-RNA negativo desde 2002. O VEF₁ pré-broncodilatador, em valor absoluto e em porcentagem do previsto, foi significativamente menor nos pacientes HCV-RNA positivos ($0,79 \pm 0,22L$ e $29,9 \pm 8,4\%$) do que nos HCV-RNA negativos ($1,02 \pm 0,41L$ e $36,7 \pm 14,6\%$) ($p=0,05$ e $p=0,042$, respectivamente). Os pacientes HCV-RNA positivos também tiveram um VEF₁ pós-broncodilatador, em porcentagem do previsto, estatisticamente menor ($34,7 \pm 8,6\%$) do que os pacientes HCV-RNA negativos ($42,7 \pm 16,5\%$) ($p=0,011$). O índice tabágico dos pacientes HCV-positivos foi maior (mediana = 44 maços-ano) do que nos pacientes HCV-negativos (mediana = 20 maços-ano), mas esta diferença não foi estatisticamente significativa ($p = 0,234$). Entre os pacientes HCV-RNA negativos, 69,4% (118) estavam em estágio 3 ou 4 e 30,6% (52) em estágio 1 ou 2. Todos os pacientes HCV-RNA positivos, exceto um, foram classificados em estágios 3 ou 4. Esta diferença foi estatisticamente significativa ($p=0,021$). A distância caminhada em 6 minutos não foi estatisticamente diferente entre os grupos ($394,3 \pm 116,3$ m nos pacientes HCV-RNA negativos e $412,1 \pm 124,1$ m nos pacientes HCV-RNA positivos; $p = 0,612$). O escore MMRC foi estatisticamente maior nos pacientes HCV-RNA positivos (mediana=4) do que nos HCV-RNA negativos (mediana=2) ($p=0,023$). O índice BODE também foi significativamente maior nos pacientes HCV-RNA positivos (mediana=6) do que nos HCV-RNA negativos (mediana=4) ($p=0,027$). História de transfusão sangüínea prévia não foi diferente entre os grupos ($p = 0,065$). O uso de drogas injetáveis foi mais comum em pacientes HCV-positivos do que nos pacientes HCV-negativos ($p = 0,021$). O número de visitas à emergência e de internações hospitalares não foram estatisticamente diferentes entre os pacientes HCV-RNA positivos (mediana = 2 visitas [1 – 3,5] e 1 hospitalização [0 – 4,5]) e os pacientes HCV-RNA negativos (mediana = 1 visita [0 – 2] e 1 hospitalização [0 – 3,5]) ($p = 0,251$ e $p = 0,704$, respectivamente).

Tabela 1. Características dos pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica.

| Características | |
|---|----------------|
| Pacientes (n) | 187 |
| Idade (anos) | 65,5 ± 9,1 |
| Homens (%) | 63,6% |
| Hábito tabágico | |
| Tabagistas ativos | 38 (20,3) |
| Ex-tabagistas | 142 (75,9%) |
| Não tabagistas | 7 (3,7%) |
| Índice tabágico (maços-ano) | 42 (20 – 70,9) |
| Provas de função pulmonar | |
| VEF ₁ pós-broncodilatador (% prev) | 42,2 ± 16,2 |
| CVF (% prev) | 67,5 ± 18,1 |
| CPT (% prev) | 123,8 ± 21,0 |
| D _{LCO} (% prev) | 42,0 ± 15,0 |
| Escore na escala de dispnéia MMRC | 2 (1 - 4) |
| IMC (Kg/m ²) | 24,9 ± 5,4 |
| Distância caminhada em 6 min (m) | 395,6 ± 116,6 |
| Índice BODE | 4 (2 - 6) |
| Gravidade da DPOC (critérios do GOLD) | |
| Estádio I (VEF ₁ ≥ 80% prev) | 3 (1,6%) |
| Estádio II (50% ≤ VEF ₁ < 80% prev) | 49 (26,3%) |
| Estádio III (30% ≤ VEF ₁ < 50% prev) | 83 (44,6%) |
| Estádio IV (VEF ₁ < 30% prev ou VEF ₁ < 50% prev mais insuficiência respiratória crônica) | 51 (27,4%) |

Dados apresentados como média ± DP, n (%) ou mediana (variação interquartis). VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo. CVF: capacidade vital forçada. CPT: capacidade pulmonar total. D_{LCO}: difusão pulmonar pelo monóxido de carbono. MMRC: *modified Medical Research Council*. IMC: índice de massa corporal. DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica. BODE: *body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity*. GOLD: *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*.

Tabela 2. Características dos pacientes HCV-positivos e HCV-negativos.

| Características | Pacientes HCV-positivos (n=14) | Pacientes HCV-negativos (n=170) | p |
|---|--------------------------------|---------------------------------|--------|
| Idade (anos) | 63,5 ± 8,6 | 65,6 ± 9,2 | 0,435 |
| Homens (%) | 8 (66,7) | 111 (63,4) | 0,999 |
| Tabagismo (maços-anos) | 44 (19,5 – 50) | 20 (10,1 – 57,3) | 0,234 |
| Transfusão sangüínea no passado | 5 (41,7) | 32 (18,4) | 0,065 |
| História de uso de drogas injetáveis | 2 (16,7) | 2 (1,1) | 0,021 |
| Visitas ao departamento de emergência | 2 (1 – 3,5) | 1 (0 – 2) | 0,251 |
| Hospitalizações | 1 (0 – 4,5) | 1 (0 – 3,5) | 0,704 |
| VEF ₁ pré-broncodilatador (% prev) | 29,9 ± 8,4 | 38,7 ± 14,6 | 0,042 |
| VEF ₁ pós-broncodilatador (% prev) | 34,7 ± 8,6 | 42,7 ± 16,5 | 0,011 |
| CVF pré-broncodilatador (% prev) | 53,1 ± 10,8 | 62,8 ± 17,5 | 0,061 |
| CPT (% prev) | 131,6 ± 23,0 | 123,3 ± 20,9 | 0,208 |
| D _{LCO} (% prev) | 40,9 ± 14,2 | 42,1 ± 15,1 | 0,810 |
| Escore na escala de dispnéia MMRC | 4 (2 – 4) | 2 (1 – 3) | 0,023 |
| IMC (Kg/m ²) | 23,3 ± 3,8 | 25,1 ± 5,5 | 0,278 |
| Distância caminhada em 6 min (m) | 412,1 ± 124,1 | 394,3 ± 116,3 | 0,612 |
| Índice BODE | 6 (4 – 6,75) | 4 (2 – 6) | 0,027 |
| Gravidade da DPOC (critérios do GOLD) | | | |
| Estádio I (VEF ₁ ≥ 80% prev) | 0 | 3 (1,8) | |
| Estádio II (50% ≤ VEF ₁ < 80% prev) | 1 (7,1) | 49 (28,8) | 0,021* |
| Estádio III (30% ≤ VEF ₁ < 50% prev) | 8 (57,1) | 73 (42,9) | |
| Estádio IV (VEF ₁ < 30% prev ou VEF ₁ < 50% prev mais insuficiência respiratória crônica) | 5 (35,7) | 45 (26,5) | |

Dados apresentados como média ± DP, n (%) ou mediana (variação interquartis). VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo. CVF: capacidade vital forçada. CPT: capacidade pulmonar total. D_{LCO}: difusão pulmonar pelo monóxido de carbono. MMRC: *modified Medical Research Council*. IMC: índice de massa corporal. DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica. BODE: *body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity*. GOLD: *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*. * p para a diferença entre os estádios I + II e os estádios III + IV.

Discussão

Neste estudo, determinamos a prevalência de infecção pelo HCV em uma amostra de pacientes com DPOC. O anti-HCV foi positivo em 10,7% dos pacientes. Em 70,6% destes pacientes, o HCV-RNA foi positivo. Então, a prevalência de infecção pelo HCV (anti-HCV e HCV-RNA positivos) foi de 7,5%.

O achado de uma prevalência aumentada de infecção crônica pelo HCV em pacientes com DPOC é um dado novo, não descrito previamente. Esta prevalência é especialmente alta, se comparada à dos doadores de sangue, e consideravelmente maior do que a prevalência geral da população no Brasil (1,2% - 2,0%) (7) e no mundo (cerca de 3%) (6).

Uma das hipóteses para explicar a elevada prevalência de infecção crônica pelo HCV seria que pacientes com DPOC são freqüentemente expostos a situações de risco durante hospitalizações. Diversos autores relataram a possibilidade de transmissão nosocomial do HCV (16-20). Entretanto, não encontramos diferença estatisticamente significativa no número de hospitalizações entre os pacientes HCV positivos e negativos. Para esclarecer o papel da transmissão nosocomial do HCV, seria necessária a realização de um estudo prospectivo com um grupo controle composto de pacientes que tenham uma freqüência de hospitalizações semelhante a dos pacientes com DPOC, como por exemplo pacientes com insuficiência cardíaca, mas isto não foi feito no presente estudo.

Outra possível explicação para o número considerável de pacientes com infecção pelo HCV em nosso estudo, seria a de que a infecção pelo HCV poderia atuar como fator de risco para o desenvolvimento de DPOC ou para a gravidade da doença, podendo estar associada a um pior prognóstico nesses pacientes, resultando em um viés de seleção. A infecção crônica pelo HCV é associada com múltiplas manifestações extra-hepáticas, incluindo doenças pulmonares. Na última década, um número crescente de relatos sugere que a infecção pelo HCV tem efeitos diretos e indiretos no tecido pulmonar. Os efeitos diretos do HCV no pulmão podem se apresentar como piora da função pulmonar em alguns

pacientes com asma e/ou DPOC (21). O único estudo prospectivo (3) que avaliou a associação entre HCV e DPOC foi realizado no Japão, incluiu 30 pacientes HCV positivos e 29 pacientes HCV negativos, todos com DPOC. As taxas anuais de declínio do VEF₁ e da DLCO em tabagistas ativos e ex-tabagistas foram significativamente maiores nos pacientes HCV-positivos. Os pacientes que responderam ao tratamento com interferon mostraram uma progressão mais lenta do declínio do VEF₁ do que os não-respondedores.

Relatos têm sugerido um importante papel de infecções virais latentes, particularmente adenovírus e HIV, na etiologia e/ou progressão da DPOC. Investigadores levantaram a hipótese de que a infecção crônica pelo HCV poderia também aumentar o risco de desenvolvimento e/ou exacerbação da DPOC (22,23), através da indução de ativação imune crônica e inflamação (21).

Linfócitos T são tipicamente observados dentro do parênquima hepático em pacientes com infecção crônica pelo HCV e parecem contribuir para as alterações patológicas associadas ao HCV (24). Pacientes tabagistas com DPOC têm um número aumentado de linfócitos T CD8⁺ nas vias aéreas centrais e periféricas comparado com os pacientes tabagistas assintomáticos. O número de linfócitos T CD8⁺ está diretamente relacionado com o remodelamento das vias aéreas (25) e tem relação inversa com a função pulmonar nos pacientes com DPOC (26). Estudos em indivíduos cronicamente infectados pelo HCV demonstraram níveis aumentados de citocinas séricas e intra-hepáticas, em particular a interleucina -8 (IL-8), bem conhecida por mediar processos pulmonares. A expressão da IL-8 pode inibir a atividade antiviral do interferon γ (IFN) e pode provocar diretamente broncoconstrição. A proteína do núcleo do vírus da hepatite C pode levar ao aumento da expressão da IL-8 nos fibroblastos pulmonares. Pacientes com DPOC costumam apresentar influxo de neutrófilos e aumento nos níveis pulmonares de IL-8 (27). Da mesma forma, pacientes com infecção pelo HCV, mesmo na ausência de doença pulmonar, têm níveis aumentados de neutrófilos no lavado broncoalveolar (28,29).

Os pacientes HCV positivos em nosso estudo apresentavam doença mais grave. Todos foram classificados como graves ou muito graves, conforme os critérios do GOLD, e

o índice BODE foi estatisticamente maior nestes pacientes. A maioria (70%) dos nossos pacientes já tinha diagnóstico prévio de hepatite C, com um tempo médio de diagnóstico de $4,4 \pm 1,8$ anos. É possível que a infecção crônica pelo HCV possa ter contribuído para a gravidade da doença pulmonar nesses pacientes. Entretanto, uma das limitações do nosso estudo é que é um estudo transversal, que não fornece evidência de relação causa e efeito. Somente estudos prospectivos com acompanhamento em longo prazo podem estabelecer o possível papel etiológico ou prognóstico do HCV na DPOC.

A infecção crônica pelo HCV mostrou ser altamente prevalente nos pacientes com DPOC em nosso estudo, o que poderia justificar o rastreamento desta população. Sabe-se que o rastreamento da hepatite C em populações de alto risco pode levar à identificação precoce dos indivíduos em risco de doença hepática progressiva que podem beneficiar-se de tratamento antiviral e aconselhamento para redução de danos hepáticos relacionados ao HCV (30). Além disso, o tratamento do HCV poderia ser benéfico também para a redução do declínio do VEF_1 . Entretanto, estudos adicionais são necessários para confirmar a alta prevalência de HCV em pacientes com DPOC, assim como seu papel na gravidade e progressão da doença.

Nossos resultados sugerem uma alta prevalência de infecção crônica pelo HCV em pacientes com DPOC atendidos em ambulatório especializado, em comparação com a prevalência na população saudável, representada por doadores de sangue. Adicionalmente, os pacientes HCV-positivos apresentavam alterações sugestivas de maior gravidade da DPOC. Estes resultados, se confirmados em estudos prospectivos maiores, podem contribuir para um maior entendimento de ambas as doenças e para melhorar o manejo de pacientes com DPOC infectados pelo HCV.

Referências

1. Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2000;343:269-278.
2. Stone AC, Nici L. Other systemic manifestations of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 2007;28:553-555.
3. Kanazawa H, Hirata K, Yoshikawa J. Accelerated decline of lung function in COPD patients with chronic hepatitis C virus infection. *Chest* 2003;123:596-599.
4. Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C – AASLD Practice Guideline. *Hepatology* 2004;39(4):1147-1171.
5. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, Fukuchi Y, Jenkins C, Rodriguez-Roisin R, van Weel C, Zielinski J. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary. GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:532-555.
6. Alter MJ, Kruszon-Moran D, Nainan OV, McQuillan GM, Gao F, Moyer LA, Kaslow RA, Margolis HS. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994. *N Engl J Med* 1999;34:556-562.
7. BRASIL. Ministério da Saúde. DATASUS – Departamento de informática do SUS [Rio de Janeiro, RJ, 2006]. w3.datasus.gov.br/datasus/datasus.php. Último acesso em 20 Abr 2008.
8. Mahler D, Wells C. Evaluation of clinical methods of rating dyspnea. *Chest* 1998;93(3):580-586.
9. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, Pinto Plata V, Cabral HJ. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004;350(10):1005-1012.
10. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Crapo R, Enright P, van der Grinten CP, Gustafsson P, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Navajas D, Pedersen OF, Pellegrino R, Viegi G, Wanger J. Standardisation on spirometry. *Eur Respir J* 2005;26:319-338.
11. Wanger J, Clausen JL, Coates A, Pedersen OF, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Crapo R, Enright P, van der Grinten CP, Gustafsson P, Hankinson J, Jensen R, Johnson D, Macintyre N, McKay R, Miller MR, Navajas D, Pellegrino R, Viegi G. Standardisation of measurement of lung volumes. *Eur Respir J* 2005;26:511-522.
12. Macintyre N, Crapo RO, Viegi G, Johnson DC, van der Grinten CP, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Enright P, Gustafsson P, Hankinson J, Jensen R, McKay R, Miller MR, Navajas D, Pedersen OF, Pellegrino R, Wanger J. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J* 2005;26:720-735.
13. Crapo RO, Morris AH, Gardner RM. Reference spirometric values using techniques and equipment that meet ATS recommendations. *Am Rev Respir Dis* 1981;123:659-664.

14. Crapo RO, Morris AH, Clayton PD, Nixon CR. Lung volumes in healthy nonsmoking adults. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1982;18:419-425.
15. Crapo RO, Morris AH. Standardized single breath normal values for carbon monoxide diffusion capacity. *Am Rev Resp Dis* 1981;123:185-189.
16. Tillman HL, Manns MP. Mode of Hepatitis C Virus Infection, Epidemiology, and Chronicity Rate in the General Population and Risk Groups [abstract]. *Dig Dis Sci* 1996;41(Suppl 12):27-40.
17. Ramarakoto CE, Rakotomanana F, Ratsitorahina M, Raharimanga V, Razafindratsimandresy R, Rendremanana R, Rakoto-Andrianarivelo M, Rousset D, Andrianaja V, Richard V, Soares JL, Rabarijaona LP. Seroprevalence of hepatitis C and associated risk factors in urban areas of Antananarivo, Madagascar. *BMC Infect Dis* 2008;8:25-31.
18. Martínez-Bauer E, Forns X, Armelles M, Planas R, Solà R, Vergara M, Fàbregas S, Vega R, Salmerón J, Diago M, Sánchez-Tapias JM, Bruguera M; Spanish Acute HCV Study Group. Hospital admission is a relevant source of hepatitis C virus acquisition in Spain [abstract]. *J Hepatol* 2008;48(1):20-27.
19. Karmochkine M, Carrat F, Dos Santos O, Cacoub P, Raguin G. A case-control study of risk factors for hepatitis C infection in patients with unexplained routes of infection. *J Viral Hepat* 2006;13(11):775-782.
20. Forns X, Martínez-Bauer E, Feliu A, García-Retortillo M, Martín M, Gay E, Navasa M, Sánchez-Tapias JM, Bruguera M, Rodés J. Nosocomial transmission of HCV in the liver unit of a tertiary care center. *Hepatol* 2005;41(1):115-122.
21. Moormann J, Saad M, Kosseifi S, Krishnaswamy G. Hepatitis C virus and the lung – implications for therapy. *Chest* 2005;128:2882-2892.
22. Retamales I, Elliott WM, Meshi B, Coxson HO, Pare PD, Sciruba FC, Rogers RM, Hayashi S, Hogg JC. Amplification of inflammation in emphysema and its association with latent adenoviral infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(3):469-473.
23. Diaz PT, King ER, Wewers MD, Gadek JE, Neal D, Drake J, Clanton TL. HIV infection increases susceptibility to smoking-induced emphysema [abstract]. *Chest* 2000;117:285S.
24. Koziel MJ, Dudley D, Wong JT, Dienstag J, Houghton M, Raiston R, Walker BD. Intrahepatic cytotoxic T lymphocytes specific for hepatitis C virus in persons with chronic hepatitis [abstract]. *J Immunol* 1992;149(10):3339-3344.
25. Saetta M, Stefano A, Turato G, Facchini FM, Corbino L, Mapp CE, Maestrelli P, Ciaccia A, Fabbri LM. CD8⁺ T-lymphocytes in peripheral airways of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(3):822-826.
26. Fabbri LM, Romagnoli M, Corbetta L, Casoni G, Busljetic K, Turato G, Ligabue G, Ciaccia A, Saetta M, Papi A. Differences in airway inflammation in patients with fixed airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167(3):418-424.

27. Moormann JP, Fitzgerald S, Prayter DC, Lee SA, Chi DS, Krishnaswamy G. Induction of p38 and gClqR-dependent IL-8 expression in pulmonary fibroblasts by soluble hepatitis C core protein. *Respir Res* 2005;6:105-115.
28. Yamaguchi S, Kubo K, Fujimoto K, Honda T, Sekiguchi M, Sodeyama T. Analysis of bronchoalveolar lavage fluid in patients with chronic hepatitis before and after treatment with interferon alpha. *Thorax* 1997;53:33-37.
29. Idilman R, Cetinkaya H, Savas I, Aslan N, Sak SD, Bastemir M, Sarioglu M, Soykan I, Bozdayi M, Colantoni A, Aydintug O, Bahar K, Uzunalimoglu O, Van Thiel DH, Numanoglu N, Dokmeci A. Bronchoalveolar lavage fluid analysis in individuals with chronic hepatitis C [abstract]. *J Med Virol* 2002;66:34-39.
30. Mallette C, Flynn MA, Promrat K. Outcome of screening for hepatitis C virus infection based on risk factors. *Am J Gastroenterol* 2008;103(1):131-137.

5. ARTIGO EM INGLÊS

Prevalence of hepatitis C virus infection among patients with COPD.

ABSTRACT

Background: A number of studies have suggested that chronic HCV infection have direct and indirect effects on pulmonary tissue, including an accelerated decline of FEV₁. It is necessary to know how prevalent this infection is in patients with COPD, what could justify the screening of HCV in this population. **Objectives:** To determine the prevalence of HCV infection in a sample of COPD patients, and to compare the clinical and functional characteristics between HCV-positive and HCV-negative patients. **Methods:** We performed a cross-sectional study. Anti-HCV antibody positivity was determined and confirmed by HCV-RNA. **Results:** The prevalence of HCV infection was 7.5%. The HCV-positive patients had a post-bronchodilator FEV₁ (% predicted) lower ($34.7 \pm 8.6\%$) than HCV-negative patients ($42.7 \pm 16.5\%$) ($p = 0.011$). All HCV-positive patients were classified in stages III or IV (GOLD). The MMRC dyspnea scale score was higher in HCV-positive patients (median = 4) than in HCV-negative patients (median = 2) ($p = 0.023$). BODE index was higher in HCV-positive (median = 6) than in HCV-negative patients (median = 4) ($p = 0.027$). **Conclusions:** Our results suggest a high prevalence of chronic HCV infection in patients with COPD. The HCV-positive patients had findings suggestive of a more severe disease.

Key words: COPD, HCV infection, prevalence.

Introduction

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a major global health problem, because it is an important cause of death and disability. Furthermore, there has been an increase in both the prevalence and mortality associated with COPD, even in industrialized countries. COPD was the sixth commonest cause of death worldwide in 1990 and it is estimated that it could become the third commonest cause of death until 2020 (1).

COPD is defined by fixed airflow limitation. The decline observed in the forced expiratory volume in one second (FEV_1) is one of the most important prognostic markers of this condition (1). However, COPD can no longer be considered a disease restricted to the pulmonary tract, because recent data indicates that it is often associated with a wide variety of systemic consequences, including the presence of systemic inflammation (2). Furthermore, it has been increasingly recognized that patients with COPD usually have a number of co-morbidities, some of which can have a definite impact on disease progression. Indeed, a recent study demonstrated that patients with COPD and hepatitis C virus (HCV) infection have an accelerated decline of FEV_1 compared with patients without such infection (3).

HCV infection leads to chronic hepatitis in the majority of the acutely infected patients. The World Health Organization estimates that 3% of the world population (approximately 170 million people) is chronically infected with HCV. Many infected individuals are asymptomatic, so the early diagnosis of this condition depends highly on screening of individuals with known risk factors (4).

Considering that chronic hepatitis C is a potentially curable disease and that the treatment of this infection could reduce the FEV_1 decline in patients with COPD (3), it is conceivable that HCV screening would have to be conducted in all COPD patients. Based on this assumption, the aim of the present study was to determine the prevalence of HCV infection in a sample of COPD patients, and to compare the clinical and functional characteristics between HCV-positive and HCV-negative patients.

Methods

Study Subjects

We included in the study consecutive outpatients with COPD from a general, tertiary care, university-affiliated hospital with 750 beds, located in the city of Porto Alegre, Rio Grande do Sul State, in Southern Brazil. COPD was confirmed by a ratio of FEV₁ to forced vital capacity (FVC) of less than 0.7, measured 20 minutes after the administration of salbutamol. COPD severity was classified according to Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) criteria (5). The control group was composed by 16.138 blood donors who went to our hospital in the same period of the study (January to December 2007). Written informed consent was obtained from each patient prior to participation. We excluded the patients who refused to participate. The study was approved by the local ethics committee.

Study Design

This is a cross-sectional study to determine the prevalence of HCV infection among patients with COPD. The sample size was calculated based on known prevalence of HCV infection in the world (3%), in Brazil (1.2 – 2%), and in Rio Grande do Sul State (0.7%) (6,7). Using a power of 80% and significance at 95%, with a maximal acceptable difference of 2% (prevalence between 0% and 3%), and considering 10% of patients lost to follow-up, we calculated that 106 patients would be needed .

Methods

Clinical Characteristics and Pulmonary Function Tests

The patients were interviewed after the medical visit, and the medical records were also reviewed. The following data were collected: smoking habits, co-morbidities,

medications in use, blood transfusions in the past, frequency of emergency department visits and hospitalizations in the past two years, emergency department and in-hospital length of stay, injection drug use, and long-term domiciliary oxygen therapy. The degree of dyspnea was measured by the Modified Medical Research Council (MMRC) Dyspnea Scale (8). Body mass index (BMI) was calculated for all patients. Similarly, the BODE index (*the body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index*) was calculated according to described previously (9). Arterial blood gas (ABG) analysis and echocardiogram were performed in some patients, when indicated. The six-minute walking test with real time biotelemetry was carried out in a 27-meters corridor under supervision of trained personell (either a nurse or a physician). The use of telemetry allowed for the heart rate and pulse oximetry to be precisely and constantly monitored throughout the 6-minute walking test.

Pulmonary function tests (spirometry, pletismography, and diffusing capacity of the lung for carbon monoxide [D_{LCO}]) were performed using a computerized spirometer (Jäeger, Würzburg, Germany), according to the American Thoracic Society/European Respiratory Society guidelines (10-12), with previously published reference values (13-15).

HCV infection

All patients were tested for anti-HCV antibodies by a 3rd generation enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) (Ortho HCV 3.0, Ortho Clinical Diagnostics). In patients with positive anti-HCV antibody test, serum HCV-RNA was done by reverse transcription (RT-PCR) and nested polymerase chain reaction (nested PCR) with primers derived from the highly conserved 5'-untranslated region (NS-5'R) of the viral genome. HCV-positive patients were defined as anti-HCV and HCV-RNA positive. HCV genotyping was performed by restriction fragment length polymorphism analysis (RFLP). Because patients were included consecutively, some patients already had been tested for anti-HCV antibodies. Data of the HCV-positive patients were collected from the same time of HCV diagnosis. In patients with a

negative anti-HCV antibody test performed more than six months before, a new test was requested.

Analysis

Data analysis was performed using SPSS 14.0 (Statistical Package for the Social Sciences, Chicago, Illinois). Data were presented as number of cases, mean \pm standard deviation (SD), or median with interquartile range. Categorical comparisons were performed by chi-square test using Yates's correction if indicated or by Fisher's exact test. Continuous variables were compared using the *t*-test or Mann-Whitney test. A two-sided *p* value < 0.05 was considered significant for all analyses.

Results

A total of 192 patients met the inclusion criteria. One patient refused to participate. Five patients gave signed, informed consent, but were lost to follow up, and did not collect a blood sample for anti-HCV detection. Overall, 187 patients were included in the analysis. Demographic, clinical and functional characteristics of the study population are shown in Table 1.

The patients had a mean age of 65.5 ± 9.1 years, and 119 (63.6%) were men. According to GOLD severity criteria, 134 (72%) patients were classified as GOLD stage III or IV. Table 1 shows the data relative to pulmonary function tests. The median of the BODE index was 4 (interquartile range: 2-6). Comorbidities were present in 127 (67.9%) patients, and the most common were systemic arterial hypertension (65 [34.9%]), diabetes mellitus (18 [9.6%]), ischemic heart disease (20 [10.7%]), and heart failure (12 [6.4%]).

Twenty (10.7%) patients had positive anti-HCV antibody test. Of these patients, fourteen already had been tested for anti-HCV antibodies, with a mean time of diagnosis of 4.4 ± 1.8 years. The prevalence of anti-HCV positivity in COPD patients (10.7%) was significantly higher than in blood donors (0.41%) (OR: 29.2 – IC95% 17.3 – 49.2; $p < 0.0001$). Seventeen COPD patients who were anti-HCV positive were tested for HCV-RNA. Three patients were not tested (two were lost to follow up and one died before the collection was done). Five anti-HCV positive patients were found to be HCV-RNA negative (but two of them had a previous positive HCV-RNA which became negative after interferon treatment) and 12 were HCV-RNA positive. Thus, the overall prevalence of HCV-positivity (anti-HCV and HCV-RNA positive patients) was 7.5% (14/187). HCV genotyping was performed in eight patients: genotype 1 (4 patients), genotype 2 (2 patients), and genotype 3 (2 patients). One patient had clinically evident cirrhosis and hepatocellular carcinoma. A history of injection drug use was present in three patients. Coinfection with human immunodeficiency virus (HIV) was present in one patient and another had coinfection with hepatitis B virus (HBV).

The characteristics of HCV-positive and HCV-negative patients are shown in Table 2. We excluded the two patients with a previous interferon treatment from this analysis, because they had a negative HCV-RNA since 2002. The pre-bronchodilator FEV₁ (L·s⁻¹ and % predicted) was statistically lower in HCV-positive patients (0.79 ± 0.22 L e $29.9 \pm 8.4\%$) than in HCV-negative patients (1.02 ± 0.41 L e $36.7 \pm 14.6\%$) ($p = 0.05$ e $p = 0.042$, respectively). The HCV-positive patients also had a post-bronchodilator FEV₁ (% predicted) significantly lower ($34.7 \pm 8.6\%$) than HCV-negative patients ($42.7 \pm 16.5\%$) ($p = 0.011$). The amount of cigarette smoking was higher in HCV-positive (median = 44 pack-years) than in HCV-negative patients (median = 20 pack-years), but this difference was not statistically significant ($p = 0.234$). Among HCV-negative patients, 69.4% (118) were in stage III or IV, and 30.6% (52) were in stage I or II, according to GOLD criteria. All HCV-positive patients, except one, were classified in stages III or IV. This difference was statistically significant ($p = 0.021$). The mean distance walked in six-minutes was not different between groups (394.3 ± 116.3 m in HCV-negative patients, and 412.1 ± 124.1 m in HCV-positive patients; $p = 0.612$). The MMRC dyspnea scale score was statistically higher in HCV-positive patients (median = 4) than in HCV-negative patients (median = 2) ($p = 0.023$). BODE index was significantly higher in HCV-positive (median = 6) than in HCV-negative patients (median = 4) ($p = 0.027$). The history of blood transfusion in the past was not different between groups ($p = 0.065$). Injection drug use was more common among HCV-positive than in HCV-negative patients ($p = 0.021$). The number of emergency department visits and hospitalizations in the past two years were not statistically different between HCV-positive (interquartile range: [0 – 1] and [0 – 2.8], respectively) and HCV-negative patients (interquartile range: [0 – 1] and [0 – 1], respectively) ($p = 0.939$ and $p = 0.570$, respectively).

Table 1. Characteristics of patients with chronic obstructive pulmonary disease.

| Characteristics | |
|--|----------------|
| Subjects (n) | 187 |
| Age (yrs) | 65.5 ± 9.1 |
| Male (%) | 63.6% |
| Tobacco use | |
| Current smokers | 38 (20.3) |
| Ex-smokers | 142 (75.9%) |
| Never smokers | 7 (3.7%) |
| Smoking pack-yrs | 42 (20 - 70.9) |
| Pulmonary function tests | |
| Post-bronchodilator FEV ₁ (% pred) | 42.2 ± 16.2 |
| FVC (% pred) | 67.5 ± 18.1 |
| TLC (% pred) | 123.8 ± 21.0 |
| D _{LCO} (% pred) | 42.0 ± 15.0 |
| MMRC dyspnea scale | 2 (1 - 4) |
| BMI (Kg/m ²) | 24.9 ± 5.4 |
| Distance walked in 6 min (m) | 395.6 ± 116.6 |
| BODE index | 4 (2 - 6) |
| Severity of COPD (GOLD criteria) | |
| Stage I (FEV ₁ ≥ 80% pred) | 3 (1.6%) |
| Stage II (50% ≤ FEV ₁ < 80% pred) | 49 (26.3%) |
| Stage III (30% ≤ FEV ₁ < 50% pred) | 83 (44.6%) |
| Stage IV (FEV ₁ < 30% pred or FEV ₁ < 50% pred plus chronic respiratory failure) | 51 (27.4%) |

Data are presented as mean ± SD, n (%), or median (interquartile range). FEV₁: forced expiratory volume in one second. FVC: forced vital capacity. TLC: total lung capacity. D_{LCO}: carbon monoxide diffusing capacity of the lung. MMRC: modified Medical Research Council. BMI: body mass index. COPD: chronic obstructive pulmonary disease. BODE: *body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity*. GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease.

Table 2. Characteristics of HCV-positive and HCV-negative patients.

| Characteristics | HCV-positive patients (n=14) | HCV-negative patients (n=170) | p Value |
|--|------------------------------|-------------------------------|---------|
| Age (yrs) | 63.5 ± 8.6 | 65.6 ± 9.2 | 0.435 |
| Male (%) | 8 (66.7) | 111 (63.4) | 0.999 |
| Smoking pack-yrs | 44 (19.5 – 50) | 20 (10.1 – 57.25) | 0.234 |
| Blood transfusion in the past | 5 (41.7) | 32 (18.4) | 0.065 |
| History of injection drug use | 2 (16.7) | 2 (1.1) | 0.021 |
| Emergency department visits | 2 (1 – 3.5) | 1 (0 – 2) | 0.251 |
| Hospitalizations | 1 (0 – 4.5) | 1 (0 – 3.5) | 0.704 |
| Post-bronchodilator FEV ₁ (% pred) | 34.7 ± 8.6 | 42.7 ± 16.5 | 0.011 |
| Pre-bronchodilator FVC (% pred) | 53.1 ± 10.8 | 62.8 ± 17.5 | 0.061 |
| TLC (% pred) | 131.6 ± 23.0 | 123.3 ± 20.9 | 0.208 |
| D _{LCO} (% pred) | 40.9 ± 14.2 | 42.1 ± 15.1 | 0.810 |
| MMRC dyspnea scale | 4 (2 – 4) | 2 (1 – 3) | 0.023 |
| BMI (Kg/m ²) | 23.3 ± 3.8 | 25.1 ± 5.5 | 0.278 |
| Distance walked in 6 min (m) | 412.1 ± 124.1 | 394.3 ± 116.3 | 0.612 |
| BODE index | 6 (4 – 6.75) | 4 (2 – 6) | 0.027 |
| Severity of COPD (GOLD criteria) | | | |
| Stage I (FEV ₁ ≥ 80% pred) | 0 | 3 (1.8) | |
| Stage II (50% ≤ FEV ₁ < 80% pred) | 1 (7.1) | 49 (28.8) | 0.021* |
| Stage III (30% ≤ FEV ₁ < 50% pred) | 8 (57.1) | 73 (42.9) | |
| Stage IV (FEV ₁ < 30% pred or FEV ₁ < 50% pred plus chronic respiratory failure) | 5 (35.7) | 45 (26.5) | |

Data are presented as mean ± SD, n (%), or median (interquartile range). FEV₁: forced expiratory volume in one second. FVC: forced vital capacity. TLC: total lung capacity. D_{LCO}: carbon monoxide diffusing capacity of the lung. MMRC: modified Medical Research Council. BMI: body mass index. COPD: chronic obstructive pulmonary disease. BODE: *body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity*. GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease.

* p for the comparison between stage I + II and stage III + IV.

Discussion

In this study, we determine the prevalence of HCV infection in a sample of COPD patients. The anti-HCV antibody test was positive in 10.7% of patients. In 70.6% of these patients, HCV-RNA was positive. Then, the prevalence of HCV-positivity (anti-HCV and HCV-RNA positive) was 7.5%.

The significant high prevalence of HCV infection in COPD patients is a new finding not previously described. This prevalence is especially high, if compared to the prevalence in blood donors from our institution, and considerably higher than the overall prevalence in Brazil (1.2% - 2.0%) (7), and in the world (around 3%) (6).

One hypothesis to explain such high prevalence of HCV infection would be that patients with COPD are frequently exposed to risk factors to HCV acquisition during hospitalizations. Several authors related the possibility of nosocomial HCV transmission (16-20). However, we could not find a statistically significant difference in the number of hospitalizations between HCV-positive and HCV-negative patients. To clarify the role of nosocomial HCV transmission it would be necessary to conduct a prospective study with a control group composed by patients with a similar frequency of hospitalizations to that of COPD patients, like patients with heart failure for example, but this was not done in the present study.

Another possible explanation for the high number of HCV infected patients in our study could be that HCV infection worked as a risk factor for development of COPD, or for disease severity, being associated with a worse prognosis in these patients resulting in a selection bias. Also, it is known that chronic HCV infection is associated with multiple extrahepatic manifestations, including pulmonary diseases. Indeed, it has been shown that chronic HCV infection can have both direct and indirect effects on pulmonary tissue. The direct effects on the lungs may present as worsening of lung function in some patients with asthma or COPD (21). The only prospective study (3) to evaluate the association between HCV and COPD included 30 HCV-positive and 29 HCV-negative patients, all of them with

COPD. The annual rates of decline in FEV₁ and D_{LCO} were significantly higher in HCV-positive patients. The patients who responded to interferon treatment showed a slower decline of FEV₁ than non-responders.

Some reports have suggested an important role for latent viral infections, particularly adenovirus and HIV, in the etiology and/or progression of COPD. Investigators have hypothesized that chronic HCV infection may also increase the risk for development and/or exacerbation of COPD (22,23), through induction of chronic immune activation and inflammation (21).

T Lymphocytes are typically observed within the hepatic parenchyma in patients with chronic HCV infection, and seem to contribute to the pathological alterations associated to HCV (24). Smokers with COPD have an increased number of T lymphocytes CD8+ in central and peripheral airways in comparison with asymptomatic smokers. The number of CD8+ T lymphocytes is directly related to airway remodeling (25), and has an inverse relationship with pulmonary function in COPD patients (26). Studies in individuals chronically infected with HCV have showed an increased level of cytokines, especially interleukin-8 (IL-8), a chemokine that mediate several inflammatory pulmonary processes. IL-8 expression may inhibit the antiviral activity of interferon γ (IFN), and can directly provoke bronchoconstriction. The HCV core protein can increase the IL-8 expression in pulmonary fibroblasts. COPD patients use to have an influx of neutrophils and increased local pulmonary IL-8 levels (27). Similarly, HCV infected patients, even in the absence of pulmonary disease, have high levels of neutrophils in bronchoalveolar lavage (28,29).

In the present study, our HCV-positive patients had a more severe COPD compared to the ones that were HCV-negative. All of them were classified like severe or very severe COPD according to GOLD criteria, and had a significantly lower BODE index. Most (70%) of our patients had already a previous diagnosis of HCV infection, with a mean time of diagnosis of 4.4 ± 1.8 years. It is possible that chronic HCV infection could have contributed to the severity of pulmonary disease in these patients. However, one of the limitations of our study is that it is a cross-sectional study, which cannot prove evidence of cause-effect

relationship. Only prospective studies with long-term follow up could establish the possible etiologic or prognostic role of HCV infection in COPD patients.

The HCV infection was highly prevalent in COPD patients in our study, and this finding could justify the screening of this population. It is well-known that the screening of high risk populations can lead to early detection of individuals at risk of progressive hepatic disease who can benefit from antiviral therapy (30). Besides, successful HCV treatment could help to reduce the decline observed in FEV₁ in this population. Nevertheless, additional studies are necessary to confirm the high prevalence of HCV in COPD, as well as its role in disease severity and progression.

Our results suggest a high prevalence of chronic HCV infection in patients with COPD in comparison with the prevalence in the health population, represented by the blood donors from our hospital. Additionally, HCV-positive patients had findings suggestive of a more severe disease. These results, if confirmed in larger prospective randomized controlled trials, could contribute to a better understanding of the pathogenesis of both conditions, and could potentially improve the care of HCV-positive patients with COPD.

References

1. Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2000;343:269-278.
2. Stone AC, Nici L. Other systemic manifestations of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 2007;28:553-555.
3. Kanazawa H, Hirata K, Yoshikawa J. Accelerated decline of lung function in COPD patients with chronic hepatitis C virus infection. *Chest* 2003;123:596-599.
4. Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C – AASLD Practice Guideline. *Hepatology* 2004;39(4):1147-1171.
5. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, Fukuchi Y, Jenkins C, Rodriguez-Roisin R, van Weel C, Zielinski J. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary. GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:532-555.
6. Alter MJ, Kruszon-Moran D, Nainan OV, McQuillan GM, Gao F, Moyer LA, Kaslow RA, Margolis HS. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994. *N Engl J Med* 1999;34:556-562.
7. BRASIL. Ministério da Saúde. DATASUS – Departamento de informática do SUS [Rio de Janeiro, RJ, 2006]. w3.datasus.gov.br/datasus/datasus.php. Data last accessed: April 20, 2008.
8. Mahler D, Wells C. Evaluation of clinical methods of rating dyspnea. *Chest* 1998;93(3):580-586.
9. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, Pinto Plata V, Cabral HJ. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004;350(10):1005-1012.
10. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Crapo R, Enright P, van der Grinten CP, Gustafsson P, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Navajas D, Pedersen OF, Pellegrino R, Viegi G, Wanger J. Standardisation on spirometry. *Eur Respir J* 2005;26:319-338.
11. Wanger J, Clausen JL, Coates A, Pedersen OF, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Crapo R, Enright P, van der Grinten CP, Gustafsson P, Hankinson J, Jensen R, Johnson D, MacIntyre N, McKay R, Miller MR, Navajas D, Pellegrino R, Viegi G. Standardisation of measurement of lung volumes. *Eur Respir J* 2005;26:511-522.
12. MacIntyre N, Crapo RO, Viegi G, Johnson DC, van der Grinten CP, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Enright P, Gustafsson P, Hankinson J, Jensen R, McKay R, Miller MR, Navajas D, Pedersen OF, Pellegrino R, Wanger J. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J* 2005;26:720-735.

13. Crapo RO, Morris AH, Gardner RM. Reference spirometric values using techniques and equipment that meet ATS recommendations. *Am Rev Respir Dis* 1981;123:659-664.
14. Crapo RO, Morris AH, Clayton PD, Nixon CR. Lung volumes in healthy nonsmoking adults. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1982;18:419-425.
15. Crapo RO, Morris AH. Standardized single breath normal values for carbon monoxide diffusion capacity. *Am Rev Respir Dis* 1981;123:185-189.
16. Tillman HL, Manns MP. Mode of Hepatitis C Virus Infection, Epidemiology, and Chronicity Rate in the General Population and Risk Groups [abstract]. *Dig Dis Sci* 1996;41(Suppl 12):27-40.
17. Ramarakoto CE, Rakotomanana F, Ratsitorahina M, Raharimanga V, Razafindratsimandresy R, Rendremanana R, Rakoto-Andrianarivelo M, Rousset D, Andrianaja V, Richard V, Soares JL, Rabarijaona LP. Seroprevalence of hepatitis C and associated risk factors in urban areas of Antananarivo, Madagascar. *BMC Infect Dis* 2008;8:25-31.
18. Martínez-Bauer E, Forns X, Armelles M, Planas R, Solà R, Vergara M, Fàbregas S, Vega R, Salmerón J, Diago M, Sánchez-Tapias JM, Bruguera M; Spanish Acute HCV Study Group. Hospital admission is a relevant source of hepatitis C virus acquisition in Spain [abstract]. *J Hepatol* 2008;48(1):20-27.
19. Karmochkine M, Carrat F, Dos Santos O, Cacoub P, Raguin G. A case-control study of risk factors for hepatitis C infection in patients with unexplained routes of infection. *J Viral Hepat* 2006;13(11):775-782.
20. Forns X, Martínez-Bauer E, Feliu A, García-Retortillo M, Martín M, Gay E, Navasa M, Sánchez-Tapias JM, Bruguera M, Rodés J. Nosocomial transmission of HCV in the liver unit of a tertiary care center. *Hepatol* 2005;41(1):115-122.
21. Moormann J, Saad M, Kosseifi S, Krishnaswamy G. Hepatitis C virus and the lung – implications for therapy. *Chest* 2005;128:2882-2892.
22. Retamales I, Elliott WM, Meshi B, Coxson HO, Pare PD, Scirba FC, Rogers RM, Hayashi S, Hogg JC. Amplification of inflammation in emphysema and its association with latent adenoviral infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(3):469-473.
23. Diaz PT, King ER, Wewers MD, Gadek JE, Neal D, Drake J, Clanton TL. HIV infection increases susceptibility to smoking-induced emphysema [abstract]. *Chest* 2000;117:285S.
24. Koziel MJ, Dudley D, Wong JT, Dienstag J, Houghton M, Raiston R, Walker BD. Intrahepatic cytotoxic T lymphocytes specific for hepatitis C virus in persons with chronic hepatitis [abstract]. *J Immunol* 1992;149(10):3339-3344.
25. Saetta M, Stefano A, Turato G, Facchini FM, Corbino L, Mapp CE, Maestrelli P, Ciaccia A, Fabbri LM. CD8⁺ T-lymphocytes in peripheral airways of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(3):822-826.
26. Fabbri LM, Romagnoli M, Corbetta L, Casoni G, Busljetic K, Turato G, Ligabue G, Ciaccia A, Saetta M, Papi A. Differences in airway inflammation in patients with fixed

airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167(3):418-424.

27. Moormann JP, Fitzgerald S, Prayter DC, Lee SA, Chi DS, Krishnaswamy G. Induction of p38 and gC1qR-dependent IL-8 expression in pulmonary fibroblasts by soluble hepatitis C core protein. *Respir Res* 2005;6:105-115.
28. Yamaguchi S, Kubo K, Fujimoto K, Honda T, Sekiguchi M, Sodeyama T. Analysis of bronchoalveolar lavage fluid in patients with chronic hepatitis before and after treatment with interferon alpha. *Thorax* 1997;53:33-37.
29. Idilman R, Cetinkaya H, Savas I, Aslan N, Sak SD, Bastemir M, Sarioglu M, Soykan I, Bozdayi M, Colantoni A, Aydintug O, Bahar K, Uzunalimoglu O, Van Thiel DH, Numanoglu N, Dokmeci A. Bronchoalveolar lavage fluid analysis in individuals with chronic hepatitis C [abstract]. *J Med Virol* 2002;66:34-39.
30. Mallette C, Flynn MA, Promrat K. Outcome of screening for hepatitis C virus infection based on risk factors. *Am J Gastroenterol* 2008;103(1):131-137.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A infecção crônica pelo HCV mostrou ser altamente prevalente nos pacientes com DPOC em nosso estudo, o que poderia justificar o rastreamento nesta população. Além disso, o tratamento do HCV poderia ser benéfico também para a redução do declínio do VEF₁. Entretanto, estudos adicionais são necessários para confirmar a alta prevalência de HCV em pacientes com DPOC, assim como seu papel na gravidade e progressão da doença.