

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO – UFPE
CENTRO DE CIENCIAS DA SAÚDE
POS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA INTERNA**

**PREVALÊNCIA DA INFECÇÃO PELO VÍRUS C EM PACIENTES,
COM LINFOMA NÃO-HODGKIN TIPO-B, ATENDIDOS NO SERVIÇO
DE ONCOLOGIA DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS – UFPE, NO
PERÍODO DE 2003-2004.**

JOSÉ IRAN COSTA JÚNIOR

**RECIFE
MARÇO, 2005**

PREVALÊNCIA DA INFECÇÃO PELO VÍRUS C EM PACIENTES, COM LINFOMA NÃO-HODGKIN TIPO-B, ATENDIDOS NO SERVIÇO DE ONCOLOGIA DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS – UFPE, NO PERÍODO DE 2003-2004.
--

Dissertação apresentada ao mestrado em Medicina Interna do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial, para obtenção do grau de Mestre em Medicina Interna.

AUTOR: JOSÉ IRAN COSTA JÚNIOR

Preceptor do Programa de Residência em Clínica Médica e Oncologista do Hospital das Clínicas – Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).

ORIENTADORES:

Profa. Dra. NORMA LUCENA CAVALCANTI LICINIO DA SILVA

Pesquisadora do Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães e do Instituto Materno Infantil de Pernambuco

Prof. Dr. EDMUNDO PESSOA DE ALMEIDA LOPES NETO

Professor Adjunto de Gastroenterologia do Departamento de Medicina Clínica da Universidade Federal de Pernambuco.



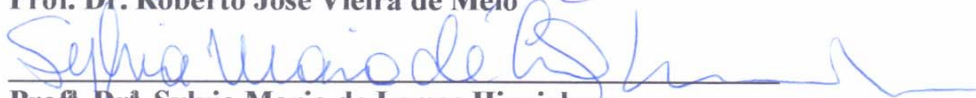
UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA INTERNA

**RELATÓRIO DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO DA DR. JOSÉ IRAN COSTA JR.,
ALUNO DO CURSO DE MESTRADO EM MEDICINA INTERNA, TURMA
INICIADA EM 2003 (DOIS MIL E TRÊS)**

Às quatorze horas, do dia vinte e nove de março de dois mil e cinco, no Auditório Jorge Lobo - CCS, tiveram início, pelo Coordenador do Curso, Prof. Or. Edmundo P. de Almeida Lopes Neto, os trabalhos de Defesa de Dissertação, do mestrando José Iran Costa Jr., para obtenção do Grau de Mestre em Medicina Interna do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco. A Comissão Julgadora eleita pelo Colegiado do Curso e homologada pelas Câmaras de Pesquisa e Pós-Graduação foi formada pelos professores: Dr^a. Ana Lúcia Coutinho Domingues, na qualidade de Presidente, do Departamento de Medicina Clínica da UFPE, Dr. Roberto José Vieira de Melo, do Departamento de Anatomia Patológica da UFPE, Dr^a. Sylvia M^a. de Lemos Hinrichsen, do Departamento de Medicina Tropical da UFPE. A Dissertação apresentada versou sobre: "PREVALÊNCIA DA INFECÇÃO PELO VÍRUS C EM PACIENTES, COM LINFOMA NÃO-HODGKIN TIPO-B, ATENDIDOS NO SERVIÇO DE ONCOLOGIA DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS - UFPE, NO PERÍODO DE 2003-2004", tendo como orientador o Prof. Dr. Edmundo Pessoa de Almeida Lopes Neto, do Departamento de Medicina Clínica da UFPE. Após a explanação de 30 minutos feita pelo candidato, justificando a escolha do assunto, objetivos da Dissertação, metodologia empregada e resultados obtidos, ilustrados com diapositivos, foram realizadas as arguições pela Banca Examinadora, todos no tempo regulamentar e respondido pelo candidato. Ao término das arguições, a Banca avaliou em secreto e proferiu o seguinte resultado: Aprovado com Distinção. Nada mais havendo a registrar, foram encerrados os trabalhos, do que, para constar, foi elaborado o presente relatório que vai assinado pela Senhora Presidente e demais membros da Comissão Julgadora. Recife, 29 de março de 2005.


Prof. Dr^a. Ana Lúcia Coutinho Domingues (Presidente)


Prof. Dr. Roberto José Vieira de Melo


Prof. Dr^a. Sylvania Maria de Lemos Hinrichsen

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA INTERNA

COORDENADOR

Prof. Dr. Edgar Guimarães Victor

VICE-COORDENADORA

Prof^a. Dr^a. Maria de Fátima Pessoa Militão de Albuquerque

CORPO DOCENTE

Prof^a. Dr^a. Ana Lúcia Coutinho Domingues
Prof^a. Dr^a. Ângela Luzia Pinto Duarte
Prof. Dr. Edgar Guimarães Victor
Prof. Dr. Edmundo Pessoa de Almeida Lopes Neto
Prof. Dr. Frederico Castelo Branco Cavalcanti
Prof^a. Dr^a. Heloísa Ramos Lacerda de Melo
Prof. Dr. Hilton de Castro Chaves Jr.
Prof. Dr. José Ricardo Barros Pernambuco
Prof. Dr. Luiz Bezerra de Carvalho Jr.
Prof. Dr. Lurildo Cleano Ribeiro Saraiva
Prof^a. Dr^a. Magdala de Araújo Novaes
Prof^a. Dr^a. Maria de Fátima P. Militão de Albuquerque
Prof^a. Dr^a. Marília de Carvalho Lima
Prof. Dr. Nelson Antônio Moura de Araújo
Prof^a. Dr^a. Norma Lucena Licínio da Silva
Prof^a. Dr^a. Sandra Tereza de Souza Neiva Coelho
Prof^a. Dr^a. Vera Magalhães de Silveira

AGRADECIMENTOS

-Para as pessoas que me ensinaram a amar a vida: Iran Costa, Iolanda, Guilherme e Andréa.

-Para a pessoa que me ensinou a amar uma pessoa: América Palmeira Costa.

-Para as pessoas que me ensinaram a amar a alegria: Avós, Tios, Primos e Amigos colhidos pela vida.

-Para as pessoas que me ensinaram a amar a medicina: Iran Costa, Mauricio Assunção, Cícero F. Costa, Evio de Abreu e Lima, Sergio Gondim, Jairo de Andrade Lima, Patrícia Markman, Virgílio Lucena, Norma Filgueira, Clezio Sá, Heloisa Ramos, Ieda Ludmer, Aidano Marques Pinheiro, Chicão, Paulo Sampaio, Felipe Lima, Ricardo Bandeira, Jurema Telles, Márcia Azevedo, Augustus Freitas, Daniel Kitner, João Bosco, Fabio Marinho, Miguel Arcanjo e Erica Correa.

-Para as pessoas que me ensinaram amar o ensino e a pesquisa: Norma Filgueira, Norma Lucena, Carlos Brito, Edmundo Lopes, Fátima Militão, Ana Brito, Esther Vinhas, Adonis Carvalho, José Remigio Neto, Tércio Barcelar.

-Para as pessoas que foram fundamentais para execução desta tese: Norma Lucena, Edmundo Lopes, Irandé Antunes, Fátima Militão, Esther Vinhas, Luciene Marques, Maristela, Veruska Folk, Eduardo Nascimento, Ana Brito, América Palmeira, Carlos Borba, Denis e Ulisses.

- Para as pessoas que tornam os dias mais saudáveis e tranquilos: a todos os amigos do Hospital Santa Joana, Hospital Esperança, Hospital das Clínicas e Multihemo

- Para Deus que me permitiu ser médico e ser feliz.

**AGRADECIMENTO ESPECIAL AOS PACIENTES QUE ESTIVERAM SEMPRE ME
ENSINANDO SOBRE A VIDA, O VIVER, E SUA SIMPLICIDADE.**

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS	08
LISTA DE QUADROS	09
LISTA DE TABELAS	10
LISTA DE FIGURAS	11
RESUMO	12
ABSTRACT	13
INTRODUÇÃO E EXPOSIÇÃO DO TEMA	14
- Características da infecção pelo vírus da Hepatite C - Características dos Linfomas Não-Hodgkin. - Associação entre os linfomas e a infecção pelo vírus – C	
JUSTIFICATIVA	33
OBJETIVO	35
MÉTODOS	36
RESULTADOS	42
DISCUSSÃO	56
CONCLUSÃO	63
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	64
ANEXO I - QUESTIONÁRIO DE PESQUISA.....	70
ANEXO II - CARTA DE CONSENTIMENTO	72
ANEXO III - PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA.....	74
ANEXO IV – TRABALHO PUBLICADO	77

LISTA DE ABREVIATURAS

3'UTR	3' Untranlated Terminal Region (região terminal não-traduzida 3')
5'UTR	5' Untranlated Terminal Region (região terminal não-traduzida 5')
AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrome (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida)
ANN ARBOUR	Classificação de estadiamento dos linfomas
CDC	Center of Disease Control (Centro de controle de doenças)
DH	Doença de Hodgkin
DNA	Deoxiribonucleic acid Ácido Desoxinibonucleico
E1	Proteína Estruturais do Vírus C
E2	Proteína Estruturais do Vírus C
EUA	Estados Unidos da América
<i>H. Pylori</i>	<i>Helicobacter Pylori</i>
HC	Hospital das Clínicas
HCV	Hepatites C virus Vírus da Hepatite C
HCV-RNA	Ácido Ribonucleico do vírus da Hepatite C
HIV	Human immunodeficiency virus Vírus da Imunodeficiência Humana
HTLV ₁	Human T- Cell Lymphotropic Vírus (Vírus linfotrópico de Células T Humana)
HVR1	Hipervariable Region 1 (região hipervariável 1)
ILSG	Internacional Lymphoma Study Group Grupo de estudo internacional em linfoma
IPI	Internacional Prognostic Index Índice prognóstico internacional
LNH	Linfoma Não – Hodgkin
MALT	Mucosa Associated Lymphoid Tissue (Tecido Linfóide Associado à Mucosa)
OMS	Organização Mundial da Saúde
ORF	Open Reading Frame (Fase de leitura aberta)
RNA	Ribonucleic acid Ácido Ribonucleico
SM	Salário mínimo
UFPE	Universidade Federal de Pernambuco
UICC/TMN	Classificação para estadiamento dos tumores sólidos.

LISTA DE QUADROS

- Quadro 1** Proteínas produzidas pelo HCV e suas funções.
- Quadro 2** Tipos histológicos mais frequentes e sobrevida por tipo histológico e IPI entre 1403 linfomas não-Hodgkin.
- Quadro 3** Prevalência da infecção pelo vírus C em pacientes com linfoma não-Hodgkin.

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1** Frequência do tipo histológico e estadiamento de linfoma não-Hodgkin tipo-B dos 59 pacientes atendidos no Serviço de Oncologia do Hospital das Clínicas da UFPE, no período de 2003-2004.
- Tabela 2** Frequência da idade, sexo e procedência de portadores de linfoma não-Hodgkin e de tumores não-hematológicos atendidos no Serviço de Oncologia do Hospital das Clínicas da UFPE, no período de 2003-2004.
- Tabela 3** Frequência do tempo de duração da queixas clínicas de portadores de linfoma não-Hodgkin e de tumores não-hematológicos atendidos no Serviço de Oncologia do Hospital das clínicas da UFPE, no período de 2003-2004
- Tabela 4** Frequência dos achados clínicos ao diagnóstico de portadores de linfoma não-Hodgkin atendidos no Serviço de Oncologia do Hospital das Clínicas da UFPE, no período de 2003-2004
- Tabela 5** Frequência das síndromes clínicas, e do envolvimento nodal e extra-nodal, ao diagnóstico de portadores de linfoma não-Hodgkin atendidos no Serviço de Oncologia do Hospital das Clínicas da UFPE, no período de 2003-2004
- Tabela 6** Prevalência do HCV estratificada por sexo e principais sub-tipo histológicos de linfoma não-Hodgkin diagnosticados no Serviço de Oncologia do Hospital das Clínicas da UFPE, no período de 2003-2004.
- Tabela 7** Características clínicas e epidemiológicas dos quatro pacientes com linfoma não-Hodgkin e sorologia positiva para o HCV.
- Tabela 8** Frequência do sítio primário e estadiamento da amostra de tumores não-hematológicos dos pacientes atendidos no Serviço de Oncologia do Hospital das Clínicas da UFPE, no período de 2003-2004 (Os dez diagnóstico mais frequente)
- Tabela 9** Características clínicas e epidemiológicas dos quatro pacientes com tumores sólidos que tinham sorologia positiva para HIV ou HCV.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** Distribuição temporal de casos de Hepatite C por fator de risco nos USA, no período de 1993 à 1997. (Fonte: CDC-EUA).
- Figura 2** Variação da taxa de mortalidade dos Linfomas não-Hodgkin, em homens brancos dos EUA, no período de 1950 à 1990. (Fonte: CDC-EUA).
- Figura 3** Variação da taxa de incidência dos LNH, no período de 1950 à 1997 na cidade de São Francisco-EUA.
- Figura 4** Algoritmo da população avaliada no nosso estudo.
- Figura 5** Tipos histológicos encontrados nos 67 pacientes com linfoma não-Hodgkin atendidos no Hospital das Clínicas da UFPE, no período de janeiro de 2003 até dezembro de 2004.
- Figura 6** Frequência dos pacientes com linfoma não-Hodgkin atendidos no Hospital das Clínicas da UFPE, no período de janeiro de 2003 até dezembro de 2004 distribuídos segundo o estadiamento.

RESUMO

A infecção pelo Vírus da hepatite C (HCV) é um grave problema de saúde pública que atinge de 3% a 5% da população mundial, provocando hepatite crônica, cirrose hepática e hepatocarcinoma. Estudos oriundos da Itália, da Espanha e do Japão têm documentado haver associação entre o HCV e o desenvolvimento de doenças linfoproliferativas. Já é aceito pela comunidade científica o fato de haver uma associação entre a infecção pelo HCV e o desenvolvimento da crioglobulinemia mista essencial (que é uma proliferação de linfócitos B). E ainda há certo receio em acreditar que o HCV esteja diretamente envolvido na patogênese de alguns linfomas. Com o objetivo de avaliar a prevalência do HCV em pacientes com linfoma não-Hodgkin tipo-B, atendidos no Hospital das Clínicas – UFPE, no período de janeiro de 2003 até dezembro de 2004, foram avaliados 178 pacientes com câncer divididos em dois grupos. O Grupo 1, foi constituído por 59 pacientes novos com linfoma não-Hodgkin tipo-B, e o grupo 2, por 119 pacientes com tumores sólidos (tumores não-hematológicos). Foram excluídos pacientes com sorologia positiva para HIV. A sorologia para HCV foi realizada pela técnica de ELISA de terceira geração. A prevalência do HCV em pacientes com linfoma não-Hodgkin tipo-B foi de 6,7%. Com um risco atribuído ao HCV estimado em 2,52 ($CI_{95\%} = 1,54 - 4,11$; $p = 0,043$). A frequência do HCV em pacientes com tumores sólidos foi de 0,8% (razão de prevalência de 0,29; $CI_{95\%} = 0,05 - 1,70$; $p = 0,048$). A frequência do HIV em pacientes com LNH e tumores não-hematológico foi, respectivamente, de 1,6% e 2,5%. Este estudo mostrou uma maior frequência da infecção pelo HCV em pacientes com linfoma não-Hodgkin tipo-B quando comparado com pacientes com tumores sólidos não-hematológico.

Palavras-chave: Vírus da hepatite C, Linfoma; Linfoma não-Hodgkin de células B

ABSTRACT

HCV infection is a major public health problem worldwide and is a major cause of chronic hepatitis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma. It has been recently hypothesized that the hepatitis C virus (HCV) might be involved in the pathogenesis of malignant B-cell non-Hodgkin's (B-NHL). On the basis of this observation we realize a prevalence hospital-based study with a objective to determine the frequency of HCV infection in patients with B-NHL.

From January 2003 through December 2004, the 59 unselected consecutive patients with a B-NHL and 119 patients with non-hematology cancer, were submitted a blood analyses for HCV infection. The risk of being infected by HCV was compared with that of the patients with non-hematology cancer. HCV prevalence was 6,7% among B-NHL and 0,8% among the 119 patients with non-hematology cancer. The relative risk was 2,52 ($CI_{95\%} = 1,54 - 4,11$; $p = 0,043$).

This study found a higher prevalence of HCV among patients with B-NHL than in a patients with non-hematology cancer.

Key words: Hepatitis C virus, lymphoma, B-cell non-Hodgkin lymphoma

1. INTRODUÇÃO E EXPOSIÇÃO DO TEMA

1.1) Características da infecção pelo vírus da Hepatite C

A moderna Biologia Molecular foi desenvolvida a partir dos anos 60 e foi decisiva no conhecimento dos vírus. O vírus da hepatite C (HCV) foi identificado inicialmente em 1989, através de técnicas da Biologia Molecular (Choo *et al.*, 1989). O desenvolvimento de técnicas sorológicas para este vírus mostrou que o HCV era o agente responsável por 95% dos casos da chamada hepatite NãoA-NãoB (Kuo *et al.*, 1989).

Atualmente, a infecção pelo HCV é um importante problema de saúde pública, acometendo 3% da população mundial, o que equivale a 170 milhões de pessoas infectadas em todo o mundo, com 476.000 mortes anuais, sendo, ainda, responsável por 40% dos transplantes hepáticos já realizados. O custo anual da infecção pelo HCV é da ordem de 7 bilhões de dólares; 80% deste dinheiro é gasto com o tratamento da fase crônica da doença (Bisceglie *et al.*, 1991; Tong *et al.*, 1995; Chopra *et al.*, 2002; Fields *et al.*, 2003).

O HCV é um vírus RNA classificado como membro da família *Flaviviridae* e do gênero *Hepacavírus* (Bonkovsky *et al.*, 2000; Chopra *et al.*, 2003; Fields *et al.*, 2003). O RNA do HCV é uma molécula com 35nm a 50nm de diâmetro e aproximadamente 9.4 Kb, cuja sequência interage diretamente com a maquinaria celular para produção de proteínas virais, com três diferentes regiões funcionais, que são: 5'UTR, 3'UTR e a ORF. A ORF é a fase de leitura que corresponde a cerca de 9.000 nucleotídeos, que irão codificar uma única poliproteína que, depois de ser clivada e processada, origina as diversas proteínas funcionais (não-estruturais) e as proteínas que compõem a estrutura do vírus C. (Forns *et al.*, 1999; Bonkovsky *et al.*, 2000; Chopra *et al.*, 2003; Fields *et al.*, 2003).

Cada proteína codificada tem importante papel na definição da estrutura do vírus, bem como, na execução da capacidade do HCV de penetrar na célula e promover sua

replicação. A funcionabilidade destas proteínas confere ao vírus sua capacidade de infectar, se perpetuar e produzir o dano celular (**Quadro 1**).

Quadro 01 - Proteínas produzidas pelo HCV e suas funções.

Proteína	Característica e função
Capsídeo	São proteínas com 191 aminoácidos que formam o nucleocapsídeo viral. É a estrutura viral que liga o RNA genômico com os ribossomos virais para formar o envelope do HCV.
E1 e E2	São glicoproteínas transmembrana que formam a bicamada lipídica do envelope. As proteínas E1 e E2 parecem estar diretamente envolvidas nos mecanismos de ligação a um receptor que permite ao HCV entrar nas células.
P7	Função desconhecida
NS2	Promove a fosforilação da NS5a.
NS3	Proteína que tem função enzimática de clivar a junção entre as proteínas NS2/ NS3, e também participa da clivagem dos sítios (NS3/NS4a, NS4a/NS4b, NS4b/NS5a, NS5a/ns5B). Essa proteína também tem função de uma NTPase e RNA helicase, participando da replicação viral..
NS4	Produce duas proteínas virais que são: NS4a, que auxilia a proteína NS3 a clivar os referidos sítios de ligação. NS4b, é uma proteína que participa da replicação do HCV.
NS5	NS5a tem função na replicação viral e parece ter atuação na capacidade do vírus de produzir resistência ao interferon. NS5b atua como uma RNA polimerase.

É bem conhecida a propriedade dos vírus RNA de sofrerem mutações durante a fase replicativa. O acúmulo de mutações durante a evolução do HCV levou à emergência de vários genótipos distintos, que podem diferir entre si em até 33% do genoma (Bukh *et al.*, 1995). Até o presente estão descritos 6 genótipos e 52 subtipos de HCV. Os tipos 1 2 e 3 são mundialmente distribuídos. O tipo 1 é o mais freqüente nos EUA. O tipo 4 predomina no norte da África e no Oriente Médio; o 5, no sul da África, e o tipo 6 foi identificado no Vietnã e em Hong-Kong. (Dusheiko *et al.*, 1994; Bukh *et al.*, 1995). Esta heterogeneidade do HCV é

tão significativa que produz diferentes tipos de genomas, em diferentes indivíduos (genótipos), e variante do mesmo genótipo, em um indivíduo (quasispecies).

A heterogeneidade descrita acima acontece porque todos os vírus que têm RNA no seu genótipo possuem uma RNA polimerase, com pouca habilidade para corrigir defeitos e alterações na estrutura do genoma durante a replicação (Polyak *et al.*, 2003). Esta variação no genótipo do HCV permite ao vírus modificar sua virulência, modificar suas proteínas estruturais, que normalmente são reconhecidas pelos anticorpos, e, assim, escapar da atuação do sistema imune (Forns *et al.*, 1999; Pavio *et al.*, 2003; Fields *et al.*, 2003). A porção N-terminal da proteína E2 parece ser o ponto de ligação dos anticorpos produzidos contra o vírus. Nesta região é observada uma alta taxa de variações; por isso, é que ela é chamada de HVR1 (*hipervariable region 1*). Acredita-se que é durante o processo de infecção que ocorre o aumento da capacidade do vírus de modificar seu genoma, pois a taxa de variação da HVR1 é maior em pacientes imunocompetentes, indicando haver uma influência dos anticorpos no potencial do vírus de se modificar. Xavier Forns acredita que a evolução da infecção pelo HCV é dependente da quantidade de quasispecies que ele irá formar. Quanto maior for a variação genética do HCV no mesmo indivíduo (quasispecies) mais duradoura será a infecção. Igualmente, diferentes formas de genótipos são associadas a uma maior resistência a drogas (Forns *et al.*, 1999).

Os dados epidemiológicos de países desenvolvidos mostram que a incidência da infecção pelo HCV está diminuindo. O *Center for Diseases Control* (CDC) dos EUA encontrou incidência de 233.000 novos casos, em 1985, e somente de 38.000 casos novos, em 2001 (Chopra *et al.*, 2002). Esta melhora possivelmente aconteceu devido: ao controle extremo sobre as unidades de hemotransusão; e ao uso de seringas descartáveis para injeção de drogas ilícitas com maiores cuidados assépticos.

A prevalência da infecção pelo HCV, em âmbito mundial, é da ordem de 3%. A variação da prevalência entre os diversos países é bem significativa, ocorrendo em 0,6% dos

americanos e canadenses, em 0,3%, no continente europeu, em 1,5%, no Japão e em 13% da população do norte e da região central da África (Alter *et al.*, 1991; Chopra *et al.*, 2002). No Brasil, Foccacia *et al.*, encontraram uma prevalência do HCV da ordem de 1,42% na cidade de São Paulo. Esta frequência aumentava com a idade, sendo de 2,2% em pessoas entre 31 e 40 anos e chegando a 3,2% em indivíduos com idade superior a 60 anos (Foccacia *et al.*, 1998).

A transmissão do HCV ocorre, principalmente, pelas vias parenteral e sexual (Kato *et al.*, 1990). Nos EUA os principais fatores de risco para contágio com o HCV são: o uso de drogas injetáveis, que é responsável por 56% dos casos e a exposição sexual, que é responsável por 21% dos casos. Os acidentes envolvendo profissionais de saúde são a causa de 4%, e os procedimentos médicos, de 3%. Neste caso, a hemodiálise é responsável pelo maior número de pacientes infectados. Em cerca de 10% dos pacientes infectados, o modo de transmissão não é identificado (Alter *et al.*, 1991).

O percentual de pacientes que adquirem HCV por via sexual ou através de seringas para uso de drogas ilícitas ainda esta aumentando nos EUA, ao longo dos anos (**Figura 1**).

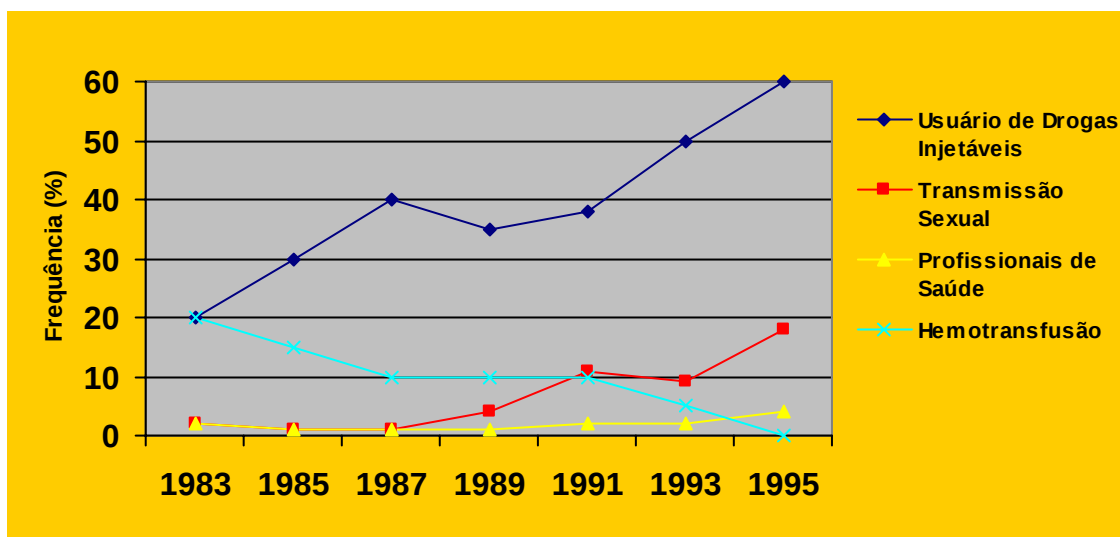


Figura 1 – Distribuição temporal de casos de Hepatite C por fator de risco nos USA, no período de 1993 à 1997. (Fonte: CDC-EUA).

O conhecimento sobre a história natural desta infecção aconteceu inicialmente através da observação do tropismo do HCV pelo tecido hepático. Atualmente, os dados da literatura mostram que o HCV desencadeia principalmente uma infecção assintomática e que 85% dos

pacientes evoluem com a forma crônica. Somente 35% dos pacientes desenvolvem sintomas de infecção aguda. (Fields *et al.*, 2003).

As complicações clinicamente evidentes ocorrem, mais freqüentemente, após décadas. São elas: hepatite crônica, podendo ocorrer após 13 a 15 anos; a cirrose hepática, podendo desenvolver-se após 20 anos de infecção; e o hepatocarcinoma, que pode surgir, aproximadamente, após 25 anos de infecção crônica (Tong *et al.*, 1995).

O interferon-alfa vem sendo usado no tratamento da infecção pelo HCV há décadas. Ainda há uma grande limitação na efetividade do tratamento, principalmente em alguns genótipos. A resposta inicial ao interferon-alfa varia desde 30%, para os genótipos tipo 1, até 70% para os genótipos 2 e 3. A associação do interferon-alfa com a ribavirina e o uso interferon peguilado vem apresentando melhores resultados terapêuticos.

Além da heterogeneidade genética, que dificulta a ação do sistema imunológico, acredita-se que a proteína viral NS5 tem a capacidade de interagir com mecanismos celulares e modular a ação do interferon-alfa, que é fundamental nas respostas imunológicas de ordem celular e humoral, assim esta proteína poderia ser uma das responsáveis pela baixa atividade do interferon em alguns genótipos. (Polyak *et al.*, 2002).

A ampliação do conhecimento da infecção pelo HCV tem mostrado que este é um vírus com evidente repercussão sistêmica e, não somente, sobre o tecido hepático. Cacoub *et al.* estudaram a prevalência de manifestações extra-hepáticas da infecção pelo HCV e observaram que estas estavam presentes em 38% dos pacientes infectados.

Outros autores têm sugerido haver evidente associação do HCV com: tireoidite auto-imune, diabetes mellitus, miastenia gravis, glomerulonefrite. Diversas doenças linfoproliferativas, como: crioglobulinemia mista essencial, linfomas e até mieloma múltiplo têm sido associadas à infecção pelo HCV (Chopra *et al.*, 2002).

1.2 – Características dos Linfomas Não-Hodgkin.

Os linfomas foram historicamente divididos em Doença de Hodgkin (DH) e Linfoma não-Hodgkin (LNH), esse último correspondendo a cerca de 60% dos casos (De Vita *et al.*, 2001).

O primeiro relato científico destas entidades foi feito por Thomas Hodgkin, que, em 1832, publicou estudo intitulado: “*On some morbid appearances of the absorbent glands and spleen*”, no qual descreve as condições clínicas de sete pacientes com linfadenopatias. Atualmente, sabemos que quatro pacientes, dos sete descritos por Hodgkin, tinham realmente Doença de Hodgkin. Em 1865, Rudolf Virchow usou, pela primeira vez, os termos ‘linfoma’ e ‘linfossarcoma’. O uso do termo ‘linfoma maligno’ é atribuído ao cirurgião Theodor Billroth em 1871. Em 1898, Carl Steneberg e, em 1902, Doroth Reed descreveram, de forma independente, uma célula gigante binucleada que passou a ser conhecida como ‘célula de Reed-Steneberg’. (Armitage J. *et al.*, 2004).

É creditada ao próprio Doroth Reed a descrição do primeiro caso de um subtipo de linfoma não-Hodgkin, com a publicação, em 1908, da evolução de um paciente com uma agressiva doença mediastinal que foi chamada de ‘Sarcoma de Reed’, classificado, atualmente, como um linfoma linfoblástico. (Armitage J. *et al.*, 2004).

O surgimento de diversos casos de doenças linfomatosas com características diferentes estimulou as tentativas de classificação dos linfomas. Em 1934, a entidade *American Registry of Pathology* publicou a primeira classificação dos linfomas baseada em dados morfológicos e clínicos. Em 1942, Edward Gall e Tracy Mallory, patologistas do *Massachusetts General Hospital*, revisaram 681 pacientes deste mesmo hospital e propuseram uma classificação baseada em critérios morfológicos. Outras classificações foram propostas, tais como: a classificação de Rappaport, proposta em 1956; a classificação de Kiel, proposta por Karl Lennert, em 1974; a classificação de Lukes-Collins, em 1974. As classificações propostas

pela OMS (1976) e a Working Formulation (1982) foram outras classificações utilizadas ao longo dos anos (De Vita *et al.*, 2001).

Atualmente, são mais usadas as classificações propostas pela *International Lymphoma Study Group*- ILSG (CLASSIFICAÇÃO REAL - 1994) e a classificação da OMS (2001). A entidade ILSG foi criada por Harald Stein, da Universidade de Berlim, e Peter Isaacson, da *University College Hospital* de Londres, em 1991. A ILSG incluiu 19 hematologistas dos EUA, da Europa e da Ásia, que criaram um grupo para estudar e tentar unificar a comunicação entre as pessoas que pesquisavam sobre os linfomas. Após três anos de estudos, esses cientistas propuseram a edição de uma nova classificação, baseada em critérios clínicos, morfológicos, e, pela primeira vez, usaram-se também critérios imunofenóticos e características genéticas para subtipar os linfomas. (Harris *et al.*, 1994; Armitage J *et al.*, 2004).

Em 1994, em um encontro patrocinado pelo *National Cancer Institute*, em Maryland, nos EUA, foram realizadas algumas mudanças e uma revisão na classificação da ILSG e, assim, foi criada a Classificação REAL (*Revised European-American Lymphoma Classification*) (Harris *et al.*, 1994).

Em 1993, a OMS patrocinou um estudo que incluiu 50 hematologistas, oncologistas e patologistas o qual resultou na publicação da classificação da OMS, em 2001. Esta, também, baseava-se em critérios clínicos, morfológicos, imunológicos e citogenéticos (Japhet *et al.*, 2001). As classificações citadas neste parágrafo são frutos do avanço tecnológico que permitiu a incorporação de diversas informações oriundas de estudos no campo da imunologia e da genética. Estes avanços permitiram a descrição de novos tipos de linfoma, antes desconhecidos, que são: linfoma MALT, linfoma da zona marginal/esplênico; linfoma de grandes células primário do mediastino; linfoma da zona do manto; linfoma monocitóide de células B; e linfomas anaplásicos, entre outros (Harris *et al.*, 1994; Japhet *et al.*, 2001; Armitage J *et al.* 2004).

Os LNH compreendem 5% dos cânceres nos homens e 4% dos cânceres nas mulheres, tendo produzido, em 2003, nos EUA, uma incidência de 36.000 casos. Os linfomas representam o terceiro tipo mais comum de câncer pediátrico e a sétima neoplasia mais freqüente em adultos. A análise de dados epidemiológicos mostra claramente que a taxa de incidência dos linfomas não-Hodgkin vem gradativamente aumentando em torno de 3% ao ano, nos EUA, desde 1973, e aumenta em torno de 4,5%, ao ano na Europa, desde 1985 (Armitage J *et al.* 2004). Os linfomas de alto grau de malignidade foi o grupo de linfomas que mais aumentou a sua incidência nos últimos anos. (De Vita *et al.*, 2001).

Os linfomas acometem mais as pessoas do sexo masculino, os indivíduos de pele branca e as regiões mais urbanizadas (De Vita *et al.*, 2001). A média de idade dos pacientes com linfoma é de 65 anos, com a incidência começando a aumentar desde os 5 anos e decaindo após os 80 anos.

A taxa de mortalidade por LNH era de 3,2 por 100.000 habitantes, em 1950, e passou para 9 por 100.000 habitantes em 1995, nos EUA (Armitage J *et al.*, 2004). Ao mesmo tempo em que as taxas de óbito de outras doenças hematológicas, como o mieloma múltiplo e a doença de Hodgkin, foram caindo ao longo dos anos. A mortalidade dos LNH em homens brancos nos EUA aumentou de forma mais acentuada nas idades acima de 65 anos (**Figura 2**).

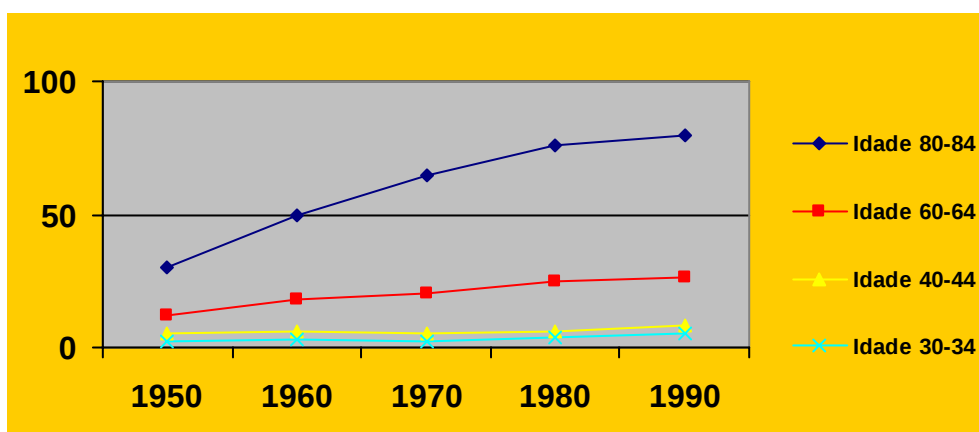


Figura 2 - Variação da taxa de mortalidade dos Linfomas não-Hodgkin, em homens brancos dos EUA, no período de 1950 à 1990. (Fonte: CDC-EUA).

Segundo alguns autores o aumento da incidência dos linfomas poderia ser explicado por: uma melhora na capacidade de diagnosticar os linfomas (Armitage J *et al.*, 2004), pelo

aumento na idade média da população (Harris *et al.*, 1994), e também pelo surgimento da AIDS (Armitage J *et al.*, 2004).

Em áreas de maior incidência de AIDS, como a cidade de São Francisco-EUA, houve aumento significativo na taxa de incidência dos LNH, que começou a ascender, a partir de 1984, junto com o surgimento da epidemia por HIV. Posteriormente, observou-se uma brusca queda na incidência de LNH, devido à introdução da terapia retroviral, em 1991 (Figura 3) (Armitage J *et al.*, 2004).

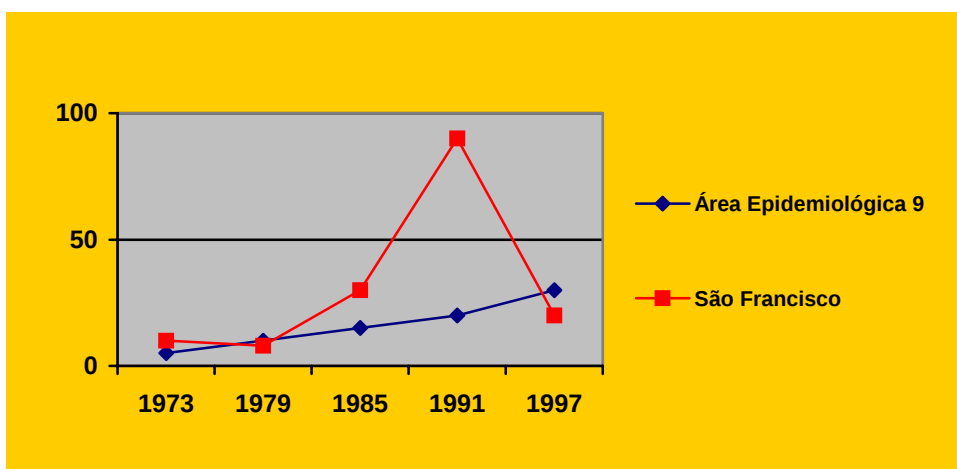


Figura 3 - Variação da taxa de incidência dos LNH, no período de 1950 à 1997 na cidade de São Francisco - EUA. (Fonte: CDC-EUA).

A etiologia dos linfomas é multivariada e tem características bem peculiares para cada tipo de linfoma. As deficiências do sistema imunológico, natas ou adquiridas, e as infecções virais são fatores de risco atribuídos ao desenvolvimento dos linfomas.

Estudos citogenéticos mostram que, ao contrário dos tumores sólidos, existe uma maior estabilidade no genoma da célula linfomatosa. Geralmente, encontram-se poucas alterações cromossômicas no material genético dos pacientes com LNH, e, comumente, o dano genético é uma única translocação, encontrada em cada tipo de linfoma. A grande maioria dos linfomas tem modificações genéticas que proporcionam alteração em um protooncogene ou a uma lesão em um gene supressor de tumor (Harris *et al.*, 1994; Japhet *et al.*, 2001; Armitage J *et al.* 2004; Akasaka *et al.*, 1997).

As duas translocações mais estudadas até o momento são aquelas envolvidas no linfoma folicular e no linfoma de grandes células, os quais, juntos, compreendem quase 55% de todos os tipos histológicos encontrados pelos patologistas americanos (Harris *et al.*, 1994; Akasaka *et al.*, 1997; Japhet *et al.*, 2001; Armitage J *et al.*, 2004).

A mutação mais comumente encontrada nos linfomas de grandes células é a der-3(27), que envolve o gene *bcl-6*. O gene *bcl-6* é fundamental para o desenvolvimento dos centros germinativos dos linfonodos e é um gene repressor do processo de transcrição. Este gene é encontrado em 50% dos pacientes com linfoma de grandes células. Geneticamente, os linfomas de grandes células são divididos em três tipos: o tipo 1, que é chamado de linfoma de novo (tem somente a mutação do *bcl-6*); o tipo 2, que comumente resulta da transformação dos linfomas de baixo grau para um linfoma de grandes células (tem mutações no *bcl-6* e a inativação do gene p53) e o tipo 3, que tem mutação do *bcl-6* e do *bcl-2* (Akasaka *et al.*, 1997; Japhet *et al.*, 2001; De Vita *et al.*, 2001; Armitage J *et al.*, 2004).

Nos linfomas foliculares, há uma translocação entre os cromossomos 14 e os cromossomos 18, t(14;18), a qual envolve o gene *bcl-2*. O gene *bcl-2* parece estar envolvido na capacidade da resposta imune humoral e é um regulador da apoptose. A proteína BCL-2 atua na apoptose, junto com os produtos dos genes *bax* e *bcl-X*. Atualmente, sabemos que o BCL-2 existe como uma proteína de alto peso molecular fundida a BAX por heterodimerização. A proporção existente entre as proteínas BAX e BCL-2 é que determina a apoptose, ou seja, se a proporção de BAX for maior, a apoptose é acelerada; enquanto que se há uma maior proporção de BCL-2, a apoptose é inibida (Akasaka *et al.*, 1997; Japhet *et al.*, 2001; Armitage J *et al.*, 2004).

Clinicamente, os linfomas apresentam-se principalmente com linfonodomegalias, febre, perda de peso e sudorese noturna. Os três últimos sintomas compõem a tríade que forma os sintomas B, usada durante o estadiamento dos linfomas (De Vita *et al.*, 2001)

A terapia dos linfomas é totalmente individualizada para cada linfoma. O tratamento e o prognóstico são determinados pelo tipo do linfoma, pelo estadiamento (que avalia a extensão da doença no organismo) e do IPI (*Internacional Prognostic Index*) (**Quadro 2**) (De Vita *et al.*, 2001; Armitage J *et al.*, 2004)

Os LNH foram as primeiras neoplasias em humanos associadas com vírus oncogênicos. O vírus Epstein-Barr é um tipo de Herpes vírus de DNA que infecta células B e é associado ao desenvolvimento da doença de Hodgkin e do linfoma de Burkitt (De Vita *et al.*, 2001)(Armitage J *et al.*, 2004).

Quadro 2 – Tipos Histológicos mais frequentes e sobrevida por tipo histológico e por valor do IPI em 1403 linfomas não-Hodgkin.

TIPO HISTOLÓGICO	%	Sobrevida linfomas com IPI=0/1 (%) (5 anos)	Sobrevida linfomas com IPI=4/5(%) (5 anos)
Difuso de Grande Células B	30,6	73	22
Folicular	22,1	87	23
Folicular - Grau 1	9,5	-	-
Folicular - Grau 2	6,2	-	-
Folicular - Grau 3	6,4	-	-
Zona Marginal Célula B	7,6	80	50
Periférico de Células T	7,0	36	15
Angiocêntrico Nasal	1,4	-	-
Angioimunoblástico	1,2	-	-
Intestinal	<1	-	-
Linfoepitelióide	<1	-	-
Hepatoesplênico	<1	-	-
Leucemia/Linfoma de Células T –Adulto	<1	-	-
Linfoma Linfocítico - LLC	6,7	80	38
Células do Manto	6,0	-	-
Primário Mediastinal de grandes células B	2,4	80	0
Anaplásico T/Null	2,4	83	81
Alto Grau Células-B, Tipo Burkitt	2,1	-	-
Zona Marginal Célula-B, Nodal	1,8	76	50
Precursor T-Linfoblástico	1,7	-	-
Linfoplasmocitóide	1,2	-	-
Zona Marginal Célula-B, Esplênico	<1	-	-
Micose Fungóide	<1	-	-
Burkitt	<1	60	0
Outros Tipos	6,1	-	-

Fonte: Non-Hodgkin Lymphoma Classification Project. Blood v89, p. 3909-3918 1997

1.3 – ASSOCIAÇÃO ENTRE OS LINFOMAS NÃO-HODGKIN E A INFECÇÃO PELO VÍRUS C

Estudos clínicos, principalmente de origem italiana, têm documentado a relação entre a infecção pelo HCV e diversas desordens linfoproliferativas. Hoje, admite-se que o HCV é, também, extremamente linfotrópico.

Há duas hipóteses que tentam explicar como o HCV pode atuar no desenvolvimento dos linfomas. Inicialmente, pesquisadores tentaram buscar evidências de que o próprio vírus HCV fosse oncogênico e tivesse a capacidade de desenvolver uma lesão no material genético e promover o surgimento de um clone tumoral de células B. Estudos em animais demonstraram que tanto a proteína do capsídeo do HCV quanto a proteína NS3 teriam a capacidade de provocar dano genético em fibroblastos. Porém, até o momento, não foi encontrado o vírus HCV dentro dos linfócitos em trabalhos bem conduzidos. Há estudos, com técnicas de imunohistoquímica e de hibridização, que têm documentado a presença do RNA viral no citoplasma dos linfócitos. Porém, esses trabalhos são escassos e estudaram um pequeno número de pacientes e por isso, ainda são considerados pouco confiáveis (Negro *et al.*, 2003). A segunda hipótese defende que a infecção crônica pelo HCV provocaria um estímulo persistente e contínuo do sistema imune e, assim, facilitaria o surgimento de um clone de linfócitos B alterado. Há evidências de que pacientes com infecção crônica pelo HCV têm uma expansão monoclonal de linfócitos B no sangue periférico e na medula óssea (Pozzato *et al.*, 2002; Negro *et al.*, 2003).

1.3.1) Estudos com base epidemiológica que relatam a associação entre a infecção pelo vírus C e o desenvolvimento dos linfomas.

Os estudos, que tentaram explicar a associação entre crioglobulinemia mista essencial e o HCV, resultam da observação de que, na medula óssea de vários pacientes com infecção pelo HCV, há uma clara expressão patológica de linfócitos B. Quando estes estudos se aprofundaram, foi identificado que a associação entre a infecção pelo HCV e doenças

linfoproliferativas variava em torno de 7% a 80% dos casos, de acordo com a área estudada e que as entidades clínicas mais comumente observadas foram a crioglobulinemia mista essencial e os linfomas, principalmente aqueles de baixo grau de malignidade.

Uma análise de três estudos clínicos, que juntos avaliaram 101 pacientes com linfoma, identificou, em 36% deles, a presença de anticorpos contra o HCV no sangue periférico e/ou a presença do próprio RNA viral em fragmentos de biópsia dos linfonodos (Miasine *et al.*, 1992).

Mussini *et al.* pesquisaram a presença de anti-HCV em 201 pacientes com gamopatia monoclonal, separados pela presença ou ausência de crioglobulinemia. Na ausência de crioglobulinemia, somente 15% dos pacientes tinham anti-HCV positivo. A prevalência de anti-HCV foi de 84% para o grupo com crioglobulinemia. Quando esse estudo avaliou os casos de crioglobulinemia secundária a doença auto-imune, a incidência do anti-HCV foi de 14%; quando se analisou a prevalência do anti-HCV em pacientes, com gamopatia monoclonal, cuja causa era linfoma, a prevalência de anti-HCV positivo foi de 83%.

Pozzato *et al.*, avaliaram 31 pacientes com crioglobulinemia mista essencial, realizando pesquisa do HCV e biópsia da medula óssea, e identificaram a presença do vírus HCV em 84% dos casos estudados e de linfomas não-Hodgkin infiltrando a medula óssea em 39% destes pacientes.

Na Itália, foi desenvolvido um estudo que avaliou a prevalência do HCV em pacientes com linfoma em comparação com a prevalência em pessoas saudáveis. Um total de 28% dos 119 pacientes com LNH tinha sorologia positiva para HCV ($p < 0,000001$). A prevalência de HCV em pessoas sem a doença foi de 2,9%. Os linfomas de baixo grau foram o principal subtipo histológico encontrado (46%) (Mazzaro *et al.*, 1996).

No Canadá, pesquisadores estudaram 16 pacientes com crioglobulinemia mista essencial e hepatite C na fase crônica. Estes pacientes foram submetidos a aspirado e biópsia

da medula óssea. O resultado mostrou que: dos 9(56%) pacientes que tinham achado de anormalidade na medula óssea; 7(43%) pacientes tinham uma histologia suspeita de linfoma; e 2 (13%) tiveram o diagnóstico de linfoma (Rasul *et al.*, 1999)

Nos EUA, foi realizado estudo que comparou a prevalência da infecção pelo HCV em 120 pacientes com LNH, em 141 enfermos com outras afecções hematológicas malignas (mieloma múltiplo, leucemias ou doença de Hodgkin) e em 114 pessoas sem doenças. A prevalência do teste sorológico para HCV foi de 22% ($_{95\%CI}= 15\% - 30\%$; $p<0,001$) nos pacientes com LNH, 4,5% nos pacientes com outras afecções hematológicas e em 5% dos pacientes saudáveis. O linfoma monocitóide de células B foi encontrado em 67% dos pacientes com linfoma que eram HCV positivos, e o linfoma folicular foi diagnosticado em 18% dos pacientes. (Zuckerman *et al.*, 1997).

Em Udine, na Itália, a prevalência do anti-HCV, nas diversas doenças hematológicas, foi assim documentada: sorologia negativa em todos os 68 pacientes com doença de Hodgkin e a sorologia positiva foi evidenciada em: 1 (4%) dos 23 pacientes com leucemia linfóide aguda; em 3 (4%) dos 78 pacientes com mieloma múltiplo; em 2 (4%) dos pacientes com linfoma não-Hodgkin de células T; e em 29 (9%) dos pacientes com linfoma não-Hodgkin de células B. Dos 29 pacientes com LNH e HCV, 14 (49%) tinham linfoma folicular, 5 (9%) tinham linfoma Linfoplasmocitóide e 5 (9%) linfoma de grandes células (Silvestre *et al.*, 1997).

Um dos maiores estudos italianos acompanhou 400 pacientes novos com LNH (casos) que chegavam a 17 diferentes hospitais de referência em oncologia na Itália. A pesquisa da infecção pelo HCV foi feita também em 396 pacientes com outras doenças não-oncológicas (controles). A prevalência do vírus C em pacientes com LNH foi de 17,5%, enquanto a prevalência do HCV no grupo controle foi de 5,6%. A odds ratio entre os pacientes com LNH e os controles foi de 3,1 ($_{95\%CI}= 1,8-5,2$) (Mele *et al.*, 2003).

Existe apenas um estudo realizado no Brasil sobre este tema, o qual foi desenvolvido no Rio de Janeiro. Os pesquisadores brasileiros encontraram uma prevalência do HCV de 9% em 119 pacientes com LNH e de 2% em 98 pacientes com doença de Hodgkin ou leucemia linfóide crônica. ($p=0,036$) (Chindamo *et al.*, 2002).

Luppi *et al.* documentaram uma taxa de 26% de sorologia positiva em 46 pacientes que tinham linfoma tipo MALT. Em outro estudo, Piotelli *et al.* documentaram uma prevalência de 36% em pacientes com linfoma de MALT (baixo grau) e infecção pelo HCV.

Em 2003, pesquisadores espanhóis realizaram uma meta-análise que avaliou a prevalência do HCV, em pacientes com linfoma do tipo B. Foram levantados 48 trabalhos científicos. Este estudo documentou que a ocorrência do HCV em pacientes com linfoma variou de 50% até 0%, em diferentes países. A frequência média de positividade do HCV em casos de linfoma, no mundo inteiro, foi de 13% ($_{95\%}CI=12\%-14\%$), e as maiores prevalências foram encontradas na Itália com média de 20% e, no Japão, com média de 14%. Dez estudos avaliaram a prevalência do HCV na população geral que foi da ordem de 1,5%, enquanto que, nestes mesmos dez estudos, a prevalência do HCV, em pacientes com linfoma, foi de 17% (**Quadro 3**) (Gisbert *et al.*, 2003).

Uma outra meta-análise, de origem japonesa, foi publicada com a avaliação de 23 trabalhos que estudaram a prevalência do HCV em pacientes com LNH e em pessoas saudáveis. Nesta análise, foram incluídos apenas os estudos que utilizavam pessoas sem câncer como controle. A frequência do HCV, em 4049 pacientes com LNH, foi de 10% . A odds ratio para o LNH foi de 5,7 ($_{95\%}CI= 4,09 - 7,96$; $p < 0,001$) (Matsuo *et al.*, 2002).

Quadro 3 - Prevalência da infecção pelo vírus C em pacientes com linfoma não-Hodgkin.

Número pacientes	Prevalência do HCV (%)	País	Estudo incluído na meta-análise Japonesa*	Referência
69	4,3	Alemanha	Não	Ellrnrieder <i>et al.</i> ,
105	1,9	Alemanha	Não	Genvresse <i>et al.</i> ,
56	21	Arábia Saudita	Sim	Harakati <i>et al.</i> ,
87	9	Brasil	Sim	Chindamo <i>et al.</i> ,
88	2,3	Canadá	Sim	Shariff <i>et al.</i> ,
100	0	Canadá	Não	Collier <i>et al.</i> ,
10	40	Espanha	Não	Domingo, <i>et al.</i> ,
59	12	Espanha	Não	Domingo, <i>et al.</i> ,
77	12	Espanha	Não	Sanches Ruiz <i>et al.</i> ,
95	14	Espanha	Não	Domingo, <i>et al.</i> ,
102	8,8	Espanha	Não	Huelva <i>et al.</i> ,
25	28	França	Não	Zignego <i>et al.</i> ,
110	1,8	França	Não	Bauduer <i>et al.</i> ,
150	25	França	Não	Zignego <i>et al.</i> ,
164	1,8	França	Sim	Hausfater <i>et al.</i> ,
201	2	França	Não	Germanidis <i>et al.</i> ,
99	0	Holanda	Não	Thalen <i>et al.</i> ,
24	21	Itália	Não	Musolino <i>et al.</i> ,
26	50	Itália	Não	Mussini <i>et al.</i> ,
50	32	Itália	Sim	Ferri <i>et al.</i> ,
81	37	Itália	Não	Luppi <i>et al.</i> ,
91	23	Itália	Sim	De Rosa <i>et al.</i> ,
101	25	Itália	Não	Montella <i>et al.</i> ,
104	14	Itália	Não	Catassi <i>et al.</i> ,
157	22	Itália	Não	De Vita <i>et al.</i> ,
157	22	Itália	Não	Luppi <i>et al.</i> ,
175	37	Itália	Não	Vallisa <i>et al.</i> ,
199	29	Itália	Sim	Mazzaro <i>et al.</i> ,
213	24	Itália	Sim	Musto <i>et al.</i> ,
300	16	Itália	Não	Pilotelli <i>et al.</i> ,
311	9	Itália	Sim	Silvestri <i>et al.</i> ,
470	8,9	Itália	Não	Silvestri <i>et al.</i> ,
25	16	Japão	Não	Izumi <i>et al.</i> ,
55	16	Japão	Não	Yoshikawa <i>et al.</i> ,
100	15	Japão	Não	Mizorogi <i>et al.</i> ,
156	13	Japão	Sim	Imai <i>et al.</i> ,
112	1	Macedônia	Não	Panovska <i>et al.</i> ,
31	0	Reino Unido	Não	Singer <i>et al.</i> ,
35	0	Reino Unido	Não	McColl and Tait
38	0	Reino Unido	Não	Hanley <i>et al.</i> ,
63	0	Reino Unido	Não	Brind <i>et al.</i> ,
72	0	Reino Unido	Não	McColl <i>et al.</i> ,
180	9,4	Suíça	Sim	Zucca <i>et al.</i> ,
70	1,4	Turquia	Sim	Kaya <i>et al.</i> ,
57	0	EUA	Sim	Rabkin <i>et al.</i> ,
60	0	EUA	Não	King <i>et al.</i> ,
120	22	EUA	Sim	Zuckerman <i>et al.</i> ,
312	11	EUA	Não	Kashyap <i>et al.</i> ,

Fonte: Gisbert *et al.*, 2003; Matsuo *et al.*, 2002*.

1.3.2) Estudos que utilizaram técnicas de biologia molecular para avaliar a associação entre a infecção pelo HCV e o desenvolvimentos dos linfomas.

Sannomo *et al* estudaram o tropismo do HCV pelo tecido linfóide e identificaram o HCV-RNA, através de técnica de PCR, em células mononucleares do sangue periférico e da medula óssea, de pacientes com hepatite C e crioglobulinemia. Usando hibridização, esse autor determinou a presença de proteínas do HCV e do próprio RNA do vírus C no citoplasma de monócitos e macrófagos tipo B, localizados nos centros germinativos dos linfonodos.

Gasparotto *et al.*, em recente publicação, realizaram a clonagem dos linfócitos B da medula óssea e sangue periférico de indivíduos infectados pelo HCV e identificaram receptores para o vírus na superfície dos linfócitos, sugerindo que as células foram infectadas pelo citado vírus.

Pesquisadores americanos identificaram que pacientes com infecção pelo HCV apresentam uma elevada frequência da translocação t(14;18) envolvendo o gene *bcl-2* e de mutações no gene que promove o rearranjo das imunoglobulinas (FR3/JH), mesmo sem diagnóstico de linfoma. Acredita-se que as duas mutações citadas acima estão envolvidas na patogênese dos linfomas, principalmente o subtipo folicular. Estes mesmos estudiosos, posteriormente, acompanharam e trataram com interferon e ribavirina 15 pacientes com as mutações, sendo 8 com as mutações no gene que promove o rearranjo das imunoglobulinas (FR3/JH), 6 pacientes com a translocação t(14;18) e um paciente com ambas. Dos 9 pacientes com mutação do (FR3/JH) que receberam o tratamento, 7 tornaram-se negativos para esta mutação após o tratamento. Enquanto que, após a realização da terapia antiviral, somente 1 paciente, dos 6 pacientes com a translocação t(14;18), permanecia com o dano molecular (Zuckerman *et al.*, 2001).

1.3.3) “Prova terapêutica” que mostra dados a favor da interação entre a infecção pelo vírus C e o desenvolvimento dos linfomas.

Uma pesquisa que marcou decisivamente este tema foi publicado na *New England Journal of Medicine*, em julho de 2002. Este estudo foi dividido em dois grupos: o grupo 1, com nove pacientes que tinham o diagnóstico de LNH esplênico rico em linfócitos vilosos e sorologia positiva para HCV; e o grupo 2, com seis pacientes com LNH esplênico rico em linfócitos vilosos que eram sorologicamente negativos para o HCV. Os dois grupos receberam interferon alfa-2b na dose de 3 milhões de unidades, três vezes por semana. No grupo 1, sete pacientes apresentaram regressão completa do linfoma concomitante com o controle da infecção viral. Os outros dois pacientes que não melhoraram com interferon, reduziram parcialmente a atividade da doença linfomatosa, após a adição de droga ribavirina ao tratamento inicial. No grupo 2, nenhum paciente apresentou melhora clínica do linfoma (Hermine *et al.*, 2002).

Em janeiro de 2005 foi publicado um segundo trabalho que demonstrou resposta clínica do linfoma após introdução da terapia antiviral. Em Piacenza na Itália, 13 pacientes com LNH de baixo grau e sorologia positiva para HCV foram tratados com interferon peguilado e ribavirina. Houve resposta oncológica completa em 7 (58%) pacientes e resposta oncológica parcial em 2 (16%) dos enfermos com linfoma, apesar da ausência de terapias citotóxicas (Vallisa *et al*; 2005).

Há estudos que mostram a capacidade de alguns linfomas regredirem após a terapia do microrganismo, como por exemplo: o linfoma MALT de baixo grau do estômago que pode regredir após a terapia com antibióticos para o *H. pylori*, ou o linfoma marginal de células B da pele pode responder à terapia da bactéria *Borrelia burgdorferi*.

1.3.4) Estudos com base epidemiológica que relatam não haver associação entre a infecção pelo vírus C e o desenvolvimento dos linfomas.

O maior estudo que mostrou não haver associação entre a infecção pelo HCV e o desenvolvimento dos LNH é oriundo da Califórnia-EUA. Neste estudo, 20.754 mulheres grávidas foram recrutadas, entre 1959 e 1966. Foi feito o acompanhamento do pai, da mãe e da criança gerada, formando um total de 48.420 pessoas avaliadas. Os pesquisadores armazenaram o sangue de 92% das mães, de 72% dos pais e de 16% das crianças. Após 20 anos, 57 membros participantes da coorte tinham o diagnóstico de LNH e todos tinham tanto a sorologia para HCV negativa, quanto a pesquisa do RNA-HCV por PCR, também negativa (Rabkin *et al.*, 2002).

Os franceses, por sua vez, relatam um trabalho com 2% de prevalência do HCV em pacientes com linfomas. Este estudo identificava resultados semelhantes entre a prevalência do HCV nos casos e nos controles (Germanidis G *et al.*, 2002). Outro estudo realizado no *Princess Margaret Hospital*, em Londres, avaliou 100 pacientes com LNH e 100 pacientes com câncer do trato gastrointestinal, estes últimos como controles. O resultado mostrou que somente 1% dos pacientes com LNH e 1% dos controles tinham sorologia positiva para o HCV (Collier *et al.*, 1999).

Baseado nos dados da literatura estamos conduzimos um estudo no sentido de responder a seguinte questão:

A frequência de infecção pelo vírus C difere entre pacientes com linfoma não-Hodgkin e pacientes com tumores sólidos, no ambulatório de oncologia do HC-UFPE ?

2 – JUSTIFICATIVA

A infecção pelo HCV constitui um problema de saúde pública mundial tanto pela sua magnitude epidemiológica quanto pela participação do vírus em doenças sistêmicas.

Os dados da literatura referentes às doenças produzidas por agentes microbiológicos, inclusive a infecção pelo HCV, são fundamentados, principalmente, em estudos estrangeiros. Sabe-se, contudo, que tanto estes agentes, como a resposta imunológica do hospedeiro, têm comportamento clínico e epidemiológico que variam de um local para o outro.

De fato, há uma escassez de estudos, em todo o continente sul americano, que analisem a ocorrência da infecção pelo HCV em pacientes com linfoma. Em localidades onde existe uma alta prevalência do HCV, em pacientes com linfoma, mudanças na conduta médica estão possibilitando o diagnóstico precoce do linfoma, em pacientes infectados com HCV. Como também, alguns pacientes com LNH e sorologia positiva contra o HCV, podem se beneficiar da terapia antiviral, antes mesmo, da terapia específica para o linfoma. Assim, destacamos as seguintes justificativas para o desenvolvimento deste estudo.

- A infecção pelo HCV é um problema de saúde pública de ordem mundial e necessita ser mais bem conhecida.
- O HCV, que foi recentemente descoberto, é pouco estudado quanto a sua participação em diversas doenças sistêmicas. A maioria do conhecimento é sobre o tropismo do vírus C pelo tecido hepático.
- A associação é alta entre os linfomas e a infecção pelo HCV em países próximos ao Mediterrâneo e no Japão, e baixa em outros países. Só há um estudo no Brasil (oriundo da região sudeste) que tenha avaliado a associação entre o desenvolvimento dos linfomas e a infecção pelo vírus C.

- Nos países em que há uma associação já bem documentada entre a infecção pelo vírus C e o desenvolvimento de linfomas, houve mudanças importantes nas recomendações e condutas médicas dos pacientes com vírus C ou linfomas.

3 – OBJETIVOS

Objetivo geral

- Determinar a frequência de anticorpo contra o vírus da hepatite C em pacientes com linfomas não-Hodgkin.

Objetivos específicos

- Caracterizar clínica, histologicamente e epidemiologicamente os pacientes portadores de linfoma não-Hodgkin atendidos no Serviço de Oncologia do Hospital das Clínicas da UFPE no período de 2003-2004.
- Determinar a frequência de anticorpo contra o HCV em pacientes com linfoma não-Hodgkin.
- Comparar a frequência de anticorpo contra o HCV em pacientes com linfoma não-Hodgkin e em pacientes com tumores sólidos.
- Avaliar a prevalência da infecção pelo HCV em pacientes com linfoma não-Hodgkin e calcular a razão de prevalência.

4 - MÉTODOS

4.1. Desenho do estudo. Estudo de prevalência que tem o objetivo de determinar frequência do HCV em pacientes com LNH e comparar com a frequência do HCV em pacientes com tumores sólidos não-hematológicos.

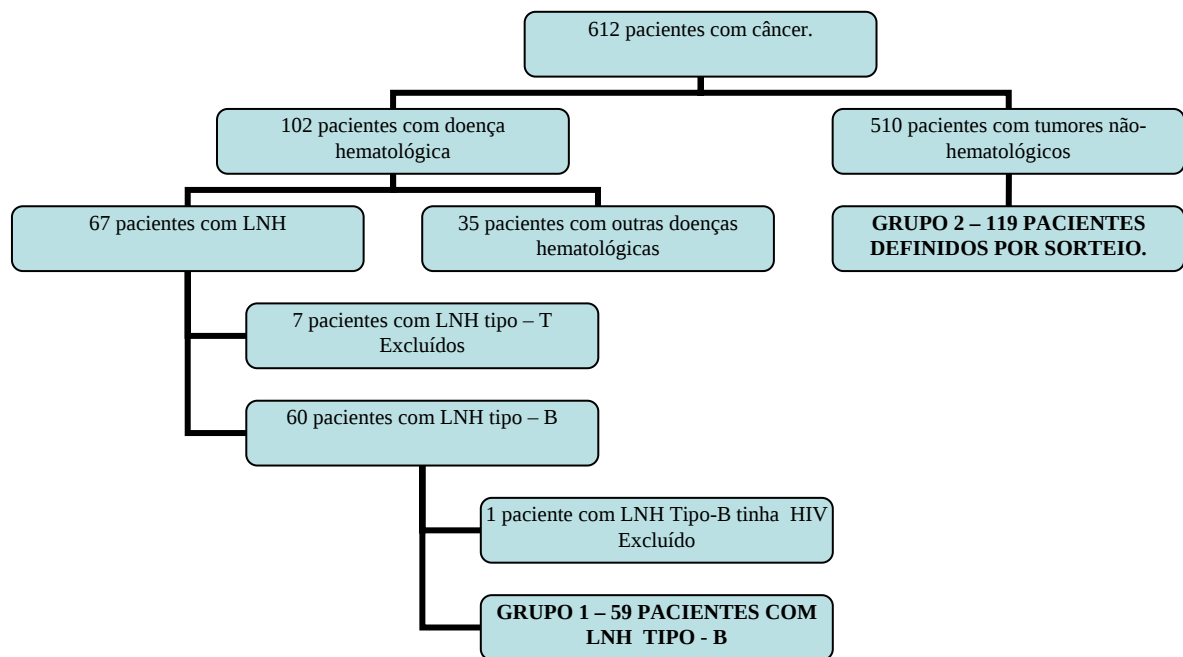
4.2. População do estudo. Todos os pacientes incidentes (casos novos) que estiveram em tratamento no ambulatório de Oncologia do HC-UFPE, no período de janeiro de 2003 até dezembro de 2004.

4.3. Amostragem. A amostragem é não probabilística, e a seleção foi feita pela própria demanda de pacientes que já existia.

4.3.1. Seleção de sujeitos.

Definição do Grupo 1 – Foram recrutados todos os pacientes incidentes (67 casos novos) que estiveram em tratamento no ambulatório de Oncologia do Hospital das Clínicas no período de janeiro de 2003 até dezembro de 2004, com diagnóstico histológico de linfoma não-Hodgkin tipo-B. **Foram excluídos** os pacientes com linfoma não-Hodgkin que tiveram sorologia positiva para HIV (01 paciente) e aqueles pacientes com linfoma não-Hodgkin tipo T (07 pacientes) e os indivíduos com passado de uso de drogas ilícitas. O grupo 1 foi então formado por 59 pacientes com LNH tipo B e HIV negativo.

Definição do grupo 2 – O Grupo 2 foi constituído por 119 pacientes, definidos por sorteio aleatório a partir dos 510 pacientes com tumores não-hematológicos que chegaram ao ambulatório de Oncologia no período do estudo. **Foram excluídos** os pacientes com hepatocarcinoma, devido à alta correlação com o HCV.

Figura 4 - Algoritmo da população avaliada no nosso estudo.

4.3.2. Importância de realizar sorologia para HIV – A sorologia para HIV é fundamentada no fato de que este vírus é associado ao desenvolvimento de linfomas e também a uma maior incidência de tumores sólidos, como: câncer de colo uterino e reto. Portanto, a sorologia anti-HIV é fundamental para afastar a possibilidade da infecção por HIV estar associada à causa das doenças estudadas.

4.4. Variáveis.

4.4.1. Variável dependente: Presença de anticorpo anti-HCV.

4.4.2. Variáveis independentes:

- Idade: variável discreta numérica contínua, definida como o intervalo entre a data do nascimento e do diagnóstico, categorizada em grupos com intervalo de 20 anos, iniciando-se aos 18 anos.
- Sexo: variável categórica dicotômica definida pelas categorias - Masculino e Feminino.
- Tipo histológico: variável categórica policotômica. A classificação histológica dos linfoma não-Hodgkin utilizada pelo Laboratório de Patologia do Hospital das

Clínicas, foi a classificação histológica da OMS (*Working Formulation*) e a classificação (REAL). A variável foi categorizada como: de grandes células, folicular, de Burkitt, linfoblástico, imunoblástico, linfocítico, da zona do manto, MALT, intestinal, angiocêntrico nasal, anaplásico, da zona marginal esplênico, periférico T, micose fungóide.

A classificação histológica dos pacientes com tumores sólidos não-hematológicos foi feita no Hospital das Clínicas, no Laboratório de Patologia, seguindo os critérios de classificação histológica da OMS.

- d) Estadiamento: variável categórica ordinal definida de acordo com critérios de ANN ARBOR para os linfomas não-Hodgkin e pelos critérios da UICC/TMN para os tumores sólidos não-hematológicos. As categorias consideradas para os LNH foram: IA, IB, IIA, IIB, IIIA, IIIB, IVA, IVB e para os tumores sólidos não-hematológicos foram: I, II, III, IV.
- e) Manifestações Clínicas (queixas): variável categórica policotômica, que representava os principais sintomas ou sinais que mais preocupavam o paciente e por isso o fazia procurar o médico. As queixas investigadas incluem: perda de peso, anorexia, fadiga, cefaléia, sudorese, febre, dor abdominal, adenomegalia, artralgias, dor torácica, dispnéia, tosse, expectoração, petéquias, equimoses, sangramentos, diarreia, constipação.
- f) Sintomas B: variável policotômica que representa os sintomas principais que compõem os sintomas B, que são a presença de febre, sudorese noturna e perda de peso.
- g) Presença de hepatomegalia e esplenomegalia – variável definida pelo aumento do baço ou do fígado identificados pelo tomografia computadorizada do abdômen total.
- h) Duração das queixas: variável numérica contínua, definida como tempo em meses decorridos entre o primeiro sintoma e/ou sinal atribuído até o diagnóstico.
- i) Sítio linfonodal atingido: variável categórica policotômica, definida como o local onde foram encontradas as adenomegalias que irão determinar o estadiamento, categorizada como: cervical, mediastinal, supraclavicular, axilar, retroperitoneal, inguinal, epitrocLEAR.

- j) Sítio extranodal: variável categórica policotômica, definida como o local de envolvimento dos LNH, categorizada como: medula óssea, baço, fígado, pulmão, sistema nervoso central, estômago, intestino, nasofaringe, pele.
- l) Renda familiar: variável numérica contínua, em reais, definida como a soma dos rendimentos de todos os membros da família. Foi categorizada em: menos que um salário mínimo (SM), de 1 a 2 SM, de 2 a 4 SM, de 4 a 6 SM e acima de 6 SM.
- m) Fatores genéticos: variável categórica dicotômica, definida pela referência de tumores na família em Presente e Ausente.
- n) Hábito de fumar: variável dicotômica, definida como: sim ou não. Foram considerados fumantes todos os pacientes que fumavam mais de 5 cigarros/dia.

4.5. Definições de termos: As síndromes clínicas investigadas foram definidas como:

- a) Anemia: valor da hemoglobina inferior a 13g/dl em homens e de 11,5g/dl nas mulheres.
- b) Pancitopenia: definida como a diminuição das três linhagens sangüíneas, ou seja: valor da hemoglobina inferior a 13g/dl em homens e de 11,5g/dl nas mulheres; valor da contagem dos poliformonucleares inferior a 1500/mm³ e valor das plaquetas inferior a 150.000/mm³.
- c) Esplenomegalia febril: definida como baço aumentado visto na tomografia computadorizada do abdômen total junto a presença de febre.
- d) Síndrome de compressão da veia cava superior: presença de envolvimento da veia cava superior pelo tumor encontrado durante o estadiamento do paciente com tomografia computadorizada do tórax.
- e) Síndrome de compressão medular: definida pela presença de pelo menos um sinal de comprometimento dos feixes medulares (déficit motor, déficit sensitivo, parestesias, constipação intestinal, retenção urinária) e achados radiológicos de envolvimento da medula espinhal pelo tumor vistos por uma ressonância magnética da coluna vertebral.

- f) Febre prolongada: período de febre superior a 21 dias.
- g) Caquexia neoplásica: perda de peso excessiva associada a perda da capacidade funcional.
- h) Insuficiência renal: diminuição do volume urinário abaixo de 400ml/dia e elevação do valor da creatinina ou do valor da uréia.
- i) Hipertensão intracraniana – definida como a presença de sinais clínicos de sofrimento cerebral(cefaléia, vômitos ou diminuição de nível de consciência), associada ao exame de fundo de olho compatível com hipertensão intracraniana.
- J) Anemia hemolítica – definida pela presença de anemia associada a Hemólise.

4.6. Coleta de Dados. Foi formulado um questionário e todos os pacientes foram entrevistados somente pelo autor deste estudo. Este questionário buscou informações sobre os dados pessoais (idade, sexo, passado recente e prévio de doença mórbida) e sobre os estados de doença atual (ver questionário em anexo).

Todos os pacientes recrutados colheram sangue (durante a coleta normal de sangue para estadiamento ou tratamento) no ambulatório de Oncologia clínica do Hospital das Clínicas, doando uma parte para realização da sorologia para o HCV (detecção de anticorpo anti-HCV pela técnica de ELISA / terceira geração) e HIV (pela técnica de ELISA I e II) no laboratório DILAB. Os pacientes com sorologia positiva para anticorpos contra o HCV, eram confirmados através do teste Imunoblot Assay (RIBA). Foi realizada a análise de hemograma. A análise da função renal e testes hepáticos ou outros testes bioquímicos foi prejudicada pela freqüente falta dos reagentes necessários para a realização dos testes no laboratório do Hospital das Clínicas e por isso, não foi objeto deste estudo.

Consentimento do paciente. Todos os pacientes foram informados do estudo e receberam explicação sobre seus objetivos. Foi explicado a todos os pacientes que a coleta de sangue já é normalmente feita para realizar o tratamento e foi referido ainda que, com o

sangue do paciente, seria realizada pesquisa para identificar a presença do HCV e do HIV. Com nenhum paciente foi insistido para realizar a coleta caso não quisesse dela participar. Os pacientes com sorologia positiva para os citados vírus foram encaminhados para tratamento nos serviços do Hospital das Clínicas especializados em hepatite C e AIDS.

4.7. Análise de dados: As informações obtidas nas entrevistas fizeram parte de um banco de dados construído usando o programa Epi info versão 6.0. Foram obtidas distribuições absolutas e percentuais para as variáveis nominais e categorizadas. As medidas epidemiológicas utilizadas neste estudo foram: o coeficiente de prevalência e a razão de prevalência. Foram avaliados 59 pacientes com LNH tipo-B e 119 pacientes controles com tumores sólidos.

5 - RESULTADOS

5.1) Características da população do estudo

Este estudo avaliou os pacientes com linfoma não-Hodgkin tipo-B, incidentes no ambulatório de oncologia do HC-UFPE, no período de 23 meses (janeiro de 2003 até dezembro de 2004).

Durante o período do estudo, um total de 612 pacientes, com câncer (todos os tipos) foram atendidos no citado ambulatório. Deste número total acima, 510 pacientes tinham doença não-hematológica, e 102 pacientes tinham doença hematológica.

Os dez diagnósticos oncológicos por sítios primários mais freqüentes, entre os 612 pacientes atendidos na Oncologia do HC com câncer, foram: 103(16,83%) pacientes com câncer de pulmão, 98(16,01%) pacientes com câncer de mama, 73(11,92%) pacientes com câncer de cólon, 67(10,44%) pacientes com linfoma não-Hodgkin, 54(8,82%) com câncer de próstata, 44(7,18%) com câncer de esôfago, 35(5,71%) com câncer de estômago, 22(3,51%) com câncer de ovário, 15(2,5%) pacientes com câncer de bexiga, 12(1,95%) com câncer de canal anal, entre outros.

Dos 67 pacientes com diagnóstico de linfoma não-Hodgkin, 60 pacientes tinham linfoma não-Hodgkin tipo-B, e 7 tinham linfoma tipo T. Entre os enfermos com linfoma tipo T, três tinham micose fungóide, dois tiveram diagnóstico histológico de linfoma angiocêntrico nasal, um paciente tinha diagnóstico linfoma leucemia T do adulto, e um paciente tinha linfoma T periférico (**Figura 5**).

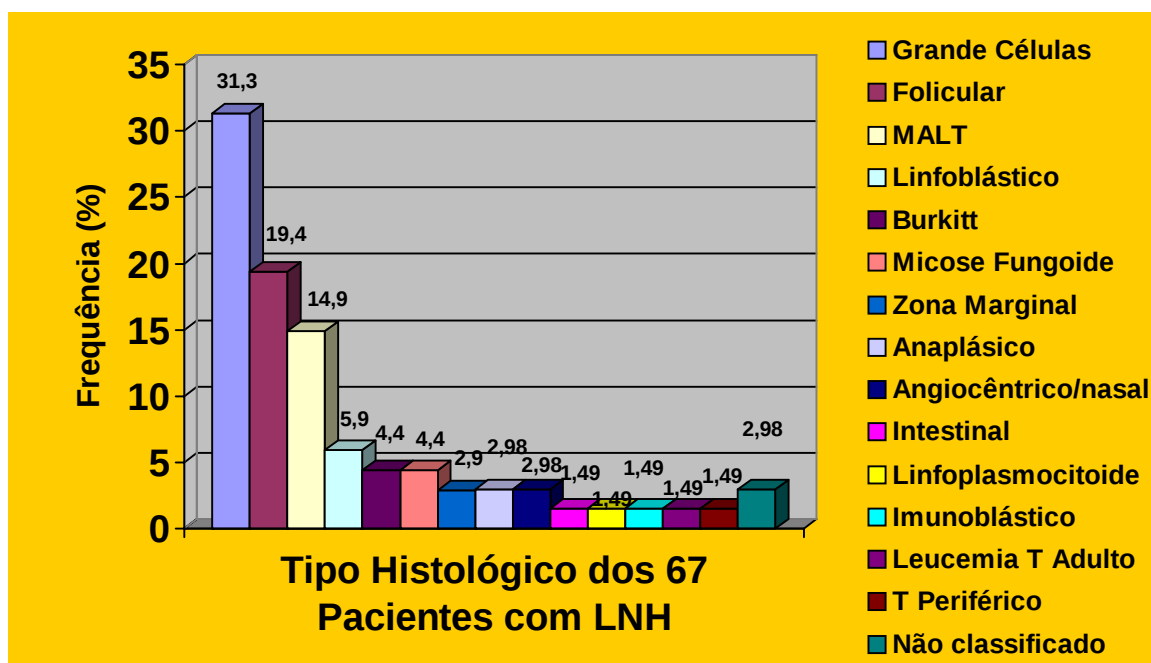


Figura 5 - Tipos histológicos encontrados nos 67 pacientes com linfoma não-Hodgkin (Tipo T e B) atendidos no Hospital das Clínicas da UFPE, no período de janeiro de 2003 até dezembro de 2004.

A distribuição por subtipo histológico, entre os pacientes com linfoma não-Hodgkin tipo-B (grupo 1) foi assim encontrada: 21pacientes (35,59%) tinham diagnóstico de linfoma de grandes células; 12(20,33%) tinham análise histológica com diagnostico de linfoma folicular; 10(16,94%) tinham diagnostico de linfoma MALT; 4(6,77%) tiveram diagnóstico de linfoma linfoblástico; 3(5,08%) enfermos foram tratados para linfoma de Burkitt; 2(3,8%) pacientes tiveram o diagnóstico histológico de linfoma da zona marginal esplênico; 2(3,38%) tiveram o diagnóstico de linfoma anaplásico; 1(1,69%) paciente tinha linfoma intestinal; 1(1,69%) paciente tinha linfoma linfoplasmocitóide; 1(1,69%) paciente tinha o diagnóstico de linfoma imunoblástico e 2(3,38%) pacientes receberam o diagnóstico de linfoma não-classificado (**Tabela 1**).

Tabela 1- Frequência do tipo histológico e estadiamento de linfoma não-Hodgkin tipo-B dos 59 pacientes atendidos no Serviço de Oncologia do Hospital das Clínicas da UFPE, no período de 2003-2004 – Grupo 1

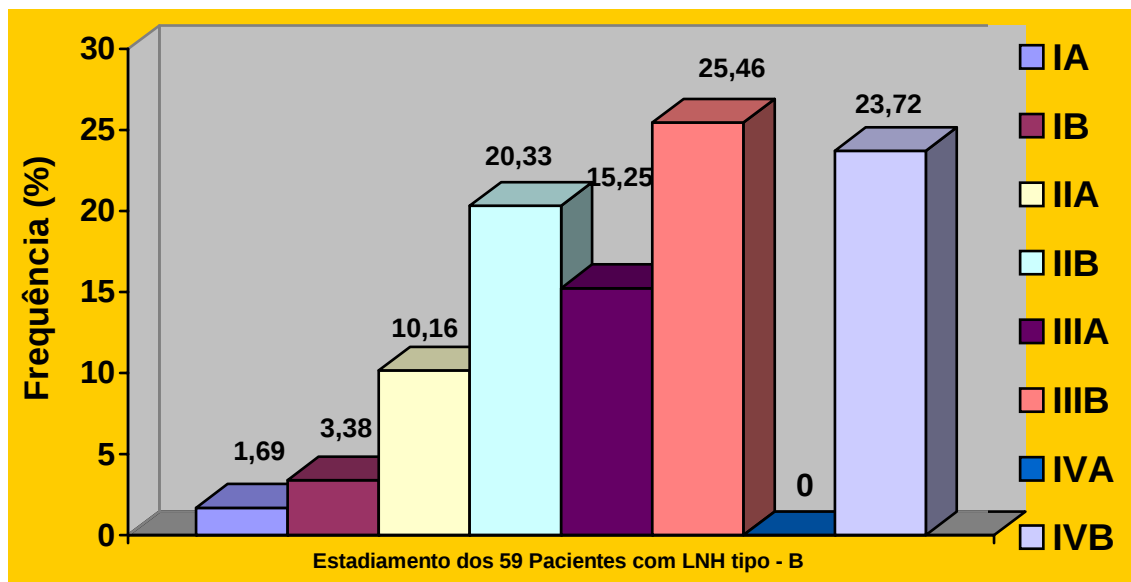
Variável	Linfomas	
	n	%
Tipo histológico		
Linfoma de Grande Células	21	35,59
Linfoma Folicular	12	20,33
Linfoma MALT	10	16,94
Linfoma Linfoblástico	4	6,77
Linfoma de Burkitt	3	5,08
Linfoma da Zona Marginal Esplênico	2	3,38
Linfoma Anaplásico	2	3,38
Linfoma Intestinal	1	1,69
Linfoma Linfoplasmocitóide	1	1,69
Linfoma Imunoblástico	1	1,69
Linfoma não-classificado	2	3,38
Total	59	100,0
Estadiamento		
IA	1	1,69
IB	2	3,38
IIA	6	10,16
IIB	12	20,33
IIIA	9	15,25
IIIB	15	25,46
IVA	0	0,0
IVB	14	23,72
Total	59	100,0

Claramente, os enfermos com diagnóstico de linfoma não-Hodgkin Tipo-B se apresentaram com estágios mais avançados da doença, pois os estágios IIIB (25,46%) e IVB (23,72%) compreendiam próximo a 50% de todos os pacientes do grupo 1. Nenhum paciente foi classificado como estágio IVA. Os outros pacientes foram assim classificados, segundo o estadiamento de Ann Arbor: 1,69% foram classificados como IA, 3,38% como IB, 10,11% como IIA, 20,33% como IIB, 15,25 % como IIIA. (**Figura 6**).

Um total de 42 (71,18%) dos pacientes do grupo 1 apresentavam pelo menos um dos sintomas B (febre, perda de peso ou sudorese noturna), reafirmando o padrão de maior gravidade com o qual se apresentam os pacientes desta casuística (**Tabela 4**). Este estudo não classificou os pacientes segundo o IPI (Internacional Prognostic Index) devido à

impossibilidade de realização do exame para determinar o valor da desidrogenase láctica-DHL.

Figura 6 - Frequência dos pacientes com linfoma não-Hodgkin atendidos no Hospital



das Clínicas da UFPE, no período de janeiro de 2003 até dezembro de 2004 distribuídos segundo o estadiamento.

Os pacientes do grupo 1 apresentavam média de idade de 41,6 anos (com variação de 20 até 92 anos e uma mediana de 33 anos), enquanto os integrantes do grupo 2 apresentaram uma média de idade de 56,3 anos (a idade mínima encontrada foi de 21 anos e a idade máxima de 88 anos, a mediana foi de 54 anos). O sexo masculino foi mais prevalente nos dois grupos: 25 (42,4%) pacientes do grupo 1 eram do sexo feminino, e os outros 34 (57,6%) pacientes eram do sexo masculino; enquanto 56 (47,05%) pacientes do grupo 2 eram do sexo feminino e 63(52,9%) do sexo masculino.

No grupo 1, somente, 14 (23%) pacientes fumavam mais de cinco cigarros/dia. Já no grupo de indivíduos com tumores sólidos, 68 (57,1%) pacientes referiam o hábito de fumar. (Tabela 2).

Tabela 2 - Frequência da idade, sexo e procedência de portadores de linfoma não-Hodgkin e de tumores não-hematológicos atendidos no Serviço de Oncologia do Hospital das Clínicas da UFPE, no período de 2003-2004.

Variável	Linfomas		Tumores não-hematológicos	
	n	%	n	%
Faixa etária				
20 a 40	33	59,93	17	14,28
>40 a 60	11	10,64	43	36,13
>60	15	23,72	59	49,5
Total	59	100	119	100
Sexo				
Feminino	25	42,4	56	47,05
Masculino	34	57,6	63	52,95
Total	59	100	119	100
Procedência				
Região Metropolitana do Recife	33	55	61	51,3
Interior	26	45	58	48,7
Total	59	100	119	100
Renda familiar (salários mínimos)				
< 1 SM	15	25,42	26	21,84
>1 a 2 SM	15	25,42	43	36,13
>2 a 4 SM	20	33,89	28	23,52
>4 SM	9	15,25	22	17,64
Total	59	100	119	100
Tabagismo	14	23,7	68	57,1

Os pacientes oriundos da região metropolitana do Recife compreendiam 55% dos pacientes do grupo 1 e 51,3% daqueles do grupo 2. Os pacientes do interior totalizavam 45% dos enfermos do grupo 1 e 48,7% do grupo 2 (**Tabela 2**).

Existia uma maior prevalência dos pacientes com baixa renda. A maioria dos pacientes tinham renda inferior a dois salários mínimos, tanto no grupo 1 (50,8%) quanto no grupo 2 (57,91%) (**Tabela 2**).

Nos dois grupos observou-se uma evidente dificuldade dos pacientes chegarem ao serviço de oncologia, pois os pacientes do grupo 1 demoram 5,6 meses (mediana de 5 meses) desde o primeiro sintoma até o diagnóstico, enquanto os pacientes do grupo 2 despendiam em média 4,8 meses (mediana de 4 meses) para chegar ao diagnóstico, desde o primeiro sintoma.

A demora em chegar ao serviço de oncologia foi maior nos pacientes com LNH, pois 33 (55,9%) pacientes demoraram mais de quatro meses para chegar ao diagnóstico, enquanto que 50 (42,01%) pacientes do grupo 2 despediam mais de quatro meses para concluir a investigação diagnóstica (**Tabela 3**).

Tabela 3 - Frequência do tempo de duração da queixas clínicas de portadores de linfoma não-Hodgkin e de tumores não-hematológicos atendidos no Serviço de Oncologia do Hospital das Clínicas da UFPE, no período de 2003-2004

Duração das queixas (meses)	Linfomas				Tumores não-hematológicos			
	n	%	Média	Mediana	n	%	Média	Mediana
1	2	3,48			14	11,76		
2 a 4	24	40,06	5,6	5,0	55	46,21	4,8	4,0
4 a 8	26	44,06			33	27,73		
> 9	7	11,86			17	14,28		
Total	59	100,0			119	100,0		

Os sintomas mais encontrados nos 59 pacientes com LNH tipo-B estão listados na **Tabela 4**. A queixa que mais trouxe o paciente para avaliação foi a adenomegalia com 86,4%. Os sintomas B, que compõem a tríade clássica, e são fundamentais para a classificação dos linfomas, foram também referidos com alta frequência, a saber: 57,6% dos pacientes queixavam-se de febre, 71,2% referiam perda de peso, e a sudorese noturna foi citada por 47,4%. Um total de 16 (27,1%) pacientes referiam os três sintomas B ao mesmo tempo. A queixa de anorexia foi prevalente em 47,4% dos pacientes. Quando se buscou a presença de hepatomegalia ou esplenomegalia, este estudo encontrou que: 28 (47,4%) dos pacientes tinham esplenomegalia e 21 (35,5%) tinham hepatomegalia.

Tabela 4 - Frequência dos achados clínicos ao diagnóstico de portadores de linfoma não-Hodgkin atendidos no Serviço de Oncologia do Hospital das Clínicas-UFPE, no período de 2003-2004

Queixas	Linfomas	
	n	%
Sintomas		
Adenomegalia	51	86,44
Perda de peso	42	71,18
Febre	34	57,62
Anorexia	28	47,45
Sudorese noturna	28	47,45
Fadiga	15	25,42
Dor abdominal	14	23,72
Dispnéia	12	20,33
Dor torácica	3	5,08
Cefaléia	3	5,08
Diarréia	3	5,08
Equimose	2	3,38
Petéquias	1	1,69
Constipação	1	1,69
Dor de garganta	0	0,0
Sintomas B		
Pelo menos 1 sintoma B		59,32
Pacientes com os 3 Sintomas B		
Concomitante	16	27,11
Esplenomegalia / Hepatomegalia		
Esplenomegalia	18	30,5
Hepatomegalia	11	18,64

A anemia foi encontrada em 35 (59%), e a queixa de febre prolongada em 27 (47,7%) dos pacientes do grupo 1. A análise do hemograma evidenciou pancitopenia em 10 (16,9%) componentes do grupo 1, e a associação entre febre e esplenomegalia foi encontrada em 11 (18,6%) casos. Do total de quatro pacientes com linfoma linfoblástico, 2 (3,38%) tinham uma grande massa tumoral localizada no mediastino, e chegaram com quadro de compressão da veia cava superior, 1 (1,69%) deles apresentou também o diagnóstico de insuficiência respiratória que era secundária à obstrução brônquica. Dos três pacientes com linfoma de Burkitt, um deles apresentava massa periorbitária que infiltrava o sistema nervoso central e produzia: cefaléia, sinais de hipertensão intracraniana (1,69%) e, no segundo dia de internamento, este paciente apresentou um episódio de crise convulsiva (1,69%). A infiltração

do sistema nervoso central foi confirmada pela análise do líquido cefalorraquidiano. Um paciente com linfoma de grandes células chegou com insuficiência renal (1,69%), e outro paciente chegou com anemia hemolítica. Somente dois (3,38%) tinham achados clínicos e cintilografia de ventilação/perfusão compatível com tromboembolismo venoso pulmonar. Nenhum paciente do grupo 1 se apresentou com caquexia neoplásica, insuficiência hepática ou distúrbio de coagulação (**Tabela 4**).

Os grupos de linfonodos mais frequentemente comprometidos nos pacientes com LNH (grupo 1), foram: cervical (49%), mediastinal (39%), supraclavicular (28,8%), axilar (30,5%), retroperitôneal (22%) e inguinal 13% (**Tabela 5**).

A avaliação da medula óssea pela análise do mielograma foi realizada em 41 (69,4%) pacientes dos 59 pacientes do grupo 1, e o diagnóstico de linfoma infiltrando a medula óssea foi evidenciado em 11 (18,64%) dos pacientes submetidos ao citado exame. (**Tabela 5**).

O estômago foi um sítio extranodal bastante acometido pela doença linfomatosa, pois todos os 10 (16,94%) pacientes com diagnóstico de linfoma MALT tinham a sua doença localizada no estômago. Um paciente com linfoma de Burkitt tinha acometimento do olho e do SNC, e uma mulher tinha linfoma diagnosticado no intestino delgado. Como já citado antes, a presença de esplenomegalia ou hepatomegalia foi encontrada, respectivamente, em: 18 (30,5%); e em 11 (18,5%).

Tabela 5 – Frequência das síndromes clínicas, e do envolvimento nodal e extra-nodal, ao diagnóstico de portadores de linfoma não-Hodgkin atendidos no Serviço de Oncologia do Hospital das Clínicas da UFPE, no período de 2003-2004

Queixas	Linfomas	
	n	%
Síndromes Clínicas		
Anemia	35	59,32
Pancitopenia	12	20,33
Febre Prolongada	27	45,76
Esplenomegalia febril	11	18,64
Caquexia Neoplásica	0	0
Hipertensão Intracraniana	1	1,69
Compressão Medular	1	1,69
Compressão da veia cava superior	2	3,38
Crise convulsiva	1	1,69
Insuf. Renal	1	1,69
Insuf. Hepática	0	0
Insuf. Respiratória	1	1,69
Distúrbio da Coagulação	0	0
Tromboembolismo Pulmonar	2	3,38
Envolvimento do Linfonodos		
Cervical	29	49,15
Mediastinal	23	38,98
Supraclavicular	17	28,81
Axilar	18	30,50
Retroperitoneal	13	22,03
Inguinal	8	13,55
EpitrocLEAR	2	3,38
Envolvimento dos Sítios Extra-nodal		
Medula óssea	9	15,2
Estômago	10	16,94
Intestino	1	1,69
Olho	1	1,69
SNC	1	1,69
Pele	0	0
Garganta	0	0

Dos 60 pacientes com diagnóstico de linfoma não-Hodgkin tipo-B, quatro tinham sorologia positiva para HCV, e um paciente tinha sorologia positiva para HIV. Este último foi excluído do grupo 1.

A frequência do HCV nos 59 pacientes com linfoma não-Hodgkin tipo-B que constituíram o grupo 1, foi de 6,7% (**Tabela 6**). A razão de prevalência atribuído ao HCV nos pacientes com linfoma não-Hodgkin tipo-B foi de 2,52 ($CI_{95\%} = 1,54 - 4,11$; $p = 0,043$). A

freqüência da sorologia positiva para o HCV, em pacientes com tumores sólidos, foi de 0,8% (razão de prevalência de 0,29; CI_{95%}= 0,05 -1,70; p= 0,048). Enquanto a freqüência de sorologia positiva para o HIV em pacientes com LNH e tumores sólidos foi, respectivamente, de 1,6% e 2,5%.

Os quatro pacientes com linfoma e sorologia positiva para o HCV, apresentavam os seguintes achados microscópicos: dois pacientes com linfoma folicular, um paciente com linfoma da zona marginal-esplênico e um paciente com linfoma de grandes células.

Tabela 6 – Prevalência do HCV estratificada por sexo e principais sub-tipo histológicos de linfoma não-Hodgkin diagnosticados no Serviço de Oncologia do Hospital das Clínicas da UFPE, no período de 2003-2004.

Variáveis	Número	Sorologia para HCV		Frequência do HCV (%)
		anti-HCV (+)	anti-HCV (-)	
Sexo				
Feminino	25	1	24	4,0
Masculino	34	3	31	8,8
Tipo tumores:				
<i>Tumor hematológico – Linfoma (grupo 1)</i>	59	4	55	6,7
<i>Tipo histológico de baixa malignidade</i>				
- MALT	10	0	10	
- Folicular	12	2	10	16,6
- Marginal esplênico	2	1	1	
- Intestinal	1	0	1	-----
- Linfoplasmocitóide	1	0	1	
<i>Tipo histológico de média malignidade</i>				
- Grande células	21	1	20	4,7
<i>Tipo histológico de alta malignidade</i>				
- Burkitt	3	0	3	
- Linfoblástico	4	0	4	
- Imunoblástico	1	0	1	
- Anaplásico	1	0	1	
<i>Tipo histológico não clasificado</i>	2	0	2	
<i>Tumores não-hematológicos (grupo 2)</i>	119	1	118	0,8

A evolução dos quatro pacientes, com LNH e sorologia positiva para HCV, pode ser assim resumida:

- dos quatro pacientes com linfoma e HCV positivos, dois apresentavam indícios de doença hepática crônica;

- a primeira paciente já tinha diagnóstico prévio de hepatite C, sem indicação de tratamento com antiviral, e passou a apresentar febre e aumentos dos linfonodos inguinais o que conduziu ao diagnóstico do linfoma. Esta paciente faleceu de hemorragia digestiva alta sem ter iniciado o tratamento para o linfoma;

- o segundo paciente recebeu o diagnóstico prévio de Hepatite C, não apresentava sinais de doença hepática e respondeu à terapia com interferom e ribavirina; neste paciente, o linfoma folicular foi diagnosticado devido à linfonodomegalia e pancitopenia. Ele foi tratado com clorambucil e teve resposta parcial do linfoma;

- o terceiro chegou com febre, pancitopenia, aumento dos linfonodos cervicais, axilares, mediastinais, retroperitoneais e hepatoesplenomegalia. Foi feito diagnóstico do linfoma e da doença hepática, ao mesmo tempo, (a pesquisa do vírus C foi estimulada devido a presença de sinais sugestivos de doença hepática crônica). Ele iniciou terapia com esquema CHOP (ciclofosfamida, vincristina e prednisona), com uma tolerância muito ruim, e a terapia foi descontinuada. Este paciente solicitou ser encaminhado para tratamento em São Paulo;

- O quarto paciente teve o diagnóstico do linfoma feito em outro serviço (devido ao quadro de hiperesplenismo) e foi encaminhado para tratamento no HC-UFPE. O diagnóstico da infecção pelo HCV foi um achado deste estudo. Este enfermo encontra-se clinicamente muito bem e respondeu tanto à terapia antiviral quanto ao tratamento para o linfoma (esplenectomia e quimioterapia com CHOP - ciclofosfamida, adriplástina, vincristina e prednisona) (**Tabela 7**).

Tabela 7 – Características clínicas e epidemiológicas dos quatro pacientes com linfoma não-Hodgkin e sorologia positiva para o HCV.

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4
Idade	48	42	55	38
Sexo	F	M	M	M
Histologia do Linfoma	Folicular	Folicular	Grandes células	Da zona marginal esplênico
Estadiamento	IIIB	IVB	IVB	IIB
Classificação de Child-Pugh	C	sem doença hepática	C	sem doença hepática
Genótipo do HCV	1b	1a	?	3a
Resposta ao Interferon	sem terapia	presente	?	presente

- Idade em anos, sexo: F= feminino e M= masculino

Entre os pacientes que constituíram o grupo 2, houve uma alta incidência de enfermos com diagnóstico de câncer de pulmão, mama, cólon e próstata. Estes quatro diagnósticos foram responsáveis por 57,97% dos pacientes do grupo de pacientes com tumores não-hematológicos. A frequência de pacientes no grupo 2 que tiveram o diagnóstico firmado em fases avançadas da doença oncológica (estágios III e IV) foi da ordem de 74,5% (**Tabela 8**).

Dos 119 pacientes com tumores sólidos, um paciente com câncer de cólon tinha reação positiva para o HCV, e 03 pacientes tinham sorologia positiva para HIV. O diagnóstico de infecção por HIV foi firmado em uma paciente com câncer de mama, em um paciente com câncer de reto e em um paciente com osteosarcoma. (**Tabela 9**)

Tabela 8 - Frequência do sítio primário e estadiamento da amostra de tumores não-hematológicos dos pacientes atendidos no Serviço de Oncologia do Hospital das Clínicas da UFPE, no período de 2003-2004 - (Os dez diagnóstico mais freqüente) – grupo 2

Variável	Tumores não-hematológicos	
	n	%
Sítio primário		
Pulmão	21	17,61
Mama	20	16,81
Cólon	15	12,63
Próstata	13	10,92
Esôfago	13	10,92
Estômago	11	9,24
Bexiga	4	3,36
Ovário	6	5,04
Canal anal	2	1,68
Sarcoma	4	3,36
Outros	10	8,43
Total	119	100,0
Estadiamento		
I	4	4,38
II	18	21,12
III	56	40,05
IV	41	34,45
Total	119	100,0

A frequência do vírus HCV em pacientes com tumores sólidos foi de 0,8% (razão de prevalência de 0,29; CI_{95%}= 0,05 -1,70; p= 0,048) e a frequência do HIV em pacientes com tumores não-hematológico foi de 2,5%.

Tabela 9 – Características clínicas dos quatro pacientes com tumores sólidos que tinham sorologia positiva para HIV ou HCV.

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4
Idade	22	42	55	38
Sexo	M	M	F	M
Diagnóstico	Osteosarcoma	Ca. de reto	Ca. de mama	Ca. de cólon
Vírus	HIV	HIV	HIV	HCV
Estadiamento	IV	II	IV	III
Genótipo	-----	-----	-----	Ib

- Idade em anos, sexo: F= feminino e M= masculino

Quando este estudo analisou os possíveis fatores de risco envolvidos na transmissão do HCV, documentou que: 4 (6,7%) dos 59 pacientes do grupo 1 referiam ter recebido hemotransusão previamente, sendo que 3 pacientes tinham recebido sangue durante a doença atual, e um enfermo recebeu derivado sanguíneo após um acidente automobilístico ocorrido há 14 anos atrás. Entre os 4 pacientes do grupo 1 que receberam sangue, 2 tinham diagnóstico de linfoma e sorologia positiva para HCV ao mesmo tempo. Nenhum componente do grupo 1 relatou uso de drogas ilícitas.

Entre os componentes do grupo 2, observou-se que 14 (11,76%) pacientes referiam ter realizado hemotransusão previamente, sendo que, em 12 (10,88%) destes enfermos, a infusão de componentes do sangue ocorreu durante a fase de diagnóstico e tratamento da doença atual. Dois pacientes do grupo 2 relataram já ter usado droga ilícita: um paciente com câncer de pulmão usava maconha regularmente, e uma paciente com câncer de estômago já tinha usado cocaína por via nasal. Somente um paciente com histórico de hemotransfusão prévia tinha sorologia positiva para HIV.

6– DISCUSSÃO

O HCV é um vírus RNA que, até o momento, não pode ser considerado um vírus oncogênico, por falta de documentação científica que lhe ateste esta qualidade, pois, até a sua implicação no desenvolvimento dos hepatocarcinomas é explicada como sendo secundária ao processo de cirrose, e menos influenciada diretamente pelo vírus (Fields *et al.*, 1996; Negro *et al.*, 2002; Weng *et al.*, 2003). Porém, é evidente que dados epidemiológicos sugerem que o HCV também pode estar envolvido na patogênese dos linfomas não-Hodgkin tipo-B, principalmente os linfomas considerados indolentes (Gisbert *et al.*, 2003; Matsuo *et al.*, 2004).

Este estudo mostrou que a prevalência do HCV em pacientes com linfoma não-Hodgkin tipo-B, atendidos no ambulatório de Oncologia do Hospital das Clínicas - UFPE, é quase 8,3 vezes maior do que a prevalência deste mesmo vírus em pacientes com tumores não-hematológicos.

A frequência do HCV em pacientes com linfoma não-Hodgkin Tipo-B foi de 6,7% (razão de prevalência de 2,52; $CI_{95\%} = 1,53 - 4,05$; $p = 0,043$) (**tabela 6**), enquanto a frequência do HCV em pacientes com tumores não-hematológicos foi de 0,8% (razão de prevalência de 0,29; $CI_{95\%} = 0,05 - 1,70$; $p = 0,048$). Esta prevalência encontrada no nosso estudo é bem menor do que aquelas documentadas na Itália (média de 20%) e no Japão (média de 14%), porém é semelhante à da média Européia, que atinge os 6,9%, e próxima também da frequência mostrada no estudo brasileiro, que encontrou uma prevalência de 9% na cidade do Rio de Janeiro (Chindamo *et al.*, 2002; Gisbert *et al.*, 2003; Matsuo *et al.*, 2004). As metáanalises publicadas por Gisbert *et al* e Matsuo *et al* mostraram que a prevalência da infecção pelo HCV em pacientes com linfoma foi, respectivamente, de 13% e 10%. A prevalência do HCV na população saudável da cidade de São Paulo foi de 1,42% (Foccacia *et al*, 1998).

Algumas situações precisam ser detalhadas para analisarmos mais profundamente o resultado do nosso estudo e de outros estudos de prevalência envolvidos nas duas metanálises, são elas: a considerável variação que existe entre os diversos países, e alguns fatores de confusão que poderiam de forma casual levar a uma maior prevalência do HCV em pessoas com linfoma.

As duas metaanálises já citadas mostram uma variação considerável entre os diversos países e até mesmo dentro do mesmo país na frequência de infecção pelo HCV em pacientes com linfoma. Dentro do continente europeu, encontramos estudos do Reino Unido, os quais não evidenciam nenhuma interação entre o HCV e os linfomas, e estudos de outros países, como Itália, Espanha e França, mostrando dados compatíveis com a participação do HCV no desenvolvimento dos linfomas (Gisbert *et al.*, 2003; Matsuo *et al.*, 2004). Esta indiscutível e contraditória variação geográfica levanta a possibilidade de que, além da presença do HCV, deve haver outros fatores envolvidos (genéticos, ambientais, entre outros) na patogênese dos linfomas em pacientes com hepatite C (Zuckerman *et al.*, 1997; Capote *et al.*, 2001; Gisbert *et al.*, 2003; Negro *et al.*, 2002). Zuckerman *et al.*, relataram dados de um estudo que evidenciou prevalência de HCV em pacientes com linfoma da ordem de 22% na cidade de Los Angeles e, neste estudo, 78% dos pacientes com linfoma e HCV associados tinham origem hispânica. (Zuckerman *et al.*, 1997).

Outros fatores que poderiam estar envolvidos na alta prevalência do HCV, em pacientes com linfoma, são: a prevalência do HCV em cada país e a prevalência de cada genótipo do vírus C. A Itália, país que mais estudou e que documenta a maior prevalência entre o HCV e os linfomas, tem uma alta taxa de prevalência da infecção pelo HCV até mesmo na população saudável e uma alta incidência dos genótipos 1a e 1b que são mais associados a maior resistência aos tratamentos (Gisbert *et al.*, 2003; Negro *et al.*, 2002).

Alguns autores também ressaltam que pacientes com linfoma têm maior probabilidade de adquirir o HCV devido: à imunossupressão inerente a esta doença, ao maior

número de hemotransfusões prévias e também ao maior número de procedimentos invasivos envolvidos no diagnóstico e tratamento dos linfomas (De Rosa *et al.*, 1997; Colier *et al.*, 1999). Ressaltamos que dois indivíduos com linfoma e HCV, deste estudo, relatavam o uso de derivados do sangue previamente. Um destes pacientes recebeu sangue durante o tratamento da doença atual e o outro referia uma hemotransfusão há 14 anos atrás.

Neste estudo, também foi observada maior frequência dos linfomas de baixo grau de malignidade entre os pacientes com HCV. O grupo 1 apresentava 25 pacientes com linfoma indolente e, destes, 03 pacientes com sorologia positiva para o HCV, evidenciando-se frequência de 12% para a associação entre o HCV e os linfomas não-Hodgkin de baixo grau de malignidade. Isto reforça e está de acordo com diversos outros estudos que demonstraram maior prevalência da infecção pelo HCV em indivíduos com linfomas de baixo grau de malignidade (Mazzaro *et al.*, 1996; Silvestre *et al.*, 1996; Zuckerman *et al.*, 1997; Chindamo *et al.*, 2002).

Dos quatro pacientes com linfoma e sorologia para o HCV dois receberam diagnóstico de linfoma folicular que é um achado extremamente freqüente em outros ensaios clínicos (Mazzaro *et al.*, 1996; Silvestre *et al.*, 1997; Zuckerman *et al.*, 1997; Gisbert *et al.*, 2003; Mele *et al.*, 2003; Matsuo *et al.*, 2004). Dos 12 pacientes com linfoma folicular dois tinham sorologia positiva para o HCV, representando uma frequência de 16,6% neste tipo específico de linfoma não-Hodgkin. Alguns autores explicam que a maior prevalência do vírus C em pacientes com linfoma indolente acontece pelo fato de estes grupo de doentes apresentar uma maior sobrevida (Mele *et al.*, 2003).

Entre o genótipos do HCV identificados nos quatro pacientes com linfoma, dois tinham a infecção provocada pelo genótipo 1 (um paciente com 1a e outro paciente com 1b), e um paciente pelo genótipo 3. Os estudos de origem italiana documentam uma maior incidência dos genótipos 1 e 2 nos pacientes com linfoma (Mele *et al.*, 2003). Porém, a maioria dos estudos que avalia o tipo do genótipo associado a infecção pelo HCV em

pacientes com linfoma, encontra uma distribuição dos genótipos muito parecida com aquela já documentadas na população geral. (Mele *et al.*, 2003).

Dois dados extremamente preocupantes documentados neste estudo são: a constatação de um significativo retardo no diagnóstico dos nossos enfermos e a comprovação de que os pacientes com LNH se apresentaram em condições clínicas frequentemente mais graves e em estágios mais complicados da doença hematológica, do que normalmente observado em outros estudos clínicos. Dos 59 pacientes com LNH, 64,4% se apresentavam nos estágios III ou IV, enquanto dos 1403 pacientes que participaram do *The Non-Hodgkin lymphoma Project* em torno de 48% estavam nos estágios III ou IV, que são mais avançados. A frequência de 71,2% de pacientes com pelo menos um sintoma B, cifra que é ocasionada pela alta incidência de pacientes com perda de peso, é também mais alta que a documentada na literatura mundial (Armitage J *et al.*, 2004; The Non-Hodgkin lymphoma Project, 1997). A alta incidência de pacientes com perda de peso pode ser atribuída à baixa condição socioeconômica dos nossos pacientes, pois somente 15,2% dos pacientes do grupo 1 referiam ganhar mais do que 4 salários mínimos.

Não foi objetivo deste estudo, mas, com certeza, a maior gravidade dos pacientes com LNH tipo-B pode ser explicada, dentre outros motivos, pelo grande atraso que se tem entre o primeiro sintoma e o diagnóstico, pois os pacientes do grupo 1 despendiam uma média de 5,6 meses (mediana de 5 meses) para ter seu diagnóstico concluído e o tratamento iniciado.

Entre os pacientes com câncer e sem doença hematológica, evidenciamos uma distribuição dos tumores dentro do já esperado para um ambulatório de oncologia, exceto: pela presença das neoplasias de esôfago e canal anal, que não se encontram entre as dez doenças malignas mais prevalentes nos dados do Ministério da Saúde, e estão entre as principais doenças tratadas no HC-UFPE. Há também uma baixa incidência de tumores de pele e de colo uterino. A maior frequência de pacientes com câncer do canal anal e no esôfago reflete o grande volume do serviço de cirurgia gastrointestinal deste citado hospital.

A ausência dos tumores de pele pode ser explicada pelo fato de o serviço de dermatologia tratar a grande maioria destes pacientes que chegam em estágios iniciais e somente encaminham os casos mais graves, que, felizmente, são raros. A ausência dos tumores de colo uterino neste estudo, como uma das neoplasias mais incidentes pode ter ocorrido porque o HC-UFPE não é uma referência neste tipo de câncer.

A frequência de sorologia positiva para o HCV entre os pacientes com tumores sólidos foi de 0,8%, e a frequência do vírus HIV nos pacientes do grupo 2 foi de 2,5%. Dados de outros estudos citam uma frequência de 2% de infecção pelo HIV em pacientes com câncer e documentam uma frequência de 1% a 5% para a infecção pelo HCV em pacientes com tumores não-hematológicos (Zuckerman *et al.*, 1997; Mele *et al.*, 2003).

Sobre os pacientes com infecção pelo HIV, temos que ressaltar que os quatro eram pessoas relativamente mais jovens do que os pacientes com a infecção pelo HCV, que é uma doença, cuja expressão clínica demora décadas para acontecer. Há relatos bem consistentes de que as neoplasias malignas associadas à infecção pelo HIV acontecem em uma faixa etária mais precoce. Deve-se, portanto, solicitar sorologia para HIV em todos os pacientes com câncer que tenham menos do que 40 anos (De Vita *et al.*, 2001).

Apesar da comunidade científica ainda colocar dúvidas sobre o real papel de HCV na patogênese dos linfomas, o estudo publicado na *New England Journal Of Medicine*, em julho de 2002, que demonstrou haver regressão do linfoma após o tratamento somente do HCV, provocou certo impacto nos estudiosos sobre o assunto. Neste estudo, sete pacientes apresentaram regressão completa do linfoma esplênico concomitante com o controle da infecção viral, após tratamento com interferon. Os outros dois pacientes que não melhoraram com interferon, reduziram parcialmente a atividade da doença linfomatosa, após a adição da droga ribavirina ao tratamento inicial. O grupo formado por pacientes com o linfoma esplênico sem a infecção pelo HCV não apresentou melhora clínica do linfoma com a terapia antiviral (Hermine *et al.*, 2002). Também já é documentado que pacientes com

crioglobulinemia e achado histológico alterado na medula óssea, podem apresentar exame da medula óssea normal após a terapia antiviral (Hermine *et al.*, 2002). Para aumentar a nossa consciência sobre a importância de procurarmos o diagnóstico da infecção pelo HCV em pacientes com linfoma foi publicado recentemente, o segundo estudo que mostrou uma taxa de resposta completa, do linfoma, de 58% em 13 pacientes com LNH tratados com interferon peguilaado e ribavirina. (Vallisa *et al.*, 2005)

Com certeza, não queremos utilizar estes trabalhos para encerrar a discussão sobre a participação do HCV na patogênese de doenças linfoproliferativas, porém é extremamente relevante que um linfoma regrida após a terapia de um microorganismo. Negro e colaboradores relatam que esta regressão do linfoma é também encontrada em pacientes com linfoma MALT de baixo grau do estômago, que pode regredir após a terapia com antibióticos para o *H. pylori*, ou o linfoma marginal de células B da pele que pode responder à terapia da bactéria *Borrelia burgdorferi* (Negro *et al.*, 2002)

Das duas hipóteses que tentam explicar como o HCV pode atuar na patogenia dos linfomas, nenhuma é atualmente aceita como definitiva. Os ensaios atuais não demonstram clara evidência de que o próprio vírus HCV tenha a capacidade de promover o surgimento de um clone tumoral de células B. Estudos em animais demonstraram que tanto a proteína capsídeo do HCV quanto a proteína NS3 têm a capacidade de provocar dano genético em fibroblastos (Weng *et al.*, 2003). Porém, até o momento, não foi encontrado o vírus HCV replicando dentro dos linfócitos. Há estudos, com técnicas de imunohistoquímica e de hibridização, que têm documentado a presença do RNA viral no citoplasma dos linfócitos. Porém, esses trabalhos envolvem um pequeno número de pacientes e, por isso, são pouco consistentes (Negro *et al.*, 2003). A segunda hipótese defende que a infecção crônica pelo HCV provocaria um estímulo persistente e contínuo do sistema imune e, assim, proporcionaria o surgimento de um clone anormal de linfócitos B. Há evidências de que pacientes com infecção crônica pelo vírus C têm uma expansão monoclonal de linfócitos B no

sangue periférico e na medula óssea (Capote *et al.*, 2001). Os estudos, publicados por Hermine *et al* e Vallisa *et al*, são condizentes com a hipótese de que a estimulação imunológica continuada decorrente da infecção crônica pelo HCV pode estar relacionada à patogênese dos linfomas. As conclusões destes dois estudos ressaltam a necessidade de um diagnóstico mais precoce da associação do HCV com o linfoma, pois seus dados mostram claramente que a terapia antiviral é importante também no controle do linfoma.

O fato é que atualmente não há dados da literatura que esclareçam todas as dúvidas sobre a interação entre o HCV e o surgimento dos linfomas não-Hodgkin. Ainda falta a consistência que seria transmitida por estudos baseados em análises dos mecanismos moleculares e genéticos envolvidos nas duas patologias aqui estudadas.

Entretanto, baseado em estudos epidemiológicos encontrados na literatura médica, podemos afirmar que a frequência da infecção pelo HCV é maior nos pacientes com linfoma não-Hodgkin tipo-B do que: em pacientes saudáveis, em pacientes com tumores não-hematológicos, em doadores de sangue e pacientes com outras doenças hematológicas.

Baseado também na literatura vigente, pode-se, pelo menos, sugerir um debate sobre algumas mudanças de conduta médica atual, que seriam:

- discutir a avaliação da presença de linfoma em todos os pacientes com HCV e crioglobulinemia mista essencial,

- discutir a solicitação de sorologia para HCV em todos os pacientes com linfoma, principalmente os subtipos: folicular, linfoplasmocitóide, monocitóide e marginal esplênico. Há dois trabalhos científicos, embora com pequeno número de pacientes, que fornece suporte para a necessidade de diagnosticarmos a infecção pelo HCV em pacientes com linfoma e iniciar de imediato a terapia antiviral.

7 – CONCLUSÃO

- A prevalência do HCV nos pacientes atendidos no ambulatório de Oncologia do Hospital das Clínicas da UFPE, no período de 2003-2004, foi de 6,7% e 0,8% nos enfermos com LNH e tumores não hematológicos, respectivamente. A prevalência da infecção pelo HCV em linfoma não-Hodgkin do tipo-B é 8,3 vezes maior do que nos pacientes do grupo 2.

- Pacientes com linfoma não-Hodgkin atendidos no ambulatório de Oncologia do Hospital das Clínicas da UFPE, no período de 2003-2004, apresentam-se com: maior gravidade clínica e em estágios mais avançados.

- A razão de prevalência de o paciente, atendido no ambulatório de Oncologia do Hospital das Clínicas da UFPE, no período de 2003-2004, com linfoma não-Hodgkin tipo-B estar infectado pelo HCV é 2,5 vezes maior que em pacientes com tumores não-hematológicos.

8 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALTER MJ, KRUSZON-MORAN D, *et al*. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994. *N Engl J Med* 1999; 341:556-63
2. AKASAKA T, OHNO H *et al*: Polymerase chain reaction for dictation of chromosome tranlocations in B cell lymphomas and leukemia. **Leukemia** v11, pp.316-317, 1997.
3. ARMITAGE J, MAUCH P *et al*: In: Non-Hodgkin's Lymphomas. Second Edition. Philadelphia: Lippincott Williams e Wilkins. 2004
4. BAUDUER F, KATSAHIAN S *et al*: Descriptive epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma in a southwestern French hematology center: absence of significant relationship with hepatitis C virus infection. **Hematol Cell Ther**. V. 41. pp. 191-193. 1999.
5. BONKOVISKY, H : Hepatiti C: A review and uptodate, **J.Am. Acad. Dermatol**. v. 44, pp. 159-79, 2000
6. BRIND AM, WATSON JP *et al*: Non-Hodgkin's lymphoma and hepatitis C virus infection. **Leuk Lymphoma**. v. 21. pp. 127-130. 1996.
7. BUKH J, MILLER RH *et al*: Genetic Heterogeneity of hepatitis C virus: Quasispecies and genotypes. **Semin Liver Dis.**, v. 15, pp. 41, 1995.
8. CACOUB P., RENOUT C. *et al*:. Extrahepatic manifestation associated with hepatitis C virus infection, **Medicine**, v. 79, n. 47, 2002.
9. CAPOTE HUELVA FJ, GIL GARCIA JL *et al*: Hepatitis C virus infection and genesis of lymphomas. **Med Clin (Barc)**. v. 117. pp. 678-679. 2001.
10. CATASSI C., FABIANI E *et al*: High prevalence of hepatitis C virus infection in patients with non-hodgkin's lymphoma at the onset. Preliminary results of an Italian multicenter study. *Recenti Prog Med*. v. 89. pp. 63-67. 1998.
11. CHINDAMO MC, SPECTOR N *et al*: Prevalence of hepatitis C infection in patients with non-Hodgkin's lymphomas. **Oncol Rep**, v. 9, pp. 657-659, 2002.
12. CHOO QL, KUO G., WEINER AJ *et al*: Isolation of a DNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. **Science**, v. 244, pp. 359-362, abr. 1989.
13. CHOPRA S. Characteristics of the hepatitis C virus – clinical epidemiology and natural history of the virus C infection. UP TO DATE. Version 10.1 – 2003. www.uptodate.com
14. COLLIER J., ZANKE B *et al*: No association between hepatitis C and B-cell lymphoma. **Hepatology**. v. 29, April 1999.

15. DE ROSA G., GOBBO ML *et al*: High prevalence of hepatitis C virus infection in patients with B-cell lymphoproliferative disorders in Italy. **Am J Haematol.** v. 55. pp. 77-82. 1997.
16. DE VITA S., SACCO C *et al*: Characterization of overt B-cell lymphomas in patients with hepatitis C virus infection. **Blood.** v. 90. pp. 776-782. 1997.
17. DEVITA V, HELMAN S; In: Cancer Principles and Practice of Oncology. 6th edition, Philadelphia: Lippincott Williams e Wilkins. 2001
18. DI BISCEGLIE AM, MCHUTCHISON J *et al*: New therapeutic strategies for hepatitis C. **Hepatology.** v. 35, p. 224-231, 2002.
19. DOMINGO JM, ROMERO MS *et al*: Infección por el virus de la hepatitis C, crioglobulinemia y enfermedades linfoproliferativas. **Rev Clin Esp.** V. 201. pp. 53-54. 2001.
20. DOMINGO JM, ROMERO S *et al*: Hepatitis C virus infection and mixed cryoglobulinemia in patients with lymphoproliferative diseases. **Haematologica.** v.84. pp. 94-96. 1999.
21. DOMINGO JM, SOLEDAD ROMERO M. *et al*: Cryoglobulinemia and hepatitis C virus infection in patients with monoclonal gammopathies. **Med Clin (Barc).** v. 113. pp. 558. 1999.
22. DUSHEIKO G, SCHMILOVITZ – WEISS H *et al*: Hepatitis C virus genotypes: an investigation of type-specific differences in geographic origin and disease. **Hepatology.** v19 pp. 13-18. 1994
23. ELLENRIEDER V, WEIDENBACH H *et al*: HCV and HGV in B-cell non-Hodgkin's lymphoma. **J Hepato.** v. 28, pp. 34-39, 1998
24. FERRI C., CARACCILO F., ZIGNEGO AL. *et al*: Hepatitis C virus infection in patients with non-Hodgkin's lymphoma. **British Journal of Haematology,** v. 88, n. 2, pp. 392-394, out. 1994.
25. FIELDS B, KRIPE D *et al*: In: Virology. 3rd edition. Philadelphia: Lippincott Williams e Wilkins. 2002
26. FIELDS, B. N; KNIPE D *et al*: Virology – Terceira Edição – Lippincourt-Raven, Philadelphia. 1996
27. FOCACCIA R., *et al*. Estimated Prevalence of Viral Hepatitis in the General population of the Municipality of São Paulo, Measured by a Serologic Survey of a Stratified, Randomized and Residence-Based Population **Br J Infect Dis** v.2 pp.269-283, 1998.
28. FORNS X, BUKH J. *et al*: The Molecular Biology of Hepatitis C Vírus. **Clinics in Liver Disiase** v3. pp. 693-717. 1999.

29. FRANCESCA G., MOSCARELLA S *et al*: Effect of antiviral treatment in patients with chronic HCV infection and t (14; 18) translocation. **Blood**, v. 05 pp. 1537-1543 - 2002.
30. GASPAROTTO D., DE REV *et al*. Hepatitis C Virus, B-cell Proliferation and lymphoma. **Leuk-Lymphoma**, v. 43, pp. 747-751, 2002.
31. GENVRESSE I, SPATH-SCHWALBE E *et al*: Primary hepatic or splenic diffuse large B-cell lymphoma and hepatitis C virus infection: a non-fortuitous association? **Ann Hematol**, v. 79, pp. 530-532, 2000.
32. GERMANIDIS G, HAIOUN C *et al*: Hepatitis c virus infection in patients with overt B-cell non-Hodgkin's lymphoma in a French center. **Blood**. v. 93. pp. 1778-1779. 1999.
33. GISBERT J., GERCÍA-BUEY L *et al*: Prevalence of hepatitis C virus infection in B-Cell non-hodgkin's lymphoma: Systematic review and meta-analysis. **Gastroenterology** 2003; v.125: pp. 1723-1732.
34. HAIOUN C., MICHEL J *et al*: Chronic hepatitis C virus and Gastric MALT lymphoma. **Blood** v. 91, pp. 360-360 1998.
35. HANLEY J, JARVIS L *et al*: HCV and non-Hodgkin's lymphoma. **Lancet**. v. 347. pp. 1339. 1996.
36. HAKAKATI MS, ABUALKHAIR OA *et al*: Hepatitis C virus infection in Saudi Arab patients with B-cell non-Hodgkin's lymphoma. **Saudi Med J**, v. 21, pp. 755-758, 2000.
37. HARRIS NL, JAFFE ES *et al*: A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. **Blood** v. 84, pp. 1361-1392, 1994.
38. HAUSFATER P, CACOUB P *et al*: Hepatitis c virus infection and lymphoproliferative diseases: prospective study on 1,576 patients in France. **Am J Hematol**. v. 67. pp. 168-171. 2001.
39. HERMINE O., BRONOWICKI JP. *et al*. Regression of Splenic Lymphoma After Treatment of Hepatitis C Virus Infection. **The New England Journal of Medicine**, v. 347, n. 2, pp. 89-94, 2002.
40. IMAI Y, OHSAWA M *et al*: High prevalence of HCV infection in patients with B-cell non-Hodgkin's lymphoma: comparison with birth cohort- and sex-matched blood donors in a Japanese population. **Hepatology**. v. 35. pp. 974-976. 2002.
41. IZUMI T, SASAKI R *et al*: B cell malignancy and hepatitis C virus infection. **Leukemia**. v. 11 (Suppl 3). pp. 516-518. 1997.
42. JAPHT ES, HARRIS NL *et al*: World Health Organization classification of tumors, pathology and genetics of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: **IARC Press**, 2001.

43. KASHYAP A, NADEMANEE A *et al*: Hepatitis C and B-cell lymphoma. **Ann Intern Med**, v. 128, pp. 695, 1998.
44. KAYA H, POLAT MF *et al*: Prevalence of hepatitis C virus and hepatitis G virus in patients with non-Hodgkin's lymphoma. **Clin Lab Haematol**, v. 24, pp. 107-110, 2002.
45. KING PD, WILKES JD *et al*: Hepatitis C virus infection in non-Hodgkin's lymphoma. **Clin Lab Haematol**, v. 20, pp. 107-110, 1998.
46. KUO G., CHOO QL, ALTER HJ *et al*: An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. **Science**, v. 244, pp. 244-247, abr. 1989.
47. LUPPI M, LONGO G *et al*: Clinico-pathological characterization of hepatitis C virus-related B-cell non-Hodgkin's lymphomas without symptomatic cryoglobulinemia. **Ann Oncol.** v. 9. pp. 495-498. 1998.
48. LUPPI M., FERRARI G *et al*: Hepatitis C virus infection in subsets of neoplastic lymphoproliferations not associated with cryoglobulinemia. **Leukemia**, v. 10, pp. 351-355, 1996.
49. MATSU k, KUSANO A *et al*: Effect of hepatitis C virus infection on the risk of non-Hodgkin's lymphoma: A meta-analysis of epidemiological studies. **Cancer Sci**; v95: pp. 745-752.2004
50. MAZARRO C., FRANZIN F. *et al*: Regression of monoclonal B-cell expansion in patients affected by mixed cryoglobulinemia responsive to interferon therapy. **Cancer** v. 77: pp. 2604-2613. 1996
51. MAZARRO C., ZAGONEL V *et al*: Hepatitis C virus and non-Hodgkin's lymphomas. **British Journal of Haematology**. v. 94. pp. 544-550. 1996.
52. MCCOLL MD, SINGER IO *et al*: The role of hepatitis C virus in the etiology of non-Hodgkin's lymphoma – a regional association? **Leuk Lymphoma**. v. 26. pp 127-130. 1997.
53. MCCOLL MD, TAIT Ret *al*: Hepatitis virus infection in patients with lymphoproliferative disorders. **British Journal of Haematology**. v. 92. pp. 771-773. 1996.
54. MELE A, PULSONI A *et al*: Hepatitis C virus and non-Hodgkin lymphoma: an Italian multicenter study. **BLOOD** v 102, pp. 996-999. 2004.
55. MISIANI R, BELLAVITA P,*et al*: Interferon alfa-2a therapy in cryoglobulinemia associated with hepatitis C virus. **N Engl J Med**, v. 330, pp. 751-756, 1994.
56. MIZOROGI F, HIRAMOTO J. *et al*: Hepatitis C virus infection with B-cell non-Hodgkin's lymphoma. **Intern Med**. v. 39. pp. 112-117. 2000.

57. MONTELLA M, CRISPO A. *et al*: HCV and cancer: a case-control study in a high-endemic area. **Liver**. v. 21. pp. 335-341. 2001.
58. MONTELLA M, CRISPO A. *et al*: HCV and tumors correlated with immune system: a case-control study in an area of hyperendemicity. **Leuk Res**. V. 25. pp. 775-781. 2001.
59. MUSOLINO C., CAMPO S. *et al*: Evaluation of hepatitis B and C vírus infection in patients with non-Hodgkin's lymphoma and without liver disease. **Haematologica**. v. 81. pp. 162-164. 1996.
60. MUSSINI C., GHINI M. *et al*: Monoclonal gammopathies and hepatitis C virus infection. **Blood** v. 85. pp. 1144-1145. 1995.
61. MUSTO P., DELL'OLIO M. *et al*: Hepatitis C vírus infection: a new bridge between hematologists and gastroenterologists? **Blood**. v.88. pp. 752-754. 1996.
62. NEGRO F., Hepatitis C virus and Lymphomagenesis: Another Piece of Evidence **Hepatology**. v. 36, 2002
63. PANOVSKA I, GEORGIEVSKI B., *et al*: Low prevalence of chronic hepatitis C virus infection in B-cell non-Hodgkin's lymphoma patients from a population with a high prevalence of healthy hepatitis C virus carriers. **Br J Haematol**, v. 109, pp. 249-250, 2000.
64. PAVIO N, LAI M. *et al*: The Hepatitis C vírus persistence: How to evade the immune system? **J. BIOSC.** v28 pp.287-304 2003.
65. POZZOTO G, *et al*: Low grade malignant lymphoma, hepatitis C virus infection and mixed Cryoglobulinemia. **Blood** v. 84, pp. 3047-3053, 1994.
66. PIOLTELLI P, GARGANTINI L *et al*: Hepatitis C virus in non-Hodgkin's lymphoma. A reappraisal after a prospective case-control study of 300 patients. Lombard study group of HCV-Lymphoma. **Am J Haematol**. v. 64. p. 95-100. 2000.
67. POLYAK SJ *et al*: Hepatitis C Vírus cell interactions and their role in pathogenesis. **Clinics in Liver Disease** v7. pp. 1310-1342 -2003.
68. RABKIN CS, TESS BH *et al*: Prospective study of hepatitis C viral infection as a risk factor for subsequent B-cell neoplasia. **Blood**, v. 99, pp. 4240-4242, 2002.
69. RASUL I SHEPEERD F. *et al*: Detection of occult B-cell Lymphoma in patients with Chronic Hepatitis C infection and Mixed Cryoglobulinemia. **HEPATOLOGY** v 29, pp.543-547, 1999.
70. SANCHEZ RUIZ AC, YEBRA BANGO M. *et al*: Prevalence of hepatitis C virus infection in patients with non-Hodgkin's lymphoma. **Med Clin (Barc)**. v. 116. pp. 333-334. 2001.

71. SHARIFF S, YOSHIDA E. *et al*: Hepatitis C infection and B-cell non-Hodgkin's lymphoma in British Columbia: a cross-sectional analysis. **Ann Oncol**, v. 10, pp. 961-964, 1999.
72. SILVESTRI F., BARILLARI G *et al*: The genotype of the hepatitis C virus in patients with HCV-related B cell non-Hodgkin's lymphoma. **Leukemia**. v. 11. pp. 2157-2161. 1997.
73. SILVESTRI F., PIPAN C *et al*: Prevalence of hepatitis C virus infection in patients with lymphoproliferative disorders. **Blood**. v. 87. pp. 4296-4301. 1996.
74. SINGER IO, CUMMING RL *et al*: Is hepatitis C associated with non-Hodgkin's lymphoma? **Leuk Lymphoma**. v. 26. pp. 633-634. 1997.
75. The Non-Hodgkin Lymphoma classification Project. **Blood** v89, p. 3909-3918. 1997.
76. TONG MJ, LAI PP *et al*: Evaluation of sexual transmission in patients with chronic hepatitis C infection. **Clin Diagn Virol**. v.3 pp.39-47 1998.
77. VALLISA D, BERTE R. *et al*: Association between hepatitis C virus and non-Hodgkin's lymphoma, and effects of viral infections on histologic subtype and clinical course. **Am J Med**. v. 106.pp. 556-560. 1999.
78. VALLISA D, BERNUZZI P *et al*: Role of anti-hepatitis C virus treatment in HCV-related, low grade B-cell Non Hodgkin Linfoma: A Multicenter Italian Experience. **Journal of Clinical Oncology**, v. 23. pp.468-473. 2005.
79. WENG WK, LEVY S. *et al*: Hepatitis C virus and lymphomagenesis. **Leuk Lymphoma**. v. 44. pp. 1113-1120. 2003.
80. YOSHIKAWA M, IMAZU H. *et al*: Prevalence of hepatitis C virus infection in patients with non-Hodgkin's lymphoma and multiple myeloma. A report from Japan. **J Clin Gastroenterol**. v. 25. pp. 713-714. 1997.
81. ZIGNEGO AL, FERRI C. *et al*: Hepatitis C virus infection in mixed cryoglobulinemia and B-cell non-Hodgkin's lymphoma: evidence for a pathogenetic role. **Arch Virol**. v. 142. pp. 545-555. 1997.
82. ZUCKERMAN E., ZUCKERMAN T. *et al*: Hepatitis C virus infection in patients with non-Hodgkin Lymphoma. **Ann Intern Med** v. 127, pp. 423-228, 1997
83. ZUCKERMAN E., ZUCKERMAN T. *et al*: The effect of anti-viral therapy on t(14; 18) translocation and immunoglobulin gene rearrangement in patients with chronic hepatitis C virus infection. **Blood** ; v. 97, pp. 1555-1559 2001

11. Clínica: Qual síndrome clínica estava presente no paciente?

- | | |
|--|--|
| ☐ Anemia | ☐ Febre prolongada |
| ☐ Pancitopenia | ☐ Hipertensão Intracraniana |
| ☐ Insuficiência Renal | ☐ Insuficiência Respiratória |
| ☐ Crise convulsiva | ☐ Caquexia Neoplásica |
| ☐ Sind. de compressão medular | ☐ Sind. de compressão da veia cava superior |

11. Há presença de hepatomegalia ou esplenomegaliaHepatomegalia ☐ Esplenomegalia ☐**12. Há presença da sintomas B**

- | | |
|--|--------------|
| ☐ Perda de peso | tempo? _____ |
| ☐ Sudorese noturna | tempo? _____ |
| ☐ Febre persistente | tempo? _____ |

13. Quanto tempo do primeiro sintoma até o diagnóstico?Meses **14. Quantos serviços médicos foram consultados antes de chegarmos ao diagnóstico? _____****15. Estadiamento:****9.1 Estadiamento Clínico/Radiológico**IA ☐ IB ☐ IIA ☐ IIB ☐ IIIA ☐ IIIB ☐ IVA ☐ IVB ☐**9.2- Qual (is) as cadeias linfonodais inicialmente envolvida**cervical ☐ axilar ☐ mediastinal ☐ retroperitônio ☐ inguinal ☐ epitroclear ☐
supraclavicular ☐**9.3- Qual (is) as sítios extranodais inicialmente envolvida**medula óssea ☐ baço ☐ fígado ☐ pulmão ☐ SNC ☐ Estômago ☐
intestinal ☐ nasofaringe ☐ intestinal ☐
Outros _____**16. Qual o achado Histológico encontrado no grupo 1 ?**

- | | | |
|---|--|---|
| ☐ linfoma de grandes células | ☐ linfoma folicular | ☐ linfoma nasal T(angiocêntrico nasal) |
| ☐ linfoma de Burkitt | ☐ linfoma linfoblástico | ☐ Adulto T linfoma/leucemia |
| ☐ linfoma imunoblástico | ☐ linfoma linfocítico | ☐ micose Fungóide |
| ☐ linfoma da zona do Manto | ☐ linfoma MALT | ☐ linfoma Linfoplasmocitóide |
| ☐ linfoma Intestinal | ☐ linfoma T periférico | ☐ linfoma não-Classificado |
| ☐ linfoma da zona do Manto | ☐ linfoma Anaplásico | |

OUTROS _____

17. Qual o sítio primário do tumor não-hematológico encontrado?

18. Estadiamento Clínico/RadiológicoI ☐ II ☐ III ☐ IVA ☐

ANEXO II

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Projeto de Pesquisa – GRUPO CÂNCER Hospital das Clínicas / Fiocruz

AUTOR – José Iran Costa Júnior

ORIENTADORES – Dra. Norma Lucena e Dr. Edmundo Lopes

Eu.....,
autorizo a minha participação na pesquisa: Comparação Entre a Prevalência da Infecção Pelo Vírus C em Pacientes, com Linfoma Não-Hodgkin Tipo-B e com Tumores Sólidos (Não-Hematológicos), que está sob a supervisão de Dr. JOSÉ IRAN COSTA JÚNIOR.

Nós estamos realizando uma pesquisa clínica que irá avaliar a frequência da infecção pelo vírus C (vírus que causa a hepatite C) em pacientes com linfoma (que é um tipo de câncer que se desenvolve no tecido linfático). Esta pesquisa tenta estudar a associação entre estas duas doenças e assim proporcionar um tratamento mais adequado para estas situações.

Para esta pesquisa nós iremos necessitar coleta de sangue antes de iniciar o seu tratamento que será realizada durante a retirada de sangue que já é feita para a realização dos exames complementares para decidir sobre o tratamento, ou seja, você não será submetido a nenhum procedimento além daqueles que é preciso para o tratamento da sua doença.

Com o seu sangue serão feitos exames que irão procurar e identificar a presença dos vírus: HIV(AIDS), HCV(HEPATITE B), HVB(HEPATITE B) e HTLV1 (TRICOLEUCEMIA).

A assinatura deste procedimento é livre e você será atendido neste hospital com todo respeito, mesmo que não queira assinar este documento. Se inicialmente for optar por participar do estudo e posteriormente quiser retirar a sua autorização e sair do estudo também é seu direito e nos continuaremos a atendê-los com toda a atenção.

A retirada de sangue proporciona riscos mínimos de sangramento, porém nós utilizaremos o sangue que já é colhido para estadiamento e definição do tratamento do linfoma. O benefício que podemos retirar desta pesquisa no meio coletivo é estudar e avaliar o comportamento destas duas doenças no Recife. Do ponto de vista individual, o benefício seria a realização de um diagnóstico de uma doença infecciosa que é mais bem tratada quando mais cedo for descoberta.

Os dados e exames realizados nesta pesquisa são confidenciais e seu nome não será divulgado de nenhuma forma. No caso do exame realizado ser positivo para o diagnóstico das doenças citadas o paciente será devidamente informado e será encaminhado para tratamento no serviço de DIP (AIDS), no serviço de gastroenterologia (Hepatites) e no serviço de hematologia (Tricoleucemia). Todos estes serviços médicos estão funcionando no HC-UFPE

Qualquer informação adicional ou dúvida, você poderá contatar o comitê de ética em pesquisa de seres humanos, no centro de ciências de saúde da Universidade Federal de Pernambuco ou pelo telefone 3271-8588, que analisou e aprovou esta pesquisa.

Declaro que li e compreendi o texto acima e que as dúvidas que tive me foram explicadas pelo pesquisador e que estou de acordo em participar desta pesquisa.

Recife, ____/____/____

Assinatura do responsável pela criança

Recife, ____/____/____

Assinatura da testemunha

Recife, ____/____/____

Assinatura do pesquisador

ANEXO III

PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA.



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
Comitê de Ética em Pesquisa

Of. N.º 002/2005-CEP/CCS

Recife, 02 de fevereiro de 2005.

Ref. Protocolo de Pesquisa n.º 288/2004-CEP/CCS

Título “Comparação da prevalência da infecção pelo Vírus C em pacientes com Linfoma não – Hodgkin com a prevalência do Vírus C em Tumores Sólidos (Tumores não-hematológicos)”.

Senhor (a) Pesquisador (a):

Informamos que o Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco CEP/CCS/UFPE registrou e analisou, de acordo com a Resolução nº 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, o protocolo de pesquisa em epígrafe aprovando-o e liberando-o para início da coleta de dados em 02 de fevereiro de 2004.

Ressaltamos que ao pesquisador responsável deverá apresentar relatório, em 02/ 08/ 2005.

Atenciosamente,

Profª Maria Clara Albuquerque
Coordenadora do Comitê de Ética
em Pesquisa CCS/UFPE

Ào

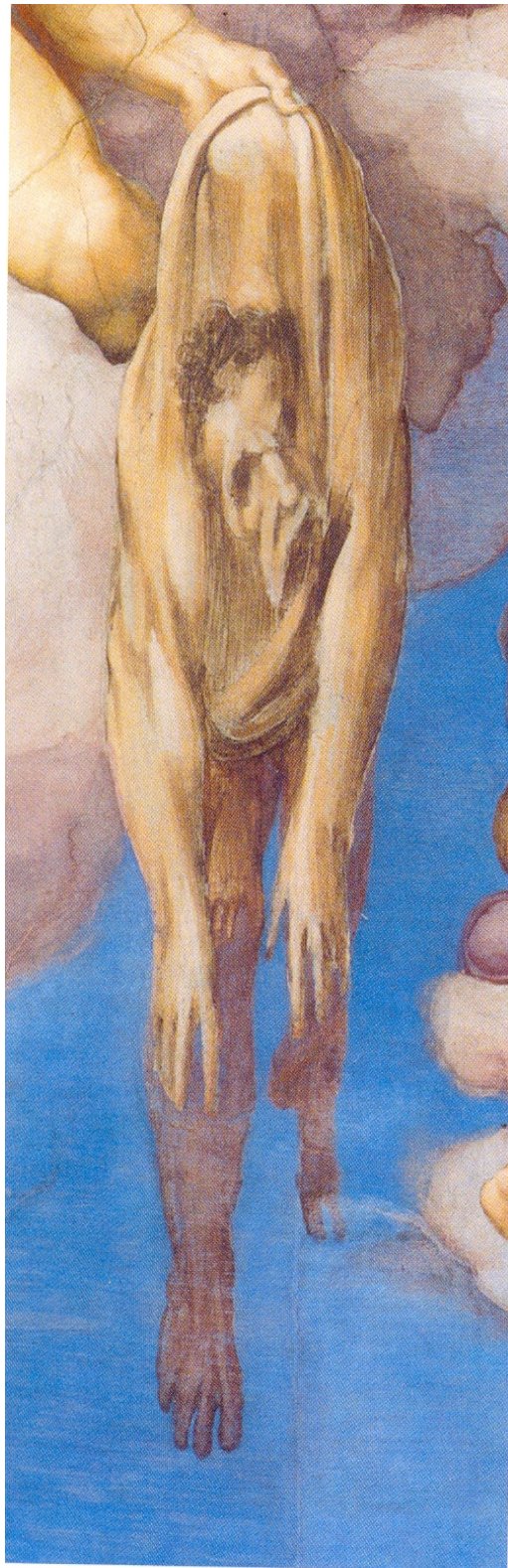
Dr. José Iran Costa Júnior

Coordenação do Mestrado em Medicina Interna - CCS/UFPE

Av. Prof. Moraes Rego, s/n Cid. Universitária, 50670-901, Recife - PE, Tel/fax: 81 3271 8588; cepccs@npd.ufpe.br



O juízo final criado por Michelangelo para ilustrar a parede do altar da capela Sistina, que foi pintado 24 anos após a pintura do teto. Abaixo e a direita de Jesus vemos a figura de São Bartolomeu com um homem escalpelado. Historiadores acreditam que Michelangelo pintou este homem sem pele para representar a si próprio e ao seu cansaço após o final da sua obra.



Ao final da dissertação e trabalhando tempo integral como oncologista é assim que também me retrato.

Não posso falar por Michelangelo, mas eu faria e farei tudo novamente.

ARTICLES

Hepatitis C virus antibody in patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma and with non-hematological solid tumors in Recife, BrazilJosé Iran Costa Jr.¹, Edmundo Pessoa de Almeida Lopes^{1,2}, Norma Lucena-Silva^{3,4}

[Abstract] Hepatitis C virus (HCV) infection has been associated with the development of lymphoma proliferate disorders, such as essential cryoglobulinemia and non-Hodgkin lymphoma. The prevalence of HCV infection was investigated in patients attended in an outpatient oncology reference center in Recife, northeastern Brazil, between January, 2003 and December, 2004. HCV antibody (anti-HCV) detection was carried out using an ELISA – 3 in 59 patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma and in 119 cases of non-Hodgkin lymphoma solid tumor. The prevalence of HCV infection in patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma was 6.7% and the risk attributed to the HCV was estimated as 2.52 (95% CI = 1.54 ~ 4.11; $P = 0.043$). The prevalence of anti-HCV in patients with solid tumors was 0.8% with a risk of 0.29 (95% CI = 0.05 ~ 1.70; $P = 0.048$). The prevalence of anti-HIV in patients with non-Hodgkin lymphoma was 1.6% and in patients with non-hematological solid tumor was 2.5%. In this study the prevalence of anti-HCV in patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma was found to be eight times higher when compared with patients to non-hematological solid tumors.

[Key words] hepatitis C virus; lymphoma; B-cell non-Hodgkin lymphoma

INTRODUCTION

HCV infection is an important public health problem with an estimated 170 million persons infected worldwide and, consequently, at risk of chronic hepatitis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma^[1-3]. It has also been suggested that HCV is associated with systemic diseases, as its RNA has been found in blood cells and bone marrow of patients with lymphoproliferative diseases^[4,5].

A meta-analysis of 48 epidemiological studies showed a mean prevalence of 13% (95% CI = 12% ~ 14%) of HCV in 5 542 patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma (NHL) from 14 different coun-

tries^[6]. Fifteen of these studies were from Italy where the mean prevalence found was 20% (95% CI = 18% ~ 22%) for HCV infection in B-cell NHL. The second highest prevalence of HCV infection was found in Japan with mean value of 14% (95% CI = 10% ~ 18%)^[6].

Another systematic review of 23 studies compared the results of HCV-antibody (anti-HCV) test in 4 049 patients with B-cell NHL and in 1 813 480 non-cancer subjects. The odds ratio of HCV infection in NHL patients was found to be 5.7 (95% CI = 4.09 ~ 7.96; $P < 0.001$)^[7].

The mechanism for lymphoma genesis induced by HCV is not yet clear^[8,9]. However, the evidence that

1 Hospital das Clínicas (HC) da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Av. Prof. Moraes Rego S/N, Cidade Universitária, 56670-420, PE, Brazil

2 Departamento de Medicina Clínica - Universidade Federal de Pernambuco, R. Irmã Maria David, 154 / Apto. 3201, 52061-070, Recife, PE, Brazil

3 Centro de Pesquisa Aggeu Magalhães (FIOCRUZ), Av. Prof. Moraes Rego S/N, Cidade Universitária, 56670-420, PE, Brazil

4 Serviço de Oncologia, Instituto Materno Infantil Prof. Fernando Figueira (IMIP), R. dos Coelhos, 300, Boa Vista, Recife, 50070-550, PE, Brazil

Corresponding to Edmundo Pessoa de Almeida Lopes, MD, PhD, Rua Irmã Maria David, 154 / Apto. 3201, 52061-070, Recife, PE, Brazil

Tel: 55 (81) 3442-7596, **Fax:** 55 (81) 3442-0400, **E-mail:** epalopes@terra.com.br

patients infected with HCV show translocation of chromosomes 14 and 18, similar to molecular damage found in NHL, suggests a possible direct effect of HCV on changing lymphocyte phenotype^[10, 11]. Recently, it was suggested that the HCV indirectly increases the risk of lymphoid transformation by chronically stimulating the immune system to maintain a proliferative state^[12]. In addition, further evidence was found in the fact that 7 of 9 patients infected by HCV and diagnosed with splenic NHL rich in villous lymphocytes showed a complete regression of the lymphoproliferative disorder when submitted to interferon therapy. The other 2 patients, who did not improve with interferon, one of them reduced partially and another showed a complete remission of the lymphoma activity, after associated ribavirin plus interferon^[13]. Nowadays, a systematic review analyzing the efficacy of antiviral therapy for the association of HCV and lymphoma suggest that encouraging data emerge from recent studies showing that peginterferon plus ribavirin is an attractive option^[14].

There is still a great deal of controversy regarding the role of HCV in lymphoma genesis, since the prevalence of the HCV in patients with NHL differs among individual countries and a strong molecular evidence that explains the phenomena of genetic damage does not yet exist^[6, 7, 15]. In this report we present the prevalence of anti-HCV in patients evaluated at a University Hospital in Recife, northeastern Brazil.

MATERIALS AND METHODS

Population and Study Design

This is a prevalence study designed to determine the rate of HCV antibodies in patients with NHL and with non-hematological solid tumors attended in an outpatient adult oncology reference center in the Hospital of

the Federal University of Pernambuco (HC-UFPE), in Recife, Brazil, between January, 2003 and December, 2004.

The sampling was not probabilistic and selection was realized by existing patient demand in the outpatient reference center. Of 612 patients attended, 102 had hematological and 510 non-hematological solid tumors (Figure 1). Considering the type of the tumor, the 10 most frequent or 85% of them were: 16.8% for lung, 16.0% for breast, 11.9% for colon, 10.9% for non-Hodgkin lymphoma, 8.8% for prostate, 7.2% for esophagus, 5.7% for stomach, 3.5% for ovary, 2.5% for bladder and 2% for cancer of the anal channel. Patients with hepatocellular carcinoma were excluded from this group due to its high correlation with HCV infection. As showed in Figure 1, 60 of 102 patients with hematological were diagnosed as having B-cell NHL, and 1 of them presented positive serology for anti-HIV and was excluded for analysis, due to the increased risk of developing lymphoma. Thus, a group of 59 patients with B-cell type NHL by histological analysis was compared with a second group formed by 119 patients chosen at random, drawn from 510 patients with non-hematological solid tumor.

Data Collection

Recruited subjects who agreed to participate in this study and signed the Ethical Consent Form in which HIV and HCV testing permission was included, and interviewed by the same physician using a standard questionnaire. The study was registered and approved by the HC-UFPE Ethical Committee. Those who were positive for HIV or HCV antibodies test were referred for evaluation in the Hepatology or AIDS specialized clinics at the HC-UFPE.

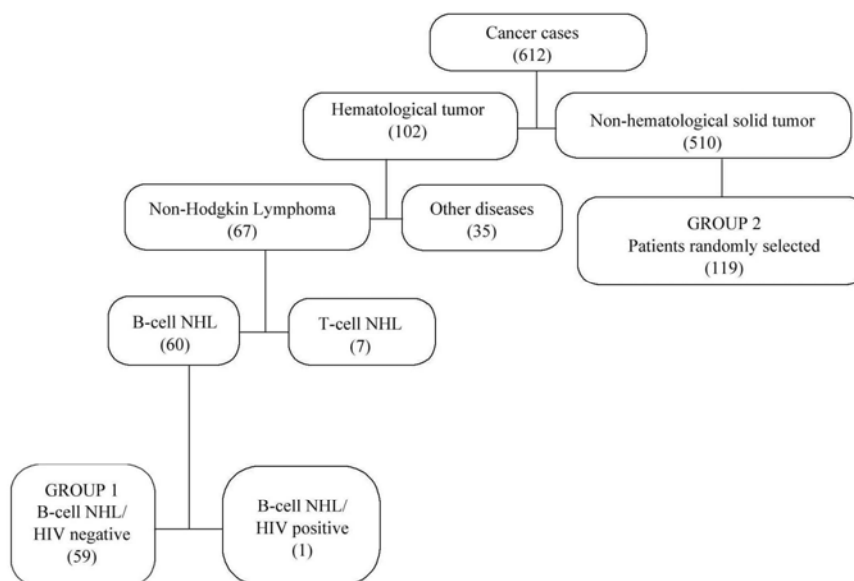


Figure 1 Selection of the patient population involved in this study, which were evaluated at the oncology reference center in the Hospital of the Federal University of Pernambuco, in Recife, Brazil, between 2003 and 2004

HCV Antibody and Viral Assays

All the recruited patients were asked to donate blood for serological investigation when they were undergoing blood collection for routine tests. HCV antibodies were detected using an enzyme immunoassay (EIA – 3, Ortho HCV 3rd-generation; Ortho Diagnostic Systems, Raritan, NJ). Anti-HCV immunoreactivity was confirmed with a 3rd-generation recombinant immunoblot assay (RIBA – 3; Chiron, Emeryville, CA; Ortho Diagnostic Systems). For the purposes of this analysis patients were considered HCV-positive when they presented antibodies for HCV by both EIA and RIBA. Anti-HIV antibodies were detected using the Abbott HIV1/2 g O EIA (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL).

Data Analysis

Clinical, epidemiological and laboratorial informations

were analyzed using the software Epi-Info version 6.0. Distributions of nominal and categorized variables were expressed by absolute values and percentage. The coefficient of prevalence and relative risk were calculated for the 59 patients with B-cell NHL and 119 patients with non-hematological solid tumors.

RESULTS

Characteristics of the Study Population

Some characteristics of the study population are shown in the Table 1. The median age was 33 years for group 1 (B-cell NHL) and 54 years for group 2 (non-hematological solid tumor). Males were slightly more prevalent in group 1 (57.6%) than in group 2 (52.9%). Both groups showed the same frequency distribution for income categorization and the patients came from the same macro region (Table 1).

Table 1 Characteristics of 59 Patients with Non-Hodgkin Lymphoma (Group 1) and of 119 Patients with Non-hematological Solid Tumors (Group 2) Evaluated at the Oncology Reference Center in the Hospital of the Federal University of Pernambuco, in Recife, Brazil n,%

Characteristics	Lymphoma group 1 (N = 59)		Non-hematological tumors group 2 (N = 119)	
Age (years)				
> 20 ~ 40	33	59.93	17	14.28
> 40 ~ 60	11	10.64	43	36.13
> 60	15	23.72	59	49.5
Gender				
Female	25	42.4	56	47.05
Male	34	57.6	63	52.95
Income (Official Minimal Salary)				
< 1 MS	15	25.42	26	21.84
> 1 ~ 2 MS	15	25.42	43	36.13
> 2 ~ 4 MS	20	33.89	28	23.52
> 4 MS	9	15.25	22	17.64
Smoker				
Yes	14	23.7	68	57.1
No	45	76.3	51	42.9
Residence				
Metropolitan region	33	55	61	51.3
Interior	26	45	58	48.7
Time between first symptoms and diagnosis (median in months)	5		4	

Group 1 (non-Hodgkin lymphoma)

Adenomegaly was the main complaint of the patients (86.4%) during diagnosis. The classic symptoms were also referred to with high frequency; 71.2% described loss of weight, 57.6% cited fever and 47.4% nocturnal sudorese. Long lasting fever was mentioned by 27 patients (45.8%) and association between fever and splenomegaly was found in 11 cases (18.6%). Anemia was found in 35 (59%) and pancitopenia in 12 of the 59 patients with NHL (20%).

The most frequently compromised lymph nodes were: cervical (49%), mediastinal (39%), axilla (30.5%), supraclavicular (28.8%), retroperitoneal (22%) and inguinal (13%). The stomach was the most affected extra nodal site (16.9%). The distribution of NHL by histological subtype and staging is

shown in the Table 2. The frequency of B-cell NHL patients diagnosed in an advanced stage of the disease was high, with the majority in stage III B (25.5%) and IVB (23.7%).

Serology for anti-HCV detected by EIA - 3 was positive in 4 of the 59 patients (6.7%) with B-cell NHL, which were confirmed by RIBA - 2 (Table 2). The relative risk attributed to HCV in patients with B-cell NHL was of 2.52 (95% CI = 1.54 ~ 4.11; $P = 0.043$). Only 1 (1.6%) of the 60 patients with B-cell NHL presented anti-HIV positive.

Only 2 patients (3.4%) in this group reported having received a blood transfusion, 1 of them during their current illness and another had received blood products after a car accident 14 years prior to this study. These 2 patients were positive for anti-HCV.

Table 2 Prevalence of HCV Antibodies in 59 Patients with Non-Hodgkin Lymphoma Stratified by Histological Type and in 119 Patients with Non-hematological Solid Tumors Evaluated at the Oncology Reference Center in the Hospital of the Federal University of Pernambuco, in Recife, Brazil

Group of tumors	Number (%)	Serology		Prevalence of HCV (%)
		anti-HCV (+)	anti-HCV (-)	
Low malignancy				
– MALT	10 (16.9)	0	10	
– Follicular	12 (20.3)	2	10	16.6
– Marginal splenic	2 (3.4)	1	1	50.0
– Intestinal	1 (1.7)	0	1	
– Lymph plasmacytoid	1 (1.7)	0	1	
Medium malignancy				
– Large cells	21 (35.6)	1	20	4.7
High malignancy				
– Burkitt's	3 (5.1)	0	3	
– Lymphoblastic	4 (6.8)	0	4	
– Immunoblastic	1 (1.7)	0	1	
– Anaplastic	2 (3.4)	0	2	
Not classified by histology	2 (3.4)	0	2	
Non-Hodgkin lymphoma (group 1)	59	4	55	6.7
Non-hematological solid tumors (group 2)	119	1	118	0.8

Group 2 (non-hematological solid tumor)

Almost 60% of the 119 patients with non-hematological solid tumors were from lung, breast, colon and prostate tissue. The frequency of non-hematological solid tumors diagnosed in an advanced stage of the disease reached 74.5%, with the majority in stage III (40%) and IV (34.5%).

Of the 119 patients with non-hematological solid tumors, only 1 patient (0.8%) with colon cancer presented anti-HCV positive (relative risk of 0.29; 95% CI = 0.05 ~ 1.70; $P = 0.048$) and 3 patients (2.5%) showed positive serology for anti-HIV. HIV antibody was found in 1 case of breast cancer, 1 of anal channel cancer and another of osteosarcoma.

In this group, 14 patients (11.8%) mentioned having received a blood products and 12 of them (10.9%) had received during the phase of diagnosis or management of their current illnesses.

DISCUSSION

The present study showed an eight-fold greater prevalence of HCV antibodies in patients with B-cell NHL than in patients with non-hematological solid tumors evaluated at an outpatient adult oncology reference center in Recife, northeastern Brazil. We found a prevalence of anti-HCV in patients with B-cell NHL of 6.7% which is higher than that reported by a serological survey of a stratified, randomized and residence based population in São Paulo city, southeastern Brazil, which was around 1.7%^[16]. Three out 4 patients (75%) observed here which presented positive anti-HCV have low-grade malignant lymphoma (Table 2), as also described by Pozzato *et al*^[4]. The prevalence observed here in Recife, was only slightly lower than that reported for patients with lymphoma in Rio de Janeiro, southeastern Brazil, where HCV infection was found in 9% of 109 patients with non-Hodgkin lymphoma^[20]. It was, however, lower than that observed in

Italy (mean of 20%), Japan (mean of 15.5%) and Spain (mean of 14%)^[6, 7, 18, 19, 20]. On the other hand, no association between HCV and B-cell NHL was detected in North America^[21]. According to these results, we could consider the Brazil a country with intermediate prevalence of HCV in patients with B-cell NHL.

A systematic review reported in two meta-analyses estimated a mean prevalence between 10% and 13% of HCV in patients with lymphoma in the world, however an important variation between countries on the same continent was observed^[6, 7]. In fact, in Europe evidence of HCV infection related to the development of lymphoma was found in Italy and Spain, but not in the United Kingdom^[6, 7, 19, 20]. More recently, a study from Japan related a prevalence of anti-HCV in 400 patients with B-cell NHL of 11.3%, which was significantly higher than the blood donors, that was around 2.5%^[22]. Geographic differences regarding the prevalence of HCV infection in patients with lymphoma suggest that the pathogenesis of lymphoma is multifactor, and that environmental and genetic factors should be also involved^[6, 7, 15, 18, 23, 24]. Thus, high prevalence of HCV in patients with lymphoma could be a consequence of the prevalence of HCV infection for each country. This was observed in Italy, USA and Japan where the prevalence of HCV infection is high even among the healthy population^[6, 7, 18, 22, 24].

HCV infection in patients with lymphoma could also be a consequence of the immunosuppression presented by these patients associated with an increased number of blood transfusions and invasive procedures, which they are subjected to during the course of the disease^[18]. In fact, 2 of the 4 patients with lymphoma and HCV infection presented here reported the use of blood products, one of them during the medical management of the tumor. The frequency of blood transfusion in patients with B-cell NHL was 3.4% (2/59). Nevertheless, this seems not having a direct influence, as the group of non-hematological tumors presented a lower frequency of HCV infection (0.8%) despite showing a higher frequency of blood transfusion (11.8%). The prevalence of HCV infection in non-hematological tumors reported here was al-

so lower than the frequencies (1% to 5%) published elsewhere^[24, 25].

In conclusion, the study presented here correlates the results found by other authors demonstrating that the frequency of HCV is higher in patients with lymphoma than in patients with non-hematological tumors, other hematological disorders, blood donors or healthy individuals^[4, 6, 7, 22]. Moreover, the prevalence of anti-HIV in patients with non-hematological tumors found in this study (2.5%) was higher than that observed in patients with B-cell NHL (6.7%), suggesting a correlation between HCV infection and lymphoma genesis.

Early diagnosis of the association between HCV and lymphoma should be encouraged, as some data suggest, and antiviral therapy could also be important to the outcome of lymphoma treatment^[14, 18]. Thus, markers of HCV for patients with non-Hodgkin lymphoma would be a requirement, mainly for these with low-grade lymphoma^[24]. Furthermore physicians treating patients with HCV infection or essential cryoglobulinemia should keep in mind that they might be carriers of an indolent lymphoma^[14, 22].

The role of HCV infection on the development of non-Hodgkin lymphoma should be elucidated by further studies on tumor pathogenesis. In this context, molecular epidemiology studies on HCV infection in the general population with different genetic backgrounds and different geographical settings would contribute to our understanding of the differences in HCV infection frequency in lymphoma patients around the world.

Acknowledgements

The authors would like to thank the Oswaldo Cruz Foundation (FIOCRUZ) and the Oncology Service of the Clinics Hospital of Pernambuco for their support. The authors are also grateful to Ms Luciene Marques and Ms Maristela Costa for their assistance in attending the patients and performing blood collection.

REFERENCES

1. Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis*, 2005, 5: 558–567.
2. Cacoub P, Renou C, Rosenthal E, et al. Extrahepatic manifestations

- associated with hepatitis C virus. *Nephrologie*, 2001, 22: 295 – 296.
3. Capote Huelva FJ, Gil Garcia JL, Alvarez Rojas C, Calderon Sandubete E. Hepatitis C virus infection and genesis of lymphomas. *Med Clin (Barc)*, 2001, 117: 678 – 679.
 4. Pozzato G, Mazzaro C, Crovatto M, et al. Low-grade malignant lymphoma, hepatitis C virus infection and mixed cryoglobulinemia. *Blood*, 1994, 84: 3047 – 3053.
 5. Ferri C, Caracciolo F, Zignego AL, et al. Hepatitis C virus infection in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol*, 1994, 88: 392 – 394.
 6. Gisbert JP, Garcia-Buey L, Pajares JM, Moreno-Otero R. Prevalence of hepatitis C virus infection in B-Cell non-Hodgkin's lymphoma: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*, 2003, 125: 1723 – 1732.
 7. Matsuo K, Kusano A, Sugumar A, Nakamura S, Tajima K, Mueller NE. Effect of hepatitis C virus infection on the risk of non-Hodgkin's lymphoma: a meta-analysis of epidemiological studies. *Cancer Sci*, 2004, 95: 745 – 752.
 8. Polyak SJ. Hepatitis C virus cell interactions and their role in pathogenesis. *Clin Liver Dis*, 2003, 7: 67 – 88.
 9. Gasparotto D, De Re V, Boicechi M. Hepatitis C virus, B-cell proliferation and lymphoma. *Leuk Lymphoma*, 2002, 43: 747 – 751.
 10. Akasaka T, Ohno H, Mori T, Okuma M. Long distance polymerase chain reaction for detection of chromosome translocations in B-cell lymphoma/ leukemia. *Leukemia*, 1997, 11: 316 – 317.
 11. Zuckerman E, Zuckerman T, Sahar D, et al. The effect of anti-viral therapy on t(14; 18) translocation and immunoglobulin gene rearrangement in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Blood*, 2001, 97: 1555 – 1559.
 12. Suarez F, Lortholary O, Hermine O, Lecuit M. Infection-associated lymphomas derived from marginal zone B cells: a model of antigen-driven lymphoproliferation. *Blood*, 2006, 107: 3034 – 3044.
 13. Hermine O, Lefrere F, Bronowicki Jp, et al. Regression of splenic lymphoma with villous lymphocytes after treatment of hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*, 2002, 347: 89 – 94.
 14. Gisbert JP, Garcia-Buey L, Pajares JM, Moreno-Otero R. Systematic review; regression of lymphoproliferative disorders after treatment for hepatitis C infection. *Aliment Pharmacol Ther*, 2005, 21: 653 – 662.
 15. McColl MD, Singer IO, Tait RC, McNeil IR, Cumming RL, Hogg RB. The role of hepatitis C virus in the aetiology of non-Hodgkin's lymphoma - a regional association? *Leuk Lymphoma*, 1997, 26: 127 – 130.
 16. Focaccia R, Conceição OJ, Sette H, et al. Estimated prevalence of viral hepatitis in the in the general population of the municipality of São Paulo, measured by a serologic survey of a stratified, randomized and residence-Based population. *Braz J Infect Dis*, 1998, 2: 269 – 284.
 17. Chindamo MC, Spector N, Segadas JA, et al. Prevalence of hepatitis C infection in patients with non - Hodgkin's lymphomas. *Oncol Rep*, 2002, 9: 657 – 659.
 18. Mele A, Pulsoni A, Bianco E, et al. Hepatitis C virus and B-cell non-Hodgkin lymphomas: an Italian case-control study. *Blood*, 2004, 102: 996 – 999.
 19. Imai Y, Ohsawa M, Tanaka H, et al. High prevalence of HCV infection in patients with B-cell non-Hodgkin's lymphoma; comparison with birth cohort- and sex-matched blood donors in a Japanese population. *Hepatology*, 2002, 35: 974 – 976.
 20. Sanchez Ruiz AC, Yebra Bango M, Portero F, et al. Prevalence of hepatitis C virus infection in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Med Clin (Barc)*, 2001, 116: 333 – 334.
 21. Collier JD, Zanke B, Moore M, et al. No association between hepatitis C and B-cell lymphoma. *Hepatology*, 1999, 29: 1259 – 1261.
 22. Takeshita M, Sakai H, Okamura S, et al. Prevalence of hepatitis C virus infection in cases of B-cell lymphoma in Japan. *Histopathology*, 2006, 48: 189 – 198.
 23. Mizorogi F, Hiramoto J, Nozato A, et al. Hepatitis C virus infection in patients with B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Intern Med*, 2000, 39: 112 – 117.
 24. Zuckerman E, Zuckerman T, Levine AM. Hepatitis C virus in patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Ann Intern Med*, 1997, 127: 423 – 428.
 25. Mazzaro C, Tirelli U, Pozzato G. Hepatitis C virus and non-Hodgkin's lymphoma 10 years later. *Dig Liver Dis*, 2005, 37: 219 – 226.

(Editor Anne)

Costa Júnior, José Iran

Prevalência da infecção pelo vírus C em pacientes, com linfoma não-Hodgkin tipo-B, atendidos no serviço de oncologia do Hospital das Clínicas – UFPE, no período de 2003-2004./ José Iran Costa Júnior. – Recife: O Autor, 2005.

78 folhas : il., fig., tab., quadros.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. CCS. Medicina Interna, 2005.

Inclui bibliografia e anexos.

1. Vírus da Hepatite C - Linfoma. 2. Linfoma não-Hodgkin tipo B – Hepatite C . I. Título.

616.36-002
616.362 3

CDU (2.ed.)
CDD (20.ed.)

UFPE
CCS2007-110