

PREVALÊNCIA DE HEPATITE C EM PACIENTES COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO DO HUCCF-UFRJ

CLÁUDIA DE ABREU COSTA*, JOSÉ ANGELO PAPI, HENRIQUE SÉRGIO DE M. COELHO,
CARMEM NOGUEIRA, BART VANDERBOGHT, JORGE ANDRÉ DE S. SOARES

Trabalho realizado no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho – Universidade Federal do Rio de Janeiro, RJ

RESUMO – Os pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES) apresentam fatores de risco para a aquisição de hepatite C, como hospitalizações e hemotransfusões, e compartilham com os pacientes infectados pelo vírus da hepatite C (HCV) várias manifestações clínico-laboratoriais relacionadas a auto-imunidade.

OBJETIVO. O objetivo do presente estudo é determinar a prevalência de hepatite C em uma população com LES acompanhada no ambulatório de programas especiais — Colagenoses — do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF-UFRJ).

MÉTODOS. Foi realizado um estudo de corte-transversal, incluindo os primeiros 91 pacientes com o diagnóstico de LES provável ou definitivo procedentes do referido ambulatório, no período de abril a setembro de 1997. Todos os doentes foram avaliados, sob o ponto de vista clínico e laboratorial, para determinação de atividade de doença lúpica. Foram realizados o teste de triagem UBI HCV EIA 4.0 e o teste suplementar INNO-LIA HCV AbIII nos 91 pacientes selecionados e, em 32 pacientes escolhidos ao acaso e nos pacientes reativos aos testes imunossorológicos foi realizada a pesquisa do RNA-HCV pelo método da reação de polimerização em cadeia (PCR).

RESULTADOS. Observou-se um aumento significativo da

prevalência de anti-HCV na amostra, quando comparada à população de doadores de sangue do HUCFF (6,6% versus 1,39% com o teste EIA, valor $p=0,02$ e intervalo de confiança 95%=5,5 a 13,8), contudo, considerando-se resultados obtidos com os testes confirmatórios imunoblot e PCR aplicados em série (prevalência de HCV de 2,2%, com intervalo de confiança 95%=0,2 a 7,7), a prevalência de HCV em pacientes com LES não parece mais alta que em doadores de sangue.

CONCLUSÕES. A prevalência de hepatite C na amostra estudada utilizando-se um teste de triagem (EIA) foi significativamente maior do que a de uma população de doadores de sangue (6,6% versus 1,39%). Porém, aplicando-se em série os testes confirmatórios INNO-LIA® e PCR (prevalência de hepatite C de 2,2%) parece não haver evidências de que pacientes com LES tenham maior risco de adquirir o HCV do que a população em geral, embora a prevalência tende a ser maior que a população de doadores de sangue. Em pacientes com diagnóstico provável de LES deve-se avaliar o custo/benefício de se investigar HCV e crioglobulinemia mista essencial (CME).

UNITERMOS: Lúpus eritematoso sistêmico. Hepatite C. Auto-imunidade.

INTRODUÇÃO

Desde a sua descoberta, em 1989, muitos aspectos clínicos extra-hepáticos e anormalidades imunológicas têm sido relacionados com a infecção crônica pelo HCV⁹. À semelhança com os pacientes com LES, pacientes com hepatite C crônica apresentam freqüentes queixas musculoesque-

léticas^{13,23,27,33,43,45}. O quadro clínico, relatado por vários autores, descreve os pacientes com RNA-HCV circulante com artralgias e poliartrite cumulativa e não-erosiva, alguns inclusive respondem a baixas doses de corticóide, como no LES^{13,23,43}. Trombocitopenia, um dos critérios diagnósticos maiores do LES, foi também observada nos pacientes com HCV^{28,38}.

Crioglobulinemia mista essencial, com manifestações de vasculite cutânea, glomerulonefrite ou neuropatia, foi observada em ambas as doenças com fre-

qüências amplamente variáveis^{2,8,24,26,30,44}

Associado à crioglobulinemia, os pacientes infectados pelo HCV podem apresentar também hipocomplementemia, presença de fator reumatóide e de anticorpos antinucleares (ANA)^{7,10,16,31,32,45}. Estes mesmos achados são geralmente observados nas fases de atividade de doença do LES³⁶.

Diversos fatores genéticos, ambientais, hormonais, têm sido implicados para justificar o polimorfismo de apresentação clínica e evolução do LES. Evidências clínicas e laboratoriais sugerem que infecções

*Correspondência:

Cláudia de Abreu Costa
Rua Barão de São Francisco, 120 – apto. 802 –
Andaraí – Fone: 20560-030 – Rio de Janeiro – RJ
e-mail: jfclaudia@uol.com.br – Tel.: (21) 2268-6936

virais persistentes poderiam levar a uma ativação policlonal sustentada das células B nos indivíduos com predisposição genética para tal. Desta maneira, o próprio HCV poderia facilitar o surgimento ou modificar a história natural do LES 3.

É importante determinar a frequência da associação entre LES e infecção pelo HCV, devido a implicações clínicas e terapêuticas. Descreveram-se casos de indução e exacerbação das manifestações clínicas do LES após tratamento com Interferon para hepatite e, por outro lado, o comportamento biológico do HCV frente a uma doença da auto-imunidade generalizada como LES ainda não é conhecido^{1,29,41}.

Além disso, é reconhecido que os pacientes com LES apresentam fatores séricos que podem interferir nos resultados dos testes imunossorológicos, tais como fator reumatóide, hipergamaglobulinemia e complexos imunes circulantes, deste modo podendo contar com resultados falso-positivos^{18,40}.

MÉTODOS

Delineamento do estudo: estudo de corte transversal, no período de abril/1997 a setembro/1997, aprovado pela Comissão de Ética do HUCFF no mesmo ano. Critérios de inclusão e exclusão: Foram incluídos no estudo 95 pacientes com diagnóstico definitivo ou provável de LES segundo os critérios de classificação do Colégio Americano de Reumatologia (ACR)³⁸.

Foi previamente determinado que seriam incluídos no estudo os primeiros 95 pacientes que comparecessem ao laboratório de pesquisa em Biologia Molecular, independentemente da idade, sexo, gravidade de doença, ou tempo prévio da mesma. Eles eram convidados a participarem do estudo durante a consulta ambulatorial com seus respectivos médicos e, após consentimento verbal, eram encami-

nhados ao laboratório, onde eram realizados os exames de rotina do ambulatório e incluídos os testes sorológicos para HCV. Foram excluídos do estudo pacientes com o diagnóstico de LES induzido por drogas e aqueles que após revisão dos prontuários não preencheram os três critérios diagnósticos mínimos determinados pela ACR (quatro pacientes entre os 95 selecionados inicialmente).

Análise clínica da amostra

Os pacientes foram entrevistados segundo os dados contidos em ficha preestabelecida, caracterizada por dados demográficos, tempo de doença lúpica, doenças associadas, uso de medicamentos modificadores da resposta imune e tempo de uso dos mesmos. Avaliou-se a presença de fatores de risco reconhecidos para infecção pelo HCV^{3,41}. Dados clínicos sugestivos de comprometimento dos diversos sistemas orgânicos foram também pesquisados para avaliação da atividade de doença lúpica⁵.

Análise laboratorial

Exames hematológicos, bioquímicos e sorológicos de rotina para avaliação de atividade de doença lúpica foram realizados na amostra nos 95 pacientes com LES selecionados inicialmente

Avaliação do índice de atividade de doença - SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index)^{5,14,15,22,37}.

A pontuação do índice SLEDAI foi realizada para avaliar uniformemente todos os pacientes da amostra quanto à atividade de doença.

Testes sorológicos para hepatite C

Para detecção dos anticorpos para o HCV foi utilizado o teste UBI HCV EIA 4.0 (ORGANON®)^{4,35}, um imunoenensaio enzimático qualitativo. A amostra foi considerada reativa quando a densidade óptica média foi igual ou superior a 20% do valor do *cut-off*. O teste tipo *immunoblot* foi

aplicado em todos os pacientes para excluir resultados falsos-positivos, tendo sido utilizado o teste INNO-LIA HCV Ab III® (INNOGENETICS®, Bélgica). A amostra foi considerada reativa. Realizou-se também a pesquisa de HCV-RNA pelo método qualitativo - PCR (Polymerase Chain Reaction) em 38 amostras de soro. A escolha das amostras foi aleatória. Os *primers* utilizados para a pesquisa do RNA-HCV foram os mesmos usados no teste de genotipagem do vírus C - InnoLiPA HCVII® (INNOGENETICS®, Bélgica).

População de comparação

O grupo de comparação para este estudo foi a população de doadores de sangue do HUCFF. No período de primeiro de janeiro a 31 dezembro de 1997 foi determinado a prevalência de anti-HCV + pelo método EIA (UBI HCV EIA 4.0) nos candidatos a doação de sangue aprovados na entrevista de triagem no banco de sangue do HUCFF neste período.

Análise estatística

Realizada análise descritiva das características demográficas, clínicas, e laboratoriais da amostra. Com o auxílio estatístico do programa de informática EpiInfo versão 6,03, calculou-se a prevalência de anti-HCV+ na amostra para cada um dos métodos imunossorológicos testados e quando os testes (EIA e INNO-LIA HCV AbIII®) foram utilizados em série¹². Calculou-se o intervalo de confiança de 95% (pela exata binomial) da prevalência de anti-HCV+ encontrada nos testes isoladamente ou em série e também determinou-se a razão de prevalência quando comparou-se as prevalências de anti-HCV entre os doadores de sangue e a amostra estudada. Utilizou-se o coeficiente *Kappa* como medida de confiabilidade entre os testes imunossorológicos empregado (EIA 3ª geração e INNO-LIA®).

RESULTADOS

Características da amostra

Dos pacientes, 84 (92%) eram do sexo feminino e sete (8%) do sexo masculino. A média de idade da amostra foi de 40 anos +/- 11,86 e um intervalo variando de 14 a 68 anos. A média do tempo de duração da doença lúpica foi de 7,8 anos; com um desvio-padrão amplo (7,9 anos) e uma variação entre menos que 1 ano a 43 anos.

Os pacientes foram estratificados em três grupos, de acordo com o tempo de duração do LES: 9% dos pacientes apresentaram menos de 1 ano do diagnóstico, em 37% o tempo de duração do LES encontrou-se entre 1 e 5 anos e 53% dos pacientes apresentaram mais de 5 anos de evolução da doença.

A média da pontuação total do SLEDAI foi de 6 (desvio-padrão de 5,76), com uma variação entre 0 e 28. De 0 a 5 na pontuação foram encontrados 43% dos pacientes, entre 5 e 10 pontos foram agrupados 32% dos pacientes, e os restantes 25% apresentavam uma pontuação superior a 10, indicando atividade inflamatória grave.

No momento do estudo, 72% estavam em uso de doses variáveis de prednisona, 68% estavam em uso de cloroquina, 22% apresentavam-se em pulsoterapia mensal e trimestral com ciclofosfamida IV e 4% faziam uso de talidomida. Não faziam uso de nenhum medicamento modificador da resposta imune apenas 10% dos pacientes da amostra.

Os pacientes com LES estudados apresentaram alguns fatores de risco reconhecidos para hepatite C^{3,41}: 15% foram hemotransfundidos em algum momento de sua vida, 26% foram submetidos a mais de uma hospitalização e 12% foram submetidos a ambos procedimentos. Em 60 pacientes estudados na amostra não foram identificados fatores de risco para aquisição da hepatite C (65,9%); nenhum paciente se encon-

trava em tratamento hemodialítico.

Anormalidades nas enzimas ALT e AST foram evidenciadas, respectivamente, em apenas 3 e 5 dos 91 pacientes, sendo que uma das pacientes com elevação de ambas

as enzimas apresentava critérios clínicos e histopatológicos para miosite grave, sendo bastante provável que tais achados laboratoriais fossem secundários ao processo inflamatório muscular, e não hepático.

Prevalência de Hepatite C na amostra

A prevalência de anti-HCV+ pelo EIA foi de 6,6% (com IC95% = 5,5 a 13,8), enquanto pelo INNO-LIA® foi de 4,4% (com IC95%=1,2 a 10,9). A prevalência de reatividade ao anti-HCV na população de comparação de doadores de sangue foi fornecida pelo Relatório Anual do Banco de Sangue do HUCFF (1997), que encontrou em 8867 soros pesquisados a frequência de 1,39% de anti-HCV+, com o método EIA aplicado e repetido nos casos duvidosos.

O teste PCR realizado nas seis amostras reativas ao EIA e nas quatro reativas ao INNO-LIA®, somente em duas amostras foram confirmadas positivas pelo PCR. Em 32 amostras escolhidas aleatoriamente entre os resultados não-reativos ao EIA e ao INNO-LIA® não se encontrou a presença de RNA-HCV pelo PCR.

Para se comparar a prevalência de anti-HCV na amostra estudada com a prevalência de anti-HCV na população de comparação de doadores de sangue (avaliada exclusivamente pelo EIA), calculou-se a razão de prevalência entre as duas subpopulações, encontrando um resultado de 4,75 (IC 95%=2,15 a 10,5 e um valor p=0,002, pelo teste de Fisher) (Veja tabela 3).

Tabela 1 – Comparação de reatividade das amostras de acordo com o teste EIA (3ª geração), imunoblot (3ª geração) e PCR

Nº da amostra	EIA	INNO-LIA	PCR
11	+	-	-
22	+	+	-
28	+	-	-
33	+	+	-
57	+	+	-
87	+	+	-

Dois pacientes considerados reativos no teste de triagem e no teste suplementar INNO-LIA® não apresentaram, no momento do estudo, o RNA-HCV identificável no soro pelo método PCR, sendo o primeiro paciente reativo aos antígenos do core C1 e C2 e aos antígenos não-estruturais NS1, NS2, NS3, NS4. Já o segundo paciente apresentou forte reatividade somente a um único antígeno, o NS4.

Calculou-se a prevalência de hepatite C quando os três testes são aplicados em série; isto é, se nos 91 pacientes se aplicasse o EIA e depois, somente nos resultados positivos se testasse o INNO-LIA® e nestes reativos se confirmasse com o PCR. A prevalência de HCV+ obtida nos três testes aplicados em série foi de 2,2% nesta amostra (com IC95%=0,2-7,7%) (Veja Figura 1 e Tabela 2).

A concordância entre os testes imunossorológicos foi alta (Coeficiente kappa=0,78, erro padrão=0,10, valor p<0,002). A ocorrência de resultados discordantes entre o EIA 3ª geração e o PCR foi de 10,5%, e entre o INNO-LIA® e o PCR foi de 5,5%.

DISCUSSÃO

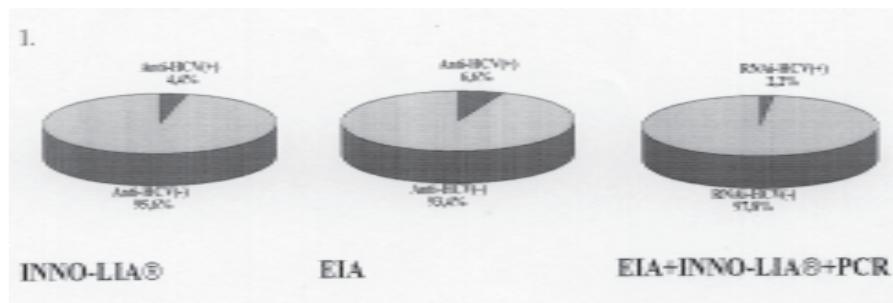
A prevalência de anti-HCV+ no presente estudo foi de 6,6% nos 91 pacientes com LES testados com o EIA 3ª geração (mesmo método empregado no Banco de Sangue do HUCFF). Comparando-a com a prevalência de anti-HCV+ na população de doadores de sangue (1,39%) encontramos uma su-

Tabela 2 – Comparação de anti-HCV entre a população de doadores de sangue e pacientes com LES - RAZÃO DE PREVALÊNCIA (RP)

	Anti-HCV+ EIA 3º	Anti-HCV EIA 3º	Total(n)	prevalência (%)
LES+	6	85	91	6,6
Doadores	123	8744	8867	1,39

Valorp=0,002

RP= 4,75(2,15<rp<10,50)

Gráfico I – Prevalência de Hepatite C no estudo de acordo com métodos imunossorológicos

perioridade estatisticamente significativa da frequência de anti-HCV nos pacientes com LES (Razão de Prevalência=4,75, com IC95%=2,15-10,5 e valor $p < 0,002$). Entretanto, identificou-se na amostra de pacientes com LES com uma probabilidade maior de exposição ao HCV que entre os doadores de sangue; isto é, na amostra estudada 15% foram hemotransfundidos e 26% foram hospitalizados mais de uma vez ou foram submetidos a cirurgias de grande porte, ao passo que os doadores de sangue foram excluídos da seleção, na entrevista de triagem, sempre que apresentaram a presença de fatores de risco para aquisição do HCV.

Marchesoni et al. (1995) investigaram a associação entre hepatite C e LES excluindo da amostra os pacientes com LES com fatores de risco para hepatite C e encontraram uma prevalência também ligeiramente superior ao

encontrado na população de doadores de sangue (6,6% X 1%), embora sem significância estatística, sugerindo que a maior exposição ao HCV entre os pacientes com LES da amostra não parece ter influenciado de modo relevante os resultados deste estudo. Outros autores que investigaram esta associação utilizando a população de doadores de sangue para comparação não encontraram diferença significativa entre as prevalências de anti-HCV nas amostras^{1,6,19,20,21,39}.

Observaram-se resultados discordantes em dois pacientes, que foram positivos em ambos os testes imunossorológicos, mas negativos para a presença do RNA-HCV pelo método PCR. O primeiro paciente foi reativo a todos seis antígenos pesquisados pelo INNO-LIA®, e neste caso esses resultados não podem ser considerados falso-positivos, é necessário a repetição do PCR-RNA-HCV para se excluir a possi-

bilidade infreqüente de uma viremia latente no soro analisado ou mesmo infecção passada; ao passo que o segundo paciente exibiu forte reatividade exclusivamente ao NS4, antígeno a qual pertence o epítipo C100-3, único reagente empregado nos testes EIA 1ª geração, nos quais demonstrou-se uma alta freqüência de reações falso-positivas^{11,17,21,40,42}.

Somente em dois pacientes não houve concordância entre os dois testes imunossorológicos testados. Os dois pacientes reativos ao EIA 3ª geração apresentaram resultados com uma leitura de densidade ótica próxima ao valor do *cut off* (superioridade inferior a 20%) e não foram confirmados com o teste suplementar INNO-LIA®. Apesar do alto coeficiente de concordância entre os testes (coef *Kappa* = 0,78, erro padrão=0,10, valor $p < 0,002$), ele é ainda inferior aos resultados encontrados em doadores de sangue, possivelmente devido aos indivíduos com LES apresentarem hiperglobulinemia e imunocomplexos circulantes^{11,17,20,21}.

Um dos indivíduos com RNA-HCV apresentava o diagnóstico de LES provável durante 14 anos, caracterizado pela presença de poliartrite, leucopenia e FAN positivo. Manteve-se constante com estas manifestações clínico-laboratoriais, apesar da terapêutica com prednisona e cloroquina nos últimos meses. Não foi afastado o diagnóstico de crioglobulinemia mista e as manifestações auto-ímmunes da hepatite C podem ser responsáveis pelo quadro clínico do paciente.

O outro indivíduo com RNA-HCV positivo preencheu os critérios diagnósticos de LES definido há 24 anos, com a presença de trombocitopenia, artrite, hipocomplementemia e anti-Sm positivo no soro. Observam-se fatores de risco para a aquisição do HCV, como hospitalizações e hemotransfusão na década de 80, período de alta incidência de hepatite pós-transfusional^{3,41}.

Não houve evidências sugestivas de hepatopatia ao exame físico, e laboratorialmente foi encontrado somente num único momento, há 11 anos, elevações discretas da ALT e AST 34. A corticoterapia, à qual a paciente foi submetida por longo período, não parece ter influenciado a infecção crônica pelo HCV.

CONCLUSÕES

A prevalência de hepatite C na amostra de pacientes com LES provável ou definido, utilizando-se um teste de triagem (EIA) foi significativamente maior do que a de uma população de doadores de sangue (6,6% versus 1,39%). No entanto, considerando-se os resultados obtidos com testes confirmatórios INNO-LIA® e PCR aplicados em série (prevalência de hepatite C de 2,2%) parece não haver evidências de que pacientes com LES tenham maior risco de adquirir o HCV do que a população em geral, cuja prevalência tende a ser maior que a população de doadores de sangue.

Em pacientes com diagnóstico provável de LES, deve-se avaliar o custo/benefício de se investigar HCV e CME, já que as medidas terapêuticas para as referidas entidades clínicas podem significar mudança prognóstica favorável para essas pacientes.

Nos pacientes com LES e com testes para anti-HCV de 3ª geração positivos deve-se utilizar testes confirmatórios de biologia molecular para se avaliar a real prevalência de infecção pelo HCV.

SUMMARY

PREVALENCE OF HEPATITIS C IN PATIENTS WITH SYSTEMIC ERYTHEMATOSUS LUPUS OF HOSPITAL OF FEDERAL UNIVERSITY OF RIO DE JANEIRO (HUCFF)

BACKGROUND. Patients with systemic lupus erythematosus (SLE) are at risk for the acquisition of hepatitis C, owing to frequent hospitalization and hemotransfusion. Many clinical and laboratory manifestations related to auto-immunity are shared between Lupus

and HCV infected patients.

OBJECTIVE. To determine the prevalence of hepatitis C in the population with SLE monitored in the out-patient service of the special programs in— Collagenoses — of the University Hospital Clementino Fraga Filho (HUCFF-UFRJ).

METHODS. A Cross sectional study was performed, including 91 patients with the diagnosis of probable or definitive SLE (with 3 or more of the 11 diagnostic criteria for SLE used by the American College of Rheumatology -ACR) proceeding from the mentioned center between April/97 to September/97. Patients were evaluated on clinical and laboratory basis to determine activity of lupus disease (SLEDAI). All of patients were tested with UBIHCV EIA 4.0 assay and INNO-LIA HCV AbIII confirmatory assay. PCR was performed on all EIA positive INNO-LIA HCV AbIII assay positive patients besides 32 patients negatives in both serological assays.

RESULTS. A significant increase in HCV prevalence among SLE patients was observed when compared with a control group of blood donors at HUCFF-UFRJ (6.6 and 1.39%, respectively; $p=0,02$ and confidence interval of 95%=5.5-13.8). However, if confirmative assays (INNO-LIA HCV AbIII and PCR) are used, this difference can not be observed any more HCV prevalence of 2.2% with confidence interval of 95% = 0.2-7.7).

CONCLUSIONS. HCV prevalence using ELISA assay for screening showed a significant difference between SLE patients and a blood donors control group (6.6 and 1.39% respectively). However, if confirmatory assays are subsequently applied, no difference in HCV prevalence among both groups can be observed. Patients with a possible diagnosis of SLE should have a cost/benefit analysis of testing for HCV. Rev Assoc Med Bras 2002; 48(1): 42-7]

KEY WORDS: Hepatitis C. Systemic lupus erythematosus and auto-immunity.

REFERÊNCIAS

1. Abu-Shakra M, El-Sana S, Sikuler E, Neumann L, Buskila D. Hepatitis B and C viruses serology in patients with SLE. *Lupus* 1997; 6:543-4
2. Agnello V, Chung RT, Kaplan LM. A role for hepatitis C virus infection in Type II yoglobulinemia. *N Engl J Med* 1992; 327:1490-5
3. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C in the West. *Semin Liver Dis* 1995; 15:5-14.
4. Arif M, Al-Swayeh M, Al-Faleh FZ, Ramia S. Risk of hepatitis C virus infection among household contacts of Saudi patients with chronic liver disease. *J Viral Hepat* 1996; 3:97-101.
5. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz BM, Caron D, Chang C. Derivation of the SLEDAI: a disease activity index for lupus patients. *Arthritis Rheum* 1992; 35:630-40.
6. Buskila D, Sikuler E, Shoenfeld Y. Hepatitis C virus, autoimmunity and rheumatic disease. *Lupus* 1997; 6:685-9.
7. Carneiro AJ, Costa CA e Coelho HS. 1994. Crioglobulina e VHC. In: Anais do XXXIII Congresso Brasileiro de Gastroenterologia [abstract]. Porto Alegre: 1994. p.73.
8. Casato M, Taliani G, Pucillo LP, Goffredo F, Lagana B, Bonomo L. Cryoglobulinemia and hepatitis C virus. *Lancet* 1991; 337:1047-8.
9. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DV, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989; 244:359-62.
10. Clifford BD, Donahue D, Smith L, Cable E, Luttig B, Manns M et al. High prevalence of serological markers of autoimmunity in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1995; 21:613-9.
11. Craxi A, Valenza M, Fabiano C, Magrin S, Fiorentino G, Diquattro O. Third-generation hepatitis C virus tests in asymptomatic anti-HCV-positive blood donors. *J Hepatol* 1994; 21:730-4.
12. EpiInfo Version 6.03. A word processing, database and statistics program for public health on IBM-compatible microcomputers. Centers for Disease Control.
13. Garcia-Monforte A, Romero M, Diego A, Rivera J. Rheumatic and autoimmune manifestations in chronic hepatitis C virus infection. *Arthritis Rheum* 1995; 38 (Suppl 9):283.
14. Gladman D, Goldsmith CH, Urowitz MB, Bacon P, Bombardier C, Isenberg D. Sensibility to change of 3 systemic lupus erythematosus disease activity indices: international validation. *J Rheumatol* 1994; 21:1468-71.
15. Hawker G, Gabriel S, Bombardier C, Goldsmith C, Caron D, Gladman D. A reliability of SLEDAI: a disease activity index for systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1993; 20:657-60.
16. Itoh K, Tanaka H, Shiga J, Hirakawa K, Akahane Y, Tsuda F et al. Hypocomplementemia associated with hepatitis C viremia in sera from voluntary blood donors. *Am J Gastroenterol* 1994; 89:2019-23.

17. Izopel J, Paven JL, Cazabat M, Dubois M, Thouvenot JP, Pascal JP et al. RIBA-3 or PCR as a complementary test to establish the diagnosis of HCV infection in a clinical virology laboratory. *Hepatology* 1995; 22 (4 pt II):358.
18. Jindal R, Solomon M e Burrows L.. False positive tests for HIV in a women with lupus and renal failure. *N Engl J Med* 1994; 328:1281-2.
19. Karakoc Y, Dilek K, Akalyn H, Gullulu M, Yavuz M, Ersoy A et al. Prevalence of hepatitis C virus antibody in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1997; 56:570-1.
20. Kowdley K, Subler D, Scheffel J, Moore B, Smith H. Hepatitis C virus antibodies in systemic lupus erythematosus. *J Clin Gastroenterol* 1997; 25: 437-9.
21. Lavanchy D, Mayerat C, Morel B, Schneider P, Zufferey C, Gonvers JJ et al. Evaluation of third-generation assays for detection of anti-hepatitis C virus (HCV) antibodies and comparison with presence of HCV RNA in blood donors reactive to c100-3 antigen. *J Clin Microbiol* 1994; 32:2272-5.
22. Liang M, Socher SA, Larson MG, Schur PH. Reliability and validity of six systems for the clinical assessment of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1989; 32:1107-17.
23. Lovy MR, Starkebaum G, Uberoi S. Hepatitis C infection presenting with rheumatic manifestations: a mimic of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1996; 23:979-83.
24. Marcellin P, Descamps V, Martinot-Peignon M, Larzul D, Xu L, Boyer N et al. Cryoglobulinaemia with vasculitis associated with hepatitis C virus infection. *Gastroenterology* 1993; 104:272-7.
25. Marchesoni A, Battafarano N, Podico M, Tosi S. Hepatitis C virus antibodies and systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 1995; 13: 267.
26. Misiani R, Bellavita P, Fenili D, Borelli G, Marchesi D, Massazza M et al. Hepatitis C virus infection in patients with essential mixed cryoglobulinemia. *Ann Intern Med* 1992; 117:573-7.
27. Moder KG e Lindor K. Musculoskeletal symptoms associated with hepatitis C. *Arthritis Rheum* 1995; 38 (Suppl 9): 283.
28. Naganine T, Ohtuka T, Takehara K Takayuki A Takagi H, Masamoto M et al. Thrombocytopenia associated with hepatitis C viral infection. *J Hepatol* 1996; 24:135-40.
29. Okaoue T, Sakamoto S, Itoh Y, Minami M, Yasui K, Sakamoto M et al. Side effects of high-dose interferon therapy for chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1996; 3:283-91.
30. Pascual M, Perrin L, Giostra E, Schifferli JA Hepatitis C virus in patients with cryoglobulinaemia type II. *J Infect Dis* 1990; 162: 569-70.
31. Pawlotsky JM, Roudot-Thoraval F, Simmonds P, Mellor J, Ben Yahia MB, Andre C et al. Extrahepatic immunologic manifestations in chronic hepatitis C and hepatitis C virus genotypes. *Ann Intern Med* 1995; 122:169-73.
32. Pawlotsky JM, Yahia MB, André C, Voisin MC, Intrator L, Roudot-Thoraval F et al. Immunological disorders in C virus chronic active hepatitis: a prospective case-control study. *Hepatology* 1994; 19:841-8.
33. Perrot S, Job-Deslandre C, Puéchat X, Menkès CJ. Serological study of HCV infection in 4 groups of cases of polyarthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38 (Suppl 9):283.
34. Petri M, Baker C, Goldman D. Liver function test (LFT) abnormalities in systemic lupus erythematosus (SLE). *Arthritis Rheum* 1993; 36(Suppl 9): S239.
35. Pujol FH, Ponce JG, Lema MG, Capriles F, Devesa M, Sirit F et al. High incidence of Hepatitis C virus in Hemodialysis patients in units with high prevalence. *J Clin Microbiol* 1996; 34:1633-6.
36. Quismorio F. Hematologic and lymphoid abnormalities in systemic lupus erythematosus. In: Wallace DJ, Hahn BH, editors. *Dubois' Lupus erythematosus*. 5th ed. Baltimore: Willams & Wilkins; 1997. p.793-816.
37. Arce Salinas A, Cardiel MH, Guzman J, Varela JA. Validity of retrospective disease activity assessment in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1996; 23:846-9.
38. Tan E, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, Macshane DJ, Rothfield NF et al. The 1982 revised criteria for classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25:1271-7.
39. Tanaka M, Kobayashi S, Tajima M, Hatta S, Ysobe Y, Hashimoto H. Hepatitis C virus (HCV) antibodies in the rheumatic diseases. *Clin Exp Rheumatol* 1991; 9:308-9.
40. Theilmann L, Blazer M, Goeser T, Gmelink, Kommerell B, Fiehn W. False-positive anti-HCV tests in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1990; 335: 1346.
41. Tillmann H, Manns M. Mode of Hepatitis C virus infection, epidemiology, and chronicity rate in the general population and risk groups. *Dig Dis Sci* 1996; 41(Suppl 1):27-40S.
42. Vitali C, Sciuto M, Neri R, Greco F, Mavridis AK, Tsioufas AG et al. Anti-hepatitis C virus antibodies in primary Sjögren' syndrome false positive results are relates to hypergama-globulinaemia. *Clin Exp Rheumatol* 1992; 10:103-9.
43. Wener WH, Johnson RJ, Sasso EH, Gretch DR. Hepatitis C virus and rheumatic disease. *J Rheumatol* 1996; 23:953-8.
44. Zignego AL, Ferri C, Giannini C, Monti M, La Civita I, Carecchia G et al. Hepatitis C virus genotype analysis in patients with type II mixed cryoglobulinemia. *Ann Intern Med* 1996; 124: 31-4.

Artigo recebido: 05/04/2001

Aceito para publicação: 23/08/2001
