

APARECIDA DUARTE HG MUSSI

**ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DA INFECÇÃO
PELO VÍRUS DA HEPATITE C EM PORTADORES DO
HIV NO ESTADO DE MATO GROSSO, BRASIL**

**Universidade Federal de Mato Grosso
Faculdade de Ciências Médicas,
Programa de Pós-Graduação em Medicina
Mestrado em Ciências da Saúde**

CUIABÁ – MT

2007

Universidade Federal de Mato Grosso

Faculdade de Ciências Médicas
Programa de Pós-Graduação em Medicina
Mestrado em Ciências da Saúde

**ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DA INFECÇÃO PELO VÍRUS DA
HEPATITE C EM PORTADORES DO HIV NO ESTADO DE MATO
GROSSO, BRASIL**

Dissertação de Mestrado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Ciências
da Saúde da Faculdade de Ciências
Médicas da UFMT, como requisito parcial
para a obtenção do grau de Mestre em
Ciências da Saúde – Área de
Concentração: Doenças Infecciosas e
Tropicais.

Aparecida Duarte Hg Mussi

Orientador: Prof. Dr. Francisco José Dutra Souto

CUIABÁ – MT

2007

M9896a

Mussi, Aparecida Duarte Hg.

Aspectos epidemiológicos da infecção pelo vírus da hepatite C em portadores do HIV no estado de Mato Grosso, Brasil / Aparecida Duarte Hg Mussi. - Cuiabá: a autora, 2007.

137 p.

Orientação: Prof. Dr. Francisco José Dutra Souto.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Mato Grosso. Faculdade de Ciências Médicas. Campus Cuiabá.

1. Saúde. 2. Medicina. 3. Hepatite. 4. VHC. 5. HIV.

CDU 616.36-002

DEDICATÓRIAS

Dedico esta Tese

Aos portadores do HIV,

Que, muito gentilmente, concordaram em participar deste estudo;

A meus pais,

Victor Duarte Hg Mussi e Matilde Ferreira Hg Mussi, que, com amor, exemplo de vida e de conduta humana, construíram minha vida;

e,

Pelo carinho e amizade eterna, a meus irmãos,

Antônio, Ivonete, Lourival, Eurico, Joaquina, Maria, Lourdes, Luís e Mário, que contribuíram cada um a seu modo; e, à Abigail, a quem, praticamente, devo minha alfabetização.

“Algo só é impossível até que alguém duvide e acabe provando o contrário.”

Albert Einstein

AGRADECIMENTOS

A realização deste estudo só foi possível graças à colaboração direta ou indireta de muitas pessoas. Manifesto minha imensa gratidão a todos, e, de forma particular:

Ao Sr. João Batista Calabresi Villa, Diretor do MT LABORATÓRIO (LACEN – MT), pelo apoio institucional;

Aos amigos do mestrado Marlene Missae Yamaguti Kawai e Gustavo Mestre, pelo companherismo, carinho e amizade;

À Dr^a Regina Maria Bringel Martins, Diretora do Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública da Universidade Federal de Goiás, que, generosamente, viabilizou a realização dos exames de PCR e Genotipagem para Hepatite C;

Aos colegas de trabalho do LACEN-MT pelo incentivo e apoio, e pela imprescindível ajuda nas fases de coleta e fracionamento de sangue, realização dos testes laboratoriais e acondicionamento e transporte das amostras. Em especial, agradeço às colegas Glória Maria de Moraes, Maria de Fátima Figueiredo Santana, Marlene Gonzaga de Arruda Metelo, Sabrina Monteiro Tosoncin da Silva, Vergínea Corrêa de Azevedo e Silva e Zaíra Batista da Silva;

Ao gerente da unidade de referência de atendimento aos portadores de HIV/Aids de Mato Grosso, Dr. Ivens Cuiabano Scaff, bem como à sua equipe, por,

gentilmente, haverem cedido o espaço necessário à realização das entrevistas levadas a efeito;

Às minhas amigas Belani Grando, Kátia Cabarite, Marly Pinto de Matos e Silvana Benevides Ferreira, por haverem prestado grande incentivo na realização deste trabalho;

À amiga Therezinha Picão de Oliveira, pela atenção e revisão gramatical do texto;

Ao meu sobrinho Victor Emidio Hag Mussi Lima, pelo carinho, atenção, incentivo e apoio na área de informática;

A toda a equipe de profissionais do Curso de Mestrado em doenças infecciosas e tropicais da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Federal de Mato Grosso. Em especial, aos professores doutores Francisco José Dutra Souto e Cór Jesus Fernandes Fontes pela dedicação ao magistério, à pesquisa científica e à medicina: dois exemplos de profissionais a seguir;

e,

Particularmente, ao Prof. Dr. Francisco José Dutra Souto, meu orientador, pela oportunidade a mim concedida, pelo apoio, confiança e pela aplicação inegável na transmissão de seus conhecimentos.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	01
1.1. O Vírus da Imunodeficiência Humana	02
1.1.1. Distribuição mundial do HIV	03
1.1.2. Situação atual do HIV mundo	03
1.2. HEPATITE C	04
1.2.1. Fatores de risco da hepatite C	07
1.2.2. Epidemiologia e historia natural	15
1.2.3. Distribuição geográfica do VHC	18
1.2.4. Co-infecção HIV/VHC	22
2. JUSTIFICATIVA	29
3. OBJETIVOS	31
3.1. Objetivo Geral	32
3.2. Objetivos Específicos	32
4. POPULAÇÃO E MÉTODOS.....	33
4.1. Área de Estudo	34
4.2. Tipo de Estudo	35
4.3. População Estudada e Critérios de Inclusão	35
4.4. Critérios de Exclusão	36
4.5. A Colheita de Sangue	37
4.6. Fase Laboratorial	37
4.6.1. Detecção de anticorpos anti-VHC.....	38
4.6.2. Detecção do RNA-VHC	39

4.6.3.	Genotipagem do VHC	39
4.6.4.	Carga viral do HIV e contagem de população de linfócitos CD4+ dos pacientes	39
4.7.	Aspectos Éticos	40
4.8.	Procedimento de Análise dos Resultados	41
4.8.1.	Definição das variáveis do estudo	41
4.8.2.	Processamento dos dados.....	42
4.8.3.	Análise estatística dos dados	42
5.	RESULTADOS	44
5.1.	População Estudada	45
5.2.	Características Epidemiológicas da População Portadora do HIV Estudada	45
5.2.1.	Características demográficas dos participantes do estudo	45
5.2.2.	Fatores de risco relacionados ao HIV	45
5.3.	Resultados dos Testes Laboratoriais.....	48
5.4.	Características Epidemiológicas dos Indivíduos Co-Infectados HIV-VHC	48
5.4.1.	Características demográficas	48
	Fatores de risco associados à co-infecção HIV-VHC	
5.4.2.		50
5.5.	ANÁLISE MULTIVARIADA DOS FATORES ASSOCIADOS À CO- INFECÇÃO NA ANÁLISE UNIVARIADA	51
5.6.	RELAÇÃO DA CONTAGEM DE CÉLULAS CD4+ E CARGA VIRAL-HIV COM A INFECÇÃO PELO VHC	52
6.	DISCUSSÃO.....	54
7.	CONCLUSÕES	66
8.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	68

9. REFERÊNCIAS	70
APÊNDICES	96
Apêndice 1 – Termo de Consentimento	97
Apêndice 2 – Formulário Aplicado aos Pacientes	99
Apêndice 3 – Artigo Submetido à Publicação	101
ANEXO	119
Anexo 1 – Termo de Aprovação Ética de Projeto de Pesquisa....	120

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Prevalência da hepatite C em doadores de sangue e conscritos do exército no Brasil, 2002.....	20
Tabela 2 - Característica de 1.008 portadores do HIV utilizando o Laboratório de Saúde Pública (LACEN) no estado de Mato Grosso, 2004.....	47
Tabela 3 - Resultado dos testes de CD4 ⁺ e de CV-HIV dos 1.008 indivíduos HIV positivos em tratamento laboratorial público no estado de Mato Grosso, 2004.....	49
Tabela 4 - Característica dos indivíduos anti-VHC positivos e RNA-VHC positivos.....	50
Tabela 5 - Fatores de risco nos indivíduos anti-VHC positivos e RNA-VHC positivos.....	51
Tabela 6 - Modelos de regressão logística para testar associação independente entre variáveis de risco e status do anti-VHC (modelo 1) e status pela PCR (modelo 2).....	52
Tabela 7 - Contagem de linfócitos CD4 ⁺ e CV-HIV em relação ao status do Anti-HC.....	53
Tabela 8 - Soroprevalência do VHC em portadores do HIV em estudos realizados no Brasil.....	64

LISTA DE ABREVIATURAS

Aids – síndrome da imunodeficiência adquirida

Anti-VHC – anticorpos contra o vírus da hepatite C

CDC – *Center for disease control*

CD4⁺ - marcador de linfócitos T auxiliar, monócitos e macrófagos

CO – *cut-off*

CV – carga viral

cDNA – DNA complementar

DNA – ácido desoxirribonucleico

DO – densidade ótica

E1 – proteína de envelope um

E2 – proteína de envelope dois

DST – doenças sexualmente transmissíveis

ELISA – método imunoenzimático

HAART – terapia antiretroviral altamente eficaz

IC95% – intervalo de confiança de 95%

LACEN-MT – Laboratório Central de Saúde Pública de Mato Grosso

LIPA – *line probe assay*

MT LABORATÓRIO – Laboratório de Saúde Pública de Mato Grosso

NASBA – Amplificação de ácidos nucleicos baseada em sequência

NS – região não estrutural

OR – *odds ratio* (razão de odds, razão de produtos cruzados, razão de chance)

OPD - Ortho-fenilenodiamina

PCR – reação em cadeia pela polimerase

RNA – ácido ribonucléico

RNAase – enzima degradadora de RNA

UDEI – usuário (uso) de drogas endovenosas (injetáveis) ilícitas

UDI – usuário de drogas inaláveis ilícitas

UFG – Universidade Federal de Goiás

VHA – vírus da hepatite A

VHB – vírus da hepatite B

VHC – Vírus da hepatite C

vs. – versus (contra)

RESUMO

Este estudo foi realizado para estimar a prevalência e identificar fatores associados à infecção pelo vírus da hepatite C (VHC) em pessoas portadoras do HIV no estado de Mato Grosso. Os participantes foram entrevistados entre janeiro e julho de 2004, no momento da colheita de sangue para os exames de $CD4^+$ e carga viral para HIV. Procedeu-se assim para garantir a inclusão da maioria dos indivíduos que se submetem a esses exames no Laboratório de Saúde Pública de Mato Grosso. Os participantes foram procedentes de 73 dos 142 municípios de Mato Grosso. Participaram da pesquisa 1.008 indivíduos maiores de 18 anos, portadores de HIV/aids, atendidos na rede de saúde pública de referência do estado de Mato Grosso. Investigou-se o anticorpo anti-VHC pelo ELISA, em todos os indivíduos do estudo. As amostras confirmadas reagentes em duplicatas foram submetidas à reação em cadeia pela polimerase (PCR) para a detecção do RNA-VHC. Os testes positivos foram submetidos à genotipagem, pelo método LIPA. A prevalência de anticorpos anti-VHC foi de 10,9% (IC 95%: 9,1%-13,0%). A PCR foi positiva em 60 (6,0%; IC95%: 4,6%-7,6%). O genótipo 1a do VHC foi o mais freqüente, seguido pelo 3a e 1b. O genótipo 2 foi encontrado em apenas um indivíduo. As análises estatísticas foram feitas considerando-se: 1) os ELISA positivos, e 2) os PCR positivos. Entre os pacientes co-infectados a quantidade de células $CD4^+$ foi menor e a carga viral HIV maior, quando comparados aos pacientes não co-infectados, porém, a significância estatística dessa diferença foi apenas marginal. Demograficamente, o grupo de co-infectados HIV-VHC foi semelhante aos infectados somente com HIV. Da população total, apenas 26 indivíduos relataram o uso de drogas injetáveis, e, dentre esses, a soroprevalência do VHC foi de 76,9%.

Após análise multivariada, constatou-se associação entre co-infecção HIV-VHC e: uso de drogas endovenosas ilícitas, referir tatuagem e ter recebido transfusão de sangue antes de 1994. Não houve associação da co-infecção com variáveis relacionadas à transmissão sexual. A prevalência do VHC mostrou-se inferior a identificada em estudos semelhantes de outras regiões brasileiras. É possível que isto esteja associado à baixa prevalência de usuários de drogas injetáveis presentes na amostra investigada. Estes dados confirmam a efetiva transmissão do VHC através da exposição parenteral e reafirmam o uso de drogas ilícitas injetáveis como o principal e grande potencial de risco para o VHC

Palavras Chaves: VHC; HIV; Co-infecção; Epidemiologia; Prevalência; Usuários de Drogas EV.

ABSTRACT

This study has been carried out to estimate the prevalence and identify the factors associated to the infections by hepatitis C virus (HCV) in persons with HIV in the State of Mato Grosso. The participants were interviewed from January to July 2004, when collecting blood samples for CD4⁺ and viral load for HIV (CV-HIV). We proceeded in this way to warrant the inclusion of a majority of the individuals submitting to such exams at the Laboratory of Public Health of Mato Grosso. The participants came from 74 of the 141 municipalities of Mato Grosso. The anti-HCV antibody was investigated by the ELISA in all the individuals comprised by the study. The reactive samples in duplicate were submitted to a polymerase chain reaction (PCR) to detect the RNA-HCV. The positive tests were submitted to the genotyping by the LIPA method. The prevalence of anti-HCV antibodies was of 10,9% (IC 95%: 9,1%-13,0). The PCR was positive in 60 (6,0%; IC95%: 4,6-7,6). The 1a genotype was the most frequent, followed by the 3a and 1b. The genotype 2 was found in only one individual. The statistical analysis took into account: 1) the ELISA-positives and 2) the PCR-positives. Among the co-infected patients, the quantity of CD4⁺ cells was smaller and the CV-HIV level was larger when compared with the non co-infected patients, but the statistical significance was only marginal. Demographically, the group of HIV-HCV co-infected individuals was similar to the individuals infected only by HIV.

A multivariate analysis asserted an association between the HIV-HCV co-infection and the use of illicit endovenous drugs (UDEI), the presence of tattoos and the receipt of blood transfusions before 1994. From the total, only 26 individuals reported

the use of injected drugs and, among these, the HCV serum prevalence was of 76,9%. After a multi-varied analysis, an association between HIV-HCV con-infection and the use of illicit endovenous drug, the presence of tattoos and blood transfusions prior to 1994 has been asserted. There was no association between the con-infection with the variables related to sexual transmission. The HCV prevalence showed to be lower to the one identified in other Brazilian regions. It is possible that this has an association with the low prevalence of injecting drugs users present in the sample investigated. These data confirm the effective transmission of HCV through the parenteral exposition and reaffirm the use of illicit injection drugs as the main and big risk potential for HCV.

Key words: HCV, HIV, co-infection, epidemiology, prevalence, IV drug users.

1. INTRODUÇÃO

1.1. O Vírus da Imunodeficiência Humana

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (aids), causada pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), tornou-se uma infecção epidêmica, e sua identificação, em 1981, um marco na história da humanidade. A forma da ocorrência dessa infecção depende das condições socioeconômicas e do comportamento humano, tanto individual, quanto coletivo¹.

Sangue e produtos de sangue, incluindo plasma, seus derivados, sêmen, secreção vaginal, leite materno, exsudatos e, ocasionalmente, saliva, têm sido documentados como as principais fontes de sua transmissão. Essa se dá desde que ocorra troca de sangue ou fluídos, que contenham o vírus HIV ou células por ele infectadas².

Para a transmissão em si, estudos epidemiológicos têm mostrado três mecanismos: O sexual, quer hétero, quer homossexual, que se constitui no principal; a transmissão vertical, em que a mãe infectada pode transmitir o HIV para o feto ou para o bebê, durante ou depois do nascimento; e, a transmissão parenteral, que se dá por meio do compartilhamento de seringas e agulhas entre usuários de drogas endovenosas ilícitas (UDEI), bem como por transfusão de sangue e de seus derivados, e outras práticas que envolvam sua veiculação, como tatuagem e acupuntura^{1,2,3}.

Por sua vez, a veiculação do HIV pelo sangue é o mais eficiente meio de transmissão. Uma quantidade, por mínima que seja, resulta virtualmente em 100% de soroconversão³. Nesse sentido, a transfusão de sangue e derivados constou, na década de 80, como importante categoria de exposição em inúmeros casos notificados em muitos países. No Brasil veio a cair drasticamente após as medidas implantadas pela legislação de controle do sangue e hemoderivados em relação à

infecção pelo HIV, instituída em 1988. A partir de então, o uso de drogas injetáveis passou a ser o modo mais eficiente da transmissão sanguínea^{2,3}.

1.1.1. Distribuição mundial do HIV

De acordo com o Boletim Epidemiológico Mundial de Aids –2005⁴, o número de pessoas infectadas com o HIV continua a crescer no mundo. Eram aproximadamente 37,5 milhões em 2003. Passaram a 40,3 em 2005 quando mais de três milhões morreram de doenças relacionadas à aids. Dessas, mais de 500 mil eram crianças.

No período de 1980 a 2006, foram notificados no Brasil e em Mato Grosso, respectivamente, 433.067 e 5.206 casos de aids. De seu lado, as taxas de incidência (por grupos de 100.000 hab.), no período de 1995 a 2005, foram de 18,0 para o País e de 19,3 para o Estado⁵. Quanto ao número de óbitos, entre 1985 e 2005, foram 183.074 no Brasil e 1.592 em Mato Grosso⁵.

1.1.2. Situação atual do HIV no mundo

A aids é uma das principais causas de mortalidade de adultos jovens. No entanto, e apesar das condições socioeconômicas pouco privilegiadas da maioria dessa população, a mortalidade por aids está apresentando acentuada queda desde 1996. O uso de anti-retrovirais é um dos principais fatores associados à melhor sobrevida dos indivíduos^{3,4,6}.

De parte diversa, outros fatores contribuíram para a sobrevida e melhoria da qualidade de vida desses indivíduos. São os avanços tecnológicos e o incremento no conhecimento da etiopatogenia da aids. Eles têm proporcionado o

surgimento de intervenções diagnósticas mais precoces; de medidas profiláticas e terapêuticas mais abrangentes; de descentralização de atendimento melhor organizada; e, por fim, de intervenção mais adequada sobre as infecções oportunistas^{1,2,3,4,6}.

Todos esses benefícios aos infectados pelo HIV são evidenciados pela redução da incidência de infecções oportunistas, pela menor necessidade e complexidade das internações hospitalares e pelo aumento da expectativa de vida. Isso tem acontecido particularmente a partir do final da década de 90^{2,3,4,6}.

Hoje, a doença assumiu um caráter crônico e uma evolução lenta. Não obstante o prolongamento e melhoria da sobrevida, os infectados são expostos a complicações anteriormente não vistas, com o risco de outras doenças crônicas de longa duração se manifestarem mais freqüentemente. Nesse ambiente, ocorre a infecção pelo vírus da hepatite C, que, em particular, possui os mesmos mecanismos de transmissão do HIV, o que explica a alta prevalência do seu vírus nos portadores de HIV e aids em relação à população em geral^{2,3,7}.

1.2. Hepatite C

No final da década de 70, foi introduzida a triagem em banco de sangue para a hepatite B. Com ela, esperava-se que a hepatite pós-transfusional pudesse ser virtualmente eliminada. Porém continuou a acontecer um número substancial de casos chamados de hepatite não-A e não-B (NANB), e o agente causal permaneceu desconhecido até 1989. Naquele ano, pesquisadores norte-americanos conseguiram identifica-lo⁸. Hoje se sabe que 90% das hepatites pós-transfusionais anteriormente classificados como NANB, eram causados pelo vírus da hepatite C (VHC)⁹.

A partir de 1989, houve grande avanço no conhecimento sobre o VHC. Porém, o pouco tempo decorrido desde a identificação do agente etiológico, e por ser a doença de característica crônica assintomática e de evolução muito lenta, o entendimento de seu curso natural é difícil. Outra dificuldade presente no estudo da hepatite C decorre de o VHC ser um patógeno humano, não havendo para experimentação, outro animal que não o chimpanzé, de custo muito elevado. Este fato torna praticamente impossível o seu estudo com animais⁹.

O VHC é constituído por genoma RNA de polaridade positiva, é formado por 9.379 nucleotídeos e contém uma região aberta de leitura que codifica uma poliproteína com 3.011 aminoácidos¹⁰. Essa poliproteína é processada em diversas proteínas individuais pela ação das proteases virais e celulares. As proteínas individuais são classificadas de acordo com a estrutura que as compõe: as proteínas estruturais [capsídeo (C) e envelope 1 e envelope 2 (E1 e E2)] e as proteínas não estruturais (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A e NS5B)¹¹.

O RNA, ácido ribonucléico, pode ser detectado por técnica molecular, no período de uma a três semanas após a exposição¹². Sua detecção constitui-se no melhor método de diagnóstico. Já, o anticorpo torna-se detectável, em média, cerca de oito semanas do início da infecção, e se dá com a utilização de testes imunoenzimático – ELISA^{13,14,15}.

O genoma do VHC, como outros vírus constituídos de RNA, apresenta um notável grau de variabilidade, determinando variações de sua seqüência, e, conseqüentemente, de sua mutação genética.

Em todo o mundo, a análise comparativa das seqüências genômicas de amostras isoladas foram agrupadas em seis tipos de genótipos virais, classificados numericamente de 1 a 6. Por sua vez, os genótipos são subdivididos em

subgenótipos que são nomeados com a associação do número do genótipo e uma letra alfabética minúscula: 1a, 1b, 2a, 2b, 3a etc¹⁶. Atualmente, um grupo de pesquisadores versados em variabilidade genética, coordenados por Simmonds, está propondo um novo sistema de nomenclatura, única e padronizada, para o vírus da hepatite C¹⁷.

Dentro de um mesmo genótipo e subgenótipo, pode-se ainda ter variações do VHC, que são denominadas “quasispecies”. Isso é possível devido à replicação imperfeita do vírus, com pequenas e constantes mutações. A maior ou menor diversidade das “quasispecies” parece estar relacionada com a pressão imunológica. Costuma ser menor nas fases iniciais da doença; maior, nos casos de a doença hepática estar mais avançada, associada ou não a uma baixa resposta terapêutica^{17,18}.

Além disso, muitos estudos sugerem que a elevada variação genética do VHC redunde em implicações patogênicas, terapêuticas e preventivas, transcendendo o interesse acadêmico e epidemiológico^{18,19}.

O genótipo 1, na terapia combinada com interferon alfa e ribavirina, apresenta resposta virológica sustentável de 40% a 50% comparado aos genótipos 2 e 3 com 70% a 80%, e com períodos de tratamento diferenciados, de 48 e 24 meses, respectivamente²⁰.

No que diz respeito ao tratamento da hepatite C, o Protocolo do SUS é regido pela portaria Nº 863, de 12 de novembro de 2002, e contempla tratamentos diferenciados nos diferentes genótipos. Também, a Sociedade Brasileira de Hepatologia, da mesma maneira, adota condutas diferenciadas de tratamento²¹. A diversidade genética do VHC também tem implicações diretas na elaboração dos testes de diagnóstico sorológico e de avaliação da viremia^{22,23}. Por outro lado, a

diversidade genética se constitui no principal obstáculo para o desenvolvimento de uma vacina anti-VHC eficaz universal.

1.2.1. Fatores de risco da hepatite C

A principal via de transmissão do vírus da hepatite C é a parenteral, e o sangue é o principal veículo de transmissão. Secreções orgânicas apresentam risco muito menor, pois a quantidade de vírus que contêm é bem inferior que a do sangue. Outros mecanismos de transmissão classificados como não parenteral seriam a transmissão sexual, familiar e vertical, de mãe para filho⁰⁹.

O vírus tem sido detectado na saliva, urina, no semem, líquido ascítico, na bile e mucosa intestinal^{24,25,26}. Qualquer procedimento em que houver inoculação ou contato em solução de continuidade com material orgânico contaminado pode facilitar a transmissão, e o risco é diretamente proporcional à quantidade de vírus envolvida e à extensão do inóculo.

São fatores de risco para infecção pelo VHC a transfusão de sangue ou de derivados, hemodiálise, recepção de tecidos ou órgãos, mães VHC positivas, contatos sexuais promíscuos ou com parceiros sabidamente VHC positivos. Exposição a sangue por material cortante, perfurante ou perfurocortante de uso coletivo e não devidamente esterilizados ou descartados, incluindo nesse rol os instrumentos de barbearia e beleza. Também representam potenciais modos de transmissão a prática passiva médico-odontológica, manejo de pacientes em hospitais e o de material biológico em laboratório, a tatuagem, a acupuntura, a freqüência a salão de manicure, a depilação e a colocação de piercing. No mesmo nível, a medicina folclórica e contato com sangue de ferimentos ou de menstruação.

Esses fatores de risco, entretanto, variam entre os países e as regiões geográficas^{27,28,29,30}.

Anteriormente a 1986, a transfusão de sangue era a principal fonte de risco. Quanto maior a exposição, maior o risco. Politransfundidos, como hemofílicos ou portadores de hemoglobinopatias apresentavam elevada prevalência de hepatite C³¹. Mas após essa data e até 1.990, a transmissão associada à transfusão, nos países desenvolvidos, declinou sensivelmente²⁹. Isso se deveu à introdução, em bancos de sangue, de triagem que excluía doadores com a síndrome da imunodeficiência adquirida (HIV). Logo, em razão de se submeterem aos mesmos mecanismos de contaminação, muitos dos indivíduos HIV positivos, eram também positivos para o VHC e, conseqüentemente, eram excluídos^{28,29}.

Já, a partir de 1990, a disponibilidade comercial de exames para detecção do anticorpo anti-VHC e a introdução de técnicas de inativação viral para produtos derivados do sangue, fez com que o risco de contágio por essa via se reduzisse drasticamente³². Nos Estados Unidos, em 1990, o risco de infecção associada à transfusão, era da ordem de 2,5%. A implantação da pesquisa do anti-VHC reduziu esse risco para 0,001%^{29,30}. Já no Japão, foram encontrados índices de 4,9% em 1988/1989 e, em 1990, após a implantação do teste de triagem, 1,9%³³. Hoje, com a introdução de testes mais sensíveis de biologia molecular (VHC- RNA), nos países mais ricos, o risco de se infectar com o VHC por transfusão de sangue e hemoderivados, é de 1 para 30.000.000 de transfusões^{33,34}.

Mas, a incidência de hepatite C relacionada à transfusão de sangue, é ainda elevada em países com Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) médio e baixo. A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que 43% dos doadores

desses países não são adequadamente triados para as infecções que se transmitem por transfusão, incluindo o VHC³⁵.

No Brasil, a maioria dos estados introduziu testes de triagem para o VHC entre 1990 e 1993³⁶. Um estudo realizado no estado de Santa Catarina, de 1991 a 2001, depois da introdução da triagem, apresentou risco quase dez vezes maior que o observado nos países mais desenvolvidos do mundo, com estimativa de 0,0073% (1 para 13.721)³⁷.

O quase desaparecimento da transmissão por hemoderivados verificados nos países que adotaram a triagem de pré-doadores de sangue, deu lugar a um outro modo de circulação do VHC, que hoje se mostra como o principal: o compartilhamento de agulhas e seringas entre os usuários de drogas endovenosas ilícitas (UDEI). A prevalência do VHC nesse grupo é muito elevada: na faixa de 72% a 95%³⁸. O risco de contaminação está diretamente relacionado ao tempo, à frequência do uso e ao número de pessoas que promovem o compartilhamento^{39,40}. Um estudo com esses usuários, realizado em Baltimore, Maryland, no período de 1988 a 1996, encontrou soroprevalência de 85%. Dentre os participantes, 30,3% desenvolveram anticorpos anti-VHC nos dois primeiros anos de estudo³⁹. Na Europa a soroprevalência estimada é de 80%⁴¹. Em Sydney, Austrália, a prevalência, pesquisada em 400 usuários de heroína, foi de 91%⁴². Um outro estudo, na Rússia, apresentou prevalências de anti-VHC e anti – HIV de 87% e 56%⁴³, respectivamente.

Outro aspecto observado é que, a infecção pelo VHC se instala mais rapidamente que outras infecções virais – como o HIV e o VHB – e, em usuários mais jovens, as taxas de infecção pelo VHC são maiores que a infecção pelo HIV^{44,45,46,47}.

Sabe-se, também, que poucos parceiros bastam para a transmissão do VHC, ao contrário de outras viroses. John *et al.* (2003) estimaram que são necessários, por ano, 17 parceiros UDEI para HIV e 3 UDEI por ano para VHC⁴⁰.

Os usuários de drogas ilícitas inaláveis apresentam maior soroprevalência para VHC que a população geral. Supõe-se que a transmissão ocorra através de sangue contaminado decorrente das erosões provocadas na mucosa nasal pelo material utilizado coletivamente⁴⁸. Enfatizando essa via de transmissão, James *et al.* (2004) detectaram o vírus da hepatite C em secreções nasais de usuários de droga intranasal⁴⁹. Porém, como a inalação de drogas ilícitas é um forte indicativo do uso concomitante de drogas injetáveis e não injetáveis, fato freqüentemente omitido pelos indivíduos-usuários, é possível que tenham se contaminado por via endovenosa⁹.

Além disso, a prevalência de VHC entre pessoas que se infectam pelo HIV com o uso de drogas injetáveis ilícitas é bastante elevada. A co-infecção com o HIV constitui-se num dos fatores de agravo da hepatite C. A imunossupressão tem sido associada às doenças mais agressivas do fígado. Diversos estudos têm indicado aumento de risco na progressão para fibrose, cirrose e carcinoma hepatocelular, bem como na dificuldade no tratamento de ambas as viroses^{50,51,52}.

Ainda em relação à transmissão do VHC, além da exposição que se faz diretamente ao sangue, muitas outras circunstâncias são favorecedoras da transmissão. A não esterilização ou esterilização inadequada de materiais médico-odontológico-hospitalares podem ser fontes de transmissão do VHC. Quanto a esse modo de exposição, a alta prevalência da infecção em indivíduos submetidos à hemodiálise tem sido anunciada no mundo todo^{53,54}. Todavia, assim como aconteceu na transfusão de sangue, na década de 1990, com a introdução de

triagem do anti-VHC, no tratamento do sangue para a inativação viral e no uso da eritropoetina recombinante no tratamento da anemia, o risco de contrair infecção pelo VHC, reduziu-se significativamente nos países que, com eficiência, adotaram tais práticas^{54,55}. Apesar da boa redução, o risco de contaminação por essa via continua alto⁵⁵. Na Europa, a incidência de soroconversão durante o tratamento de diálise varia de 1% a 16% ao ano⁵⁶. Em 2002, no Brasil, nas cidades de Salvador e Goiânia, as prevalências foram de 10,5% e 16,5% respectivamente. Anteriormente eram de 23,8% e 28,2% nos anos de 1994 e 1993^{57,58}. Em nosso meio, Santos (2006) encontrou incidência variando de 0 a 30 casos por 1.000 habitantes/mês, em seis clínicas de hemodiálise⁵⁹.

Outra via seria a administração de medicamentos injetáveis. Essa atividade seria efetivada por pessoas não qualificadas ou descompromissadas que se utilizariam agulhas e seringas não descartáveis ou da reutilização de descartáveis inadequadamente descontaminados. Essa prática – injeção insegura – é comum em países mais pobres, onde a disponibilidade de seringas esterilizadas pode ser insuficiente ou mesmo não haver⁶⁰. Decorrente disso, a OMS estimou a ocorrência de dois milhões de novos casos de infecção pelo VHC no ano de 2000⁶¹.

Outro exemplo de transmissão parenteral ocorreu no Brasil. Nas décadas de 70 e 80, foi comum a administração de polivitamínicos e estimulantes por via parenteral com agulhas e seringas compartilhadas entre atletas de futebol profissional, minutos antes de jogos de futebol. Hoje, muitos deles, convivem com essa doença^{62,63}. No estado de Mato Grosso, em Cuiabá, Souto *et al.* (2003) encontraram soroprevalência de anti-VHC de 12,5% (5/40) entre ex-jogadores de futebol, contra 0,9% em doadores de sangue na mesma região⁶².

Semelhante fato ocorreu no Egito, onde, provavelmente, uma das causas da elevada prevalência do VHC foi a administração intramuscular, em massa, de tártaro emético no tratamento da esquistossomose com agulhas e seringas reutilizáveis⁶⁴. Em um estudo realizado no Paquistão, distrito de Buner, todos os 751 indivíduos anti-VHC positivos envolvidos no estudo, relataram histórias de injeção⁶⁵.

No que tange à via sexual, ainda hoje, a transmissão do VHC é controversa. Porém, pesquisas realizadas mais recentemente, com utilização conjunta de estudos filogenéticos do VHC e dados epidemiológicos, não descartam por completo a transmissão sexual, mas vêem-na como pouco eficiente^{66,67}. A probabilidade de transmissão nessa forma é bastante inferior à da hepatite B e à do HIV. Estão implicados na transmissão sexual vários fatores que devem ser considerados. Situações que produzem modificações locais da barreira da mucosa vaginal ou anal propiciando solução de continuidade favorecem a transmissão. Como tais, são vistas as atividades sexuais durante o período menstrual, a existência de lacerações dos genitais com potencial contágio sanguíneo, os pequenos traumas advindos da atividade sexual, a presença de outras doenças sexuais, como sífilis e herpes, e o sexo de risco, sem proteção^{68,69,70}.

Outra situação que igualmente favorece a transmissão por via sexual é o fato de um dos parceiros ser toxicodependente intravenoso⁶⁹. Alguns estudos também indicam a imunodeficiência causada pelo HIV como um facilitador para se contrair a hepatite C⁷¹. Nesse caso o risco é potencializado se, além de a pessoa ser portadora do HIV, for também UDEI^{72,73,74}. Uma particularidade na transmissão sexual: da mesma forma como ocorre na infecção pelo HIV, há uma maior probabilidade de contágio do homem para a mulher, do que da mulher para o homem⁶⁷.

Assim, desses estudos se conclui que, quanto mais intensos forem os riscos envolvidos na transmissão sexual, maiores serão os índices de transmissão do VHC por esta via. Por conseguinte, os grupos de profissionais do sexo, dos homens que fazem sexo com homens, dos portadores de doenças sexualmente transmissíveis e dos indivíduos com múltiplos parceiros sexuais, são mais vulneráveis à contaminação^{75,76,77}. De forma contrária, a transmissão sexual entre casais monogâmicos estáveis apresenta os menores índices⁷⁸.

Em relação ao grupo das gestantes, a soroprevalência de anti-VHC é muito variável e reflete a heterogeneidade dessa população. Diversos estudos constataram que a chance de transmissão vertical – intra-uterina, intraparto ou pós-parto – situa-se em torno de 5%^{79,80,81}, podendo, entretanto, ser muito mais elevada na presença de alguns fatores, como elevada viremia durante o parto, tipo de parto (vaginal ou cesariana), complexidade do parto (eletivo ou emergencial, etc.), co-infecção com HIV, mães usuárias de drogas ilícitas, e aleitamento materno^{80,81,82,83}. A transmissão viral que ocorre durante o trabalho de parto pode ser prevenida pela realização de cesariana antes da rotura das membranas^{80,81}. Gibb *et al.* (2000) avaliaram 441 mães infectadas e seus recém nascidos e concluíram que as incidências de transmissão, determinadas por RNA-VHC, foram de 7,7% (26/339) por parto vaginal, 5,9% (3/54) por cesariana emergencial, e nenhum (0/31) por cesariana eletiva, sugerindo o benefício desta última para mães portadoras do VHC⁸¹.

Outros dois estudos, estes de meta-análise, concluíram que a co-infecção HIV-VHC em mulheres grávidas, aumenta o risco de transmissão vertical do VHC em torno de 2 vezes, com mais de 25% envolvendo ambas as viroses^{84,85}. Em uma revisão sistemática concluiu-se que a transmissão do VHC é altamente elevada em

crianças nascidas de mães com viremia acima de 1.000.000 cópias por mL, e que o baixo risco entre a maioria das mães HIV negativo, pode ser devido aos baixos níveis de CV - VHC^{82, 86}.

Por sua vez, em um estudo multicêntrico, de Resti *et al.* (2002) avaliaram o risco de transmissão vertical do VHC em mães portadoras de HIV e usuárias de droga injetáveis, e constatou este hábito como o mais intenso risco de transmissão⁸³.

Quanto ao fator aleitamento, apesar do VHC haver sido detectado no leite de mães VHC positivas, a transmissão por essa via não foi comprovada. Porém, não se descarta a possibilidade potencial de contaminação na sua ocorrência concomitante com fissuras ou sangramento nos mamilos^{87,88,89}.

Sob esse aspecto, o Comitê de Doenças Infecciosas da Academia Americana de Pediatria recomenda que as mães sejam informadas a respeito do risco de transmissão do vírus para a criança, via leite materno, ainda que não confirmado. A decisão sobre amamentar deve ser particularizada em cada caso, onde seja considerado o papel da amamentação na vida da criança^{90,91}.

A exposição percutânea e a outros fluidos pode ainda acontecer durante procedimentos médicos e odontológicos. Os profissionais da saúde constituem-se num grupo de risco, pois podem se contaminar por acidentes com agulhas, bisturis etc^{92,93,94,95}. Também, procedimentos estéticos – como tatuagens, colocação de piercing e diversas outras atividades realizadas em clínicas, salões e mesmo em domicílio^{96,97,98,99}. Práticas religiosas e culturais, que produzem escoriações, especialmente em sociedades primitivas, podem expor pessoas ao VHC em locais como África e Amazônia⁷³.

Mesmo considerando todas as vias de transmissão referidas anteriormente, um contingente razoável de pessoas contaminadas pelo VHC não tem o modo de contágio esclarecido. Alter *et al.* (2002) concluíram que, nos Estados Unidos, 9% dos infectados não sabiam como foram contaminados¹⁰⁰. Nesse sentido, não se pode descartar um modo de transmissão ainda desconhecido, ou a possibilidade de os infectados estarem omitindo a verdade, ou, simplesmente, não se lembrarem de determinados acontecimentos. Mesmo excluída a transmissão sexual, o ambiente familiar também é passível de contaminação e transmissão. Ele tem por fonte as lesões cutâneas e de mucosa, mesmos que imperceptíveis. Os riscos associados à transmissão são o longo período de coabitação, o compartilhamento de objetos de uso pessoal como barbeador, tesouras, alicate de unha, escova de dente etc. e o consumo de álcool com o estágio avançado da doença¹⁰¹. Keiserman *et al.* (2003) não encontraram índices diferentes entre membros das famílias de monoinfectados com VHC e co-infectados com HIV-VHC¹⁰².

1.2.2. Epidemiologia e história natural

Em relação à sua ocorrência, estima-se que, em países industrializados, o VHC é responsável por 20% dos casos da hepatite aguda, 70% da crônica, 40% dos de Cirrose hepática, 60% dos de Carcinoma hepatocelular e 30% dos transplantes hepáticos¹⁰³.

Aproximadamente 80% das hepatites C agudas são assintomáticas ou acompanhadas de sintomas ligeiros e inespecíficos. A queixa mais comum é a fadiga. Outros sintomas incluem náuseas, vômitos, anorexia, astenia, febre, dor ou desconforto no quadrante superior direito do abdômem e perda de peso^{12,13,14}.

Quando a viremia se manifesta, pode ocorrer icterícia em até 5% dos casos ou outros sintomas inespecíficos, como mal-estar, náuseas e dor no hipocôndrio direito. Aparentemente as infecções agudas sintomáticas têm maiores probabilidades de resolução espontânea e raramente evoluem para a forma fulminante^{13,14}. Nessa fase, os níveis de ALT (Alanina Aminotransferase) apresentam grande oscilação indicando atividade da doença hepática, mas não refletindo o grau da severidade¹⁴.

A resolução espontânea da hepatite C aguda ocorre em 15% a 20% dos indivíduos adultos, enquanto que cerca de 80 a 85% dos casos evoluem para a cronificação com viremia persistente¹⁴.

A hepatite C é considerada crônica após seis meses da fase aguda sem que haja resolução da infecção¹³. A hepatite C crônica caminha com extrema lentidão. Geralmente não se manifesta clinicamente nas primeiras décadas, podendo permanecer inativa ou evoluir para Cirrose em cerca de 20% a 50% dos casos e para carcinoma hepatocelular (CHC) em 2% a 8%¹⁴.

Alguns indivíduos podem apresentar manifestações extra-hepáticas, como crioglobulinemia mista, glomerulonefrite, síndrome seca, líquen plano, artrite, diabetes mellitus, etc. podendo ser confundida com outras patologias. Como estas manifestações podem comprometer diferentes sistemas orgânicos sem qualquer sinal ou sintoma atribuível ao fígado, o diagnóstico da hepatite C pode não ser feito de imediato. Por isso, na maioria das vezes o diagnóstico é feito na fase crônica da doença e geralmente por acaso^{12,13}.

Os sintomas relacionados à hepatopatia crônica surgem com a fibrose hepática já avançada, ao longo de 20 a 30 anos de infecção, e é rara a ocorrência de CHC sem a presença da Cirrose^{13,14}. O intervalo médio entre a infecção pelo

vírus C e a detecção de seqüelas, é de 10 a 15 anos para hepatite crônica, 20 para a Cirrose e 30 para o carcinoma hepatocelular¹².

Esse quadro, porém, pode progredir mais aceleradamente na dependência de alguns fatores e co-fatores, principalmente dos relacionados ao hospedeiro, como a ingestão contumaz de álcool, a esteatose hepática, a obesidade, diabetes melitos e co-infecção com outras doenças.^{104, 105,106,107}

Se contraída em idade jovem, antes dos 25 anos, a hepatite C é menos

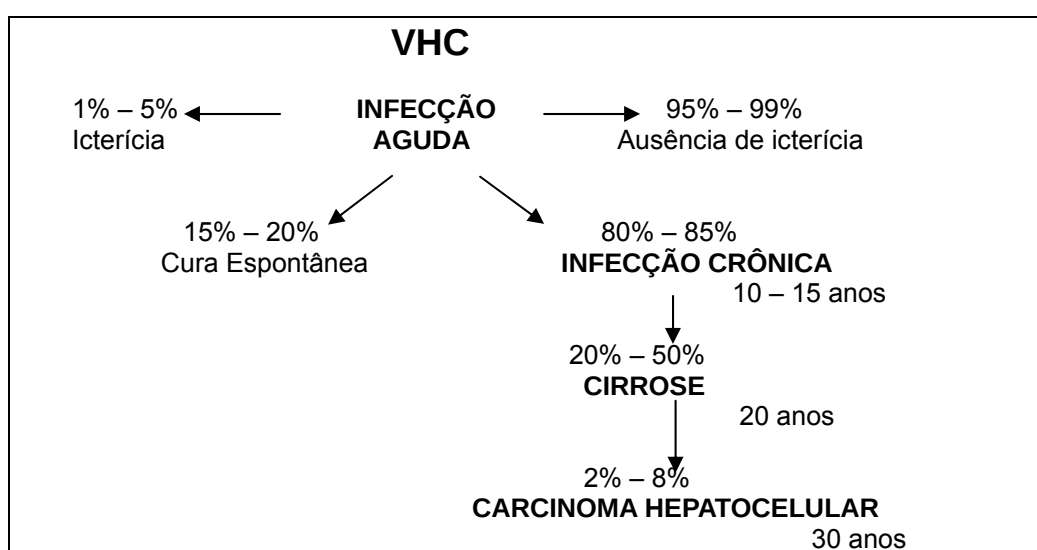


Figura 1 – História natural da infecção pelo VHC.

propensa a evoluir para a hepatite C crônica¹⁰⁸. Estudos recentes concluíram que crianças tiveram menores níveis de ALT no soro, e a doença do fígado – de igual duração de infecção, nível de VHC-RNA e mesmo genótipo – menos severa quando comparada com a dos adultos¹⁰⁹.

Nas mulheres, a taxa de cronicidade é menor. Principalmente nas mais jovens. Estudos realizados em dois grandes grupos de mulheres, relataram cronificação em 55%^{110,111}. Além disso, habitualmente, os homens têm doença mais grave e de progressão mais rápida¹¹².

Ainda quanto à evolução da doença, a via de contaminação parece influenciar mais incisivamente. Nos indivíduos infectados por via parenteral direta – como na transfusão de sangue – a percentagem de evolução para a cirrose é mais elevada do que em outras formas. Um estudo de revisão concluiu que a estimativa de progressão para a cirrose, após 20 anos de infecção crônica, foi de 24% para pós-transfundidos, 4% para doadores de sangue e 7% para a comunidade em geral¹¹². Nesse caso, a grande quantidade do inóculo e também a imunidade da pessoa, são fatores associados, já que o doente submetido à transfusão de sangue está com a saúde alterada e, conseqüentemente, pode estar com o sistema imunológico vulnerável.

Nos indivíduos com co-infecção com outros vírus hepatotrópicos – como o da hepatite B – e ou imunossuprimidos por algum motivo, a evolução da doença é muito mais rápida. Nesse aspecto, os portadores de HIV/aids agregam os dois fatores^{12,14, 113}.

1.2.3. Distribuição geográfica do VHC

A distribuição da hepatite C é universal, porém sua prevalência pode variar em decorrência das características geográficas, socioeconômicas e culturais de cada região.

O conhecimento das características do VHC e a introdução de testes-diagnóstico de maior sensibilidade e especificidade, durante a década de 1990, tornaram possível conhecer melhor a situação epidemiológica da hepatite C. Porém, é difícil de se obter sua verdadeira prevalência devido à escassez de estudos que envolvam amostras verdadeiramente representativas da população em geral, pois a

maioria dos estudos é realizada em pré-doadores de sangue ou em outros grupos de maior risco de contágio, como hemofílicos, hemodialisados, portadores de HIV/aids, usuários de droga etc., que, por não refletirem a verdade epidemiológica da comunidade ou região em que vivem, podem induzir a vários erros de seleção.

No início de 2002, não obstante às limitações apontadas, os dados conhecidos permitiram estimar uma população mundial de portadores da infecção entre 170 e 250 milhões de indivíduos¹¹⁴. A prevalência varia entre 1% e 6%, e é maior nas comunidades de países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento, especialmente em alguns grupos populacionais de regiões do Oriente Médio e da África^{115,116,117}. Nos EUA, Europa e Japão, a prevalência atinge algo entre 1% a 2% da população geral¹¹⁴. No Brasil, o Ministério da Saúde assume uma prevalência geral de aproximadamente 1,5%¹¹⁸, enquanto que, na América do Sul, a prevalência da infecção pelo VHC em pré-doadores de sangue varia entre 0,1% e 1,23%^{36,119,120}.

Devido à grande extensão do Brasil e às dificuldades inerentes a um país subdesenvolvido, principalmente no que se refere ao aspecto econômico, determinar a prevalência global da hepatite C não é tarefa fácil. Até o momento, poucos estudos de base populacional foram realizados e, mesmo assim, sem assegurar a real prevalência no país.

Em 2002, dois estudos multicêntricos em grupos populacionais distintos tiveram por objetivo principal determinar a soroprevalência da hepatite C. O primeiro estudou 1.173.406 pré-doadores de sangue na rede de hemocentros nacional³⁶; o segundo estudou 5.508 homens, de idade entre 17 e 22 anos, conscritos no exército brasileiro¹²¹. E os resultados variaram entre as regiões brasileiras, conforme a tabela 1.

Do mesmo modo, também houve variações nos estados. No primeiro estudo, os estados mais prevalentes foram Acre (5,9%), Rio de Janeiro (2,6%) e Pará (2,0%); no segundo, Rondônia (7,3%), Rio Grande do Sul (4,5%), Rio de Janeiro (4,0%) e Mato Grosso do Sul (2,2%). Mato Grosso apresentou soroprevalência de 1,4% e 0,3% no primeiro e segundo, respectivamente^{36,121}. Outros dois estudos, de base populacional, realizados na cidade de São Paulo

Tabela 1 - Prevalência da hepatite C em doadores de sangue e conscritos do exército no Brasil, 2002.

	Média Nacional	Norte	Nordeste	Centro-Oeste	Sudeste	Sul
	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
Doadores de Sangue	1,23	0,62	0,55	0,28	0,43	0,46
Conscritos do Exército	1,50	2,30	0,60	0,60	1,20	2,50

e Salvador, resultaram em prevalências de 1,42% e 1,25% respectivamente^{122,123}.

Ainda, visando identificar e comparar a soroprevalência da hepatite C nas populações urbana e rural do nordeste brasileiro, dois outros estudos de soroprevalência foram realizados: um em Salvador e outro em Castro Alves. Oitocentos indivíduos de cada cidade foram selecionados aleatoriamente. A soroprevalência da hepatite C em Salvador foi de 1,25%, enquanto que em Castro Alves foi de 0%. Conforme seus realizadores, provavelmente, a diferença seja devida a pouca exposição da população rural ao vírus¹²³.

Em Mato Grosso, também há poucos estudos sobre a soroprevalência do VHC. No município de Terra Nova do Norte, na região norte do estado, foi realizado

estudo de base populacional, randomizado, em que 65,8% eram imigrantes do sul do país. Foram objetos desse estudo, 783 indivíduos maiores de 10 anos. As soroprevalências encontradas foram de 4,3% para o teste de triagem (ELISA III) e 2,4% (CI=1,2%;4,6%) no teste confirmatório (RIBA III). Observou-se prevalência anti-VHC semelhante entre os sexos, e maior a partir dos 40 anos¹²⁴.

Também no norte-mato-grossense, em 1996, no município de Apiacás, o mesmo grupo realizou estudo, agora, em área de garimpo. 520 pessoas com idade entre 03 e 66 anos, média de 32 anos, participaram. O anti-VHC (ELISA III) esteve presente em 4,2%, após confirmação com RIBA (III) em 2,1% (95%CI=1,1%;3,9%) e entre esses garimpeiros, 7.1% eram de portadores do VHB. Assim, os autores concluíram que trabalhadores de minas de ouro devem ser considerados como um grupo de risco para infecção pelo VHB, e não para o VHC¹²⁵.

Quanto à distribuição geográfica do VHC, vemos que alguns genótipos predominam em determinadas regiões. O genótipo 1 é o mais prevalente em 40% a 80% da população mundial infectada. Os genótipos 1 e 2 estão presentes em todo o mundo. Outros como 5a e 6b, são encontrados somente em regiões geográficas específicas. No Oeste Europeu e nos Estados Unidos, os genótipos mais freqüentes são 1a, 1b, 2a, 2b e 3a. Na África Central, prevalece o 4a. Na África do Sul e Hong Kong, são mais freqüentes o 5a e o 6, respectivamente. No Extremo Oriente, Japão, Taiwan e provavelmente em parte da China, os mais freqüentes são 1b, 2a, e 2b. Já, o 6 apresenta localização limitada regionalmente⁹. No que toca às Américas Central e do Sul, não há dados estatísticos suficientes para informar os genótipos predominantes.

No Brasil há poucos estudos de soroprevalência de genótipos. De modo geral, predominam, o tipo 1 em 50% a 60% dos casos, o tipo 2 em 3% a 5% — mais

freqüente na Região Centro-Oeste, e o tipo 3 em cerca de 35% — mais freqüente na Região Sul. Os tipos 4 e 5 são bastante raros. Não houve descrição do tipo 6 até agosto de 2005⁹.

Em relação ao estudo da diversidade genotípica, um importante trabalho foi realizado em Salvador, Bahia. Naquela cidade, de população negra ou miscigenada, esperava-se encontrar uma associação da introdução do VHC com a imigração africana, porém, nenhum genótipo africano foi lá encontrado. Isso sugere que a introdução do VHC naquela região esteve relacionada com a imigração européia¹²⁶, o que leva a outra conclusão: a aplicabilidade do mapeamento genético molecular do VHC além de vasta é de grande relevância.

Na Região Centro-Oeste, em 165 amostras de doadores de banco de sangue, os genótipos encontrados foram: 1a (40%), 1b (28%), 2a (4%) e 3a (29%)¹²⁷.

No estado de Mato Grosso, até o momento, somente dois estudos retrataram a diversidade genotípica do VHC, mesmo assim com resultados discordantes. O primeiro relata o genótipo 1, com 54,8%, como o mais prevalente; em seguida, os genótipos 2, com 25,8%, e o 3, com 19,4%¹²⁸. No segundo estudo, também o genótipo 1, com 70,5%, foi o mais prevalente, porém seguido de diferente ordem de prevalência: do 3, com 25%, e do 2, com 4,5%¹²⁷. Desses estudos, somente o segundo realizou subtipagem. O subgenótipo mais prevalente foi o 1a, com 41%, seguindo o 1b, com 29,5%, o 3a, com 25%, e o 2a, com 4,5%.

1.2.4. Co-infecção HIV-VHC

A principal via para a transmissão do VHC, a parenteral, é comum ao HIV. Assim ela contribui para a alta prevalência de hepatite C em portadores de HIV^{113,129}.

A terapêutica anti-retroviral, altamente eficaz nos doentes infectados pelo HIV, provocou grande redução da incidência de infecções oportunistas. Anteriormente à terapia anti-retroviral (HAART), ela apresentava altos índices de morbidade e desfecho letal rápido; hoje, assume caráter crônico e sua evolução é lenta^{113,129,130}.

Atualmente estima-se que a expectativa de vida dos indivíduos infectados com HIV tenha aumentado 10 anos em média. Teoricamente, pode chegar a mais de 30¹¹³. Entretanto, o aumento da sobrevida não impede que sejam expostos a complicações anteriormente não evidenciadas. Como exemplo, a chance de outras doenças crônicas de longa duração se manifestarem mais freqüentemente. Entre essas, a doença hepática pelo VHC, que hoje se constitui numa das mais freqüentes causas de morte dos infectados pelo HIV^{129,131, 132}.

Graham *et al.* (2000) realizaram meta-análise sobre o efeito do HIV na progressão da doença provocada pelo VHC. A conclusão a que chegaram é que o risco relativo de progressão para cirrose é 2,92 vezes maior em co-infectados HIV-VHC do que em infectados só com o VHC¹³³.

Com respeito à carga viral, no final de um estudo de seguimento de cinco anos, verificou-se que o VHC-RNA aumentou 58 vezes no grupo HIV-VHC. No grupo exclusivamente infectados pelo VHC o aumento foi de apenas três vezes. A conclusão a que os autores chegaram, foi que a deficiência imunológica induzida pelo HIV pode ter promovido o aumento da replicação do VHC¹³⁴.

Quanto à eliminação do vírus, já se viu que, após a infecção pelo VHC, cerca de 15% a 25% dos indivíduos conseguiram eliminar espontaneamente o vírus. Mas, entre os indivíduos infectados pelo HIV, a taxa de eliminação do VHC na fase aguda é menor, variando entre 5% e 10%¹¹³.

Estudo de meta-análise realizado por Miller *et al.* (2005) mostrou que indivíduos co-infectados com HIV-VHC têm menor reconstituição imune, documentada por baixas contagens de células CD4⁺ após 48 semanas de HAART, do que os indivíduos infectados apenas com VHC¹³⁵.

Especificamente no que toca à insuficiência hepática, um estudo realizado na Espanha, concluiu que, antes da HAART, indivíduos parenteralmente infectados pelo HIV, teriam a insuficiência hepática – principalmente a causada pela hepatite C– como a quinta causa-morte¹³¹. Porém, um estudo retrospectivo mais recente, agora na Itália, encontrou significativo aumento de mortes por insuficiência hepática no período de 1987 a 1999. As percentagens estimadas em 1998 e 1999 aumentaram em 131,1% e 141,1% respectivamente quando comparadas a 1987. Concluiu-se, então, que a insuficiência hepática tem liderado a causa-morte de HIV positivos mesmo após o início da HAART¹³². Assim, o VHC é agora considerado como uma infecção oportunista em pessoas infectadas pelo HIV, embora não o seja como doença definidora de aids^{129,136}.

Já, Weis *et al.* (2006) seguiram um grupo de indivíduos adultos infectados com HIV em tratamento com HAART no período de 1995 a 2004. Dentre eles, 443 eram VHC positivos e 2.183 VHC negativos. Chegaram a duas conclusões: 1) que os indivíduos co-infectados possuíam 2,4 vezes mais chance de morrer, do que os infectados só com o HIV; e, 2) que a chance da causa-morte dos co-infectados estar relacionada com doença de fígado era 16 vezes maior¹³⁷.

Num outro trabalho, entre 1980 e 1995, Di Martino e seus colaboradores estudaram 80 indivíduos HIV positivos e 80 HIV negativos, mas todos VHC positivos e usuários de droga endovenosa. Os dois grupos foram pareados por idade, sexo e tempo de infecção. A progressão para a cirrose foi acelerada em 4 vezes mais nos

indivíduos HIV positivo, com contagem de células CD4⁺ baixa. O risco de morte relacionado à cirrose foi de 11,9 vezes maior em indivíduos HIV positivo e contagem de células CD4⁺ menor que 200/mm³, e cinco mortes de indivíduos HIV positivos se deram por cirrose⁷².

Soube-se também que outro agravante é que os indivíduos co-infectados HIV-VHC são respondedores mais fracos da terapia antiviral VHC. Sola e seus colaboradores monitoraram, por 48 semanas, um grupo de 79 indivíduos co-infectados com aderência de 80% ao tratamento com interferon alpha-2a e ribavirina. A resposta antiviral sustentável foi de 29,8%, enquanto que em outro grupo de 78 indivíduos infectados somente com VHC e em condições semelhantes de tratamento, apresentou resposta sustentável de 52,4%⁵².

A ocorrência da co-infecção HIV-VHC por via parenteral é muito mais eficiente do que a sexual e vertical^{113,138,139}. Nesse cenário, a prevalência da infecção pelo VHC em indivíduos HIV positivos está na dependência de fatores como modo de transmissão, grupos sociais e riscos associados. Os usuários de drogas ilícitas urbanos e os hemodializados portadores de HIV, apresentam as maiores prevalências nesse grupo, 72% a 95%, seguidos pelos heterossexuais, 9% a 27%^{113,139,140}. Na Rússia, Rhodes *et al.* (2005) encontraram 93% de co-infecção HIV-VHC entre os usuários de droga¹⁴¹. Na China, Zhang *et al.* (2002) encontraram prevalência de 99,3% de co-infecção em 138 indivíduos HIV positivos num grupo constituído de 285 usuários de drogas⁷⁴.

No grupo dos hemofílicos, a co-infecção HIV-VHC constituiu-se em grande problema entre os que foram tratados com fatores de coagulação, anteriormente à implantação das técnicas de inativação de produtos derivados do plasma humano e da triagem sorológica para hepatite C em doadores de sangue. Por outro lado, esse

fato contribuiu sobremaneira para os estudos retrospectivos no conhecimento do curso normal das duas doenças justamente por elas não terem sofrido intervenção de tratamento¹⁴².

Apesar da indisponibilidade de exame histológico do fígado para a avaliação da doença, a maioria dos estudos constata uma acelerada progressão da hepatite C em hemofílicos co-infectados^{134,142}. No Reino Unido, entre 1969 e 1985, Darby *et al.* (1997) estudaram 4.865 hemofílicos que receberam transfusões, muitos deles expostos ao VHC e outros também, ao HIV. Quando os simplesmente hemofílicos foram comparados à população em geral, observou-se neles um aumento de morte por doença hepática 16,7 vez maior, e, de 94,0 vezes maior, entre os co-infectados por HIV e VHC. Observou-se, também, que o risco da doença hepática ocorreu cerca de 10 anos após a infecção¹⁴².

Estima-se que o universo de co-infectados HIV-VHC seja algo entre 2 a 4 milhões de pessoas em todo mundo¹⁴⁰. Por sua vez, a prevalência do VHC em pessoas HIV positivas, estudadas na Europa Ocidental e Estados Unidos das Américas, variou entre 25% a 35%^{113,138, 140}.

Na América do Sul, de um modo geral, são escassos os estudos e os dados a esse respeito. Assim, em Buenos Aires, da vizinha Argentina, a prevalência da co-infecção encontrada em usuários de drogas injetáveis de rua, foi de 39%. Já, a prevalência de VHC em 77 pessoas HIV positivas foi de 88,3%¹⁴³. Um outro estudo, no mesmo país, encontrou prevalência total de VHC em portadores de HIV de 32,1%, sendo 55,2% em usuários de drogas ilícitas e 12,3% em não usuários¹³⁹.

Semelhantes taxas foram encontradas no Brasil, onde as maiores prevalências residiram em grupos detentores de indivíduos que foram contaminados por vias parenterais, como usuários de drogas injetáveis e hemofílicos. O Ministério

da Saúde estima que, dos 600 mil portadores do vírus HIV, 180 mil estão infectados pelo VHC e, 70% dos usuários de drogas injetáveis ilícitas, portadores de HIV, estão contaminados pelo VHC¹⁴⁴.

Em Belém do Pará, um estudo realizado em 406 indivíduos portadores do HIV, mostrou: 1) prevalência atual ou passada pelo VHC de 16%; 2) maior ocorrência de hepatite C por exposição percutânea; 3) prevalência da co-infecção HIV-VHC de 83,7% em usuários de droga injetáveis e 22,1% na população de transfundidos; e, 4) utilização de droga ilícita injetável por 10,6% dos 406 estudados¹⁴⁵.

Já, em São Paulo, Mendes-Corrêa *et al.* (2001) estudaram 1.457 portadores do HIV. A percentagem de sorologia anti-VHC positiva encontrada no grupo foi de 17,7%. Entre os co-infectados HIV-VHC, 58,5% eram usuários de drogas injetáveis; 16,3% eram parceiros sexuais de indivíduos HIV positivos; 8,9%, homens homossexuais; 4,7%, transfundidos de sangue; 17,5%, acostumados a práticas sexuais promíscuas; 4,7 parceiros sexuais de UDEI; e, 5,4% não informaram o fator de risco. No grupo, a percentagem total de usuários de droga era de 10,4%¹⁴⁶.

Em Santos, São Paulo, Segurado *et al.* (2004) investigaram prevalência e fatores de risco para hepatite C em 495 indivíduos HIV positivos. O total de soroprevalência anti-VHC foi de 36,2%. Mas, em relação aos usuários de drogas injetáveis, foi significativamente maior: 84,8%. Os autores atribuem essa alta prevalência ao fato de Santos ser a cidade com o maior porto marítimo da América do Sul, recebendo mais de 3.000 navios por ano. Tem aproximadamente 412 mil habitantes e apresenta a quinta maior incidência de aids do país. Acredita-se que a transmissão do HIV é influenciada pelo intenso trânsito da população doméstica e

internacional na cidade, pela intensa atividade de prostituição e pela alta prevalência de usuários de drogas injetáveis. Análise de regressão logística da soropositividade para o VHC entre os UDEI revelou que não houve associação com o número de parceiros sexuais no decorrer da vida, com a história de doenças transmitidas sexualmente e com o sexo com profissionais do sexo. Entre os não UDEI, a soropositividade se deu independentemente da associação com parceiros sexuais de UDEI. Por isso, seus autores concluíram que a exposição a sangue e parcerias sexuais com UDEI se constituiu nos principais fatores para a infecção pelo VHC entre os indivíduos HIV positivos¹⁴⁷.

Na região Sul, em Londrina, Paraná, entre 1994 e 2001, foram investigados 80.284 amostras de soro de doadores de sangue, 0,05% positivos para o HIV. Dentre elas, 25,6% apresentaram anti-VHC positivo. Já entre os doadores com sorologia negativa para HIV, a prevalência de anti-VHC foi apenas 0,5%. Com esses dados, concluiu-se, então, que os indivíduos HIV positivos apresentaram sorologia positiva para VHC e sífilis, respectivamente, de 51,2 e 4,3 vezes maior do que os não infectados com HIV¹⁴⁸.

2. JUSTIFICATIVA

A crescente constatação de que a co-infecção com o VHC é um fato importante no cotidiano da população portadora do HIV/aids, inclusive com graves repercussões clínicas, justifica o esforço em melhor conhecer a distribuição desta co-infecção.

Até agora, no Brasil, os dados disponíveis sobre a epidemiologia da co-infecção HIV—VHC são limitados, e, em Mato Grosso, ainda não existem estudos sobre o assunto. Conhecer essa realidade contribuirá não só para dimensionar este problema em nosso meio, mas também para gerar conhecimento para subsidiar ações preventivas e curativas para essas duas doenças, facilitando a implementação de programas mais eficientes para o controle dessas duas moléstias.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo Geral

Estimar a prevalência e os fatores associados à infecção pelo vírus da hepatite C em portadores do HIV no estado de Mato Grosso, em 2004.

3.2. Objetivos Específicos

- Caracterizar demograficamente os indivíduos co-infectados com os vírus HIV e VHC;
- Identificar fatores associados à co-infecção HIV-VHC;
- Identificar os principais genótipos e subgenótipos do VHC nos indivíduos com infecção HIV-VHC.

4. POPULAÇÃO E MÉTODOS

4.1. Área de Estudo

Mato Grosso, que ocupa uma extensão de 906.806 Km² e o coloca como o terceiro maior estado do Brasil, correspondendo a 10,6% do território do país. Está no centro da América do Sul, na região Centro Oeste do Brasil. Sua parte norte corresponde ao sul da bacia amazônica, o que compreende a maior parte de seu território¹⁴⁹.

São três os seus principais ecossistemas: o pantanal, o cerrado e a floresta Amazônica. O pantanal cobre 10% de sua área; a vegetação de cerrado ocupa 40%, enquanto a floresta Amazônica se estende por metade do estado¹⁵⁰.

Mato Grosso concentra 1,47% da população brasileira, que foi estimada em 2.803.274 habitantes, pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), no ano de 2005^{151,152}.

Embora a economia de Mato Grosso seja sustentada pela atividade agropecuária, que vem crescendo continuamente nas últimas décadas, a participação da população rural no total do estado vem, paradoxalmente, diminuindo, e dando lugar ao crescimento da população urbana. A rural e a urbana foram de 516.627 e 1.987.726, respectivamente, no censo de 2000^{151,152}.

Até o início da década de 1970, a densidade demográfica de Mato Grosso era pequena e apresentava menos de 1 hab/Km². A partir de então, passou a receber estímulo para a ocupação do seu território por parte de diversos programas federais e estaduais voltados aos grandes projetos agropecuários e extrativistas, além de investimentos em infra-estrutura, como em estradas e hidrelétricas. Com esses recursos, o estado prosperou, atraiu dezenas de milhares de imigrantes, e sua população logo saltou, de 430 mil, para 1,6 milhão de habitantes.^{150, 151,152}. Rapidamente transformou-se num dos maiores produtores da agropecuária do

país, sendo a agricultura sua principal força econômica, e, hoje, um dos principais produtores e exportadores de soja e algodão do Brasil¹⁵¹.

Quanto à sua população é formada por três raças bem distintas: branca, negra e índia^{152,153}.

4.2. Tipo de Estudo

Para estimar a prevalência e avaliar fatores possivelmente associados à infecção pelo VHC entre portadores do HIV, atendidos na rede de saúde pública de referência em Cuiabá, foi proposto o estudo do tipo corte-transversal

4.3. População Estudada e Critérios de Inclusão

A população alvo foi composta por indivíduos com 18 anos ou mais, portadores de HIV/aids, que procuram o Laboratório Central de Saúde Pública de Mato Grosso (LACEN-MT), em Cuiabá, para a realização dos exames de contagens de linfócitos CD4⁺ e carga viral para o HIV (CV-HIV). Este é o único laboratório público que realiza os referidos exames no estado e atende tanto aos usuários da rede de Saúde Pública quanto da maioria das clínicas privadas. As amostras de sangue para a realização desses exames são colhidas em três regiões de Mato Grosso: Cuiabá, concentrando maior demanda (78,5%), seguida de Rondonópolis (14,2%) e Sinop (7,3%). A demanda é espontânea, pois alguns indivíduos preferem atendimento longe do local de residência para garantir privacidade. Participaram do estudo somente os indivíduos que colheram sangue em Cuiabá, porém, oriundos de 73 dos 142 municípios¹⁴⁹ que compõem o estado de Mato Grosso, inclusive das

regiões de colheitas de Rondonópolis e Sinop , correspondendo respectivamente a 4,8% (49) e 1,9% (19) dos 1.008 indivíduos estudados.

Os indivíduos foram abordados, por ordem de chegada, antes da colheita de sangue e convidados a participar do estudo. Receberam as informações necessárias e, aqueles que concordaram em participar, assinaram um termo de consentimento (Apêndice 1). Todos os dados referentes às características demográficas, fatores de risco associados à infecção pelo HIV, histórias prévias de doenças sexualmente transmissíveis, relatos de outros membros da família com hepatites, entre outros, foram obtidos por meio de entrevista privada e individual utilizando um formulário padronizado (Apêndice 2). Tanto a abordagem aos participantes quanto a entrevista foram realizadas somente por dois técnicos de nível superior da área de saúde: a autora do estudo e um colaborador.

Alguns indivíduos foram entrevistados antes do início do estudo para testar o formulário aplicado.

Para garantir uma participação significativa de portadores do HIV, o estudo foi programado para ter sua fase de campo executada por sete meses (janeiro a julho de 2004), porque os médicos assistentes e os indivíduos com HIV são orientados para repetir a avaliação virológica e imunológica a cada quatro a seis meses.

4.4. Critérios de Exclusão

Foram excluídos os indivíduos elegíveis que não concordaram em participar do estudo e também aqueles sem condições físicas e/ou mentais para responder ao formulário ou entender o objetivo da pesquisa.

4.5. A Colheita de Sangue

O sangue foi obtido durante a rotina já estabelecida para os portadores de HIV, ou seja, na colheita para os exames de CD4⁺ e CV-HIV. Nela, o sangue é colhido por punção venosa a vácuo em tubos de ensaio contendo anti-coagulante EDTA. O exame de identificação do VHC foi realizado com o excedente do sangue para a contagem das células CD4⁺, fracionado em plasma, acondicionado em tubos de ensaio de polipropileno (volume 5 mL) resistentes à baixas temperaturas e armazenados em freezer a – 20°C. Já, os testes de biologia molecular para pesquisa do RNA-VHC e genotipagem foram realizados com o excedente colhido para CV-HIV, fracionados em plasma e acondicionados em microtubos de polipropileno, livres de RNase, de 1,5 mL e armazenados em freezer a -70°C (antes de 4 horas após a colheita) até o momento do transporte aéreo (de acordo com as normas da Associação de Transporte Aéreo Internacional - IATA) para a Universidade Federal de Goiás (UFG), embalado em caixa térmica contendo gelo seco.

4.6. Fase Laboratorial

Investigou-se o anticorpo anti-VHC por teste imunoenzimático (ELISA), em todos os participantes do estudo. Naqueles com resultado reagente foi realizada a pesquisa do RNA-VHC, pela PCR, como teste confirmatório ou como indicador de infecção vigente. Quando a PCR resultou positiva, foi realizado o teste de genotipagem do VHC para a determinação dos genótipos e seus respectivos subgenótipos.

A colheita de sangue, a aquisição das embalagens e o transporte das amostras, bem como a realização dos testes ELISA anti-VHC, foram patrocinados pelo LACEN-MT. Da mesma forma, a pesquisa do RNA-VHC e genótipos foram gentilmente realizados pelo Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública da Universidade Federal de Goiás (UFG).

4.6.1. Detecção de anticorpos anti-VHC

A pesquisa da infecção atual ou passada pelo VHC foi realizada por teste imunoenzimático (ELISA) de terceira geração, (UBI HCV EIA 4.0[®], United Biomedical Inc, Beijing, PR China). O ensaio utiliza peptídios sintéticos do VHC (antígenos) para a detecção do anticorpo específico contra o vírus, no plasma ou soro humano. Estes peptídios (NS3, NS4 e NS5) correspondem a segmentos altamente antigênicos do vírus, localizados na região do core do vírus da hepatite C. Ligados aos pocinhos da microplaca, esses antígenos constituem a fase sólida da reação. As amostras de plasma diluídas foram colocadas nos pocinhos e incubadas por 30 minutos a 37 °C. Caso contenham anticorpos específicos, eles se ligam ao antígeno da fase sólida e a reação é revelada com a adição de um conjugado (composto da enzima peroxidase, acoplada a uma anti-imunoglobulina humana), peróxido de hidrogênio e da substância reveladora Ortho-fenilenodiamina (OPD). O teste foi realizado seguindo os procedimentos técnicos do manual do fabricante do Kit de reagentes e do aparelho empregado. A presença ou ausência de anticorpos específicos do VHC foi determinada relacionando-se as densidades ópticas (DO) das amostras com o valor de corte (cut-off) calculado.

O cut-off foi calculado multiplicando-se a média das DO dos controles positivos fortes por 0,20 (conforme orientação do fabricante). Foram consideradas

positivas e negativas, respectivamente, as amostras com DO acima e abaixo do cut-off. Os testes positivos foram repetidos em duplicata (na mesma amostra) para confirmação, e, foram considerados efetivamente positivos quando continuaram positivos em pelo menos uma das duas repetições.

4.6.2. Detecção do RNA-VHC

A extração de RNA dos soros anti-VHC positivos foi realizada pelo método fenol/clorofórmio e tiocianato ácido de guanidina e, em seguida, foi obtido o cDNA por transcrição reversa. As seqüências genômicas de cDNA foram amplificadas pela reação em cadeia pela polimerase (PCR) com “primers” complementares a região 5’ não codificante do genoma do VHC.

4.6.3. Genotipagem do VHC

Na determinação dos genótipos do VHC, foi empregado o método de hibridização reversa (“line probe assay”-LIPA, Innogenetics, Leuden, Bélgica), utilizando-se sondas de oligonucleotídeos contra seqüências variáveis da região do genoma do VHC.

4.6.4. Carga viral do HIV e contagem de população de linfócitos CD4+ dos pacientes

Os resultados da CV-HIV foram obtidos pela metodologia NASBA (Amplificação de ácidos nucléicos baseada em seqüência, Biomeriëux, Boxtel, Holanda) e a contagem de linfócitos CD4⁺, pela técnica de citometria de fluxo (Becton-Dickinson, New Jersey, EUA). Esses exames foram realizados no LACEN-

MT, de acordo com a rotina estabelecida pelo Ministério da Saúde, no monitoramento dos indivíduos portadores de HIV e aids.

4.7. Aspectos Éticos

O protocolo do estudo teve seus aspectos éticos analisados pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Júlio Müller da Universidade Federal de Mato Grosso, sob o registro 110/CEP-HUJM/2003, sendo aprovado em 14 de janeiro de 2004 (Anexo 1).

Como escrito no termo de consentimento (Apêndice 1), os resultados dos exames de triagem sorológica, pesquisa viral e genotipagem foram disponibilizados aos indivíduos com o seu envio à unidade de referência de atendimento aos portadores de HIV/Aids do estado, onde o setor de colheita é anexo. Cartazes informando a disponibilidade dos resultados dos exames foram afixados nas paredes da unidade de atendimento. Porém, vista a gravidade da doença, os autores decidiram também informar o resultado, aos indivíduos com teste RNA-VHC positivo, que revelaram o telefone no momento da entrevista. As Assistentes Sociais da unidade foram orientadas a fazer a comunicação tomando o máximo cuidado para a manutenção do sigilo.

Também no momento da entrevista, os indivíduos foram orientados a levar os exames para serem analisados pelo médico que os atende, visto que já existe, na rede pública de saúde, um fluxo de atendimento a indivíduos portadores de HIV/aids e com hepatites virais, com profissionais médicos treinados pelo Ministério da Saúde.

4.8. Procedimento de Análise dos Resultados

4.8.1. Definição das variáveis do estudo

4.8.1.1. Variáveis dependentes

Testes sorológicos anti-VHC e RNA-VHC foram usados para classificar indivíduos positivos ou negativos para a infecção pelo VHC. Foram consideradas duas definições de casos de infecção pelo VHC: 1) os que foram anti-VHC positivos e RNA-VHC negativos foram considerados indivíduos com infecção passada; e, 2) os indivíduos que apresentaram os dois testes positivos foram classificados como portadores de infecção vigente.

4.8.1.2. Variáveis independentes

Foram todas as outras variáveis do estudo, relativas aos dados demográficos e/ou de exposição aos vírus HIV-VHC: cidade de residência; idade; sexo; parceiro HIV positivo; sexo de risco; antecedente de transfusão de sangue e hemoderivados; uso de drogas endovenosas ilícitas presente ou passada; usuários de drogas inaladas ilícitas; exposição sexual (número de parceiros sexual que teve até o momento da entrevista); história de DST; lesão genital; sífilis; corrimento uretral para homens; tatuagem artística ou estética; ter tido hepatites; parceiros sexuais ou familiares com hepatites. O uso de anti-retroviral, a contagem de células CD4⁺ e CV-HIV, também foram consideradas variáveis independentes.

Atividade sexual de risco foi definida como a prática sexual desprotegida (não uso de preservativo) com mais de um parceiro sorologicamente desconhecidos para o HIV. Contaminação por parceiros sexuais foi definida como o relacionamento

sexual monogâmico com parceiro(a) infectado(a) com HIV, identificado posteriormente.

4.8.2. Processamento dos dados

Os dados obtidos foram digitados em banco de dados, tabulados e analisados com auxílio do programa Epi Info 6.04d (CDC, Atlanta, USA, 2001). As variáveis identificadas como associadas à presença do VHC foram submetidas, em conjunto, à análise multivariada por regressão logística pelo software SPSS 13.0 para Windows (SPSS Inc. , Chicago, US, 2004).

4.8.3. Análise estatística dos dados

A análise estatística dos dados seguiu basicamente três passos:

4.8.3.1. Descrição das variáveis estudadas - por distribuição de frequência das variáveis investigadas no grupo total e no grupo co-infectados HIV-VHC. A associação de infecção pelo VHC com as diversas variáveis estudadas foi analisada considerando-se duas definições de casos positivos:

1. reatividade para o anti-VHC por ELISA – infecção passada ou vigente;
2. reatividade para o anti-VHC por ELISA confirmado com RNA-VHC por PCR – infecção vigente (viremia).

4.8.3.2. Análise univariada – para avaliar fatores associados à co-infecção HIV-VHC os resultados foram testados através de:

4.8.3.2.1. Teste t de Student e teste de Mann-Whitney, para comparação de variáveis contínuas, respectivamente, de distribuição gaussiana e não-gaussiana.

4.8.3.2.2. Teste do qui-quadrado, corrigido por Yates, para comparação de proporções.

4.8.3.2.3. Teste exato de Fisher, quando o número de ocorrências de determinado evento ou característica foi muito reduzido, impedindo a utilização do qui-quadrado.

4.8.3.2.4. Qui-quadrados para tendência linear de associação da variável dependente com variáveis categorizadas.

4.8.3.3. Análise multivariada – foram construídos modelos de regressão logística, por técnica não automática, considerando as duas definições para caso: (1) positividade para o anti-VHC (infecção passada); e (2) positividade para o anti-VHC e RNA-VHC (infecção vigente). Foram incluídas nos modelos as variáveis independentes que mostraram probabilidade de associação aleatórias menor que 0,10 na análise univariada.

Foi calculada a razão de chance (odds ratio), assim como seus intervalos de confiança ao nível de 95%, para todas as análises de associação. Todos os cálculos foram considerados como tendo significância estatística quando a probabilidade de aceitação da hipótese nula foi menor que 0,05.

5. RESULTADOS

5.1. População Estudada

No período de janeiro a julho de 2004, no Laboratório Central de Saúde Pública do estado de Mato Grosso (LACEN-MT), foram identificados 1.040 indivíduos HIV positivos, que preencheram os critérios de inclusão no estudo.

Durante o recrutamento, oito indivíduos se recusaram a participar. Outros sete foram descartados por impossibilidade de dialogar: dois eram surdo-mudos e cinco apresentavam seqüelas neurológicas que impediram o entendimento das questões e a capacidade da fala. Dos 1.025 restantes, 17 tiveram os resultados não analisados. Treze por apresentarem dados incompletos na entrevista e quatro porque as amostras de sangue apresentaram-se inadequadas para a realização dos testes. Deste modo, 1.008 indivíduos portadores do HIV fizeram parte do estudo.

Apesar da população estudada ter sido abordada apenas no Posto de Cuiabá, 49 e 19 usuários, respectivamente, dos escritórios regionais de Rondonópolis e Sinop, também foram abordados em Cuiabá. Pelos dados de 2004 do LACEN-MT, esses indivíduos corresponderam a 15,7% (49/312) e 12,3% (19/154), respectivamente, do total de indivíduos examinados das regiões referidas, no período do estudo.

5.2. Características Epidemiológicas da População Portadora do Hiv Estudada

5.2.1. Características demográficas dos participantes do estudo

Os dados demográficos estão apresentados na Tabela 2. A idade variou de 18 a 77 anos, com média de 37,2 anos, desvio padrão de 10,2 anos. Perto da metade da amostra estava concentrada na quarta década de vida (40,1%).

5.2.2. Fatores de risco relacionados ao HIV

5.2.2.1. Sexual

O modo de exposição ao HIV mais comumente referido pelos participantes foi o sexual, 887 (88%). Desse montante, 323 eram monogâmicos, mas descobriram após ter seu diagnóstico de portador do HIV confirmado, que o parceiro era portador do HIV. Outros 26 creditaram ao uso de drogas endovenosas a sua contaminação. Doze não usavam drogas endovenosas, mas sim, drogas inaladas. Supostamente, 76 indivíduos teriam adquirido o HIV através de transfusão sanguínea ou de hemoderivados (Tabela 2).

O número de parceiros sexuais durante toda a vida indicou que apenas uma pessoa não tinha experiência sexual e que, quase metade (45%) já havia tido mais de dez parceiros. A maioria (59,5%) das mulheres admitiu ter tido menos de cinco parceiros na vida, enquanto que um número elevado (>10) de parceiros foi mais comum (66,2%) entre os homens.

História de doenças sexualmente transmissíveis (DST) foi relatada por 321(31,8%) dos participantes, sendo 46,4% por homens e 16,6% por mulheres. Lesões genitais passadas foram mencionadas por 279 pacientes, sendo 75 por sífilis e 230 por corrimento uretral em homens.

5.2.2.2. Exposição a sangue e hemoderivados

Dentre os 1.008 participantes 26 (2,6%) admitiram já haver usado drogas ilícitas por via venosa. Doze indivíduos, que negaram haver injetado droga ilícita, admitiram haver feito uso de droga inalada (Tabela 2). A maioria (23) dos 38 que usaram droga injetável e/ou inalada tinha entre 30 e 39 anos. Desses 38 indivíduos, 31(81,6%) eram do sexo masculino (Tabela 2).

Já haver recebido transfusão de sangue e hemoderivados, foi admitido por 76 (7,5%) indivíduos (Tabela 2). Dos 64 que lembraram a época da primeira

transfusão, 28 alegaram haver recebido antes do ano de 1994, quando ainda não era obrigatória a triagem do anti-VHC nos bancos de sangue brasileiros.

Tabela 2 – Características demográficas e de exposição de risco de 1.008 portadores do HIV atendidos no Laboratório de Saúde Pública de Mato Grosso (LACEN-MT), 2004, segundo sexo.

Característica	Total n(%)	Sexo		p*
		M n(%)	F n(%)	
Média de idade (anos)	37,2	39,5	34,7	<0,0001
Procedência				
da capital**	723 (71,7)	387 (38,4)	336 (33,3)	
interior	285 (28,3)	132 (13,1)	153 (15,2)	< 0,05
Fatores de risco auto-referidos				
Sexual	887 (88,0)	445 (44,1)	442 (43,8)	0,02
- por parceiro contaminado	323 (32,0)	60 (5,9)	263 (26,1)	<0,0001
- sexo promíscuo	564 (56,0)	385 (38,2)	179 (17,7)	<0,0001
Transfusão	76 (7,5)	42 (4,2)	34 (3,4)	0,5
UDEI	26 (2,6)	20 (2,0)	6 (0,6)	<0,001
UDI	12 (1,2)	11(1,1)	1 (0,1)	0,01
Não sabe	7 (0,7)	1(0,1)	6 (0,6)	0,06***
Total	1008 (100,0)	519 (51,5)	489 (48,5)	

*Valor de p da diferença entre os sexos; **Região metropolitana (Cuiabá e Várzea Grande); *** Teste de Fisher; UDEI, usuário de drogas endovenosas ilícitas; UDI, usuários de drogas inaladas ilícitas.

5.2.2.3. Tatuagem

Tatuagem esteve presente em 13,9% (139/1.008) dos participantes, com predomínio entre os homens (16,8% vs 10,9%; p= 0,009).

5.2.2.4 Outros fatores investigados

A terapia anti-retroviral estava sendo usada por 725 (71,9%) pacientes, sendo que os demais participantes ainda não haviam recebido indicação de

terapêutica específica. Cento e quatorze (11,2%) indivíduos admitiram já haver recebido diagnóstico de hepatite; muitos deles quando ainda eram crianças ou adolescentes, e outros, em concomitância com a investigação do HIV. A maioria (58,8%) não sabia por qual tipo de vírus, e 15,0% (17/114) já sabiam ser portadores do VHC.

5.3. Resultados dos Testes Laboratoriais

Dos 1.008 indivíduos, 110 foram anti-VHC reagentes pelo ELISA, correspondendo à prevalência de 10,9% (IC 95%=9,1%-13,0%). Todas as 110 amostras foram submetidas à pesquisa do RNA do VHC por PCR. Sessenta (6,0%; IC 95%=4,6%-7,6%) delas foram positivas, confirmando infecção vigente pelo VHC (Tabela 3).

A classificação genotípica do VHC apresentou o genótipo 1 como o mais prevalente (76,6%), seguido pelo genótipo 3 (21,7%). Somente um indivíduo apresentou o genótipo 2. Quanto aos subgenótipos, o mais freqüente foi o 1a (63,8%), seguido do 3a (22,4%) e do 1b (12,1%). O genótipo 2 (1,7%), não foi subtipado.

5.4. Características Epidemiológicas dos Indivíduos Co-Infectados HIV-VHC

5.4.1. Características demográficas

Dos 110 indivíduos co-infectados HIV-VHC, 40 (36,4%) eram do sexo feminino e 70 (63,6%) do sexo masculino. A prevalência de indivíduos anti-VHC

positivos foi superior entre os procedentes da região da capital, mas sem diferença estatística (Tabela 3).

Quanto aos 60 indivíduos com RNA-VHC positivo, predominou o sexo masculino (60%). A idade média (37,8) foi semelhante à do grupo total. A maioria procedia da capital (Tabela 3).

Tabela 3 – Características demográficas dos indivíduos co-infectados HIV-VHC.

Característica	Anti-VHC + (ELISA)	OR (IC 95%)	RNA-VHC + (PCR)	OR (IC 95%)
n	110		60	
Sexo				
-feminino	40 (36,3%)	1,0	24(40,0%)	1,0
-masculino	70 (63,7%)	1,7 (1,1 - 2,7)	36 (60,0%)	1,4 (0,8 – 2,5)
Idade (anos)				
-média	37,8 (20 – 64)		37,7 (23 – 64)	
-18 -29	22 (20,0%)	1,0	13 (21,7%)	1,0
-30 -39	55 (50,0%)	1,8 (1,0– 3,1)	32 (53,3%)	1,7 (0,8 – 3,5)
-40 - 49	23 (20,9%)	1,2 (0,6– 2,4)	10 (16,6%)	0,9 (0,3 – 2,2)
-≥ 50	10 (9,1%)	1,4 (0,6 – 3,2)	5 (8,33%)	1,1 (0,3 – 3,5)
Procedência				
-interior	27 (24,5%)	1,0	8 (13,3%)	1,0
-capital	83 (75,5%)	1,2 (0,7-2,0)	52 (86,7%)	2,7 (1,2 – 6,2)

A contagem de linfócitos CD4⁺ variou de 2 a 1.263, com média (+/-dp) de 360 células/mL (+/-7/mL) e a mediana de 321 linfócitos. Já a CV-HIV variou de indetectável (< 80 cópias/mL) a 8.200.000 cópias, com média de 95.710 cópias e mediana de 2.100 cópias (Tabela 4).

Tabela 4 – Contagem de linfócitos CD4⁺ e carga viral do HIV dos 1.008 indivíduos HIV positivos em tratamento laboratorial no estado de Mato Grosso, 2004.

Parâmetro	n (%)
CD4 ⁺ (células /mm ³)	
0 - 199	261 (25,9%)
200 - 349	289 (28,7%)
350 - 499	216 (21,4%)
≥ 500	242 (24,0%)
Carga viral HIV (cópias / mL)	
< 80	373 (37,1%)
80 – 9.999	241 (24,0%)
≥ 10.000	392 (39,0%)

5.4.2. Fatores de risco associados à co-infecção HIV-VHC

As variáveis associadas com infecção pelo VHC na análise univariada, tanto quanto analisados os resultados do ELISA, quanto os analisados os resultados de PCR, foram: uso de droga endovenosa ($p < 0,0001$); tatuagem ($p = 0,0001$) e transfusão de sangue anteriormente a 1994 ($p = 0,02$). Quando a variável “transfusão de sangue” foi analisada independentemente da época de sua realização, houve associação apenas com a positividade pelo ELISA. Variáveis ligadas ao comportamento sexual não apresentaram associação. curiosamente, a variável “sexo de risco” apresentou associação inversa (proteção), tanto na análise com ELISA, como com PCR (Tabela 5).

Tabela 5 – Variáveis associadas à co-infecção HIV-VHC

Variável	Anti-VHC (ELISA)		OR (IC 95%)	p	RNA-VHC (PCR)		OR (IC95%)	P
	+	–			+	– *		
UDEI								
-Não	90(81,8%)	892(99,3%)	1,0		44(73,4%)	938(98,9%)	1,0	
-Sim	20(18,2%)	6(0,7%)	33,0 (12-95,4)	<0,000	16(26,6%)	10(1,1%)	34,1 (14,6-79,5)	<0,000
UDI								
-Não	108(98,2 %)	888(88,9%)	1,0		59(98,3%)	938(98,9%)	1,0	
-Sim	2(1,8%)	10(1,1%)	1,6 (0,2– 7,9)	0,8	1(1,7%)	10(1,1%)	1,6 (0,2– 12,6)	0,8
Transfusão								
-Não	95(86,4%)	837(93,2%)	1,0		54(90,0%)	878(92,6%)	1,0	
-Sim	15(13,6%)	61(6,8%)	2,2 (1,1– 4,1)	0,017	6(10,0%)	70(7,4%)	1,4 (0,6- 3,3)	0,6
Transf. antes de 1994								
-Não	101(91,8%)	879(97,9%)	1,0		55(91,7%)	925(97,6%)	1,0	
-Sim	9(8,2%)	19(2,1%)	4,1 (1,8– 9,3)	<0,000	5(8,3%)	23(2,4%)	3,7 (1,3– 10,0)	0,02
Sexo risco**								
-Não	67(60,9%)	377(42,0%)	1,0		40(66,7%)	404(42,6%)	1,0	
-Sim	43(39,1%)	521(58,0%)	0,5 (0,3– 0,7)	<0,000	20(33,3%)	544(57,4%)	0,4 (0,2– 0,6)	<0,000
Transmissão monogâmica								
-Não	80(72,7%)	605(67,4%)	1,0		43(71,7%)	642(67,7%)	1,0	
-Sim	30(27,3%)	293(32,6%)	0,8 (0,5– 1,2)	0,3	17(28,3%)	306(32,3%)	0,8 (0,5 – 1,5)	0,6
Nº parceiros sexuais								
0	0	1(0,1)			0	1(0,1)		
1 – 5	35(32,1%)	350(39,0%)	1,0***		22(36,7%)	363(38,4%)	1,0	
6 – 10	14(12,8%)	150(16,7%)	0,9 (0,5-1,8)	0,9	10(16,6%)	154(16,3%)	1,1 (0,5 –2,3)	0,9
≥ 11	60(55,1%)	396(44,2%)	1,5 (0,9 –2,4)	0,07	28(46,7%)	428(45,2%)	1,1 (0,6 – 1,9)	0,9
DST								
-Não	69(62,7%)	615(68,7%)	1,0		37(61,7%)	647(68,5%)	1,0	
-Sim	41(37,3%)	280(31,1%)	1,3 (0,9 –2,0)	0,2	23(38,3%)	298(31,5%)	1,3 (0,8 – 2,4)	0,3
Tatuagem								
-Não	67(61,5%)	795(89,1%)	1,0		35(58,3%)	827(87,9%)	1	
-Sim	42(38,5%)	97(10,9%)	5,1 (3,3 –8,0)	<0,000	25(41,7%)	114(12,1%)	5,2 (3,0 – 9,0)	<0,000

* Indivíduos com anti-VHC negativo e com anti-VHC positivo que apresentaram PCR negativo; **Sexo de risco sem considerar transmissão pelo parceiro; *** O grupo de comparação foi a soma dos grupos zero e de 1 a 5 parceiros; UDEI, uso de drogas endovenosas ilícitas; UDI, uso de drogas inaladas ilícitas; DST, doenças sexualmente transmissíveis.

5.5. Análise Multivariada dos Fatores Associados à Co-Infecção na Análise Univariada

Foram construídos modelos de regressão logística considerando o resultado do anti-VHC por ELISA ou por PCR como variável dependente. Foram incluídas as variáveis associadas direta (transfusão antes de 1994, tatuagem e droga endovenosa) e indiretamente (sexo de risco), além de gênero e faixa etária. Independentemente da definição de co-infecção, a regressão logística manteve no modelo final as seguintes variáveis independentemente associadas ao “status” de anti-VHC positivo: uso de droga endovenosa, tatuagem e transfusão antes de 1994 ($p < 0,0001$) (Tabela 6). Em ambos os modelos, a associação mais forte foi com a variável “uso de droga injetável”.

Tabela 6 - Modelos de regressão logística para testar associação independente entre variáveis de risco e co-infecção HIV-VHC.

Variáveis	Modelo 1: (ELISA)		Modelo 2: (RNA-VHC)	
	OR (IC 95%)	P	OR (IC 95%)	P
UDEI	23,7 (8,9 – 63,5)	<0,0001	23,6 (9,6–57,7)	<0,0001
Tatuagem	4,3 (2,6–6,9)	<0,0001	3,8 (2,0–7,0)	<0,0001
Transfusão antes de 1994	5,1 (2,1-12,3)	<0,0001	4,6 (1,5–13,6)	<0,01

UDEI, uso de drogas endovenosas ilícitas.

5.6. Relação da Contagem de Células $CD4^+$ e Carga Viral-HIV Com a Infecção pelo VHC

A positividade para o anti-VHC foi mais freqüente entres os indivíduos com contagem de $CD4^+$ inferior a 200 cópias / mm^3 (33,6%), quando comparada com os indivíduos com mais de 200 células/ mm^3 (22,1%), mas não chegou a atingir significância estatística ($p=0,06$). Resultados semelhantes foram encontrados quando analisados os números do PCR ($p=0,07$). Quanto à CV-HIV, não houve variação importante considerando o status do VHC (Tabela 7).

Tabela 7 - Contagem de CD4⁺ e Carga Viral do HIV em relação ao status do Anti-VHC.

CD4 ⁺ /mm ³	Anti-VHC (ELISA)	
	+	-
0 - 199	37(33,6%)	224 (25,0%)
200 - 349	26(23,6%)	263 (29,3%)
350 - 499	20(18,2%)	196 (21,8%)
≥ 500	27(24,6%)	215 (23,9%)
Carga Viral HIV(cópias/mL)		
< 80	39(35,5%)	333 (37,2%)
81 – 9.999	25(22,7%)	216 (24,1%)
≥ 10.000	46(41,8%)	347(38,7%)

6. DISCUSSÃO

Com a introdução e êxito da política de acesso universal ao tratamento anti-retroviral (ARV), que combina drogas com diferentes formas de ação (HAART), aliada ao avanço tecnológico e ao melhor conhecimento da etiopatogenia da aids, houve aumento significativo da sobrevida e qualidade de vida dos indivíduos convivendo com o HIV^{2,3,4}. Com isso, houve uma redução acentuada da incidência de infecções oportunistas, evidenciada pela diminuição da necessidade de internações hospitalares e pelo aumento da expectativa de vida¹³⁰. Hoje, a doença assumiu um caráter crônico e uma evolução lenta^{2,3,4,130}.

Porém, com o prolongamento da sobrevida, os infectados são expostos a complicações anteriormente não vistas, com risco de outras doenças crônicas de longa duração se manifestarem mais freqüentemente. Nesse ambiente, ocorre a infecção pelo VHC, que possui os mesmos mecanismos de transmissão do HIV. Isto explica a alta prevalência da hepatite C nos portadores de HIV^{4,6,7,113}. As complicações da hepatite C são importantes causas de morbidade e mortalidade entre as pessoas que vivem com HIV/aids¹¹³. Conseqüentemente, conhecer a epidemiologia e a dinâmica da co-infecção HIV-VHC é importante para estabelecer estratégias preventivas e curativas na abordagem deste problema.

No Brasil, foram realizados poucos estudos sobre a epidemiologia da co-infecção HIV-VHC. Não há dados sobre esta co-infecção referentes aos indivíduos que convivem com o HIV no estado de Mato Grosso.

Aproveitou-se a política oficial do governo brasileiro para indivíduos HIV positivos, na realização deste trabalho. O programa Nacional de DST/aids além de contemplar o acesso universal à terapia anti-retroviral, disponibiliza os exames de CD4⁺ e CV-HIV a cada período de quatro a seis meses. Desta maneira, a coleta de dados foi realizada em um período de sete meses, no momento da colheita de

sangue para os exames de CD4⁺ e CV-HIV. A intenção foi garantir a inclusão da maioria dos indivíduos que realizam estes exames periodicamente no LACEN. Foi possível analisar resultados de 1.008 indivíduos neste período, representando uma parcela significativa da população de HIV positivos diagnosticados e acompanhados em Mato Grosso. Isto pode ser demonstrado citando dados oficiais do Ministério da Saúde para o estado: 5.206 notificações de aids entre 1980 e 2006, com 1.592 óbitos nos anos de 1985 a 2005⁵. De fato, praticamente a totalidade dos indivíduos identificados pelo Programa DST/aids em Mato Grosso passa pelo Laboratório Central para realização periódica de CV-HIV e contagem de células CD4⁺, já que são exames dispendiosos. Pouquíssimos portadores do HIV optam por realizá-los às suas próprias custas, ou mesmo têm condições financeiras para tal. Além disso, quase 30% dos indivíduos não estavam em uso de medicação. A maioria porque ainda não tinha indicação, evidenciando que não houve viés de seleção de casos mais graves, o que poderia aumentar artificialmente a prevalência de co-morbidade, como a hepatite C.

O tamanho da amostra, algo mais de mil indivíduos, é significativo e maior que a da maioria dos estudos brasileiros divulgados até agora, como pode ser visto na Tabela 8.

No entanto, nosso estudo pode ter sofrido, na fase de inclusão de participantes, a introdução de tendenciosidades. A prevalência pode ter sido mais baixa do que seria a realidade das coortes de pacientes infectados há mais tempo, por maior sobrevivência de pacientes sem o VHC (viés de sobrevivência). Porém, considera-se que a mortalidade ocasionada pela co-infecção HIV-VHC não foi importante nos primeiros anos da epidemia do HIV, por conta da alta mortalidade por

infecções oportunistas outras^{113,129,130}. De qualquer modo, outros estudos semelhantes também apresentam a mesma limitação.

Outra possibilidade de viés é a resposta negativa a variáveis estigmatizantes, como homossexualismo ou uso de drogas ilícitas. No momento da entrevista, tentou-se deixar o participante o mais confortável e isolado possível para que pudesse responder com liberdade. Mas é razoável acreditar que alguns indivíduos tenham fornecido resposta negativa apesar de ter se submetido a tais fatores. Esta situação, no entanto, não impediu a forte associação da positividade para o VHC como, por exemplo, “uso de drogas injetáveis ilícitas”.

Também existe a possibilidade, inerente a todo estudo do tipo corte-transversal, de que causalidade invertida seja responsável por algumas das associações encontradas. No presente estudo, todas as variáveis associadas à co-infecção HIV-VHC foram variáveis classicamente envolvidas na transmissão do VHC, de modo que não parece provável que essas associações se devam à causalidade invertida.

Por fim, apesar de obtermos um número significativo de participações, os portadores do HIV das regiões de Rondonópolis e Sinop foram proporcionalmente menos representados, já que existiam Postos de colheita de sangue nessas regiões. Porém, este viés de seleção não deve ter influenciado o resultado da prevalência da co-infecção HIV-HCV de forma importante, uma vez que as porcentagens dos participantes oriundos destas regiões, no período do estudo, foram de 15,7% e 12,3% para as regiões de Rondonópolis e Sinop, respectivamente. A quantidade de participantes da região de Rondonópolis, um pouco mais elevada, não pode ser analisada isoladamente porque foram apenas 49 indivíduos estudados. Como se considerou a prevalência total, e não por sub-regiões, acreditamos que a estimativa

da prevalência se aproxime da real, mesmo com menor representatividade dos moradores daquelas regiões.

A faixa etária mais representada no presente estudo foi a da quarta década (40,1%). Entre 40 e 49 anos, foram 23,4%. Estes dados sugerem uma epidemia caminhando para o “envelhecimento”, semelhante ao panorama da epidemia no Brasil. Segundo o Ministério da Saúde, houve um aumento persistente de importância em todas as faixas etárias de 30 anos ou mais na última década, em ambos os sexos, com destaque para as faixas etárias de 35 a 39 anos e 40 a 49 anos, sugerindo um certo “envelhecimento” da epidemia da aids no Brasil^{3,5,8}.

Quanto ao gênero, a quantidade de homens foi discretamente maior do que a de mulheres, apresentando uma proporção próxima à igualdade, 1,06:1 (Tabela 2). Esses dados são semelhantes aos apresentados no Brasil e em vários países do mundo, porém, diferentes dos do início da epidemia, em que a grande maioria dos casos ocorria entre homens. Com o passar dos anos, houve uma “feminização” da epidemia, com aumento expressivo no número de casos em mulheres. A razão masculino/feminino, que em 1985 era de 26,5/1, em 2005 aproximou-se da igualdade, com proporção de 1,4/1^(4,154). O aumento do número de casos em mulheres traz, como grande consequência, o aumento do número de crianças com aids pela transmissão materno-infantil e com isso vem à tona o problema da orfandade¹⁵⁵.

A distribuição espacial dos casos de aids no Brasil mostra que a epidemia ainda se caracteriza por uma importante concentração nos grandes centros urbanos¹⁵⁴. A população estudada apresentou-se distribuída em 73 dos 142 municípios do estado de Mato Grosso. Entretanto, a grande maioria (71,7%) concentrou-se nas duas maiores cidades do estado: Cuiabá e Várzea Grande,

componentes da região metropolitana da capital. O restante (28,3%) dos casos distribuiu-se nas demais 71 cidades (Tabela 2).

As práticas sexuais foram identificadas como a principal via de transmissão do HIV (88%), semelhante ao verificado em países em desenvolvimento. Chama atenção a grande (26,1%) proporção de mulheres infectadas a partir de um companheiro sexual regular, o que demonstra a vulnerabilidade, não só biológica, como, também social, do sexo feminino ao HIV (Tabela 2).

Mais de 70% dos indivíduos informaram tratamento de alta potência contra o HIV. Quase a metade (46%) dos pacientes apresentava níveis de células CD4⁺ maior que 349 células/mm³ e 61% de CV-HIV menor que 9.999 cópias/mm³, o que evidencia um estado imunológico satisfatório para esta população.

A soroprevalência do anti-VHC foi de 10,9%. Esse resultado indica maior exposição ao VHC entre os portadores do HIV, quando comparado à estimativa de soroprevalência média do anti-VHC na população brasileira, que é de 1,5%, e de doadores de sangue assintomáticos do estado de Mato Grosso, que é de 0,9%^{118,156,157}. Tal resultado já era esperado, uma vez que os dois vírus compartilham o mesmo mecanismo de transmissão, e a prevalência foi inferior à de outros estudos conduzidos em portadores do HIV no país^{145,146,147}. Podem existir duas explicações para esse achado: uma, a prevalência encontrada pode ser menor porque a população estudada não teria se concentrado em demanda de serviços hospitalares, incluindo ainda mais indivíduos assintomáticos ao VHC, sem indicação de tratamento; e, outra, pode ser o perfil de risco dos indivíduos que compuseram a amostra, com grande maioria de pessoas expostas ao HIV pela via sexual. Ademais, sabe-se que a principal via de transmissão da hepatite C é a parenteral, e que, na

atualidade, o grupo de risco mais vulnerável à contaminação em países que realizam triagem sorológica para o VHC em doadores de sangue é composto pelos usuários de drogas injetáveis. Dessa maneira, os estudos que congregam maior número de pessoas com esse perfil de exposição são os que apresentam as maiores prevalências (Tabela 8). E, os centros urbanos mais populosos e industrializados são os que geralmente apresentam maior concentração desses usuários, o que não corresponde à realidade mato-grossense, porque o estado é pouco populoso, e a agropecuária é sua principal atividade econômica. De modo que a amostra reunida neste estudo não se assemelha àquelas reunidas em grandes centros urbanos, onde os usuários de drogas costumam ser mais numerosos. Citamos como exemplo o estudo realizado por Tovo *et al.* (2006) no ambulatório do Hospital Geral de Porto Alegre – RS, que agregam fatores elevadores da prevalência da co-infecção HIV-VHC: grande centro urbano, ambiente hospitalar, elevada concentração de UDEI. A porcentagem de VHC em portadores de HIV, naquele centro, foi de 38,2% e a principal categoria de exposição foi o uso de drogas ilícitas injetáveis (75,3%)¹⁵⁸.

A pesquisa do RNA do VHC (PCR) foi positiva em 54,5% dos indivíduos que apresentaram teste de triagem anti-VHC (ELISA) reagentes, correspondendo a 6% de infecção vigente da população total. Estes dados são inferiores aos relatados por outros estudos realizados no Brasil e no mundo^{156,159, 160}. Porém, se enquadra nos parâmetros do CDC, em que informam que a sensibilidade e especificidade dos testes de triagem para o VHC são altas frente à evidência de doenças hepática, e que, entre a população de baixa prevalência (menor que 10%) de infecção pelo VHC a porcentagem de falsos positivos é mais elevada, oscilando entre 15% a 60%¹⁶¹. Segundo literatura consultada, alguns fatores podem estar associados a essas oscilações de resultados: variação da sensibilidade e especificidades dos testes

sorológicos e de biologia molecular utilizados; interferência da medicação anti-retroviral HIV na replicação do VHC; resposta imunológica do hospedeiro; característica do VHC de apresentar períodos de interrupções de sua replicação, entre outras^{14,15,160,161}.

Estudos semelhantes realizados em outros países apresentaram resultados de ELISA anti-VHC que variaram de zero¹⁵⁰ a 56,9%¹⁶², com valores menores quando predominou o risco sexual e bem mais elevado quando a exposição parenteral, principalmente UDEI, foi o risco principal^{156, 159, 162,163, 164, 165, 166}.

Estudo multicêntrico randomizado realizado no Canadá, Austrália, alguns países da Europa e África do Sul, em portadores de HIV em tratamento com anti-retrovirais, demonstrou prevalência média de 16,1%, que variou de 1,9% ao Sul da África a 48,6% na Itália¹³⁸.

Nossos resultados se assemelham aos relatados por outros autores em diferentes países. Em Cuba, em um estudo realizado entre 2000 e 2004, a prevalência de co-infectados HIV-VHC foi de 10,4% entre 2.994 portadores do HIV¹⁶⁷. Dimitrakopoulos et al. (2000) encontraram 13,8% de co-infectados em Atenas, Grécia¹⁶⁸. Nos Estados Unidos, em um estudo multicentrico, a prevalência de co-infecção foi de 8,4%¹⁶⁹. Já nosso país vizinho, a Venezuela, apresentou prevalência bem menor (2,7%), justificado pelo baixo (2,1%) número de UDEI na população estudada¹⁵⁶.

As características demográficas dos 110 indivíduos anti-VHC positivos detectados no presente estudo foram semelhantes aos infectados somente com HIV, com uma observação para um aumento no gênero masculino de 51,5% para

63,6%, fato que pode ser atribuído à maior (76,9%) frequência de usuários de drogas endovenosas ilícitas entre os homens.

Entre os co-infectados, predominou a faixa etária de adultos jovens (18 – 39 anos), sendo a elevação da taxa de infecção proporcional à idade. Esses dados são coerentes com a história natural da hepatite C, na qual a transmissão vertical tem pouca importância epidemiológica. Habitualmente, essa doença começa a tornar-se mais prevalente na adolescência e idade adulta, uma vez que, nesse período, os fatores de risco de importância epidemiológica são mais presentes. Assim, o aumento verificado com a idade associa-se a um efeito cumulativo de riscos comportamentais adquiridos ao longo da vida, tais como, uso de drogas ilícitas injetáveis e outras exposições a sangue e hemoderivados.

Das variáveis de risco estudadas, somente três apresentaram associação com a infecção pelo VHC, independente da definição de co-infecção (ELISA ou da PCR), tanto na análise univariada como na regressão logística multivariada. Essas variáveis foram: uso de drogas endovenosas, tatuagem e transfusão de sangue anteriormente a 1994.

Como era esperado, e já visto, a exposição parenteral foi a principal via de transmissão do VHC na população estudada, sendo o uso de drogas endovenosas ilícitas o risco mais importante, como visto em outros estudos realizados no Brasil e exterior. Esses estudos mostraram claramente que o valor da prevalência do VHC é diretamente proporcional ao tamanho do grupo de UDEI^{145,147,156,162,170,171} (Tabela 8). Outro fator que colabora para aumentar a taxa de VHC em usuários de drogas, é o fato de a infecção pelo VHC se instalar mais rapidamente que outras infecções virais – como o HIV e o vírus da hepatite B^{44,45,47}. Sabe-se, também, que, compartilhando seringas, poucos parceiros bastam para a transmissão do VHC⁴⁰.

Então, uma significativa proporção de pessoas que adquirem HIV por injeção de drogas é também infectada com o VHC, independentemente da região geográfica.

Freqüentes na atualidade, tanto a tatuagem artística como a tatuagem cosmética, podem ser fonte de infecção do VHC. A negligência ou a falta de conhecimento de normas de biossegurança parece ser o responsável pela transmissão desses vírus por esses procedimentos. Esse fator de risco varia entre os países e as regiões geográficas. Entre portadores do HIV, estudos têm demonstrado associação entre infecção pelo VHC e tatuagem^{156,173}, resultados que coincidem com os observados na amostra aqui investigada.

Quanto à transmissão do VHC por transfusão de sangue ou de hemoderivados, houve associação unicamente na análise univariada. Porém, quando a análise foi realizada somente nos indivíduos que receberam esses procedimentos antes de 1994, quando a triagem sorológica para hepatite C em doadores de sangue foi introduzida no estado de Mato Grosso, a análise multivariada por regressão logística também se confirmou. Este fato é observado em outras regiões nacionais e internacionais que adotaram tal prática^{29,30,33,36}. Com a introdução de testes de alta sensibilidade na pesquisa do anti-VHC nos pré-doadores de sangue, a hepatite C pós transfusional tornou-se um acontecimento raro^{29,34}.

Em nossa pesquisa, não houve associação de co-infecção HIV-VHC entre as variáveis vinculadas ao sexo, em consonância com dados de outros estudos, que demonstram a pequena importância da transmissão sexual do VHC^{145,156,164}. Curiosamente, a variável exposição a sexo de risco apresentou associação inversa (proteção), tanto na análise com ELISA, como com PCR. Como não há

plausibilidade biológica e epidemiológica para esse resultado, supomos que algum viés de informação tenha ocorrido e levado a essa associação espúria.

Quanto à diversidade genética do VHC, o genótipo 1 foi o mais prevalente (76,6%) na população estudada. Infelizmente, esse é o genótipo que apresenta pior resposta à terapia anti-VHC utilizada na atualidade²⁰. Outro estudo realizado em nosso meio, por Martins et al. (2006) encontrou prevalência para o genótipo 1

Tabela 8 - Soroprevalência do anti-VHC em portadores do HIV em estudos realizados no Brasil.

Região (Cidade)	n	Característica da amostra	Prevalência anti-VHC (IC95%)	UDEI*	Ano**	Refe- rência
Norte						
(Belém)	406	Centro de referência e hospital	16% (12,4 – 19,6)	10,6%	2004	145
Sudeste						
(Campinas)	232	Centro de referência	53,8% (47,4 – 60,2)	29.0%	2003	170
(São Paulo)	1.457	Centro de referência	17,7% (15,8 – 19,8)	9,4%.	2001	146
(Santos)	495		36,2% (31,9 – 40,4)	23,8%	2004	147
Sul						
(Florianópolis)	93	Grupos de Risco	53.8% (43,5 – 63,7)	36,5%	1999	171
(Londrina)	758	Centro de referência	21,0% (18,2 – 24,0)	11,9%	2005	172
(Porto alegre)	330		38,2% (33,0 – 43,5)	18.2%	2006	158
Centro-Oeste						
(Cuiabá)	1.008	Hospital Centro de referência	10,9% (9,1 - 13,0)	2,6%		presente estudo

*UDEI, percentual de usuários de drogas injetáveis na população total do estudo; **Ano, ano de publicação.

semelhante (70,5%) na população de doadores de sangue. Alguns estudos internacionais relatam evidências da maior prevalência do genótipo 1 nos portadores de HIV, e associam ao prognóstico presumidamente pior dos indivíduos com HIV-VHC^{174,175}.

Entre os indivíduos co-infectados, a quantidade de células CD4⁺ foi menor, e a CV-HIV alcançou níveis maiores quando comparados aos indivíduos não co-infectados. Porém, essa diferença não foi estatisticamente significativa ($p=0,06$ e $p=0,07$, respectivamente). Resultados semelhantes já foram descritos em outro estudo¹⁵⁶. Embora se considere que o VHC não influencia a evolução da infecção pelo HIV, esses dados sugerem pior controle do HIV e do estado imune nos indivíduos co-infectados. Não é possível, neste estudo, explicar esses achados, que não tinha esse objetivo. No entanto, podem ser vislumbrados fatores biológicos e comportamentais que os justifiquem, como o VHC interagindo com o HIV na supressão do sistema imune ou que os indivíduos co-infectados tenham menor aderência ao HAART, por serem mais representados por usuários de drogas¹⁷⁶.

7. CONCLUSÕES

Concluiu-se com este estudo que:

- A prevalência de anti-VHC, entre os indivíduos HIV positivos atendidos no Laboratório Central de Saúde Pública do estado de Mato Grosso foi de 10,9% (IC 95%: 9,1%-13,0%) e a viremia RNA-VHC estava presente em 6% (IC 95%: 4,6% – 7,6%).
- Demograficamente o grupo de co-infectados pelo HIV-VHC caracterizou-se por: predomínio do gênero masculino, adultos jovens e maior concentração de residência na principal região metropolitana de Mato Grosso: Cuiabá e Várzea Grande.
- O principal fator de risco associado à co-infecção foi o uso de drogas injetáveis ilícitas, seguido de tatuagem e de transfusão de sangue e hemoderivados antes de 1994.
- O genótipo 1a do VHC foi o mais freqüente entre os co-infectados, seguido pelo 3a e 1b.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A alta prevalência da hepatite C em portadores do HIV em Mato Grosso, demonstrada por este estudo, constitui-se num grave problema de saúde pública. E, o conhecimento dessa realidade permitirá não só dimensionar-se o problema em nosso meio, mas também agregar outros conhecimentos para subsidiar ações preventivas e curativas para ambas as doenças.

Conseqüentemente, identificam-se duas necessidades. A primeira, a de conscientizar os profissionais de saúde no estado, da importância da realização de exames diagnósticos para o VHC em todos os pacientes com sorologia positiva para o HIV. Principalmente, aos que informarem o uso de drogas ilícitas, que foram tatuados, ou, ainda, receptores de sangue e hemoderivados. A segunda necessidade, disponibilizar tratamento aos infectados com o VHC como medida curativa, fato que contribuirá não só para o aumento da expectativa e da qualidade de vida desses indivíduos, como também se constituirá em medida preventiva, uma vez que o elo de transmissão desse vírus será interrompido.

9. REFERÊNCIAS

1. Brito AM, Castilho EA, Szwarcwald, CL. *AIDS e infecção pelo HIV no Brasil uma epidemia multifacetada*. Rev Soc Bras Med Trop 2000; 34(2): 207-217.
2. Ribeiro AF, Madalosso G, Veras MASM, Guerra MAT, Lemos RRG. AIDS: Epidemiologia. In: Foccacia R, editor. *Veronesi-Tratado de Infectologia*. 3 ed. São Paulo: Atheneu; 2006. P. 118-137.
3. Ministry of Health & Family Welfare Government of Índia. National aids Control Ofrganization. *Basic Epidemiology and Natural History of HIV/AIDS* [online]. Disponível em < URL: <http://www.nacoonline.org/publication/7.pdf> > [Acesso 14 abri 2006].
4. Organización Mundial de la Salud. Programa Conjunto de lãs Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA. *Situación de la epidemia de SIDA*. (OMS – ONUSIDA/05.19S); 2005.
5. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. *Boletim Epidemiológico – AIDST*; jan/jun 1ª a 26ª (Semana Epidemiológica); 1(1); Brasília, DF; 2006.
6. Santos NJS, Tayra A, Silva SR, Buchalla C M, Laurent R. *A aids no Estado de São Paulo. As mudanças no perfil da epidemia e perspectivas da vigilância epidemiológica*. Rev Bras Epidemiol 2002; 5(3): 286-310.
7. Mendes CJ, Barone AA . *Hepatitis C in patients co-infected with human immunodeficiency virus. A review and experience of a Brazilian ambulatory*. Rev. Inst. Med São Paulo 2005; 47(2): 59-64.

8. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. *Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome.* Science 1989; 244(4902): 359-362.
9. Focaccia R, Galante VC, Oliveira UB, Souza FV. Hepatite C Epidemiologia. In: Focaccia R, editor. *Veronesi-Tratado de Infectologia*. 3ed. São Paulo: Atheneu; 2006. P. 476- 481.
10. Choo QL, Richamn KH, Han JH, Berger K, Lee C, Dong C, et al. *Organization and diversity of the hepatitis C virus.* Proc Nath Acad Sci USA 1991; 2451-2455.
11. Liberto MIM, Oliveira BCEPD, Cabral MC. Hepatites Virais. In: Santos NSO, Romanos MTV, Wigg M D, editoras. *Introdução à Virologia Humana*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2002. P. 135-55.
12. Silva AC. Manifestações Clínicas das Hepatites Virais. In: Alves JG, Coelho HSM, editores. *Gastroenterologia: Hepatites*. Rio de Janeiro: Rubio; 2001. P. 43 – 67.
13. World Health Organization 2002. Hepatite C [online]. Disponível em< URL: <http://www.google.com.br/search?hl=pt->>[Acesso 02 jun 2006].
14. Focaccia R, Barbosa UA, Galante VC. Hepatite C: História Natural e Diagnóstico. In: Focaccia R, editor. *Veronesi-Tratado de Infectologia*. 3ed. São Paulo: Atheneu; 2006. P. 485- 491.
15. Ferraz MLG, Oliveira MP. Diagnóstico Laboratorial Específico. In: Focaccia R., editor científico. *Tratado de Hepatites Virais* . São Paulo: Atheneu; 2003. P. 209-214.

16. Simmonds P, Alberti A, Alter HJ, Bonino F, Bradley DW, Brechot C, et al. *A proposed system for the nomenclature of hepatitis C viral genotypes*. Hepatology 1994;19(5): 1321-1324.
17. Simmonds P, Bukh J, Combet C, Deleage G, Enomoto N, Feinstone S, et al. *Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes*. Hepatology 2005; 42(4): 962-973.
18. Choo QL, Pinho JRR. Hepatite C: Virologia molecular. Variabilidade Viral. In: Focaccia R, editor. *Tratado de Hepatites Virais*. São Paulo: Atheneu; 2003. P.195-204.
19. Hnatyszyn HJ. *Chronic hepatitis C and genotyping: the clinical significance of determining HCV genotypes*. Antivir Ther 2005; 10(1): 1-11.
20. Albert A, Benvegnù L. Management of hepatitis C. J Hepatol 2003; 38: S104-S118. 21th Sociedade Brasileira de Hepatologia. *Consenso sobre conduta nas Hepatites Virais B e C*. São Paulo; 2005.
22. Yuki N, Hayashi N, Mita E, Hagiwara H, Oshita M, Ohkawa K, et al. *Clinical characteristics and antibody profiles of chronic hepatitis C patients: relation to hepatitis C virus genotypes*. J Med Virol 1995; 45(2): 162-167.
23. Dhaliwal SK, Prescott LE, Dow BC, Davidson F, Brown H, Yap PL, et al. *Influence of viraemia and genotype upon serological reactivity in screening assays for antibody to hepatitis C virus*. J Med Virol 1996; 48: 184-190.

24. Matičič M, Poljak M, Kramar B, Seme K, Brinovec V, Meglič-Volkar J. *Detection of Hepatitis C Virus RNA From Gingival Crevicular Fluid and Its Relation to Virus Presence in Saliva*. J of Periodontol 2001; 72(1): 11-16.
25. Liou TC, Chang TT, Young KC, Lin XZ, Lin CY, Wu HL. *Detection of HCV RNA in saliva, urine, seminal fluid, and ascites*. J Med Virol 1992; 37(3): 197-202.
26. Young KC, Chang TT, Liou TC, Wu HL. *Detection of hepatitis C virus RNA in peripheral blood mononuclear cells and in saliva*. J Med Virol 1999; 41(1): 55-60.
27. Tanaka H, Tsukuma H, Yamano H, Okubo Y, Inoue A, Kasahara A, et al. *Hepatitis C virus 1b(II) infection and development of chronic hepatitis, liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma: a case-control study in Japan*. J Epidemiol 1998; 8(4): 244-249.
28. Alter MJ, Hadler SC, Judson FN, Mares A, Alexander WJ, Hu PY, et al. *Risk factors for acute non-A, non-B hepatitis in the United States and association with hepatitis C virus infection*. JAMA 1990; 264(17): 2231-2235.
29. Donahue JG, Munoz A, Ness PM, Brown DE Jr, Yawn DH, McAllister HA, et al. *The declining risk of post-transfusion hepatitis C virus infection*. N Engl J Med 1992; 327(6): 369-373.
30. Schreiber GB, Busch MP, Kleinman SH, Korelitz JJ. *The risk of transfusion-transmitted viral infections. The Retrovirus Epidemiology Donor Study*. N Engl J Med 1996; 334(26): 1685-1690.

31. Paula EV, Goncales NS, Xueref S, Addas-Carvalho M, Gilli SC, Angerami RN, et al. *Transfusion-transmitted infections among multi-transfused patients in Brazil*. J Clin Virol 2005; 34(2): S27-32.
32. Makris M, Garson JA, Ring CJ, Tuke PW, Tedder RS, Preston FE. *Hepatitis C viral RNA in clotting factor concentrates and the development of hepatitis in recipients*. Blood 1993; 81(7): 1898-1902.
33. Sy T, Jamal M. *Epidemiology of Hepatitis C Virus (HCV) infection*. Int J Med Sci 2006; 3(2): 41-46.
34. Donahue JG, Munoz A, Ness PM, Brown DE Jr, Yawn DH, McAllister HA Jr, et al. *The declining risk of post-transfusion hepatitis C virus infection*. N Engl J Med 1992; 327(6): 369-373.
35. World Health Organization. Global database on blood safety summary report 1998 - 1999 [online]. Disponível em <URL: http://www.who.int/bloodsafety/global_database/en/SumRep> [Acesso em 12 mai 2006].
36. Fonseca JCF, Lobato C, Farias FE, Kiesslich D, Soares MCP, et al. *Relatório do Grupo de Estudos da Sociedade Brasileira de Hepatologia. Epidemiologia da infecção pelo vírus da Hepatite C no Brasil* [online]. Disponível em<: www.sbhepatologia.org.br> [Acesso 05 març 2006].
37. KUPEK E. *Transfusion risk for hepatitis B, hepatitis C and HIV in the state of Santa Catarina Brazil, 1991-2001*. Braz J Infect Dis 2004; 8(3): 236-240.

38. Alter MJ. *Epidemiology of viral hepatitis and HIV co-infection*. J Hepatol. 2006; 44(1): S6-9.
39. Villano SA, Vlahov D, Nelson KE, Lyles CM, Cohn S, Thomas DL, et al. *Incidence and risk factors for hepatitis C among injection drug users in Baltimore, Maryland*. J Clin Microbiol 1997; 35(12): 3274-3277.
40. Murray JM, Law MG, Gao Z, Kaldor JM. *The impact of behavioural changes on the prevalence of human immunodeficiency virus and hepatitis C among injecting drug users*. Int J Epidemiol 2003; 32(5): 708-714.
41. Touzet S, Kraemer L, Colin C, Pradat P, Lanoir D, Bailly F et al. *Epidemiology of hepatitis C virus in seven European Union countries: a critical analysis of the literature*. HENCORE Group. (Hepatitis C European Network for Co-operative Research). Eur J Gastroenterol Hepatol 2000; 12(6): 667-678.
42. Day C, Dolan K. *Correlates of hepatitis C testing among heroin injectors in Sydney*. Health Promot J Austr 2006; 17(1): infection 70-72.
43. Rhodes T, Platt L, Judd A, Mikhailova LA, Sarang A, Wallis N, et al. *Hepatitis C virus infection, HIV co-infection, and associated risk among injecting drug users in Togliatti, Russia*. Int J STD AIDS 2005 Nov; 16(11): 749-754.
44. Judd A, Hickman M, Jones S, McDonald T, Parry JV, Stimson GV, et al. *Incidence of hepatitis C virus and HIV among new injecting drug users in London: prospective cohort study*. BMJ 2005; 330(7481): 24-25.
45. Garfein RS, Vlahov D, Galai N, Doherty MC, Nelson KE. *Viral infections in short-term injection drug users: the prevalence of the hepatitis C, hepatitis B,*

- human immunodeficiency, and human T-lymphotropic viruses*. Am J Public Health 1996; 86(5): 655-661.
46. Garten RJ, Lai S, Zhang J, Liu W, Chen J, Vlahov D, et al. Rapid transmission of hepatitis C virus among young injecting heroin users in Southern China. Int J Epidemiol 2004; 33(1): 182-188.
 47. Devi KhS, Brajachand N, Singh HL, Singh YM. *Co-infection by human immunodeficiency virus, hepatitis B and hepatitis C virus in injecting drug users*. J Commun Dis 2005; 37(1): 73-77.
 48. Koblin BA, Factor SH, Wu Y, Vlahov D. *Hepatitis C virus infection among noninjecting drug users in New York City*. J Med Virol 2003; 70(3): 387-390.
 49. McMahon JM, Simm M, Milano D, Clatts M. *Detection of hepatitis C virus in the nasal secretions of an intranasal drug-user*. Ann Clin Microbiol Antimicrob 2004; 3: 6.
 50. Di Martino V, Rufat P, Boyer N, Renard P, Degos F, Martinot-Peignoux M, et al. *The influence of human immunodeficiency virus coinfection on chronic hepatitis C in injection drug users: a long-term retrospective cohort study*. Hepatology 2001; 34(6): 1193-1199.
 51. Giordano TP, Kramer JR, Soucek J, Richardson P, El-Serag HB. *Cirrhosis and hepatocellular carcinoma in HIV-infected veterans with and without the hepatitis C virus: a cohort study, 1992-2001*. Arch Intern Med 2004; 164(21): 2349-2354.
 52. Sola R, Galeras JA, Montoliu S, Tural C, Force L, Torra S, et al. *Poor response to hepatitis C virus (HCV) therapy in HIV- and HCV-coinfected patients is not*

due to lower adherence to treatment. AIDS Res Hum Retroviruses 2006; 22(5): 393-400.

53. Savey A, Simon F, Izopet J, Lepoutre A, Fabry J, Desenclos JC. *A large nosocomial outbreak of hepatitis C virus infections at a hemodialysis center. Infect Control Hosp Epidemiol* 2005; 26(10): 810-815.
54. Zampieron A, Jayasekera H, Elseviers M, Lindley E, DeVos JY, Visser R, et al. *European study on epidemiology and management of hepatitis C virus (HCV) infection in the haemodialysis population. Part 3: prevalence and incidence. EDTNA ERCA J* 2006; 32(1): 42-44.
55. Gallego E, Lopez A, Perez J, Llamas F, Lorenzo I, Lopez E, et al. *Effect of Isolation Measures on the Incidence and Prevalence of Hepatitis C Virus Infection in Hemodialysis. Nephron Clin Pract* 2006; 104(1): c1-c6.
56. Zampieron A, Jayasekera H, Elseviers M, Lindley E, DeVos JY, Visser R, et al. *European study on epidemiology and management of hepatitis C virus (HCV) infection in the haemodialysis population. Part 3: prevalence and incidence. EDTNA ERCA J* 2006; 32(1): 42-44.
57. Silva LK, Silva MB, Rodart IF, Lopes GB, Costa FQ, Melo ME. *Prevalence of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV genotypes of hemodialysis patients in Salvador, Northeastern Brazil. Braz J Med Biol Res* 2006; 39(5): 595-602.
58. Carneiro MAS, Teles SA, Dias M A, Ferreira RC, Naghettine AV, Silva SA, et al. *Decline of hepatitis C infection in hemodialysis patients in Central Brazil: a ten years of surveillance. Mem Inst Oswaldo Cruz* 2005 ; 100(4): 345-349.

59. Santos MAM, Souto FJDS. *Infection by the hepatitis C virus in chronic renal failure patients undergoing hemodialysis in Mato Grosso state, central Brazil: a cohort study*. BMC Public Health 2007; 7:32.
60. Silva GF, Nishimura NF, coelho KIR, Soares EC et al. *Grading and staging chronic hepatitis C and its relation to genotypes and epidemiological factors in brazilian blood donors*. Braz J Infect Dis 2005; 9(2):142-149.
61. Hauri AM, Armstrong GL, Hutin YJ. *The global burden of disease attributable to contaminated injections given in health care settings*. Int J STD AIDS 2004; 15(1): 7-16.
62. Souto FJD, Silva AG, Yonamine F. *Risk of Hepatitis C among Brazilian Ex-soccer Players*. Mem Inst Oswaldo Cruz 2003; 98(8): 1025-1026.
63. Parana R, Lyra L, Trepo C. *Intravenous vitamin complexes used in sporting activities and transmission of HCV in Brazil*. Am J Gastroenterol 1999; 94(3): 857-858.
64. Pybus OG, Drummond AJ, Nakano T, Robertson BH, Rambaut A. *The epidemiology and iatrogenic transmission of hepatitis C virus in Egypt: a Bayesian coalescent approach*. Mol Biol Evol 2003; 20(3): 381-387.
65. Muhammad N, Jan MA. *Frequency of hepatitis "C" in Buner, NWFP*. J Coll Physicians Surg Pak. 2005;15(1):11-14.
66. Nakayama H, Sugai Y, Ikeya S, Inoue J, Nishizawa T, Okamoto H. *Molecular investigation of interspousal transmission of hepatitis C virus in two Japanese*

patients who acquired acute hepatitis C after 40 or 42 years of marriage. J Med Virol 2005; 75(2): 258-266.

67. Cavalheiro NP. *Hepatite C: transmissão entre casais*. São Paulo; 2004. Doutorado [Tese em Doenças Infecciosas e Parasitárias] – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
68. Marx MA, Murugavel KG, Tarwater PM, SriKrishnan AK, Thomas DL, Solomon S, et al. *Association of hepatitis C virus infection with sexual exposure in southern India*. *Clin Infect Dis* 2003; 37(4): 514-520.
69. Minola E, Baldo V, Baldovin T, Trivello R, Floreani A. *Intrafamilial transmission Of hepatitis C virus infection*. *Eur J Epidemiol* 2006; 21(4): 293-297.
70. Guimaraes T, Granato CF, Varella D, Ferraz ML, Castelo A, Kallas EG. *High prevalence of hepatitis C infection in a Brazilian prison: identification of risk factors for infection Braz. J Infect Dis* 2001; 5(3): 111-118.
71. Bodsworth NJ, Cunningham P, Kaldor J, Donovan B. *Hepatitis C virus infection in a large cohort of homosexually active men: independent associations with HIV-1 infection and injecting drug use but not sexual behaviour*. *Genitourin Med* 1996; 72(2): 118-122.
72. Di Martino V, Rufat P, Boyer N, Renard P, Degos F, Martinot-Peignoux M, et al. *The influence of human immunodeficiency virus coinfection on chronic hepatitis C in injection drug users: a long-term retrospective cohort study*. *Hepatology* 2001; 34(6): 1193-1199.

73. Mbotto CI, Davies A, Fielder M, Jewell AP. *Human immunodeficiency virus and hepatitis C co-infection in sub-Saharan West Africa*. Br J Biomed Sci 2006; 63(1): 29-37.
74. Zhang C, Yang R, Xia X, Qin S, Dai J, Zhang Z, et al. *High prevalence of HIV-1 and hepatitis C virus coinfection among injection drug users in the southeastern region of Yunnan, China*. J Acquir Immune Defic Syndr 2002; 29(2): 191-196.
75. Russi JC, Serra M, Vinales J, Perez MT, Ruchansky D, Alonso G, et al. *Sexual transmission of hepatitis B virus, hepatitis C virus, and human immunodeficiency virus type 1 infections among male transvestite commercial sex workers in Montevideo, Uruguay*. Am J Trop Med Hyg 2003; 68(6): 716-720.
76. Hepburn MJ, Lawitz EJ. *Seroprevalence of hepatitis C and associated risk factors among an urban population in Haiti*. BMC Gastroenterol 2004; 4(1): 31-35.
77. Gunn RA, Murray PJ, Ackers ML, Hardison WG, Margolis HS. *Screening for chronic hepatitis B and C virus infections in an urban sexually transmitted disease clinic: rationale for integrating services*. Sex Transm Dis 2001; 28(3): 166-170.
78. Vandelli C, Renzo F, Romano L, Tisminetzky S, De Palma M, Stroffolini T, et al. *Lack of evidence of sexual transmission of hepatitis C among monogamous couples: results of a 10-year prospective follow-up study*. Am J Gastroenterol 2004; 99(5): 855-859.
79. Conte D, Fraquelli M, Prati D, Colucci A, Minola E. *Prevalence and clinical course of chronic hepatitis C virus (HCV) infection and rate of HCV vertical*

transmission in a cohort of 15,250 pregnant women. Hepatology 2000; 31(3): 751-755.

80. Mast EE, Hwang L, Seto DSY, Nolte FS, Nainan OV, Wurtzel H. *Risk Factors for Perinatal Transmission of Hepatitis C Virus (HCV) and the Natural History of HCV Infection Acquired in Infancy.* *The J of Infect Dis* 2005;192: 1880-1889.
81. Gibb DM, Goodall RL, Dunn DT, Healy M, Neave P, Cafferkey M. *Mother-to-Child transmission of hepatitis C virus: evidence for preventable peripartum transmission.* *Lancet* 2000; 356(9233): 904-907.
82. Syriopoulou V, Nikolopoulou G, Daikos GL, Theodoridou M, Pavlopoulou I, Nicolaidou P, et al. *Mother to child transmission of hepatitis C virus: rate of infection and risk factors.* *Scand J Infect Dis* 2005;37(5): 350-353.
83. Resti M, Azzari C, Galli L, Zuin G, Giacchino R, Bortolotti F, et al. *Italian Study Group on Mother-to-Infant Hepatitis C Virus Transmission. Maternal drug use is a preeminent risk factor for mother-to-child hepatitis C virus transmission: results from a multicenter study of 1372 mother-infant pairs.* *J Infect Dis* 2002; 185(5): 567-572.
84. Bonacini M, Puoti M. *Hepatitis C in patients with human immunodeficiency virus infection: diagnosis, natural history, meta-analysis of sexual and vertical transmission, and therapeutic issues.* *Arch Intern Med* 2000; 160(22): 3365-3373.
85. Pappalardo BL. *Influence of maternal human immunodeficiency virus (HIV) co-infection on vertical transmission of hepatitis C virus (HCV): a meta-analysis.* *Int J Epidemiol* 2003; 32(5): 727-734.

86. Thomas SL; Newell ML; Peckham CS; Ades AE; Hall AJ. *A review of hepatitis C virus (HCV) vertical transmission: risks of transmission to infants born to mothers with and without HCV viraemia or human immunodeficiency virus infection.* Int J Epidemiol 1998; 27(1): 108-117.
87. Mok J, Pembrey L, Tovo PA, Newell ML. *European Paediatric Hepatitis C Virus Network. When does mother to child transmission of hepatitis C virus occur?* Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2005; 90(2): F156-160.
88. Mast EE. *Mother-to-infant hepatitis C virus transmission and breastfeeding.* Adv Exp Med Biol 2004; 554: 211-216.
89. Kumar RM; Shahul S. *Role of breast-feeding in transmission of hepatitis C virus to infants of HCV-infected mothers.* J Hepato1998; 29(2): 91-97.
90. Centers for Disease Control and Prevention. *Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV-related chronic disease.* MMWR 1998; 47 (RR-19): 1-39.
91. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. *Hepatitis C virus infection.* Pediatrics 1998; 101(3 Pt 1): 481-485.
92. Puro V, Petrosillo N, Ippolito G. *Risk of hepatitis C seroconversion after occupational exposures in health care workers. Italian Study Group on occupational Risk of HIV and Other Bloodborne Infections.* Am J Infect Control 1995; 23(5): 273-277.

93. Pruss-Ustun A, Rapiti E, Hutin Y. *Estimation of the global burden of disease attributable to contaminated sharps injuries among health-care workers*. Am J Ind Med 2005; 48(6): 482-490.
94. Lodi G; Porter SR; Scully C. *Hepatitis C virus infection: Review and implications for the dentist*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1998; 86(1): 8-22.
95. Puro V; De Carli G; Scognamiglio P; Porcasi R; Ippolito G. *Rischio. Risk of HIV and other blood-borne infections in the cardiac setting: patient-to-provider and provider-to-patient transmission*. Ann N Y Acad Sci 2001; 946: 291-309.
96. Hellard ME, Hocking JS, Crofts N. *The prevalence and the risk behaviours associated with the transmission of hepatitis C virus in Australian correctional facilities*. Epidemiol Infect. 2004; 132(3): 409-415.
97. Haley RW, Fischer RP. *The tattooing paradox: are studies of acute hepatitis adequate to identify routes of transmission of subclinical hepatitis C infection?* Arch Intern Med 2003 ; 163(9): 1095-1098.
98. Mariano A, Mele A, Tosti ME, Parlato A, Gallo G, Ragni P, et al. *Role of beauty treatment in the spread of parenterally transmitted hepatitis viruses in Italy*. J Med Virol 2004; 74(2): 216-220.
99. Handrick W, Nenoff P, Muller H, Knofler W. *Infections caused by piercing and tattoos - a review*. Wien Med Wochenschr 2003; 153(9-10): 194-197.
100. Alter MJ. *Prevention of spread of hepatitis C*. Hepatology 2002; 36(5 Suppl 1): S93-8.

101. Sood A, Midha V, Sood N, Awasthi G. *Prevalence of anti-HCV antibodies among family contacts of hepatitis C virus-infected patients*. Indian J Gastroenterol 2002; 21(5): 185-187.
102. Keiserman DR, Both CT, Mattos AA, Remiao J, Alexandre CO, Sherman KE et al. *Intrafamilial transmission of hepatitis C virus in patients with hepatitis C and human immunodeficiency virus coinfection*. Am J Gastroenterol 2003; 98(4): 878-883.
103. International Consensus Conference on Hepatitis C. Paris, 26-28, February 1999. Consensus Statement. J Hepatol 1999; 30(5): 956-961.
104. Monica F, Lirussi F, Pregun I, Vasile F, Fabris L, Okolicsanyi L. *Hepatitis C virus infection in a resident elderly population: A 10-year follow-up study*. Dig Liver Dis 2006; 38(5): 336-340.
105. Wiley TE, McCarthy M, Breidi L, McCarthy M, Layden TJ. *Impact of alcohol on the histological and clinical progression of hepatitis C infection*. Hepatology 1998; 28(3): 805-809.
106. Valladares AG. *Factores de riesgo para la progresion de la infección crónica de la hepatitis viral C*. Rev Gastroenterol Peru 2003; 23(2): 126-133.
107. Cornianu M, Dema A, Taban S, Lazar D, Lazar E, Costi S. *Hepatic steatosis associated with hepatitis C virus infection*. Rom J Morphol Embryol 2005; 46(4): 283-289.
108. Vogt M, Lang T, Frosner G, Klingler C, Sendl AF, Zeller A, et al. *Prevalence and clinical outcome of hepatitis C infection in children who underwent cardiac*

surgery before the implementation of blood-donor screening. N Engl J Med 1999; 341(12): 866–870.

109. Murray KF, Finn LS, Taylor SL, Seidel KD, Larson AM. *Liver histology and alanine aminotransferase levels in children and adults with chronic hepatitis C infection.* J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005; 41(5): 634-638.
110. Kenny-Walsh E. *Clinical outcomes after hepatitis C infection from contaminated anti-D immune globulin.* Irish Hepatology Research Group. N Engl J Med 1999; 340(16): 1228–1233.
111. Wiese M, Berr F, Lafrenz M, Porst H, Oesen U. *Low frequency of cirrhosis in a hepatitis C (genotype 1b) single-source outbreak in germany: a 20-year multicenter study.* Hepatology 2000; 32(1): 91–96.
112. Freeman AJ, Dore GJ, Law MG, Thorpe M, Von Overbeck J, Lloyd AR, et al. *Estimating progression to cirrhosis in chronic hepatitis C virus infection.* Hepatology 2001; 34(4): 809-816.
113. Focaccia R , Soriano V, Santos EB, Corrêa MCM, Siciliano RF. AIDS: Co-infecção HIV-VHB-VHC. In: Focaccia R, editor. *Veronesi-Tratado de Infectologia*. 3 ed. São Paulo: Atheneu; 2006. P. 274-283.
114. Focaccia R, Baraldo DCOM, Souza FV. Epidemiologia. In: Focaccia R, editor científico. *Tratado de Hepatites Virais*. São Paulo: Atheneu; 2003. p. 221-229.
115. al-Faleh FZ, Ayoola EA, al-Jeffry M, al-Rashed R, al-Mofarreh M, Arif M, et al. *Prevalence of antibody to hepatitis C virus among Saudi Arabian children: a community-based study.* Hepatology 1991; 14(2): 215-218.

116. Stoszek SK, Abdel-Hamid M, Narooz S, Daly ME, Saleh DA, Mikhail N, et al.
Prevalence of and risk factors for hepatitis C in rural pregnant Egyptian women.
Trans R Soc Trop Med Hyg 2006; 100(2): 102-107.
117. Nafeh MA, Medhat A, Shehata M, Mikhail NN, Swife Y, Abdel-Hamid M, et al.
Hepatitis C in a community in Upper Egypt: I. Cross-sectional survey. Am J Trop
Med Hyg 2000; 63(5-6): 236-241.
118. Ministério da Saúde. Vigilância Epidemiológica. Programa Nacional para
Prevenção e Controle das Hepatites Virais(PNHV) [online]. Brasília (DF).
Disponível em< URL: <http://www.saude.gov.br>> [Acesso 26 mai 2006].
119. Organização Pan Americana de Saúde. *Situacion de los bancos de Sangre en
la Región de las Américas, 1994-1995.* Boletim Epidemiológico. 1997; 18(1):
11-12.
120. Fay O, Schatzmayr H, Visona J, et al. *Prevalence of HVC antibodies in Latin
América.* Hepatology 1994; 19 (4): 601-606.
121. Toledo AC Jr, Greco DB, Felga M, Barreira D, Gadelha MFS, Speranza FAB.
*Seroprevalence of Hepatitis B and C in Brazilian Army Conscripts in 2002. A
Cross-Sectional Study- Braz.* J Infect Dis 2005; 9(5): 374-383.
122. Focaccia R, da Conceicao OJ, Sette H Jr, Sabino E, Bassit L, Nitrini DR, et al.
*Estimated Prevalence of Viral Hepatitis in the General Population of the
Municipality of Sao Paulo, Measured by a Serologic Survey of a Stratified,
Randomized and Residence-Based Population.* Braz J Infect Dis 1998; 2(6):
269-284.

123. Silva L, Paraná R, Mota E, Cotrim HP; Boennec-McCurtey M L, Vitvitsky L, et al. *Prevalence of Hepatitis C Virus in Urban and Rural Populations of Northeast Brazil: Pilot Study*. Arq. Gastroentero 1995; 32(4): 168-171.
124. Souto FJD, Fontes CJ, Martelli CM, Turchi MD, Martins RM, Andrade AL. *Hepatitis C virus prevalence among an immigrant community to the southern Amazon, Brazil*. Mem Inst Oswaldo Cruz 1999; 94(6): 719-723.
125. Souto FJD, Fontes CJ, Gaspar AMC. *Prevalence of Hepatitis B and C Vírus Markers among Malaria-exposed Gold Miners in Brazilian Amazon*. Mem Inst Oswaldo Cruz Rio de Janeiro 2001; 96(6): 751-755.
126. Paraná R, Vitvitski L, Berby F, Portugal M, Coltrim PH, Cavalcante A, et al. *HCV Infection en Northeastern Brazil: inspected high prevalence of genotype 3a and absence of African genotypes*. Arq. Gastroenterol 2000; 37(4): 213-6.
127. Martins RMB, Teles AS, Freitas NR, Carneiro MAS, Castro ARCM, Souto FJD, Mussi ADHG, et al. *Distribution of Hepatitis C Virus Genotypes among Blood Donors from Mid-West Region of Brazil*. Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo 2006; 48(1): 53-55.
128. Campioto S, Pinho JRR, Carrilho FJ, Silva LC, Souto FJD, Spinelli V, et al. *Geographic distribution of hepatitis C virus genotypes in Brazil*. Braz J Med Biol Res 2005; 38: 41-49.
129. Center for Disease Control and Prevention (CDC). Department of Healt and Human Services. Hepatitis C Virus and HIV Coinfection. IDU/HIV prevention [online]. Disponível em <URL: <http://www.cdc.gov/idu>> [Acesso 15 mai 2006].

130. Crum NF, Riffenburgh RH, Wegner S, Agan BK, Tasker SA, Spooner KM, et al. *Comparisons of causes of death and mortality rates among HIV-infected persons: analysis of the pre-early, and late HAART (highly active antiretroviral therapy) eras.* J Acquir Immune Defic Syndr 2006; 41(2): 194-200.
131. Soriano V, Garcia-Samaniego J, Valencia E, Rodriguez-Rosado R, Munoz F, Gonzalez-Lahoz J. *Impact of chronic liver disease due to hepatitis viruses as cause of hospital admission and death in HIV-infected drug users.* Eur J Epidemiol 1999; 15(1): 1-4.
132. Sulkowsk M S. *Hepatitls C Coinfection Gains a Foothold at the 8TH CROI.* The Ropkins Report 2001; 13(2): 6-10.
133. Graham CS, Baden LR, Yu E, Mrus JM, Carnie J, Heeren T, et al. *Influence of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: a meta-analysis.* Clin Infect Dis 2001; 33(4): 562-569.
134. Eyster ME, Fried MW, Di Bisceglie AM, Goedert JJ. *Increasing hepatitis C virus RNA levels in hemophiliacs: relationship to human immunodeficiency virus infection and liver disease. Multicenter Hemophilia Cohort Study.* Blood 1994; 84(4): 1020-1023.
135. Miller MF, Haley C, Koziel MJ, Rowley CF. *Impact of hepatitis C virus on Immune restoration in HIV-infected patients who start highly active antiretroviral therapy: a meta-analysis.* Clin Infect Dis 2005; 41(5): 713-720.
136. Lesens O, Deschenes M, Steben M, Belanger G, Tsoukas CM. *Hepatitis C virus is related to progressive liver disease in human immunodeficiency virus-positive*

hemophiliacs and should be treated as an opportunistic infection. J Infect Dis 1999; 179(5): 1254-1258.

137. Weis N, Lindhardt BO, Kronborg G, Hansen AB, Laursen AL, Christensen PB, et al. *Impact of hepatitis C virus coinfection on response to highly active antiretroviral therapy and outcome in HIV-infected individuals: a nationwide cohort study.* Clin Infect Dis 2006; 42(10): 1481-1487.
138. Amin J; Kaye M; Skidmore S; Pillay D; Cooper DA; Dore GJ. *HIV and hepatitis C coinfection within the CAESAR study.* HIV Med 2004; 5(3): 174-179.
139. de los Angeles Pando M, Biglione MM, Toscano MF, Rey JA, Russell KL, Negrete M, et al. *Human immunodeficiency virus type 1 and other viral co-infections among young heterosexual men and women in Argentina.* Am J Trop Med Hyg 2004; 71(2): 53-59.
140. Alter MJ. *Epidemiology of viral hepatitis and HIV co-infection.* J Hepatol 2006; 44(1): S6-9.
141. Rhodes T, Platt L, Maximova S, Koshkina E, Latishevskaya N, Hickman M, et al. *Prevalence of HIV, hepatitis C and syphilis among injecting drug users in Russia: a multi-city study.* Addiction 2006; 101(2): 252-266.
142. Darby SC, Ewart DW, Giangrande PL, Spooner RJ, Rizza CR, Dusheiko GM, et al. *Mortality from liver cancer and liver disease in haemophilic men and boys in UK given blood products contaminated with hepatitis C. UK Haemophilia Centre Directors' Organisation.* Lancet 1997 Nov; 350(9089): 1425-1431.

143. Weissenbacher M, Rossi D, Radulich G, Sosa-Estani S, Vila M, Vivas E, et al. *High seroprevalence of bloodborne viruses among street-recruited injection drug users from Buenos Aires, Argentina*. Clin Infect Dis 2003; 37(5): S348-352.
144. Ministério da Saúde. Programa Nacional de DST/aids [online]. Disponível em <URL: <http://www.aids.gov.br/main.asp?View>> [Acesso 06 jun 2006].
145. Monteiro MR, do Nascimento MM, Passos AD, Figueiredo JF. *Hepatitis C: prevalence and risk factors among patients with HIV/AIDS in Belem Para, in Brazilian Amazon*. Rev Soc Bras Med Trop 2004; 37(2): 40-46.
146. Mendes-Correa MC, Barone AA, Guastini C. *Hepatitis C virus seroprevalence and risk factors among patients with HIV infection*. Rev Inst Med Trop Sao Paulo 2001; 43(1): 15-19.
147. Segurado AC, Braga P, Etzel A, Cardoso MR. *Hepatitis C virus coinfection in a cohort of HIV-infected individuals from Santos, Brazil: seroprevalence and associated factors*. AIDS Patient Care STDS 2004; 18(3): 135-143.
148. Reiche EM, Vogler IH, Morimoto HK, Bortoliero AL, Matsuo T, Yuahasi K, et al. *Evaluation of surrogate markers for human immunodeficiency virus infection among blood donors at the blood bank of "Hospital Universitario Regional Norte do Parana", Londrina, PR, Brazil*. Rev Inst Med Trop Sao Paulo 2003; 45(1): 23-27.
149. WIKIPÉDIA – A enciclopédia livre. Regiões do Brasil: Mato Grosso [online]. Disponível em <URL: http://pt.wikipedia.org/wiki/Mato_Grosso>[Acesso 26 jun 2006].

150. Estados Brasileiros: Mato Grosso [online]. Disponível em<URL: http://www.portalbrasil.eti.br/estados_mt.htm> [Acesso 10 jun 2006]
151. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Estado de Mato Grosso. [online]. Disponível em< URL: <http://www.ibge.com.br/estadosat/perfil.php?sigla=mt>> [Acesso em 2006 jul 10].
152. Moreno G, Higa TCS. Características gerais do crescimento populacional. In: Moreno G, Higa TCS, orgnizadoras. *Geografia de Mato Grosso: Território. Sociedade. Ambiente*. Cuiabá: Entrelinhas; 2003. p. 73-88.
153. Piaia II. *Geografia de Mato Grosso*. 3ª ed. Cuiabá: EdUnic; 2003. P.13-131.
154. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico-AIDS. Análise das Tabelas e Gráficos do Boletim Epidemiológico de Aids [online]. Disponível em< URL: http://.aids.gov.br/final/biblioteca_bol_2002/editorial.htm> [Acesso 11 jul 2006].
154. Araújo ESA. Hepatite C. In: Cimerman S, Cimerman B. *Condutas em Infectologia*. São Paulo: Atheneu; 2004. p.113-122.
156. Lopes MEN, Silva MVD, Comegna M, Borges R, Rosales A. *infección por el virus de hepatitis C: seroprevalencia en pacientes infectados por el virus de inmunodeficiencia humana*. Med Interna (Caracas) 2005; 21 (14): 201-214.
157. Fortes HM. *Relatório de Gestão: Hemocentro de Mato Grosso, 1995–2002*. Cuiabá: Secretaria de Estado de Saúde. 2002.
158. Tovo CV, Santos DE, Mattos ÂZ, Almeida PRL, Mattos AA, Santos BR. *Ambulatorial prevalence of hepatitis B and C markers in patients with human*

immunodeficiency virus infection in a general hospital. Arq. Gastroenterol 2006; 43(2): 73-76.

159. Gonzalez-Garcia JJ, Mahillo B, Hernandez S, Pacheco R, Diz S, Garcia P, et al. *[Prevalences of hepatitis virus coinfection and indications for chronic hepatitis C virus treatment and liver transplantation in Spanish HIV-infected patients. The GESIDA 29/02 and FIPSE 2185/01 Multicenter Study]. Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005I; 23 (6): 340-348.
160. Vogler IH, Nishiya A, Morimoto HK, Reiche EM, Bortoliero AL, Matsuo T, et al. *Serological, epidemiological and molecular aspects of hepatitis C virus infection in a population from Londrina, PR, Brazil, 2001-2002. Rev Inst Méd Trop Sao Paulo* 2004; 46 (6): 303-308.
161. Centers for Disease Control and Prevention. *Guidelines for Laboratory Testing and Result Reporting of Antibody to Hepatitis C Virus. MMWR* 2005 ; 52(RR03): 1-16.
162. Lopez-Caleya JF, Martin V, Martin L, Perez-Simon R, Carro JA, et al. *[Prevalence of coinfection by human immunodeficiency virus and hepatitis C virus in the Leon Health Area: 1992-2000]. Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006; 24 (6): 365-369.
163. Denis F, Adjide CC, Rogez S, Delpeyroux C, Rogez JP. *[Seroprevalence of HBV, HCV and HDV hepatitis markers in 500 patients infected with the human immunodeficiency virus]. Pathol Biol (Paris)* 1997; 45 (9): 701-708.
164. Staples CT Jr, Rimland D, Dudas D. *Hepatitis C in the HIV (human immunodeficiency virus) Atlanta V.A. (Veterans Affairs Medical Center) Cohort*

Study (HAVACS): the effect of coinfection on survival. Clin Infect Dis 2000; 30 (2): 409-410.

165. Greub G, Ledergerber B, Battegay M, Grob P, Perrin L, Furrer H, et al. *Clinical progression, survival, and immune recovery during antiretroviral therapy in patients with HIV-1 and hepatitis C virus coinfection: the Swiss HIV Cohort Study.* Lancet Erratum in: Lancet 2001 May 12; 357 (2000 Nov 25; 356(9244):1800-5.9267): 1536.
166. Gonzalez Cerrajero M, Pazos Garcia A, de los Santos Gil I, Sanz Sanz J. *Prevalence of hepatitis C virus among HIV-infected patients in Area 2 of Madrid.* An Med Interna 2006; 23(3): 111-114.
167. Corredor MB, Lay AR, Moreno AG, Frómeta SS, Villalba CM, Sol AS. *Detección de marcadores de hepatitis B y hepatitis C en pacientes VIH positivos, 2000-2004.* Rev Cubana Med Trop 2005; 57 (3).
168. Dimitrakopoulos A, Takou A, Haida A, Molangeli S, Gialeraki A, Kordossis T. *The prevalence of hepatitis B and C in HIV-positive Greek patients: relationship to survival of deceased AIDS patients.* J Infect 2000; 40 (2): 127-131.
169. Bini L. *Prevalence and predictors of HIV coinfection in patients with chronic hepatitis C: A.U.S multicenter study.* Gastroenterology 2004; 126 (2): 672.
170. Pavan MHP, Aoki FH, Monteiro DTM, Gonçalves NSL, Escanhoela CAF, Junior FLG. *Viral Hepatitis in Patients Infected With Human Immunodeficiency Virus.* Braz J Infect Dis 2003; 7 (4): 253–261.

171. Treitinger A, Spada C, Silva EL, Miranda AFB, Oliveira OV, Silveira MVS, Verdi JC, Abdalla DSP. *Prevalence of serologic markers of HBV and HCV infection in HIV-1 seropositive patients in Florianópolis, Brazil*. Braz J Infect Dis 1999;3: 1–5.
172. Morimoto HK, Caterino-De-Araujo A, Morimoto AA, Reiche EM, Ueda LT, Matsuo T, et al. Seroprevalence and risk factors for human T cell lymphotropic virus type 1 and 2 infection in human immunodeficiency virus-infected patients attending AIDS referral center health units in Londrina and other communities in Parana, Brazil. AIDS Res Hum Retroviruses 2005; 21(4): 256-262.
173. Alvarado-Esquivel C, Sablon E, Martinez-Garcia S, Estrada-Martinez S. *Hepatitis virus and HIV infections in inmates of a state correctional facility in Mexico*. Epidemiol Infect 2005; 133 (4): 679-685.
174. Galáxia J, Soriano V. *Influence of hepatitis C genotypes and HIV infection on histological severity of chronic hepatitis*. Am J Gastroenterol 1997; 92: 1130-1134.
175. Moreno A, Barcena R, Garcia-Garzon S, Muriel A, Quereda C, Moreno L, et al. *HCV clearance and treatment outcome in genotype 1 HCV-monoinfected, HIV-coinfected and liver transplanted patients on peg-IFN-alpha-2b/ribavirin*. J Hepatol 2005; 43(5): 783-790.
176. Ribeiro AF, Madolesso G, Veras MASM, Guerra MAT, Lemos RRG. Aids-Epidemiologia. In: Foccacia R, editor. *Veronesi-Tratado de Infectologia*. 3 ed. São Paulo: Atheneu; 2006. P. 118-137.

APÊNDICES

APÊNDICE 1

TERMO DE CONSENTIMENTO

Projeto de pesquisa: Prevalência da infecção pelo vírus da hepatite C em Indivíduos portadores do Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) em Mato Grosso.

Responsável (Pesquisadora): Farm. Bioquímica Aparecida Duarte HG Mussi – Laboratório Central de Saúde Pública do Estado de Mato Grosso-LACEN/MT.

Orientador: Médico Dr. Francisco José Dutra Souto – Universidade Federal de Mato Grosso-UFMT

Eu, _____
declaro ter sido procurada pela responsável da pesquisa acima citada, tendo recebido esclarecimentos a respeito e compreendido que:

- 1) A pesquisa deseja determinar o número de pessoas que têm infecção pelo vírus da hepatite C.
- 2) Esta pesquisa será realizada em indivíduos portadores do HIV porque esta infecção é geralmente mais freqüente nestas pessoas, pois estes dois vírus compartilham a mesma via de transmissão.
- 3) Esta pesquisa será importante para se dimensionar este problema em nosso meio e também agregar conhecimento para subsidiar ações preventivas e curativas para estas duas doenças.

Estou também ciente de que:

- a) Terei acesso aos resultados dos meus exames no posto de colheita de sangue onde realizei meus exame de CD4⁺/CD8 e Carga Viral para HIV, e informarei ao médico que já me acompanha.
- b) Os resultados dos exames assim como outras informações que eu fornecer serão confidenciais.
- c) Poderei retirar-me do estudo a qualquer momento, sem qualquer prejuízo para a realização dos exames periódicos que faço nesta unidade laboratorial.
- d) Para a realização dos exames necessários serão utilizados os excedentes das amostras de sangue dos meus exames rotineiros de Carga Viral e CD4/CD8, sem a necessidade de colher volume maior de sangue.
- e) Em caso de dúvidas (sobre a pesquisa) contatarei com a responsável, Aparecida Duarte HG Mussi, no Laboratório Central de Saúde Pública do Estado de Mato Grosso, telefone (065) 624-8258.

Estando assim esclarecido, concordo em participar deste estudo assinando abaixo(ou impressão digital).

Assinatura do participante

Assinatura do pesquisador



Impressão digital do participante
(quando aplicável)

Cuiabá, ____/____/____

APÊNDICE 2

Projeto de Pesquisa: Aspectos Epidemiológico da Infecção pelo Vírus da Hepatite C em Portadores do HIV no estado de Mato Grosso - Brasil

Formulário

1. Número LACEN:_____ Data:____/____/____Nº Paciente: _____
2. Nome:_____
3. Sexo: Feminino () Masculino ()
4. Data de nascimento:_____/_____/____ Idade _____
5. Telefone para contato: _____
6. Naturalidade:_____ Reside em : _____
7. Exposição de risco para o HIV
 - () Parceiro HIV +
 - () Sexo de Risco
 - () Transfusão de Sangue (e Hemoderivados) Ano _____
 - () Uso de Drogas endovenosas ilícitas
 - () Uso de Drogas Inaladas
8. Exposição sexual – números de parceiros que teve até agora
 - () 0
 - () 1 a 5
 - () 6 a 10
 - () Mais de 10
9. Já teve alguma **DST**?
 - () NÃO
 - () SIM - Qual? _____
10. Lesão genital?
 - () NÃO
 - () SIM
11. Corrimento uretral (só para homens)
 - () NÃO
 - () SIM
12. Tem alguma tatuagem (artística ou cosmética)?

() NÃO

() SIM

13. Tem ou já teve hepatite?

() Não

() Sim - Qual Tipo _____ () Não sabe

14. Tem familiar ou parceiro com hepatite?

() Não

() Sim - Qual Tipo _____ () Não sabe

15. Já foi vacinado contra hepatite?

() Não

() Sim - () hepatite A () hepatite B

14. Quem indicou vacinação?

() Médico que acompanha HIV

() Outro _____

16. Já fez tratamento para hepatite?

() Atual

() Passado

17. Está em tratamento com Anti-retroviral para HIV?

() Não

() Sim - Ano que iniciou tratamento _____

PARA PREENCHIMENTO POSTERIOR PELO PESQUISADOR			
HBSAg	Anti-HBc	Anti-HBS	Anti-D
Anti-VHC	PCR	Genotipagem	
CD4 ⁺ do dia da colheita			
Carga Viral do HIV do dia da colheita			

Apêndice 3

Carta submetendo o artigo para publicação na revista Acta Tropica.

March 5th, 2007

To
F. Guhl
Acta Tropica
Universidad de los Andes, Bogotá
Colombia

Dear Editor

Please find attached the manuscript "***Epidemiological aspects of hepatitis C virus infection among HIV-infected individuals in Mato Grosso State, Central Brazil***" that we are submitting to the *Acta Tropica* as an original paper.

The ethical aspects of this investigation were approved by the Research Committee of Federal University of Mato Grosso, that is consonant with the 1975 Declaration of Helsinki. We assert that this manuscript has not been published and it will not be submitted elsewhere while it is under consideration of your Editorial Board.

We agree that, if it is accepted for publication in *Acta Tropica*, the copyright of the paper will become the property of the journal and publishers.

Yours sincerely,

Aparecida Duarte Hg Mussi

Rui Alberto Roldão de Almeida Pereira

Vergínia de Azevedo Corrêa e Silva

Regina Maria Bringel Martins

Francisco José Dutra Souto

Confirmação do recebimento do artigo submetido para publicação pela revista Acta Tropica.

Original Message -----

> > From: "Acta Tropica"

> > To:

> > Sent: Monday, March 05, 2007 11:56 AM
 > > Subject: Submission Confirmation
 > > >
 > > > Dear Francisco,
 > > >
 > > > Your submission entitled "Epidemiological aspects of hepatitis C virus
 > > > infection among HIV-infected individuals in Mato Grosso State, Central
 > > > Brazil" has been received by Acta Tropica
 > > >
 > > > You may check on the progress of your paper by logging on to the Elsevier
 > > > Editorial System as an author. The URL is <http://ees.elsevier.com/actrop/>.
 > > >
 > > > Your username is: FSouto-257
 > > > Your password is: souto72698
 > > >
 > > > Your manuscript will be given a reference number once an Editor has been
 > > > assigned.
 > > >
 > > > Thank you for submitting your work to this journal.
 > > >
 > > > Kind regards,
 > > >
 > > > Elsevier Editorial System
 > > > Acta Tropica
 > > >
 > > >
 > > E-mail classificado pelo Identificador de Spam Inteligente Terra.
 > > Para alterar a categoria classificada, visite
 > >
 > > http://mail.terra.com.br/protected_email/imap/imap.cgi?+_u=adhgm&_l=1,1173146346.684158.13753.tulear.hst.terra.com.br,2229,Des15,Des15
 > >
 > > Esta mensagem foi verificada pelo E-mail Protegido Terra.
 > > Scan engine: McAfee VirusScan / Atualizado em 05/03/2007 / Versão: 5.1.00/4976
 > > Proteja o seu e-mail Terra: <http://mail.terra.com.br/>

> >

Artigo submetido para publicação na revista Acta Tropica

Epidemiological aspects of hepatitis C virus infection among HIV-infected individuals in Mato Grosso State, Central Brazil.

Aparecida Duarte Hg Mussi^a, Rui Alberto Roldão de Almeida Pereira^b, Vergínia de Azevedo Corrêa e Silva^a, Regina Maria Bringel Martins^c, Francisco José Dutra Souto^{d,*}.

^a Laboratório Central de Mato Grosso. Rua Thogo da Silva Pereira, 63. Cuiabá, MT, 78020500, Brazil

^b Faculdade de Medicina da Universidade de Cuiabá. Avenida Beira Rio, 3100. Cuiabá, MT, 78015480, Brazil

^c Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública, Universidade Federal de Goiás. Rua Delenda Rezende de Melo, S/N, Goiânia, GO, 74605050, Brazil

^d Faculdade de Ciências Médicas, CCBS1, Universidade Federal de Mato Grosso. Avenida Fernando Correa, S/N. Cuiabá, MT, 78060900, Brazil

* Corresponding author. Tel.: +55 65 36158852; fax: +55 65 36158863

E-mail address: fsouto@terra.com.br

Postal address: Universidade Federal de Mato Grosso. Faculdade de Ciências Médicas. CCBS1. Avenida Fernando Correa, S/N. Cuiabá, MT, 78.060900, Brazil.

Abstract

The present study has been carried out to estimate the prevalence of HCV among HIV-positive individuals in the state of Mato Grosso, Central Brazil, as well as to identify associated epidemiological factors. 1008 individuals older than 18 years bearing HIV/aids and being attended in the reference public health network of the state of Mato Grosso participated of this research. HIV-positive subjects were interviewed and blood samples were taken to be tested for anti-HCV antibodies by ELISA. The anti-HCV antibodies were investigated in all the individuals by immunoenzymatic assay. The reactive samples in duplicate were submitted to a polymerase chain reaction (PCR) to detect the HCV-RNA. The positive tests were submitted to the genotyping by the LIPA method. The prevalence of anti-HCV was of 10.9%

(IC 95%: 9.1-13.0). The PCR was positive in 60 (6.0%; IC95%: 4.6-7.6). The 1a genotype was the most frequent, followed by the 3a and 1b. The genotype 2 was found in only one individual. There were more male and IV drug users among HIV-HCV co-infected individuals when compared to only HIV infected-individuals. Multivariate analysis showed association between the HIV-HCV co-infection, regarding either ELISA or PCR results, and the use of IV drugs, the presence of tattoos and having received blood transfusions before 1994. There was no association of the co-infection with the variables related to sexual transmission. The relative low prevalence of HCV infection in HIV-positive population in that region may be a consequence of a small number of IV drug users in the sample, despite of a strong association between HCV infection and use of IV drugs.

Key words: HCV; HIV; co-infection; epidemiology; prevalence; IV drug users.

Introduction

End-stage liver disease is currently a major concern among HIV-positive individuals due to co-infection with hepatotropic virus (Alter, 2006; Valladares, 2003; Monica et al., 2006). Hepatitis C virus (HCV) infection is a leading cause of chronic liver disease and is currently the most common indication for liver transplantation in developed countries (Sanchez-Bueno et al., 2006). HIV and HCV have similar modes of transmission, so rates of coinfection are higher and may affect more than a third of all HIV-infected individuals (Di Martino et al. 2001). Prevalence among geographical regions varies according the main shared risk factors for transmission. HIV infection modifies the natural history of HCV infection, leading to a faster course of progression of cirrhosis and death (Graham et al., 2001; Lesens et al., 1999; Weis et al., 2006). For that reason, assessing HIV-HCV co-infection became an important issue in HIV-infected subjects.

In some Brazilian regions, data on HCV infection among HIV-positive subjects is still poor available. Some studies conducted mainly in the southernmost parts of the country have reported prevalence of HIV-HCV co-infection ranging from less than 10% to more than 50% (Braga et al., 2006; 2004; Pavan et al., 2003; Segurado et al., 2004; Mendes-Correa et al., 2001; Treitinger et al., 1999).

Aiming to estimate the prevalence of HCV infection in HIV-infected patients living in Mato Grosso, a vast and poor populous region in Central Brazil, a cross-sectional study was performed at the STD/AIDS Reference Unit in Cuiabá, the main city of the State, comparing it with available data from other Brazilian regions. Epidemiological findings regarding risk factors to both diseases were also assessed.

Patients and Methods

In Mato Grosso, virologic and immunologic assessment and medical assistance of HIV-infected subjects are provided by the Department of Public Health at the Central Laboratory and STD/AIDS Reference Unit, respectively. Consequently, almost all known HIV-infected persons of Mato Grosso are referred to this unit to perform viral load and CD4 measurements, including most of the subjects treated at private clinics, at which time they were invited to participate in the study. The survey was conducted over a six-month period, in view of the recommendation that these exams be performed every 4 to 6 months.

Individuals were considered eligible if they were over 17 years of age and agreed to answer a specific questionnaire and have a blood sample taken and tested for serologic markers.

Blood samples were tested by enzyme immunoassay (EIA) for anti-HCV antibodies (UBI® HCV EIA 4.0, United Biomedical Inc., Boxtel, The Netherlands).

Anti-HCV positive samples by EIA were sent to Virology Laboratory of Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública, Federal University of Goiás, Goiânia, Brazil, and submitted to RNA extraction, reverse transcription, and nested PCR with primers complementaries to the conserved area of the 5' NC region of HCV, as described elsewhere (Ginabreda et al., 1997). Positive samples were genotyped by line probe assay (INNO-LiPA HCV III, Innogenetics NV, Ghent, Belgium).

T-lymphocyte subsets were determined by flow cytometry technique (Becton-Dickinson, NJ, USA). HIV1-RNA detection and measurement were performed by NASBA (Biomérieux, Boxtel, The Netherlands).

The Ethics Research Board at the Mato Grosso Federal University approved the protocol (#110/2003) used in the present study in 2004, January 14th. All surveyed individuals who agreed to participate were asked to sign informed consent form. Serologic marker results were yielded to assistant physicians in order to provide adequate measures when indicated.

The statistical analysis of categorical variables was based on overall chi-square test with Yates' correction and Fisher's exact test. When appropriate, crude odds ratio and the confidence interval were calculated to determine the strength of association. Student's *t* and Mann-Whitney were performed in order to analyze continuous variables. Multiple logistic regression models were constructed by SPSS 13.0 software for Windows (SPSS Inc., Chicago, US, 2004) to assess the independent effect of variables. Two definitions of co-infection cases were used: *i*) anti-HCV positivity shown by EIA and, *ii*) HCV-RNA detected by PCR.

Results

Between January 2004 and July 2004, 1,040 individuals were approached. Eight refused to participate, seven were not able to answer questions as a consequence of neurological deficits, and 17 were excluded from analysis due to missing data at the interview. A thousand eight individuals were interviewed and tested, corresponding to approximately 78% of the population in regular follow-up with CD4/CD8 and viral load measurements at Central Laboratory. Patients originated mainly from Cuiabá and surrounding counties (71.7%) and the remainder (28.5%) lived in more remote parts of the state.

Five hundred nineteen (51.5%) were male. The mean age of the patients studied was 37.2 years (SD 10.1 and median 36.0). On average, women were younger than men (34.7 ± 9.7 vs. 39.5 ± 10.0 yrs). Table 1 shows some characteristics of the voluntaries.

Unsafe sexual activity (defined as having unprotected sex with partners of unknown serologic status for HIV) was the more commonly self-reported route of HIV infection (56%), followed by monogamous relationship with a lately identified HIV-infected partner (32%), history of blood-product transfusion (7.5%), and use of illicit-IV-drugs (2.6%). 1.2% reported do not inject but sniff illicit drugs. Only 0.7% of the individuals denied belonging to any of the

above risk groups. Tattoos were present in 13.8% of the sampled people. Risk factors differed according to the distribution by gender: 53.7% of the women reported an HIV-infected partner compared to 11.5% of men. Males (74.1%) reported unsafe sexual activity more frequently than females (36.6%, $p < 0.0001$). A total of 716 individuals (72%) were undergoing antiretroviral treatment and 279 (28%) reported no treatment.

A hundred ten (10.9%) HIV-positive individuals presented anti-HCV by EIA. Sixty (6%) out of these 110 had HCV-RNA detected by PCR. Genotype 1a was the most prevalent (61.6%), followed by the genotype 3a (21.7%), 1b (15%), and 2 (1.7%).

Co-infected subjects did not differ from the HCV-negative ones in most of the studied characteristics but a male predominance (63.7% vs. 50%, $p < 0.01$) and a high proportion of IV drugs users (76.9% vs. 23.1%, $p < 0.000$) were detected among co-infected group.

A multivariate analysis demonstrated that both anti-HCV and HCV-RNA positivity were independently associated with the following factors: injecting drugs users, tattooing, and having received blood transfusion before 1994¹(Table 2). Sniffing but not injecting drugs were not associated to HCV markers. Variables related to sexual exposure, such as STD or high number of partners, were not associated to HCV markers. HIV viral load and CD4 count were stratified in order to attempt to find some relationship with HIV-HCV co-infection. However, there was no association between HCV markers and any HIV-RNA and CD4 level categories.

Discussion

The overall prevalence rate of anti-HCV infection in the studied population was 10.9%. Higher than that found among blood donors in Mato Grosso (approximately 0.5% to 1.0%²) and that estimated by Brazilian Health Ministry to general population in the country (1%-

¹ Anti-HCV screening in Brazilian blood banks became mandatory at the end of 1993.

² Mato Grosso State public blood bank. Hemomat Official Report 1999–2002.

2%)³. It is quite known that HCV prevalence is very higher among HIV-infected individuals than in blood donors or general population, due to shared routes of transmission. Nevertheless this prevalence is lower than that arising from other studies in Brazil and the world (Tovo et al., 2006; Segurado et al., 2004; Staples et al., 2000; Greub et al., 2000).

Regarding the rest of Brazil, the present study showed closer anti-HCV prevalence to the north region of the country when compared with data from the South and the Southeast regions (Table 3). This difference may be a consequence of a larger number of IV drug users included in the studies from the southernmost part of the country. Since these Brazilian regions are more industrialized and urbanized, access to illicit drugs may be easier than in the poorest regions. In spite of the possibility of some participants of our study having concealed information about IV drug use, the difference between the prevalence in Mato Grosso and other Brazilian regions was quite impressive and it seems to influence the prevalence of HCV infection. Actually, the HIV-positive population of our region has a different epidemiological profile with a large number of low-income adult women in monogamous relationships.

In our study, we took advantage of the official policy of the Brazilian government for the health care for HIV-positive subjects. The survey period lasted six months in order to include the vast majority of patients when they returned to the Central Laboratory for their next viral and immunological evaluation. Our strategy for enrollment may have facilitated selection bias, since there was no randomization of participants. However, the 1008 individuals assessed represent around 78% of the known HIV-positive population, diagnosed and followed-up on in the state of Mato Grosso. Moreover, there were participants from more than 70 out of 142 counties spread throughout the state. Thus the figures rising from the present study seem to be quite representative of HIV-positive population in our region.

³ Brazil, Health Ministry. Epidemiologic surveillance. National program for prevention and control of viral hepatitis. Brasília DF. Available in URL: <http://www.saude.gov.br>. Accessed in 2007, 2nd March.

On other hand, immunoenzymatic assays may generate overestimation of HCV infection because the chance of false-positive results, in spite of a high specificity provided by the currently used third-generation assays (CDC, 2005). In fact, when tested by molecular tests, only 60 (54.5%) out of the 110 anti-HCV-positive samples were confirmed. However, several of these samples could represent subjects who cleared HCV spontaneously, since it can occur in 15% to 30% of people after acute infection (Alter and Seeff, 2000). Furthermore, many HCV-infected enrolled individuals could have HCV-RNA transiently undetected. It is also known that in a setting of high prevalence, the positive predictive value of a test increases. Anyway, in order to validate our findings we performed two sets of analysis regarding ELISA and PCR results respectively.

The same variables, injecting drugs users, tattooing, and having received blood transfusion before 1994, were strongly associated with HCV markers in both analyses. All of these parenteral transmission routes are classical and predictably related to HCV infection (Alter, 2006). These findings besides the lack of association with variables linked to sexual activity, reinforce the concept that HCV is much more spread by parenteral than sexual route, even regarding a group predominantly exposed to HIV by sexual transmission like that one.

The transmission of HCV through tattooing has been reported by several authors (Nishioka and Gyorkos, 2001; Franz, 2001; Davis, 1995). On other hand, tattoos can be a surrogate for other HCV risk factor such as drug use (Nishioka and Gyorkos, 2001) and several tattooed participants of our study were IV drug users as well. However, multivariate analysis found independent association with having tattoos suggesting that likely this route did not represent a confound variable and may in fact have infected part of these subjects.

Blood products were the most important source of HCV transmission and the introduction of anti-HCV screening in blood banks in earlier 1990's has strongly decreased HCV transmission (Donahue et al., 1992). In Brazil, this rule became mandatory around the end of

1994. So, we analyzed blood transfusion as an exposure variable by two ways: all lifelong or before 1994. There was a strong and independent association between anti-HCV or HCV-RNA and blood transfusion only when before 1994-period was included in the logistic model. This finding suggests that this screening policy has significantly improved the safety of blood transfusions after 1994 in the country.

Finally, the HCV genotype profile identified was not different from that found in HCV positive-patients from general population in Brazil. The subgenotype 1a was the most prevalent. Although genotype 3a has been frequently associated to IV drug use, genotype 1a has also been spread among injecting drug users (Pawlotsky et al., 1995), the most important exposure factor in the present study.

In conclusion, our data indicated that the HIV-HCV co-infection prevalence in Mato Grosso state is lower than that in the Brazilian southernmost regions and similar to that reported from northernmost part. Parenteral routes are, as expected, the most important factors associated to HCV transmission in HIV-positive population. Likely a less frequent drug injection activity in Mato Grosso accounted for the not so high HCV prevalence. In spite of this relatively low HCV prevalence, regional health authorities were alerted to reinforce the screening of HCV in local HIV population, since most of the participants were not aware about this condition.

Table 1 – Demographic and epidemiological characteristics of HIV-positive individuals and HIV-HCV co-infected group regarding ELISA and PCR results, in state of Mato Grosso, Central Brazil. Univariate analysis of comparison between positive and negative tested groups is presented through odds ratios and confidence intervals.

Characteristic	Overall sample n (%)	Anti-HCV+ N (%)	OR (CI 95%)	HCV- RNA+ n (%)	OR (CI 95%)
Total	1,008	110 (10.9)		60 (6.0)	
Mean age	37.2	37.8	-	37,7	-
Male gender	519 (51.5)	70 (63.7)	1.7 (1.1-2.7)	36 (60.0)	1.4 (0.8-2.5)
Supposed route of HIV infection					
HIV+ve partner	323 (32,0)	30 (27.3)	0.8 (0.5-1.2)	17 (28.3)	0.8 (0.4-1.5)
Unprotected sex	564 (56,0)	43 (39.1)	0.5 (0.3-0.7)	20 (33.3)	0.4 (0.2-0.7)
Transfusion before 1994	76 (7,5)	15 (13.6)	2.2 (1.1-4.1)	6 (10.0)	1.4 (0.5-3.5)
IV drugs	26 (2,6)	20 (18.2)	33.0 (12.0-95.4)	16 (26.7)	34.1 (13.5-87.2)
Sniffing drugs	12 (1,2)	2 (1,8)	1.6 (0-8.2)	1 (1.7)	1.4 (0-11.2)
Tatoos	139 (13.8)	42 (38.2)	5.1 (3.2-8.1)	25 (41.7)	5.2 (2.9-9.4)

Table 2 – Risk factors associated to HCV infection after adjusted analysis regarding ELISA (model 1) and PCR (model 2) results.

Variables	Model 1:		Model 2:	
	OR (CI 95%)	P	OR (CI 95%)	P
IV drugs use	23,7 (8,9 – 63,5)	<0,0001	23,6 (9,6–57,7)	<0,0001
Tatoos	4,3 (2,6–6,9)	<0,0001	3,8 (2,0–7,0)	<0,0001
Transfusion before 1994	5,1 (2,1-12,3)	<0,0001	4,6 (1,5–13,6)	<0,01

Table 3 – Prevalence of HCV infection by ELISA in HIV-positive populations reported in different Brazilian studies.

Region (main city)	n	Anti-HCV (IC95%)	IVDU (%)	year	reference
North					
(Belém)	406	16% (12.4 – 19.6)	10.6	2004	Monteiro et al.
(Manaus)	701	5% (3.6-6.9)	2.0	2006	Braga et al.
Southeast					
(Campinas)	232	53.8% (47.4 – 60.2)	29.0	2003	Pavan et al.
(São Paulo)	1.457	17.7% (15.8 – 19.8)	9.4	2001	Mendes-Correa et al.
(Santos)	495	36.2% (31.9 – 40.4)	23.8	2004	Segurado et al.
South					
(Florianópolis)	93	53.8% (43.5 – 63.7)	36.5	1999	Treitinger et al.
(Londrina)	758	21.0% (18.2 – 24.0)	11.9	2005	Morimoto et al.
(Porto alegre)	330	38.2% (33.0 – 43.5)	18.2	2006	Tovo et al.
Central					
(Cuiabá)	1.008	10.9% (9.1 – 13.0)	2.6		present study

References

- Alter, M.J. and Seeff, L.B.; 2000. Recovery, persistence, and sequelae in hepatitis C virus infection: a perspective on long-term outcome. *Semin. Liver Dis.* 20, 17-35.
- Alter, M.J.; 2006. Epidemiology of viral hepatitis and HIV co-infection. *J. Hepatol.* 44, S6-9.
- Braga, W.S.M., Castilho, M.C., Santos, I.C.V., Moura, M.A.S. and Segurado, A.C.; 2006. Low prevalence of hepatitis B virus, hepatitis D virus and hepatitis C virus among patients with human immunodeficiency virus or acquired Immunodeficiency syndrome in the Brazilian Amazon Basin. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 39, 519-522.
- CDC; 2005. Guidelines for laboratory testing and result reporting of antibody to hepatitis C virus. *MMWR Recomm. Rep.* 52(RR03), 1-16.
- Davis, A.R.; 1995. Tattoo parlours and hepatitis C virus infection. *Med. J. Aust.* 163, 556-557.
- Di Martino, V., Refit, P., Boyer, N., Renard, P., Degos, F., Martinot-Peignoux, M., atheron, S., Le Moing, V., Vachon, F., Degott, C., Valla, D. and Marcellin, P.; 2001. The influence of human immunodeficiency virus coinfection on chronic hepatitis C in injection drug users: a long-term retrospective cohort study. *Hepatology.* 34, 1193-1199.
- Donahue, J.G., Munoz, A., Ness, P.M., Brown Jr., D.E., Yawn, D.H., McAllister Jr., H.A., Reitz, B.A. and Nelson, K.E.; 1992. The declining risk of post-transfusion hepatitis C virus infection. *N. Engl. J. Med.* 327, 369-373.
- Franz, R.; 2001. Tattooing: a major route of hepatitis C infection. *Dermatol. Nurs.* 13, 307-308.
- Ginabreda, M.G.P., Yoshida, C.F.T., and Niel, C.; 1997. Genomic characterization of Brazilian hepatitis C virus genotypes 1a and 1b. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 30, 339-345.

- Graham, C.S., Baden, L.R., Yu, E., Mrus, J.M., Carnie, J., Heeren, T. and Koziel, M.J.; 2001. Influence of human immunodeficiency virus infection on the Course of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *Clin. Infect. Dis.* 33, 562-569.
- Greub, G., Ledergerber, B., Battegay, M., Grob, P., Perrin, L., Furrer, H., Burgisser, P., Erb, P., Boggian, K., Piffaretti, J.C., Hirschel, B., Janin, P., Francioli, P., Flepp, M., and Telenti A.; 2000. Clinical progression, survival, and immune recovery during antiretroviral therapy in patients with HIV-1 and hepatitis C virus coinfection: the Swiss HIV Cohort Study. *Lancet.* 356, 1800-1805.
- Lesens, O., Deschenes, M., Steben, M., Belanger, G. and Tsoukas, C.M.; 1999. Hepatitis C virus is related to progressive liver disease in human immunodeficiency virus-positive hemophiliacs and should be treated as an opportunistic infection. *J. Infect. Dis.* 179, 1254-1258.
- Mendes-Correa, M.C., Barone, A.A. and Guastini, C.; 2001. Hepatitis C virus seroprevalence and risk factors among patients with HIV infection. *Rev. Inst. Med. Trop.* 43, 15-19.
- Monica, F., Lirussi, F., Pregun, I., Vasile, F., Fabris, L. and Okolicsanyi, L.; 2006. Hepatitis C virus infection in a resident elderly population: A 10-year follow-up study. *Dig. Liver. Dis.* 38, 336-340.
- Monteiro, M.R., Nascimento, M.M., Passos, A.D. and Figueiredo, J.F.; 2004. Hepatitis C : prevalence and risk factors among patients with HIV/AIDS in Belem Para, in Brazilian Amazon. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 37, 40-46.
- Morimoto, H.K., Caterino-De-Araujo, A., Morimoto, A.A., Reiche, E.M., Ueda, L.T., Matsuo, T., Stegmann, J.W. and Reiche F.V.; 2005. Seroprevalence and risk factors for human T cell lymphotropic virus type 1 and 2 infection in human immunodeficiency virus-infected patients attending AIDS referral center health units in Londrina and other communities in Parana, Brazil. *AIDS Res. Hum. Retroviruses.* 21, 256-262.

- Nishioka, S.A. and Gyorkos, T.W.; 2001. Tattoos as risk factors for transfusion-transmitted diseases. *Int. J. Infect. Dis.* 5, 27-34.
- Pavan, M.H.P., Aoki, F.H., Monteiro, D.T.M., Gonçalves, N.S.L., Escanhoela, C.A.A. and Junior, F.L.G.; 2003. Viral Hepatitis in Patients Infected With Human Immunodeficiency Vírus. *Braz. J. Infect. Dis.* 7, 253–261.
- Pawlotsky, J.M., Tsakiris, L., Roudot-Thoraval, F., Pellet, C., Stuyver, L., Duval, J. and Dhumeaux, D.; 1995. Relationship between hepatitis C virus genotypes and sources of infection in patients with chronic hepatitis C. *J. Infect. Dis.* 171, 1607-1610.
- Sanchez-Bueno, F., Ortiz M.L., Bermejo, J., Miras, M., Pons, J.A, Ramirez, P., Robles, R., Parrilla, P.; 2006. Prognostic factors for hepatitis C recurrence in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Transpl. Immunol.* 17:47-50.
- Segurado, A.C., Braga, P., Etzel, A. and Cardoso, M.R.; 2004. Hepatitis C virus coinfection a cohort of HIV-infected individuals from Santos, Brazil: seroprevalence and associated factors. *AIDS Patient Care STDS* 18, 135-143.
- Staples, C.T. Jr., Rimland, D. and Dudas, D.; 2000. Hepatitis C in the HIV (human immunodeficiency virus) Atlanta V.A. (Veterans Affairs Medical Center) Cohort Study (HAVACS): the effect of coinfection on survival. *Clin. Infect. Dis.* 30, 409-410.
- Treitinger, A., Spada, C., Silva, E.L., Miranda, A.F.B., Oliveira, O.V., Silveira, M.V.S., Verdi, J.C. and Abdalla, D.S.P.; 1999. Prevalence of serologic markers of HBV and HCV infection in HIV-1 seropositive patients in Florianópolis, Brazil. *Braz. J. Infect. Dis.* 3, 1–5.
- Tovo, C.V., Santos, D.E., Mattos, A.Z., Almeida, P.R.L., Mattos, A.A. and Santos, B.R.; 2006. Ambulatorial prevalence of hepatitis B and C markers in patients with human immunodeficiency virus infection in a general hospital. *Arq. Gastroenterol.* 43, 73-76.

- Valladares, A.G.; 2003. Factores de riesgo para la progresion de la infección crónica de la hepatitis viral C. *Rev. Gastroenterol. Peru* 23, 126-133.
- Weis, N., Lindhardt, B.O., Kronborg, G., Hansen, A.B., Laursen, A.L, Christensen, P.B., Nielsen, H., Moller, A., Sorensen, H.T. and Obel, N.; 2006. Impact of hepatitis C virus coinfection on response to highly active antiretroviral therapy and outcome in HIV-infected individuals: a nationwide cohort study. *Clin. Infect. Dis.* 42, 1481-1487.

I

Ministério da Educação
FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JÚLIO MÜLLER

**Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário
Júlio Müller**

Registrado na Comissão Nacional de Ética em Pesquisa em 25/08/97

**TERMO DE APROVAÇÃO ÉTICA
DE PROJETO DE PESQUISA**

REFERÊNCIA: Projeto de Pesquisa : 110/CEP-HUJM/2003

Solicitadas Alterações

☐

Aprovado "Ad Referendum"

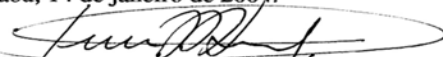
☐

Aprovação Final

☒

O projeto de pesquisa intitulado "*ESTUDO DA PREVALÊNCIA DA INFECÇÃO PELO VÍRUS DA HEPATITE C EM INDIVÍDUOS PORTADORES DO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA (HIV) EM MATO GROSSO*" de responsabilidade da pesquisadora, **APARECIDA DUARTE HG MUSSI**, foi avaliado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, que concluiu pela sua Aprovação Final, tendo em vista que o mesmo atende aos requisitos da Resolução 196/96 do Ministério da Saúde para pesquisas envolvendo seres humanos.

Cuiabá, 14 de janeiro de 2004.



PROF. DR. FRANCISCO JOSÉ DUTRA SOUTO

Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa de HUJM em exercício