

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

**EPIDEMIOLOGIA DA INFECÇÃO PELO VÍRUS DA HEPATITE C EM  
PORTADORES DO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA:  
GENÓTIPOS E FATORES DE RISCO**

**FERNANDO HERZ WOLFF**

**Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Sandra Costa Fuchs**

**Tese de Doutorado**

**2007**

# **Livros Grátis**

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Faculdade de Medicina  
Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas

EPIDEMIOLOGIA DA INFECÇÃO PELO VÍRUS DA HEPATITE C EM  
PORTADORES DO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA:  
GENÓTIPOS E FATORES DE RISCO

FERNANDO HERZ WOLFF

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Sandra Costa Fuchs

Tese de Doutorado

2007

W853e **Wolff, Fernando Herz**

Epidemiologia da infecção pelo vírus da hepatite C em portadores do vírus da imunodeficiência humana : genótipos e fatores de risco / Fernando Herz Wolff ; orient. Sandra Costa Fuchs. – 2007.

192 f. : il.

Tese (doutorado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação Medicina: Ciências Médicas. Porto Alegre, BR-RS, 2007.

1. Hepatite C 2. Síndrome de imunodeficiência adquirida 3.

Epidemiologia 4. Fatores de risco 5. Genótipo I. Sandra Cristina

Costa Fuchs II. Título.

NLM: WC 536

Catálogo Biblioteca FAMED/HCPA

## AGRADECIMENTOS

Ao meu amor, Michelle,

Pelo estímulo, amor, parceria e compreensão, que fazem do nosso dia-a-dia tão bom de se viver.

Aos meus pais:

O incentivo e o carinho sempre transmitidos, e a valorização, por meio do próprio exemplo, do estudo, do caráter e da ética, foram fundamentais para chegar até aqui. Ao meu pai, também, pelo exemplo de médico, que consegue aliar ao conhecimento técnico, o respeito ao ser humano, fazendo com que nossa convivência profissional torne-se também um aprendizado de vida.

À minha avó, Oma Ruth, às minhas irmãs, cunhados, sobrinhos e sogros, pela convivência familiar, que é uma das melhores partes da minha vida.

Ao amigo Fábio Segal pelo conhecimento transmitido e oportunidades de trabalho em conjunto, que só fizeram aumentar nosso vínculo pessoal já iniciado há longo tempo.

Ao amigo e professor Hugo Cheinquer pela grande capacidade e disposição de ensinar e oportunidade de me aprofundar na área da hepatologia.

À Prof<sup>a</sup>. Sandra Fuchs:

Dedico à Prof<sup>a</sup>. Sandra além de admiração profissional, grande amizade após muitos anos de convívio. Vem sendo minha orientadora já antes do doutorado, desde que fui monitor da disciplina de Epidemiologia ainda na Faculdade. As oportunidades e estímulo advindos desse convívio vêm sendo fundamentais em várias etapas da minha formação acadêmica. Seu conhecimento em epidemiologia e pesquisa, e sua dedicação a estas atividades, se tornaram um exemplo para mim.

À Dra. Nêmera T. Barcellos e ao Prof. Ajácio B. M. Brandão que participaram do planejamento do estudo e mostraram-se sempre interessados e disponíveis para discutir o projeto e seus resultados.

Aos Professores Gilberto Schwartzmann, Luciano Goldani e Fábio Segal pela participação na banca de Progressão para o Doutorado que forneceu contribuições importantes ao projeto.

Ao Professor Flávio D. Fuchs pela disposição e envolvimento na revisão final dos artigos. Sua experiência e capacidade muito contribuíram para a qualidade final desta tese.

Aos acadêmicos Maicon Falavigna, Mirian Cohen, Karina Kalsing, Luis Felipe Smidt, Débora Villa e Laura Castro, bolsistas da pesquisa, pelo empenho na coleta de dados.

Aos médicos, funcionários e pacientes do Serviço de Atenção Terapêutica (SAT) do Hospital Sanatório Partenon, sem a colaboração dos quais este estudo não teria sido possível.

Ao Centro de Estudos em AIDS do Rio Grande do Sul, CEARGS, pela ajuda na obtenção do financiamento do projeto e organização de todas as etapas referentes à organização e prestação de contas do projeto junto ao Ministério da Saúde.

À Simbios Biotecnologia pela realização dos testes de biologia molecular de alta qualidade e pelas condições especiais proporcionadas para pesquisa.

Ao Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas pela organização e estrutura que permite que 60 dissertações e teses sejam concluídas anualmente. Além disso, agradeço pelo apoio financeiro do Programa a esta pesquisa.

Ao Programa Nacional de DST-AIDS do Ministério da Saúde do Brasil que, por valorizar a pesquisa nacional, vem incentivando a geração de conhecimento e foi importante financiador deste projeto.

Agradeço também, pela participação como financiadores do projeto, à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq.

## SUMÁRIO

1. LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	7
2. LISTA DE FIGURAS.....	9
3. LISTA DE TABELAS.....	9
4. RESUMO DA TESE	
4.1 Resumo da tese em português.....	10
4.2 Resumo da tese em inglês.....	12
5. INTRODUÇÃO.....	14
6. REVISÃO DA LITERATURA	
6.1. Prevalência e fatores associados à co-infecção HIV-HCV.....	16
6.1.1. Mundo.....	16
6.1.2. Brasil.....	22
6.1.2. Métodos diagnósticos na hepatite C e validade dos métodos em indivíduos co-infectados pelo HCV.....	27
6.2.1. Testes para detecção de anticorpos para o HCV.....	27
6.2.2. Testes para detecção do HCV-RNA.....	30
6.2.3. Testes para genotipagem do HCV.....	31
6.3. Genótipos do HCV.....	32
6.3.1. Definição de genótipos e subtipos.....	32
6.3.2. Genótipos do HCV e associação com a evolução da hepatite C e do HIV.....	34
6.3.3. Genótipos do HCV e resposta ao tratamento com interferon e interferon peguilado (Peg-IFN).....	37
6.3.4. Epidemiologia e fatores associados aos genótipos do HCV em monoinfectados.....	40
6.3.4.1. Genótipos do HCV na Europa.....	40
6.3.4.2. Genótipos do HCV na Ásia.....	45
6.3.4.3. Genótipos do HCV na Austrália.....	47
6.3.4.4. Genótipos do HCV no Oriente Médio.....	48
6.3.4.5. Genótipos do HCV na África.....	48
6.3.4.6. Genótipos do HCV na América do Norte e América Central.....	49
6.3.4.7. Genótipos do HCV na América do Sul.....	50
6.3.4.8. Genótipos do HCV no Brasil.....	51
6.3.5. Epidemiologia dos genótipos do HCV em co-infectados	



## 1. LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AACTG – *Adult AIDS Clinical Trials Group*

AIDS – Síndrome da Imunodeficiência Humana Adquirida

ALT – alanino aminotransferase

AM – análise multivariada

anti-HCV – anticorpos para o vírus da hepatite C

AU – análise univariada

CAESAR – *Canada, Australia, Europe, South Africa Study*

CEARGS – Centro de Estudos em AIDS do Rio Grande do Sul

DST – Doenças Sexualmente Transmissíveis

EIA – Imunoensaio enzimático (*Enzyme Immunoassay*)

ELISA – *Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay*

HAART – tratamento antiretroviral altamente ativo (*highly active antiretroviral therapy*)

HBsAg - antígeno de superfície do vírus da hepatite B

HBV – vírus da hepatite B

HCV – vírus da hepatite C

HCV-RNA – ácido ribonucléico do vírus da hepatite C

HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana

HR – *hazard ratio*

HTLV – vírus linfotrópico humano (*human T-lymphotropic virus*)

IP – inibidor da protease

ITRAN – inibidores da transcriptase reversa análogos dos nucleosídeos

log - logaritmo

mL – mililitro

mm<sup>3</sup> – milímetro cúbico

NIH – *National Institute of Health*

NITRAN – inibidores da transcriptase reversa não análogos dos nucleosídeos

NSA – não se aplica

OMS – Organização Mundial da Saúde

OR – *odds ratio*

PCR – reação em cadeia da polimerase (*polymerase chain reaction*)

RNA – Ácido Ribonucléico

RT-PCR – reação em cadeia da polimerase em tempo real (*real time PCR*)

RVS – resposta viral sustentada

SAT – Serviço de Atenção Terapêutica

TMA – amplificação mediada por transcrição (*transcription mediated amplification*)

UD – usuários de drogas

UDI – usuários de drogas injetáveis

UI – unidades internacionais

uL – microlitro

UNAIDS – *Joint United Nations Programme of HIV/AIDS*

Vs. – versus

## **2. LISTA DE FIGURAS**

Figura 1. Árvore filogenética dos genótipos do HCV. (pg 32)

## **3. LISTA DE TABELAS**

Tabela 1. Prevalência de co-infecção HIV-HCV na linha de base do ensaio EuroSIDA. (pg 19)

Tabela 2. Prevalência de hepatite C e fatores associados em indivíduos portadores de infecção pelo HIV em estudos internacionais. (pg 20)

Tabela 3. Prevalência de hepatite C e fatores associados em indivíduos portadores de infecção pelo HIV em estudos no Brasil. (pg 24)

Tabela 4. Características dos principais genótipos da hepatite C em mono infectados (pg 33)

Tabela 5. Ensaio Clínico Randomizado que utilizaram esquemas à base de interferon e ribavirina para tratamento da hepatite C em pacientes co-infectados pelos vírus HIV e HCV. (pg 37)

Tabela 6. Prevalência dos genótipos do HCV em estudos internacionais e no Brasil. (pg 54)

Tabela 7. Prevalência dos genótipos do HCV em estudos que avaliaram separadamente co-infectados HIV-HCV. (pg 64)

Tabela 8. Hepatotxicidade associada ao uso de anti-retrovirais em pacientes co-infectados HIV-HCV. (pg 87)

## 4. RESUMOS DA TESE (PORTUGUÊS E INGLÊS)

### 4.1 RESUMO EM PORTUGUÊS

Base teórica: O vírus da imunodeficiência humana (HIV) é responsável pela contaminação de mais de 38,6 milhões de pessoas no mundo, sendo que 4 a 5 milhões estão co-infectadas pelo vírus da hepatite C (HCV). No Brasil, estima-se que aproximadamente 0,5% da população brasileira adulta seja portadora do HIV.

A prevalência de co-infecção é altamente variável, dependendo das prevalências das infecções pelo HCV, pelo HIV e de usuários de drogas nas populações estudada. O genótipo do HCV é um dos principais fatores prognósticos para a resposta viral sustentada após tratamentos com interferon e, conseqüentemente, determinante também da relação de custo-benefício do tratamento. Estudos realizados em diferentes partes do mundo mostraram prevalências distintas dos genótipos do HCV entre países e entre regiões de um mesmo país. Estudos envolvendo centros gaúchos têm mostrado prevalência elevada do genótipo 3 em relação à maioria dos estados brasileiros. Poucos dados sobre a genotipagem em pacientes co-infectados estão disponíveis em nosso meio.

Na medida em que a sobrevivência dos pacientes com AIDS aumenta, através do controle de infecções oportunistas e manutenção da imunidade, a hepatopatia crônica relacionada à infecção pelo HCV em portadores do HIV torna-se uma das importantes causas de morbimortalidade entre os portadores do HIV, exigindo, por parte dos gestores e serviços de saúde em todo mundo atenção crescente.

Objetivos: Determinar a prevalência e os fatores associados à co-infecção HIV-HCV e aos genótipos do HCV em pacientes em atendimento em um centro de referência ambulatorial para tratamento do HIV/AIDS em Porto Alegre, Brasil. Verificar também a prevalência de resolução espontânea da hepatite C e características associadas.

Métodos: Estudo Transversal: foram revisados todos os prontuários de pacientes registrados no serviço para determinação da prevalência de co-infecção.

Estudo de Caso-Control: foram consecutivamente incluídos como casos, os portadores de co-infecção HIV-HCV, e como controles, os pacientes com sorologia negativa para o HCV em atendimento com o mesmo médico. Pesquisa do HCV-RNA e genotipagem do HCV foi realizada em todos os casos.

Resultados: Entre os 1313 pacientes em acompanhamento, foram anti-HCV positivos 357 (31,2%) dos 1143 pacientes para os quais se obteve sorologia para o HCV.

Através de amostragem consecutiva foram incluídos 227 casos (63% homens; 40,3±8,7 anos) e 370 controles (44,6% homens; 38,9±9,8 anos). Após análise por regressão logística permaneceram associados à co-infecção sexo masculino, menor escolaridade, compartilhamento de objetos de higiene pessoal, uso de drogas injetáveis, uso de cocaína inalada, uso de crack, e consumo de maconha. Menor contagem de linfócitos CD4 e história de tuberculose também foi observada entre os pacientes co-infectados HIV-HCV.

Entre os 207 indivíduos que realizaram pesquisa do HCV-RNA foi detectada viremia em 83,6% dos casos. Observou-se o genótipo 1 em 81,5%, genótipo 2 em 1,7% e genótipo 3 em 16,2%.

Conclusão: Neste estudo identificaram-se fatores de risco para co-infecção pelo HCV em portadores do HIV. As características associadas à transmissão sexual não foram confirmadas. Acrescentou-se informação sobre um novo fator de risco - o compartilhamento de objetos de uso pessoal – ao conjunto de exposições associadas à co-infecção HIV-HCV.

A alta prevalência de co-infecção encontrada e o amplo predomínio do genótipo 1 devem ter implicação direta sobre o planejamento de políticas públicas para a prevenção, o diagnóstico e o tratamento dos portadores do HIV.

## 4.2. THESIS ABSTRACT (RESUMO EM INGLÊS)

Introduction: It has been estimated that 38.6 million people are infected by the human immunodeficiency virus (HIV) all over the world, being 4 to 5 million coinfecting with hepatitis C virus (HCV). In Brazil, it is estimated that about 0.5% of the adult population is infected with HIV.

The prevalence of HIV-HCV coinfection is directly associated with the characteristics of the population under study, particularly the use of injecting drugs, the source of the participants, and the frequency of each infection.

Of the risk factors shared by HIV and HCV infections, injecting drug use (IDU) has been shown to be the most important, followed by exposure to contaminated blood at transfusions. However, 25-30% of individuals infected with HCV deny exposure to parenteral risk factors.

The response rate to HCV infection treatment is lower than 50%, and treatments may have clinically important adverse effects. The response to HCV treatment depends on the genotype of the virus. Besides the prognostic importance, HCV genotype is a key factor for the cost-effectiveness of treatment.

Study Aims: This study investigated the prevalence of HIV-HCV coinfection, HCV RNA carriers, and HCV genotypes in patients attending to an AIDS outpatient reference center in Southern Brazil. Independent risk factors for HIV-HCV coinfection using a hierarchical conceptual approach to multivariate analysis were detected.

Methods: Cross Sectional Study: all registries from 3490 patients with HIV infection were reviewed.

Case-Control Study: Cases were HIV infected subjects identified among 357 patients coinfecting by HCV. Controls were selected among 786 patients with HIV infection and anti-HCV negative test.

Results: The registry has 3490 patients recorded. Of this total, 1313 (37.6%) were currently under follow up, and 1143 were tested for anti-HCV. The prevalence of anti-

HCV was 31.2% (95%CI 28.5-33.9%). Two hundred and twenty seven cases, out of 357, and 370 controls, out of 786, were interviewed, and 207 had RNA HCV testing performed. Genotype 1 was more frequent (81.5%; 95% CI 75.7-87.3), followed by genotype 3 (16.2%; 95% CI 10.7-21.7), and few genotype 2 cases (1.7%; 95% CI 0-3.6). HCV RNA was negative in 16.4% of the study participants.

Male gender, being 30 to 49 years of age, elementary school education, family income lower than one minimum wage (approximately US\$160), earlier age of the first sexual intercourse, higher number of sexual partners in the previous month, sharing of personal hygiene objects, using of injecting drugs, and the use of crack cocaine were associated to HIV-HCV coinfection even after adjustment for confounding factors. The practicing of anal sex became statistically associated with HIV-HCV coinfection only after multivariate analysis.

Conclusion: About a third of the patients on treatment for HIV/AIDS in Porto Alegre present coinfection by HCV. The virus with genotype 1 is the most prevalent among the infected by HIV, but beside male gender, there is no apparent reason for this distribution. Despite the presence of infection by HIV, some patients have spontaneous clearing of the HCV. A small inoculum may favor the spontaneous negativation of RNA HCV.

We identified a risky profile for HCV coinfection in patients with HIV. The risk of sharing personal hygiene objects is a novel finding and may explain part of the transmission of virus C even in non-AIDS patients.

The high prevalence of coinfection by HCV in patients under treatment for HIV, with the predominance of genotype 1 virus, have direct implications for the planning of public health policies for the treatment of persons infected with HIV.

## 5. INTRODUÇÃO

Desde 1975, quando ficou demonstrado que a maior parte das hepatites pós-transfusionais não eram causadas pelos agentes conhecidos até então, especialmente o Vírus da Hepatite A e Vírus da Hepatite B, intensificou-se a pesquisa que resultou, em 1989 pela descoberta e clonagem do Vírus da Hepatite C (HCV). A infecção aguda pelo HCV é geralmente assintomática. A infecção crônica, também assintomática na maioria dos casos, caracteriza-se pela inflamação hepática persistente e progressão incidirosa de fibrose, podendo evoluir para cirrose em cerca de 20% dos casos. [1]

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que cerca de 3% da população mundial já foi exposta ao vírus da hepatite C (HCV). Considerando que 70-90% dos expostos se tornam portadores crônicos, há aproximadamente 170 milhões de indivíduos infectados e, portanto, em risco de transmitir e desenvolver hepatite crônica pelo HCV e suas complicações [1]. A prevalência mundial estimada de infecção pelo vírus da hepatite C encobre variações marcantes em subgrupos de indivíduos, tais como 0,2-2% dos adultos investigados em amostras de base populacional [1-5], 0,1-1,5% dos doadores de sangue [6-10], 71-98% dos hemofílicos [11-15], 2,9-52% dos pacientes em hemodiálise [16-23], 16,8-98% dos usuários de drogas injetáveis [24-27], 0,8-11,5% dos homossexuais masculinos [28-30], 0,4-6% dos trabalhadores da saúde [31-36] e 1,3-20,5% familiares de pacientes HCV positivos [37-43].

A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), ainda que em quantidade menor do que a hepatite C, também afeta parcela significativa da população mundial. Estima-se que houvesse, em 2005, 38,6 milhões (33,4 – 46,0 milhões) de pessoas infectadas pelo HIV no mundo, sendo que 1,6 milhões (1,2 – 2,4 milhões) estariam vivendo na América Latina [44]. Nas Américas, a área mais acometida é o Caribe, onde 1,6% (1,1-2,2%) da população adulta estaria infectada, constituindo a segunda maior prevalência mundial [45].

O *Joint United Nations Programme on HIV/AIDS* (UNAIDS) estima que 0,5% (0,3-1,6%) da população adulta brasileira esteja infectada pelo HIV. A projeção das taxas de infecção para os países da América Latina sugere que mais de um terço das pessoas que vivem com HIV/AIDS residem no Brasil [44, 46]. Assim como na infecção pelo HCV, os usuários de drogas ilícitas, e particularmente, os usuários de drogas injetáveis, apresentam prevalência elevada de infecção pelo HIV, respectivamente 20,6 e 57,1% [47].

A Síndrome da Imunodeficiência Humana (AIDS), doença resultante da infecção pelo HIV, mudou profundamente a prática médica em todo o mundo. Desde o primeiro grupo de pacientes, descrito em 1981, cerca de 67 milhões de pessoas já foram infectadas e 25 milhões morreram, sendo a mais letal pandemia já descrita, superando inclusive a pandemia de influenza dos anos 1918-19. O HIV pertence a uma família de vírus cuja principal característica é a replicação através da transcrição do RNA viral em uma fita dupla linear de DNA, seguida pela integração ao genoma da célula do hospedeiro. A enzima capaz de reverter o fluxo genético de informações e permitir esse tipo de processo replicativo é conhecida por Transcriptase Reversa. [44,45] Na medida em que a sobrevivência dos pacientes com AIDS aumenta, por meio do controle de infecções oportunistas e da manutenção da imunidade, a hepatopatia crônica relacionada à infecção pelo HCV em portadores do HIV/AIDS (co-infecção HIV-HCV) torna-se uma das importantes causas de morbimortalidade entre os portadores do HIV [48], exigindo por parte dos gestores e serviços de saúde em todo mundo atenção crescente.

## 6. REVISÃO DA LITERATURA

### 6.1. PREVALÊNCIA E FATORES ASSOCIADOS À CO-INFECÇÃO HIV-HCV

#### 6.1.1. Mundo

A prevalência elevada de co-infecção HIV-HCV decorre de vias de transmissão comuns, particularmente exposição a sangue contaminado mediante o uso de drogas injetáveis. Entre os 34 a 46 milhões de pessoas infectadas pelo HIV, estima-se que 4 a 5 milhões sejam portadores crônicos do HCV [49]. A prevalência de co-infecção é altamente variável, dependendo das prevalências das infecções pelo HCV, pelo HIV e de usuários de drogas nas populações estudadas.

A variação na prevalência pôde ser observada na análise dos dados da linha de base do estudo CAESAR (Canada, Australia, Europe, South Africa Study), um ensaio clínico randomizado multinacional, controlado por placebo, que investigou a adição de lamivudina à terapia antiretroviral convencional em indivíduos maiores de 18 anos. A prevalência de co-infecção HIV-HCV nos 1649 participantes do estudo foi de 16,1%, porém variou de 1,9% na África do Sul a 48,6% na Itália. A proximidade geográfica e a semelhança cultural de países como Portugal e Espanha não atenuaram diferenças nas prevalências observadas, de 11,9% e 45,2%, respectivamente [50]. Análise de prevalência de co-infecção HIV-HCV e fatores de risco, realizada em 1604 indivíduos com dados completos para as variáveis estudadas identificou taxas elevadas em homossexuais usuários de drogas injetáveis (44,4%), indivíduos com história de transfusão (52,8%) e usuários de drogas injetáveis (UDI) (92,7%). Na análise multivariada, os fatores de risco que permaneceram significativa e independentemente associados à co-infecção foram ser: caucasiano (*odds ratio* [OR] 3,1; IC 95% 1,2-8,3), proveniente de país com prevalência elevada de co-infecção ( $\geq 10\%$ ) (OR 2,0; IC 95% 1,2-3,1), portador do HIV sem doença definidora de AIDS (OR 1,9; IC 95% 1,1-3,4), usuário de drogas injetáveis (OR 226; IC 95% 108-477), ter história de transfusão de sangue ou hemofilia (OR 29; IC 95% 13-65), ter contagem de CD4 entre 175 e 250

cels/ul (OR 1,8; IC 95% 1,0-3,2) e ter alanino aminotransferase (ALT)  $\geq 40$  (OR 4,5; IC 95% 2,5-5,6). O uso de drogas injetáveis foi o fator de risco mais fortemente associado à co-infecção (OR 395,0; IC 95% 179,3-742,8), seguido por transfusão de sangue e hemoderivados (OR 32,0; IC 95% 15,2-68,0) [50].

Nos Estados Unidos, a organização Adult AIDS Clinical Trials Group (AACTG), sob a tutela do Instituto Nacional de Saúde americano (NIH), tem sido a principal fonte de dados e amostras de pacientes infectados pelo HIV, constituindo uma coorte representativa da diversidade americana. Há mais de 57.000 pacientes adultos registrados entre os mais de um milhão de pessoas estimadamente infectadas pelo HIV nos Estados Unidos. A partir dessa amostra de pacientes infectados pelo HIV, foram selecionados 1687 participantes que haviam sido incluídos em dois estudos de intervenção — o AACTG 320 e 343 — desenhados para avaliar a terapia anti-retroviral de alta ação (HAART). O estudo AACTG 320 incluiu pacientes com CD4  $\leq 200$  células/uL que já tinham usado zidovudina, e o AACTG 343 incluiu pacientes com CD4  $> 200$  células/uL sem uso prévio de inibidores da protease. O processo de amostragem dos participantes incluiu a estratificação conforme risco de infecção pelo HCV, categorizado em alto (aquisição do HIV por via parenteral, incluindo UDI e hemofílicos) ou baixo (homossexuais masculinos, heterossexuais expostos ao HIV e profissionais da saúde). Os resultados foram apresentados através de ponderação conforme a representatividade dos estratos. Uma amostra de 213 participantes, mantendo a estratificação da amostragem e ponderando os resultados, foi selecionada para descrever a co-infecção HIV-HCV. Nesta subamostra, 76 (35,7%) dos 213 participantes apresentaram sorologia positiva para HCV (anti-HCV). A prevalência ponderada de co-infecção estimada para os 1687 indivíduos da coorte foi de 16,1% (IC 95% 14,3-17,8%), tendo sido, no estrato de alto risco, 72,7% e, no de baixo risco, 3,5%. O RNA do HCV (HCV-RNA) foi detectado em 91% dos pacientes que apresentaram sorologia anti-HCV repetidamente positiva. A genotipagem foi realizada

em 66 indivíduos, sendo que 83,3% apresentavam genótipo 1 isoladamente ou em combinação (10,6%) [51].

Os resultados de prevalência de co-infecção e fatores de risco apresentados para os participantes dos ensaios clínicos CAESAR, AACTG 320 e 343 são generalizáveis para indivíduos que preencham os restritivos critérios de inclusão e exclusão dos estudos, não refletindo necessariamente o conjunto mais amplo de pacientes portadores do HIV.

Outro grande estudo americano avaliou prevalência e fatores de risco para co-infecção entre 19.878 portadores do HIV atendidos na rede de hospitais de veteranos em 2002. Noventa e quatro por cento dos indivíduos realizaram pelo menos uma testagem para o HCV, sendo detectada positividade em 37% das amostras. Entre os pacientes anti-HCV positivos, 73,3% relataram aquisição do HIV pelo uso de drogas injetáveis, comparativamente a 9,5% dos anti-HCV negativos. Sexo masculino, raça negra ou hispânica e ter prestado serviço militar na época da guerra do Vietnam associaram-se a maior risco de co-infecção, mas não foi apresentada análise multivariada para identificação e controle de potenciais confundidores. Além disso, os pacientes co-infectados também apresentaram média de idade superior, maior prevalência de doença mental, depressão maior e abuso de álcool e drogas [52].

No ensaio clínico EuroSIDA, indivíduos HIV positivos que buscavam atendimento ambulatorial em centros de referência, foram arrolados consecutivamente em 89 centros da Europa, Israel e Argentina. Entre 1994 e 1997 foram incluídos pacientes com CD4 inferior a 500 células/uL e em 1999, 2001 e 2003 não houve esta restrição. O objetivo primário do estudo era observar a evolução de portadores de co-infecção comparativamente aos portadores somente de infecção pelo HIV. Contudo, dados colhidos na linha de base permitem descrever prevalências. A infecção pelo HCV foi avaliada por testes imunoenzimáticos (ELISA), disponíveis comercialmente nos diferentes períodos. Uma proporção dos pacientes — arrolados em 1994 e 1995 — não realizou exame (percentual não mencionado pelos autores) porque a pesquisa do

HCV não era solicitada rotineiramente. Na linha de base, esses pacientes apresentavam menores níveis de CD4, maior chance de ter diagnóstico de AIDS e maior probabilidade de ter iniciado terapia anti-retroviral com uma ou duas drogas em relação aos demais participantes. Esses indivíduos não foram incluídos nas análises subsequentes. A prevalência geral de soropositividade para HCV nos 5957 indivíduos testados foi 33%. A Tabela 1 mostra diferenças marcantes entre os países. Entre os co-infectados, 78% referiram ter adquirido o HIV por meio do uso de drogas injetáveis. Hepatite B crônica, detectada pela positividade para o antígeno de superfície do vírus B (HBsAg), foi mais freqüente entre os pacientes anti-HCV positivos do que negativos (9 vs. 7%,  $p < 0,0001$ ). Características clínicas na linha de base do ensaio clínico, como carga viral do HIV (3,21 vs. 2,87 log) e CD4 (291 vs. 305 células/uL), entre os grupos HCV positivo e negativo, respectivamente, foram de pequena magnitude mas significativamente diferentes devido ao grande tamanho de amostra. Tratamento para o HCV foi constatado em apenas 2% dos co-infectados no momento da entrevista da linha de base [53].

Tabela 1. Prevalência de co-infecção HIV-HCV na linha de base do ensaio EuroSIDA

País	Pacientes com sorologia conhecida para HCV		UDI com sorologia conhecida para HCV	
	N	%	N	%
Alemanha	736	15,6	84	82,1
Argentina	152	29,0	24	79,2
França	496	21,6	66	83,3
Grécia	147	5,4	5	80,0
Israel	116	5,2	7	71,4
Itália	743	56,9	373	95,7
Polônia	484	61,2	255	96,1
Portugal	270	30,4	80	83,8
Reino Unido	526	24,5	121	88,4
Ucrânia	122	71,3	82	97,3

UDI=usuário de drogas injetáveis

Dados apresentados por ROCKSTROH, 2005 [53].

A limitação desse estudo, destacada pelos próprios autores, é que menos de 10% dos pacientes soropositivos para HCV realizaram dosagem de HCV-RNA. Dessa maneira, a verdadeira prevalência de indivíduos co-infectados permanece desconhecida, assim como fatores de risco para hepatopatia, e características que permitiriam diferenciar pacientes virêmicos de pacientes com infecção autolimitada [53].

Estudo francês analisou exclusivamente indivíduos HIV positivos que não adquiriram o vírus pelo uso de drogas injetáveis. Entre os 2691 participantes, 8,5% apresentavam hepatite C. A prevalência encontrada foi menor entre aqueles que adquiriram o HIV por relação homossexual masculina (5,7%) do que entre aqueles que adquiriram o HIV através de relação heterossexual (12,9%) (OR 3,2; IC 95% 2,28-4,62). Outros fatores associados a maior risco de co-infecção foram sexo feminino (OR para homens 0,6; IC 95% 0,4-0,9), idade entre 36-45 anos (OR 2,2 em relação a indivíduos entre 15-25 anos; IC 95% 1,1-4,3) e acompanhamento na coorte antes de 1996 (OR para acompanhamento entre 1996-98 0,6; IC 95% 0,5-0,9, e, OR para

acompanhamento entre 1999-2002 0,6; IC 95% 0,4-0,9). Outras vias de transmissão tais como tatuagem, compartilhamento de objetos de higiene pessoal e exposição hospitalar não foram avaliadas [54].

Outros estudos recentemente publicados, porém com menor número de participantes, foram conduzidos em diferentes partes do mundo para avaliar a prevalência e fatores associados à co-infecção HIV-HCV (Tabela 2).

Tabela 2. Prevalência de hepatite C e fatores associados em indivíduos portadores de infecção pelo HIV em estudos internacionais.

Autor, ano e país de realização	N	Características da população	Prevalência ou incidência de co-infecção	Fatores associados
Bollepalli S, 2006 [55]; EUA	242	HIV + em acompanhamento ambulatorial; 42,3±9,3 anos 74,8% homens	30,6%	AU: UDI, UD inalatórias, compartilhamento objetos de higiene pessoal, ter sido preso, tatuagem, prostituição, homossexualismo masculino, relação sexual com UDI. AM: UDI
Ghosn J, 2006 [56]; França	402	Infecção aguda pelo HIV; 33,4 anos 81,0% homens	4,3/1000 pessoas-ano	AU: Mulheres: UDI, piercing. AM: Homens: sexo não seguro
Gonzalez CM, 2006 [57]; Espanha	651	HIV + em acompanhamento ambulatorial; 45,0±6,0 anos 76,8% homens	45,7%	AU: UDI
Rhodes T, 2005 [58]; Rússia	112	HIV+ UDI recrutados fora do ambiente hospitalar 50,0% <25 anos 70,5% homens	93%	AM: Compartilhamento de objetos para uso de drogas nas últimas 4 semanas
Garten RJ, 2005 [25]; China	101	HIV+ UDI 77,3% <30 anos 82,1% homens	95,1%	AM: Atividade sexual nos últimos 6 meses, duração do uso de drogas

AU = análise univariada; AM = análise multivariada;  
UDI=usuários de drogas injetáveis; UD=usuários de drogas

### 6.1.2. Brasil

No Brasil, a prevalência de co-infecção também apresenta variação regional e está relacionada às características da população estudada.

Em estudo transversal realizado em São Paulo, com pacientes HIV positivos identificados em um centro de atendimento ambulatorial para HIV/AIDS, em 1996, 258 pacientes (17,7%) apresentaram anti-HCV positivo entre 1457 testados [59]. A infecção foi confirmada por detecção do HCV-RNA em uma subamostra de 82 pacientes, dos quais 81 foram positivos [59]. Um estudo de caso-controle foi realizado em 1999 e 2000 para avaliar fatores de risco associados à infecção pelo HCV entre pacientes HIV positivos em acompanhamento ambulatorial no mesmo centro. Cento e dezoito pacientes com sorologia para o HCV ou HCV-RNA positivos foram consecutivamente selecionados como casos, em 1999, e 117 pacientes com anti-HCV negativo do mesmo ambulatório foram selecionados como controles, em 2000. Portadores de anticorpos para Hepatite B foram excluídos de ambos os grupos. Na análise univariada, foram identificados como fatores associados a maior risco de co-infecção HIV-HCV: sexo masculino, idade entre 30 e 49 anos, tatuagem, prática de sexo anal, mais do que 8 parceiros sexuais, uso de drogas inalatórias, uso de drogas endovenosas, parceiro usuário de drogas injetáveis e parceiro com hepatopatia. Na análise multivariada, permaneceram como fatores independentemente associados: idade igual ou superior a 30 anos vs. menor de 30 anos (OR 4,6-7,5; IC 95% 1,3-36,7), prática de sexo anal (OR 3,9; IC 95% 1,3-12,1), parceiro com hepatopatia (OR 5,4; IC 95% 1,3-22,3) e parceiro UDI (OR 3,46; IC 95% 4,9-131,9) [60].

Pesquisa realizada em 592 indivíduos que procuraram um centro de aconselhamento e testagem anônima para HIV, em Goiânia, detectou 42% (IC 95% 20-66%) de indivíduos HCV positivos entre os infectados pelo HIV, prevalência superior à detectada entre os HIV negativos, 1,2% (IC 95% 0,5-2,5%). Apesar de apenas seis participantes terem se declarado UDI, este foi o fator mais fortemente associado à co-infecção [61].

Entre UDI, a análise de dados do projeto AjUDE-Brasil I, coletados em 1998, entre 287 participantes de cinco cidades brasileiras (São Paulo, Sorocaba, São José do Rio Preto, Itajaí e Porto Alegre), indicou que co-infecção estava presente em 42,6% dos indivíduos. Foram estudados fatores associados à infecção pelo HIV ou HCV, ou associados à co-infecção. Raça branca associou-se tanto à infecção pelo HIV (OR 2,7; IC95% 1,0-7,7) quanto à co-infecção (OR 2,1; IC 95% 1,2-3,7). Nenhuma outra variável sócio-demográfica mostrou-se associada. Em relação ao consumo de drogas, observou-se início de uso mais tardio (16,8 vs. 18,2 anos) e maior proporção de compartilhamento de objetos empregados para injetar drogas entre os co-infectados do que entre soronegativos para os dois vírus. Na análise univariada, o risco associado ao compartilhamento mostrou-se presente tanto entre indivíduos que relataram alguma vez na vida terem emprestado materiais seus para aplicação de drogas endovenosas (OR 3,0; IC 95% 1,6-5,7), quanto para os que relataram terem pegado emprestado materiais de outros UDI (OR 4,3; IC 95% 2,2-8,2). Na análise multivariada, ter usado material emprestado associou-se à infecção pelo HCV (OR 4,3; IC 95% 1,6-11,8), mas não pelo HIV, enquanto que o relato de emprestar materiais perdeu a significância estatística da associação (OR 1,7; IC 95% 0,6-5,1). Quanto ao comportamento sexual, a única variável que se mostrou associada à co-infecção foi história de relação homossexual masculina (OR 3,1; IC 95% 1,4-6,6), associação esta que ficou ainda mais forte após o controle para fatores de confusão (OR 8,0; IC 95% 2,6-24,4). Os autores concluíram que foi possível observar associação entre infecção pelo HCV e variáveis relacionadas ao consumo de drogas, enquanto que variáveis relacionadas ao comportamento sexual estiveram mais associadas à infecção pelo HIV. A co-infecção HIV-HCV apresentou um padrão que combina os dois grupos de fatores de risco [62]. Devido ao reduzido tamanho da amostra, os intervalos de confiança neste estudo tornaram-se bastante amplos, especialmente na análise multivariada, dificultando conclusões sobre a verdadeira magnitude das associações encontradas.

Estudo realizado no Pará, em portadores de HIV/AIDS provenientes de ambulatórios dos serviços públicos de saúde, detectou 16% (IC 95% 12,4-19,6%) dos pacientes anti-HCV reagentes. Entre os UDI desta população, a prevalência de infecção pelo HCV alcançou 83,7%, e entre pacientes transfundidos, 22,1%. Análise multivariada identificou uso de drogas injetáveis (OR 149,3), história de transfusão de sangue ou de hemoderivados (OR 4,7) e idade superior a 49 anos (OR 9,8) como fatores independentemente associados à co-infecção [63].

Em estudo transversal, realizado em portadores de HIV/AIDS em Santos, a prevalência de soropositividade para o HCV foi 36,2% (IC 95% 31,9-40,4%). Entre os UDI, a prevalência alcançou 84,8% (IC 95% 78,2-91,3%), comparativamente a 20,9% entre os que não faziam uso de drogas injetáveis. Análise de fatores independentes associados à co-infecção mostrou o compartilhamento de materiais utilizados para aplicação de drogas associado a um aumento de mais de quatro vezes no risco de co-infecção entre os UDI, em relação aos UDI que não compartilhavam equipamentos (OR 4,3). Soropositividade para outros vírus, como vírus da hepatite B e vírus linfotrófico humano (HTLV), também associaram-se a maior risco de hepatite C. Entre os não-UDI, ter parceiro UDI e ser portador de hepatite B associaram-se a maior risco. Relato de relação sexual anal ou de prostituição não se associou à prevalência de co-infecção [64].

Em Campinas, São Paulo, entre 232 pacientes ambulatoriais portadores do HIV, a prevalência de co-infecção pelo HCV foi detectada em 53,8% da amostra, estando presente em 84,4% dos que adquiriram o HIV por via sanguínea e em 33,3% dos que o adquiriram por via sexual. Não foi realizada análise específica para fatores associados à co-infecção HIV-HCV; entretanto, uso de agulhas não-descartáveis, cirurgia prévia, tatuagem, transfusões de hemoderivados e acupuntura associaram-se à infecção pelo HIV e a hepatites virais B e C [65].

Em serviço de referência de Porto Alegre (Hospital Nossa Senhora da Conceição), foi conduzida revisão de 587 prontuários amostrados aleatoriamente entre

os 5870 portadores do HIV registrados. Informação sobre o anti-HCV estava disponível para 330 pacientes (56,2%), dos quais 38,2% apresentaram resultado positivo. Entre os portadores de hepatite C, em 75% havia registro de uso de drogas injetáveis. Não foram realizadas análises de fatores de risco para co-infecção [66].

A Tabela 3 apresenta a prevalência de co-infecção HIV-HCV encontrada nos estudos realizados no Brasil.

Tabela 3. Prevalência de hepatite C e fatores associados em indivíduos portadores de infecção pelo HIV em estudos no Brasil.

Autor, ano e cidade de realização	N°	Características da população	Prevalência de UDI (%)	Prevalência de co-infecção (%)	Fatores associados
Mendes-Correa MCJ, 2001 [59]; São Paulo	1457	Ambulatório; 69% homens 34 ± 7,2 anos*	57,8	17,7	NA
Mendes-Correa MCJ, 2005 [60]; São Paulo	235	Ambulatório; 118 HCV+ 70,3% homens 59% <40 anos 117 HCV – 54% homens 60% <40 anos	HCV+ 55,9 HCV- 2,6	NSA	AU: Sexo masculino, tatuagem, mais de 8 parceiros sexuais, UD e parceiro UD. AM: Idade 30-49 anos, prática de sexo anal, parceiro com hepatopatia e UDI.
Pereira GA, 2006 [61]; Goiânia	592	Indivíduos testados anonimamente para HIV e HCV	1,0	42,0	AU: UDI, história de encarceramento.
Zocrato KB, 2006 [62]; São Paulo, S.J.Rio Preto, Sorocaba, Itajaí e Porto Alegre	141	UDI 83% homens 29± 8,0 anos	100,0	82,3	AM: Compartilhamento de materiais usados no consumo de drogas e relação homossexual masculina.

Tabela 3. (continuação)

Autor, ano e cidade de realização	Nº	Características da população	Prevalência de UDI (%)	Prevalência de co-infecção (%)	Fatores associados
Monteiro MR, 2004 [63]; Belém	406	Ambulatório; 55% homens 50% < 35 anos	NA	16,0	AM: UDI, História de transfusão de sangue ou hemoderivados e idade > 49 anos.
Segurado AC, 2004 [64]; Santos	495	Ambulatório; 55% homens 50% < 35 anos	23,8	36,2	AM: UDI, Compartilhamento de materiais usados no consumo de drogas, ser portadores do HBV ou HTLV, parceiro UDI.
Pavan MH, 2003 [65]; Campinas	232	Ambulatório; 69% homens 30,8 anos	29,0	53,8	AU: Uso de agulha não descartável, cirurgia prévia, tatuagem, transfusão de sangue e acupuntura.
Tovo CV, 2006 [66]; Porto Alegre	330	Ambulatório terciário; 62% homens 34,4±10,6 anos	75,0	38,2	NA
Tovo CV, 2007 [67]; Porto Alegre	894	385 HIV+/ HCV+ (76% homens; 38±10anos) 311 HCV + (51% homens; 49±10 anos) de ambulatório de hepatologia; 198 HIV+ de unidade de infectologia (52% homens; 34±11 anos)	HIV+HCV+: 49,6 %	NSA	AU: UDI, Alcoolismo.

AU= análise univariada; AM=análise multivariada; HIV+: portador do HIV; HCV+: portador de anti- HCV positivo; HCV -: portador de HCV negativo; UDI=usuários de drogas injetáveis; UD=usuários de drogas  
NSA = Não se aplica. Refere-se a estudos com delineamento de caso controle. NA = não avaliado  
\* dado fornecido somente para os co-infectados

Com base nos estudos descritos, pode-se observar a grande variabilidade na prevalência de co-infecção HIV-HCV em diferentes partes do mundo e em diferentes locais do Brasil. A avaliação de fatores associados à co-infecção foi realizada, na maioria dos estudos, a partir de dados coletados para outros propósitos. As análises multivariadas, que permitem detectar fatores de risco independentes para hepatite C

em portadores do HIV/AIDS, foram realizadas sem maior detalhamento sobre os potenciais fatores de confusão. A grande variabilidade nos fatores de risco e na magnitude das associações indica a necessidade de que os centros envolvidos no tratamento do HIV/AIDS e Hepatite C conheçam suas próprias realidades, a fim de permitir o adequado planejamento de medidas de prevenção, controle e tratamento.

## **6.2 MÉTODOS DIAGNÓSTICOS NA HEPATITE C E VALIDADE DOS MÉTODOS EM INDIVÍDUOS CO-INFECTADOS PELO HIV**

Os exames laboratoriais disponíveis para diagnóstico de hepatite C em portadores do HIV não são diferentes daqueles utilizados na população geral. Basicamente, dividem-se em exames com o objetivo de detectar anticorpos específicos para o HCV, técnicas para detecção e quantificação do HCV-RNA e, finalmente, técnicas para determinação do genótipo do vírus.

### **6.2.1. Testes para detecção de anticorpos para o HCV**

A detecção de anticorpos específicos para o HCV (anti-HCV) constitui a etapa inicial no rastreamento de infecção por este vírus. Possui boa acurácia, é facilmente disponível, tem custo acessível e pode ser realizada em grande escala [68, 69]. A detecção dos anticorpos é feita por meio do uso de testes enzimáticos de imunoensaio de terceira geração, chamados EIA (Enzyme Immunoassay) ou ELISA (Enzyme-linked Immuno Sorbent Assay). Esses testes foram desenvolvidos para detectar anticorpos contra diversos epítomos do HCV [68]. A especificidade dos testes para detecção de anticorpos para o HCV alcançou mais de 99% em pacientes imunocompetentes e com viremia positiva (presença de HCV-RNA) [70, 71]. A sensibilidade parece ter valor semelhante à especificidade. O anti-HCV torna-se positivo 3 a 8 semanas após a contaminação, persistindo indefinidamente, ainda que em títulos menores, mesmo após tratamento bem sucedido [68, 69].

O diagnóstico da hepatite C em portadores do HIV é semelhante ao realizado em pacientes HIV negativos. No entanto, a AIDS pode prejudicar a resposta imunológica mediada por anticorpos para hepatite C, havendo estudos que mostraram pior desempenho dos testes sorológicos de EIA em imunodeprimidos [69]. Também há relatos de perda de reatividade para o HCV com a progressão da AIDS [72, 73] e de soroconversão para anti-HCV positivo após início do tratamento anti-retroviral [74], provavelmente por reconstituição imunológica. Entretanto, os testes anti-HCV de última geração (EIA de terceira geração) incorporaram múltiplos antígenos do HCV, tornando-se extremamente sensíveis também em pacientes imunodeprimidos [69].

A acurácia do anti-HCV de terceira geração foi investigada em pacientes imunodeprimidos de uma coorte de UDI. Além da testagem para o anti-HCV, mediante exame EIA de terceira geração (Ortho 3.0), foi realizada pesquisa do HCV-RNA por dois métodos distintos (Quantiplex HCV RNA 2.0 e HCV COBAS AMPLICOR). Entre os 1503 indivíduos testados, 559 (37,2%) eram HIV positivos. Na ocasião em que o sangue foi colhido, 33% dos portadores do HIV tinha contagem de linfócitos CD4 inferior a 200 células/mL e 9% menos de 50 células/mL. Todos colheram sangue antes do início do uso de anti-retrovirais. Apresentaram reatividade ao anti-HCV 97,8% e 87,4% dos pacientes HIV positivos e negativos, respectivamente. Em cada um dos grupos, um paciente apresentou anti-HCV negativo e HCV-RNA positivo. Esses dois pacientes, em avaliação posterior, apresentaram soroconversão para anti-HCV positivo, o que levou os autores a concluir que a primeira testagem deve ter ocorrido durante a janela imunológica da infecção aguda pelo HCV, já que não houve alteração significativa no status imunológico destes pacientes que explicasse a alteração sorológica. Pelo fato desse estudo ter incluído somente UDI em sua maioria de longa data, seus resultados, possivelmente, se referem a pacientes que adquiriram o HCV previamente ao HIV e a raros casos de infecção aguda. Dessa forma, a generalização desses resultados para pacientes já imunodeprimidos ao adquirir o HCV, ou para populações com maior incidência de hepatite C aguda fica limitada [75].

Apesar desta restrição, esse estudo mostra sensibilidade próxima a 100% do anti-HCV de terceira geração em uma amostra de portadores do HIV que incluiu pacientes gravemente imunodeprimidos.

Outro estudo, realizado em pacientes HIV ou encaminhados a um serviço de referência americano por elevação de transaminases entre os anos de 1993 a 1999, utilizou teste sorológico para anti-HCV de segunda geração (ELISA-2). Amostras anti-HCV negativas foram testadas novamente por teste de terceira geração (ELISA-3), tendo sido também realizada pesquisa do HCV-RNA por teste qualitativo (Amplicor HCV v1.0). Foram estudados 222 indivíduos HIV positivos e 147 HIV negativos. O anti-HCV foi positivo em 112 portadores (50,4%) do HIV e em todos os HIV negativos. Entre os 110 portadores do HIV com anti-HCV negativo, 6 apresentaram viremia positiva (detecção de HCV-RNA), resultando em sensibilidade do ELISA-2 de 94,5%, enquanto que a sensibilidade no total da amostra foi de 97,3%. A especificidade do anti-HCV entre os HIV positivos foi de 91,2%, porém este valor pode estar subestimado pelo fato de pacientes tratados poderem negativar o HCV-RNA, permanecendo, no entanto, portadores de anticorpos específicos para o vírus (anti-HCV). Os seis indivíduos com anti-HCV falso-negativo apresentavam contagem média de CD4 significativamente menor do que o restante da amostra (36 versus 109 células/mL,  $p < 0,001$ ) [76].

Com base nesses estudos, pode-se concluir que os testes de terceira geração para detecção de anticorpos para o HCV pelos métodos de EIA possuem boa sensibilidade mesmo em indivíduos co-infectados HIV-HCV e imunodeprimidos. Entretanto, em um pequeno número de pacientes, especialmente naqueles gravemente imunodeprimidos, falsos-negativos podem ocorrer. Ainda assim, os testes para detecção de anticorpos seguem sendo os indicados para rastreamento da hepatite C em portadores do HIV/AIDS [69,77].

### 6.2.2. Testes para detecção do HCV-RNA

Dois tipos de testes avaliam diretamente a presença do RNA viral no sangue: os testes qualitativos, que apresentam resultado positivo ou negativo, e os testes quantitativos, que fornecem o número de Unidades Internacionais (UI) do vírus por volume de sangue.

Os testes capazes de determinar a quantificação do vírus, ou carga viral, são usados predominantemente como fator prognóstico para determinar a resposta ao tratamento com interferon [69, 78] e para estudar a cinética viral durante o tratamento, o que pode auxiliar na tomada de decisão relativa ao tempo de tratamento ou à sua manutenção [69, 79, 80].

Os testes qualitativos para detecção do HCV-RNA estão indicados para confirmação da infecção pelo HCV em indivíduos que apresentam anti-HCV positivo. Neste caso, o objetivo do exame é verificar se a presença dos anticorpos representa infecção crônica pelo HCV ou apenas infecção passada. Também são usados para acompanhamento após exposição de risco ao HCV e durante a hepatite C aguda, a fim de observar a ocorrência ou não de resolução espontânea. Pela sua maior sensibilidade (menor limiar de detecção) em relação aos testes quantitativos, também é o exame de escolha para comprovar a resposta viral sustentada após os tratamentos à base de interferon. A maioria dos testes qualitativos utilizados atualmente são mais sensíveis do que os quantitativos, apresentando limiar de detecção de 50 UI HCV-RNA/mL, enquanto que, nos testes quantitativos, esse limiar é de 200-600 UI/mL. A especificidade do HCV-RNA por PCR situa-se entre 98 e 100% [69, 81].

Em indivíduos HIV positivos, o HCV-RNA qualitativo é o exame indicado para confirmação da infecção em anti-HCV positivos. O teste também é o de eleição para pacientes anti-HCV negativos, com AIDS e já gravemente imunodeprimidos, em relação aos quais haja suspeita clínica ou epidemiológica de infecção pelo HCV. O exame de detecção do HCV-RNA é utilizado, nesses casos, pela possibilidade desses

pacientes não desenvolverem anticorpos em razão de seu estado avançado de depressão imunológica [75, 77].

Os testes qualitativos baseiam-se na amplificação dirigida do RNA viral por meio de técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR) ou de amplificação mediada por transcrição (TMA). A técnica de PCR é a mais freqüentemente utilizada, e seu princípio será brevemente descrito a seguir.

O PCR permite a obtenção de informações genéticas através da amplificação de seqüências específicas de ácidos nucleicos a partir de um número inicial muito reduzido de seqüências-alvo. A reação prossegue com a amplificação em escala logarítmica do número de cópias das seqüências genéticas por ciclo de reação até alcançar uma quantidade de cópias idênticas que possam ser facilmente analisadas [82, 83]. A técnica de PCR pode ser totalmente manual ou utilizar extração manual, seguida por transcrição reversa, amplificação e leitura automatizadas, geralmente com uso do kit comercial Cobas Amplicor HCV™ [69,81].

A técnica de PCR em tempo real (Real Time PCR) é uma evolução da técnica de PCR que permite realizar a quantificação do material genético presente no início dos ciclos de amplificação. A quantidade de produto genético formado a cada ciclo é monitorada por meio da fluorescência gerada, e o número de ciclos utilizados para alcançar uma quantidade predeterminada de moléculas, permite a quantificação. O PCR em tempo real também pode ser usado de maneira qualitativa, simplesmente visando à detecção do HCV-RNA, seguida pela genotipagem quando necessário [82].

### 6.2.3. Testes para Genotipagem do HCV

O padrão-ouro para determinação do genótipo do HCV constitui-se na análise seqüencial de regiões como a E1 e NS5B do vírus, seguida por análise filogenética. Entretanto, devido à complexidade desse método, técnicas mais simples e aplicáveis à rotina clínica vêm sendo utilizadas [69]. Um dos métodos mais empregados é a análise da região 5' do genoma viral, já que esta região é utilizada rotineiramente para a

detecção do HCV-RNA pela técnica de PCR em tempo real. Erros na determinação do genótipo são raros, mas podem ocorrer especialmente entre os genótipos 1 e 4. A subtipagem do HCV está mais sujeita a erros devido à menor diferença genética entre os subtipos virais dos diferentes genótipos. Estima-se que ocorram erros na subtipagem em 10-25% das testagens [69, 81].

Outra técnica de genotipagem se dá pela detecção de anticorpos tipo-específicos por meio de EIA. Com a utilização dessa técnica, é possível interpretar o resultado e identificar o genótipo em cerca de 90% das vezes. A concordância com os ensaios moleculares ocorre em aproximadamente 95% dos casos, com a vantagem de apresentar baixo risco de contaminação, dispensar o processamento imediato da amostra e possibilitar a detecção do genótipo de infecções já resolvidas, pois os anticorpos persistem mesmo após a eliminação do vírus. Essa técnica distingue os seis genótipos do vírus, porém não detecta os subtipos virais. Essa limitação parece não ter relevância clínica, já que o subtipo viral não determina alteração da conduta nos pacientes infectados [69, 81].

### **6.3. GENÓTIPOS DO VÍRUS DA HEPATITE C**

#### **6.3.1. Definição de genótipos e subtipos**

A análise filogenética de amostras de HCV isolados em diferentes regiões do mundo permitiu a identificação e classificação do vírus em seis grupos principais, chamados genótipos. Além dos genótipos — numerados de 1 a 6 —, diversos subtipos foram identificados e passaram a ser referidos por letras minúsculas (por exemplo, 1a, 1b, 3a, etc). Os genótipos, por definição, diferem em 31 a 34% de sua seqüência nucleotídea, enquanto os subtipos, em 20 a 23%, conforme a Figura 1 [84].

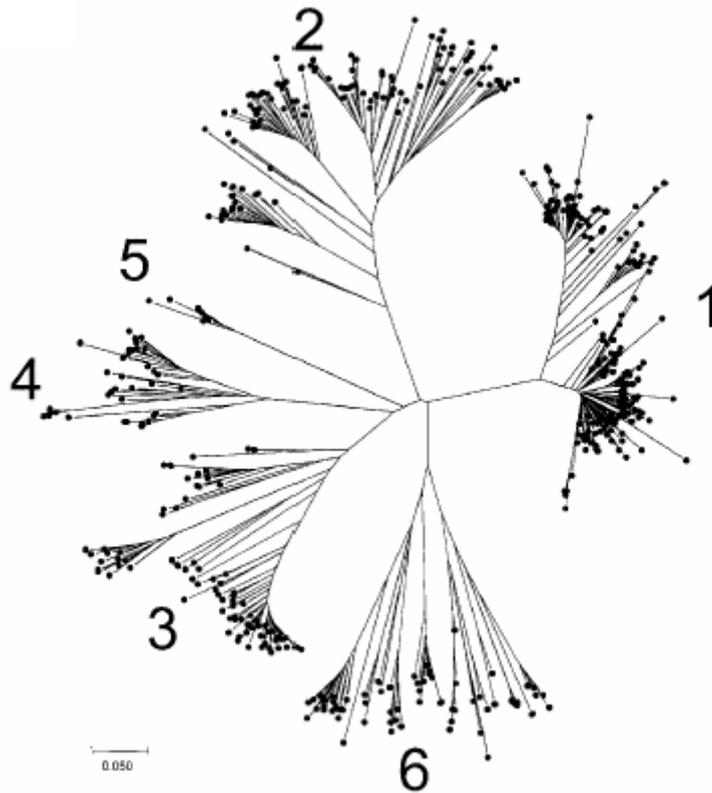


Figura 1. Árvore filogenética dos genótipos do HCV (reproduzido de Pawlotsky JM , 2003 [84])

O estudo dos genótipos e subtipos fornece pistas para o conhecimento do desenvolvimento e diversificação do vírus, além de permitir a identificação de rotas que levaram à epidemia mundial. Estudos sugerem que a evolução dos genótipos é relativamente recente, tendo os genótipos 6 e 4 se desenvolvido 700 e 350 anos atrás, respectivamente. Já os subtipos 1a e 1b teriam surgido há menos de 100 anos. A alta prevalência e diversidade dos subtipos dos genótipos 3 e 6 na Ásia e dos subtipos dos genótipos 1, 2 e 4 na África sugerem que esses vírus emergiram, se diversificaram e circularam endemicamente nesses locais há um período relativamente longo de tempo. Por outro lado, o pequeno número de subtipos de cada um dos genótipos encontrados na Europa, Estados Unidos, Japão e Austrália sugere que o vírus tenha sido importado recentemente e se espalhado de forma epidêmica nas populações expostas [85].

### 6.3.2. Genótipos do HCV e associação com a evolução da hepatite C e do HIV

Em indivíduos infectados pelo HCV, os genótipos do vírus não parecem estar relacionados a diferenças na persistência do vírus após a fase aguda, ao desenvolvimento de hepatite crônica e à evolução para cirrose ou hepatocarcinoma [84]. A importância dos genótipos estaria relacionada ao papel preditor de resposta ao tratamento com interferon. Apesar de os genótipos do HCV exercerem papel secundário na evolução da hepatite C, estudos sugerem que alguns genótipos alteram a evolução da doença crônica (Tabela 4).

Tabela 4. Características dos principais genótipos da hepatite C em mono infectados

Genótipos do HCV	Características	Referências
1	Genótipo predominante em países industrializados. Pior resposta a terapias à base de interferon.	Hadziyannis SJ, 2004 [86]
2	Maior risco de aumentos transitórios de transaminases ( <i>flares</i> ) em portadores hígidos. Melhor resposta a terapias à base de interferon.	Zeuzen S, 2004 [87]
3	Maior frequência de esteatose, levando a mais rápida progressão da fibrose hepática. Boa resposta a terapias à base de interferon. Maior taxa de resolução espontânea após infecção aguda.	Rubbia-Brandt L, 2004 [88]; Hezode C, 2004 [89]; Lehmann M, 2004 [90]
4	Maior taxa de cronificação após infecção aguda. Má resposta a terapias à base de interferon. Genótipo predominante no norte da África. Menos de 10% das infecções no sul da Europa.	Zylberberg H, 2000 [91]; Alter MJ, 1999 [4]

HCV=Vírus da Hepatite C

Adaptado de Nunez M e Soriano V. J Infec Dis, 2005 [92].

Em portadores de co-infecção HIV-HCV, o papel dos genótipos é ainda mais controverso. Alguns estudos, a maioria com número reduzido de participantes, mostrou pior evolução da hepatite C e menor recuperação da imunidade após início da HAART em portadores do genótipo 1 comparativamente ao genótipo 3. Entretanto,

outros estudos, geralmente com maior número de participantes, não confirmaram essa associação.

A análise de 59 biópsias hepáticas de portadores do HCV, entre os quais 48 co-infectados pelo HIV, mostrou mais necrose e fibrose em fígados infectados pelo genótipo 1b do que entre os infectados pelos demais genótipos. Nesse estudo, ser portador do HIV e ser portador do genótipo 1b foram fatores independentes de pior histologia [93].

Uma coorte americana acompanhou, a partir de 1989-90, crianças e adolescentes com hemofilia. Os participantes, 207 portadores do HIV e 126 HIV negativos, foram acompanhados por cerca de sete anos, sendo detectado que 96,1% e 81,8%, respectivamente, estavam co-infectados pelo HCV. Portadores do HCV genótipo 1 apresentaram maior carga viral do vírus C (6,60 vs. 6,26 log cópias/mL;  $p=0,04$ ), menor contagem de linfócitos CD4 (324 vs. 461 células/uL;  $p=0,03$ ) e percentual de linfócitos CD4 (19,8 vs. 24,1%;  $p=0,03$ ), mas a carga viral do HIV não foi diferente quando comparados esses sujeitos a portadores de outros genótipos. Além disso, participantes com HCV genótipo 1 apresentaram maior risco de mortalidade por doença relacionada à AIDS do que participantes com outros genótipos (Hazard Ratio [HR] 2,4; IC 95% 1,1-5,6). Contudo, o risco perdeu a significância estatística após análise ajustada para carga viral do HCV (HR 2,3; IC 95% 0,97-5,3) ou do HIV (HR 2,2; IC 95% 0,96-5,2). A progressão para AIDS não diferiu significativamente entre os grupos [94].

Outro estudo investigou o papel dos genótipos do HCV em 23 indivíduos co-infectados que nunca haviam usado HAART. Durante o acompanhamento, os resultados foram analisados 1, 6 e 12 meses após início do tratamento anti-retroviral de alta ação, o qual promoveu a redução da viremia do HIV e a elevação da contagem de CD4. Entre os diferentes genótipos do HCV, notou-se correlação inversa entre a carga viral do HCV genótipo 4 e a carga viral do HIV, com diminuição de  $2,2\log_{10}$  do HIV para cada aumento de  $1,3\log_{10}$  do HCV ( $R^2=0,868$ ;  $B=-1,24$ ;  $p=0,068$ ). Também se

observou maior carga viral basal do HCV entre portadores do genótipo 1 em relação aos genótipos 3 e 4 ( $5,3 \log_{10}$  vs.  $2,7 \log_{10}$  vs.  $4,3 \log_{10}$ ). Não foi descrita análise estatística para esta comparação [95].

Assim como em indivíduos HIV negativos [96-100], apresentaram maior prevalência e gravidade da esteatose pacientes co-infectados pelo HCV genótipo 3 em relação aos infectados pelos demais genótipos. Analisando os resultados de biópsias hepáticas de 241 participantes do ensaio clínico Ribavirin, observou-se que portadores do genótipo 3 apresentaram, em análise multivariada, risco três vezes maior de esteatose (OR 3,0; IC 95% 1,9-4,8) do que portadores dos demais genótipos, sendo essa alteração também significativamente mais intensa naquele grupo ( $p < 0,001$ ). A gravidade da esteatose correlacionou-se diretamente com a gravidade da fibrose ( $r = 0,14$ ;  $p = 0,004$ ) [101].

Em estudo que avaliou biópsias de 183 indivíduos co-infectados HIV-HCV para identificação de fatores associados à esteatose, foi observada associação em análise univariada entre o uso de análogos dideoxynucleosídeos e esteatose (OR 4,6; IC 95% 1,6-13,8) e tendência de associação para o uso de análogos nucleosídeos (OR 2,6 IC 95% 0,95-7,4) e genótipo 3 do HCV (OR 3,4; IC 95% 0,9-13,3). Não foi descrita análise multivariada para controle de fatores de confusão [102].

Em uma coorte holandesa de 126 usuários de drogas co-infectados HIV-HCV, piora imunológica mais rápida associou-se ao HCV genótipo 1 ou a infecção por múltiplos genótipos (HR 2,02; IC 95% 1,04-3,92 e HR 2,74; IC 95% 0,95-7,9, respectivamente) em relação aos genótipos não-1. Essas diferenças tornaram-se ainda mais nítidas e estatisticamente significativas quando analisada a evolução dos pacientes antes da disponibilidade da HAART (HR 3,9; IC 95% 1,5-10,2 e HR 4,4; IC 95% 1,04-18,4, respectivamente) [103].

A recuperação de linfócitos CD4 após o início da primeira administração de HAART foi avaliada em coorte multicêntrica italiana conduzida a partir de 1997 com

1219 indivíduos anti-HCV negativos e 284 HCV-RNA positivos. Não foi demonstrada associação entre o genótipo do HCV e a probabilidade de aumento maior de 100 células/uL na contagem de CD4 após o início da HAART ( $p=0,8$ ). A chance de ocorrer aumento de CD4 para valores maiores ou iguais a 100 células/uL também foi semelhante entre portadores do genótipo 1 e 3 (HR 1,08;  $p=0,6$ ), ou 1 e 4 (HR 0,9;  $p=0,6$ ) [104].

### 6.3.3. Genótipos do HCV e resposta ao tratamento com interferon (IFN) e interferon peguilado (Peg-IFN)

Se, por um lado, o valor prognóstico do genótipo do HCV na evolução para hepatite crônica ou para AIDS é discutível, a importância da genotipagem é indiscutível como principal determinante da probabilidade de resposta viral sustentada com os tratamentos à base de interferon, tanto em indivíduos HIV negativos como em HIV positivos.

Em pacientes infectados pelo HCV, maior número de indivíduos portadores dos genótipos 2 e 3 alcançam resposta viral sustentada (RVS), em comparação aos portadores do genótipo 1. Isso é exemplificado nos principais ensaios clínicos que estudaram o efeito do tratamento combinado com interferon convencional e ribavirina ou interferon-peguilado e ribavirina. Nos estudos com interferon convencional e ribavirina a resposta variou entre 33 e 36% para o genótipo 1, e entre 61 e 79% para os genótipos 2 e 3 [103, 104]. Nos estudos com interferon-peguilado e ribavirina, a RVS foi de 42 a 46% para o genótipo 1, e de 76 a 82% para os genótipos 2 e 3 [107, 108].

Nos estudos referidos, os raros portadores de HCV genótipos 4, 5 e 6 não foram analisados separadamente, tendo sido agrupados em genótipo 1 e não-1.

Entre os indivíduos co-infectados HIV-HCV, a diferente resposta viral ao tratamento entre portadores do genótipo 1 e portadores dos genótipos 2 e 3 também é evidente. Alguns estudos incluíram pacientes do genótipo 4, agrupando-os com os

portadores do genótipo 1. Na Tabela 5 estão sintetizados os principais estudos que avaliaram diferentes tratamentos para o HCV em portadores do HIV/AIDS, mostrando a disparidade de resposta entre os genótipos, bem como a superioridade, na maioria das situações, do interferon peguilado em relação ao interferon convencional.

Tabela 5. Ensaio clínico randomizado que utilizaram esquemas à base de interferon e ribavirina para tratamento da hepatite C em pacientes co-infectados pelos vírus HIV e HCV.

Estudo	Esquema de tratamento	Número de pacientes incluídos	Resposta viral sustentada		
			Geral %	Genótipos 1 e 4 %	Genótipos 2, 3 e 5 %
CARRAT F, 2004 [109] (RIBAVIC)		n=412			
	Peg-IFN alfa 2b 1,5ug/kg/semana + RBV 800 mg/dia 48 semanas	205	27	17	44
	IFN-alfa 2b 3x10 <sup>6</sup> UI, 3 vezes por semana + RBV 800 mg/dia 48 semanas	207	20	6	43
	Valor p		0,047	0,006	0,88
TORRIANI FJ, 2004 [78] (APRICOT)		n=860			
	Peg-IFN alfa 2b 1,5ug/kg/semana + RBV 800 mg/dia 48 semanas	289	40	29	62
	Peg-IFN alfa 2b 1,5ug/kg/semana + placebo 48 semanas	286	20	14	36
	IFN-alfa 2b 3x10 <sup>6</sup> UI, 3 vezes por semana + RBV 800 mg/dia 48 semanas	285	12	7	20
	Valor p		<0,001*	Não disponível	Não disponível

Tabela 5 (continuação)

Estudo	Esquema de tratamento	Número de pacientes incluídos	Resposta viral sustentada		
			Geral	Genótipo 1	Genótipo não-1
CHUNG RT, 2004 [110] (A5071)		n=131			
	Peg-IFN alfa 2a 180ug/semana+RBV em dose escalonada até 1000mg 48 semanas	66	27	14	73
	IFN-alfa 2a 6x10 <sup>6</sup> UI, 3 vezes por semana por 12 semanas, seguido por 3x10 <sup>6</sup> por 12 semanas+RBV em dose escalonada até 1000mg	67	12	6	33
	Valor p		<0,03	Não disponível	0,07** 0,001***
LAGUNO M, 2004 [111] (Barcelona Study)		n=95	Geral	Genótipo 1 ou 4	Genótipo não-1
	Peg-IFN alfa 2b 100ug ou 150ug/semana+RBV 800 a 1200mg 48 semanas ΨΩ	52	44	38	53
	IFN-alfa 2a 3x10 <sup>6</sup> UI, 3 vezes/semana +RBV 800 a 1200mg 48 semanas Ψ	43	21	7	47
	Valor p		<0,017	0,007	0,730

IFN=Interferon Peg-IFN=Interferon peguilado RBV=Ribavirina  
Resposta Viral Sustentada definida como HCV-RNA indetectável por técnica de PCR 6 meses após o término do tratamento.  
Em todos os estudos a randomização foi estratificada por genótipo, sendo obtida frequência semelhante entre os grupos na linha de base.  
\* para comparação Peg-IFN+RBV vs Peg-IFN+placebo e para Peg-IFN+RBV vs IFN+RBV  
\*\* para comparação Peg-IFN+RBV vs IFN+RBV  
\*\*\* para comparação entre pacientes do mesmo grupo de tratamento com genótipo 1  
Ω Dose de interferon peguilado ajustado por peso: <75kg, 100ug; >=75kg, 150ug  
Ψ Dose de ribavirina ajustada por peso: <60Kg, 800mg; 60-75kg, 1000mg; >75kg, 1200mg

Além dos estudos mencionados, outros ensaios clínicos que avaliaram interferon convencional [112], interferon-peguilado em monoterapia [113] e diferentes durações [114] ou doses de tratamento [115,116] também mostraram melhor resposta entre os

portadores de genótipos não-1, comparativamente aos portadores do genótipo 1, em qualquer grupo de tratamento.

Em outro estudo, portadores do genótipo 2 e 3, tratados com interferon peguilado por 24 semanas, tiveram resposta viral sustentada superior à dos portadores do genótipo 1 tratados por 48 semanas (71% vs. 46%). Nos dois genótipos, a resposta ao interferon peguilado foi superior à do interferon convencional (genótipos 2-3 RVS=71 vs. 43%; e genótipo 1 RVS= 46 vs. 18%) [117].

#### 6.3.4. Epidemiologia e Fatores Associados aos Genótipos do HCV em monoinfectados

Estudos realizados em diferentes partes do mundo mostraram prevalências distintas dos genótipos do HCV entre países e entre regiões de um mesmo país. As prevalências também variam conforme a população estudada e os fatores de risco envolvidos na contaminação pelo vírus. Devido à carência de dados sobre a epidemiologia dos genótipos em co-infectados e com objetivo de expor a variabilidade da distribuição dos genótipos no mundo e no Brasil, serão, inicialmente, descritos estudos nacionais e internacionais em monoinfectados, seguidos pelos estudos que avaliaram especificamente a co-infecção.

##### 6.3.4.1. Genótipos do HCV na Europa

Na região central da França, entre 1996 e 2002, foi realizada genotipagem do HCV em 1281 pacientes consecutivos com viremia positiva. Foi possível a identificação do genótipo em 93% dos casos, sendo mais freqüentemente detectado o genótipo 1 (59,1%), seguido pelo 3 (15,1%) e, surpreendentemente, pelo genótipo 5 (14,2%). O genótipo 2 foi detectado em 6,4% das amostras, o 4 em 5% e um paciente (0,1%) era portador do genótipo 6. Infecção concomitante por mais de um genótipo ocorreu em apenas um caso (genótipos 1 e 3). Oitenta e três indivíduos (6,5%) eram co-infectados pelo HIV, não tendo sido apresentados resultados em separado dos genótipos para este subgrupo [118].

Outro estudo francês avaliou a prevalência dos genótipos e sua associação com a época de contaminação pelo vírus. Foram avaliados 1183 pacientes portadores crônicos de hepatite C, do sudeste da França. A prevalência geral dos genótipos foi: genótipo 1, 59,3%; genótipo 2, 8,9%; genótipo 3, 24,2%; genótipo 4, 0,7% e genótipo 5, 0,7%. Infecções por mais de um genótipo ocorreram em 0,6% dos casos. Apenas 44 pacientes eram co-infectados pelo HIV. A distribuição dos genótipos não diferiu significativamente conforme o sexo ou a raça dos participantes. Por outro lado, análise de regressão logística mostrou associação independente entre a via de contaminação e certos genótipos, sendo os genótipos 1a e 3a mais freqüentes entre UDI do que os genótipos 1b, 2 e 5. Da mesma forma, os portadores dos genótipos 1b e 5 apresentaram mais frequentemente história de transfusão anterior a 1991 do que os infectados pelos genótipos 1a e 3. Infecção presumivelmente advinda de acupuntura, relação sexual ou via desconhecida esteve associada ao genótipo 2a. O genótipo 4 foi mais freqüente em indivíduos provenientes do norte da África. Quanto ao momento estimado da contaminação, observou-se maior prevalência do genótipo 1b antes de 1978 (47%), decrescendo progressivamente até 18,8% nos anos 1990. Por outro lado, a prevalência dos genótipos 1a e 3a aumentou durante o mesmo período, de 18,0 e 15,3% para 28,8 e 26,3%, respectivamente. Os autores concluíram que ocorreu importante variação na prevalência dos genótipos ao longo do tempo, e que a variação estava relacionada à alteração dos principais modos de transmissão do vírus, especialmente o aumento da contaminação por uso de drogas injetáveis [119].

Mais recentemente, a maior investigação envolvendo pacientes franceses estudou 1769 portadores crônicos do HCV, provenientes de 26 centros de referência, entre 2000 e 2001. A genotipagem do HCV identificou o genótipo 1 como o mais freqüente (57%), seguido pelos genótipos 3 (21%), 2 (9%), 4 (9%), 5 (3%) e infecção mista (1%). Em análise univariada, associaram-se aos diferentes genótipos sexo, idade, fonte e duração da infecção, consumo de álcool, co-infecção pelo vírus da hepatite B (HBV) ou HIV, cirrose, e alteração de transaminases. Na análise

multivariada, permaneceu independentemente associada aos genótipos apenas a fonte da infecção, sendo os genótipos 1b, 2 e 5 mais prevalentes em pacientes com história de transfusão do que em UDI. Por outro lado, os genótipos 1a, 3 e 4 estiveram positivamente associados com história de uso de drogas injetáveis. Indivíduos com a infecção presumivelmente adquirida devido ao ambiente hospitalar ou com fonte de infecção desconhecida apresentaram distribuição genotípica do vírus C semelhante aos indivíduos com história de transfusão. Por outro lado, o perfil dos genótipos entre co-infectados pelo HIV foi semelhante ao dos UDI. Também destacou-se as diferenças na prevalência dos genótipos encontradas nesse estudo em relação a estudo semelhante conduzido previamente pelos mesmos autores. No período entre os estudos foi observado aumento na frequência dos genótipos 1a, 4 e 5, tendo permanecido estável o genótipo 3 e decrescido os genótipos 2 e 1b. Esta variação é atribuída, predominantemente, à diminuição de novos diagnósticos associados a passado de transfusão (genótipo 1b), manutenção ou aumento de casos relacionados ao uso de drogas injetáveis (genótipo 3), e aumento de casos em grupos ou áreas com imigrantes (genótipos 4 e 5) [118].

Na Alemanha, em 1997, foi realizada genotipagem do HCV em 379 portadores crônicos do vírus. O genótipo 1 foi identificado em 70% da amostra, o genótipo 3 em 26% e o genótipo 2 em 4%. Foi possível observar importantes diferenças na prevalência dos genótipos conforme a idade. No grupo com idade inferior a 45 anos, a prevalência dos genótipos 1 e 3 foi de 56% e 39%, respectivamente, enquanto que em portadores com 45 anos ou mais os percentuais foram de 93% e 4%. Uma subamostra de portadores de genótipo 1 (n=167), 2 (n=12) e 3 (n=97) foi subtipada, sendo possível observar associação entre os genótipos 1a e 3a e o uso de drogas injetáveis [121].

Em estudo para avaliar a distribuição dos genótipos do HCV na Holanda, cerca de 200 médicos foram convidados a fornecer informações sobre os cinco últimos pacientes para os quais haviam solicitado genotipagem. Resultados de 351 pacientes

revelaram que 49,3% eram portadores do genótipo 1, enquanto que os genótipos 3, 4 e 2 foram detectados em 29,3%, 10,5% e 9,7%, respectivamente [122].

Estudo realizado na Espanha teve o objetivo de detectar variações na prevalência dos genótipos do HCV entre os anos de 1996 e 2004. Foram avaliadas retrospectivamente amostras de 3161 doadores de sangue HCV-RNA positivos provenientes de 17 regiões da Espanha. Os resultados mostraram genótipo 1 em 65,4% (1b em 41,3% e 1a em 24,1%), genótipo 3 em 19,6%, genótipo 4 em 11,6%, genótipo 2 em 3,1% e genótipo 5 em 0,3% dos pacientes. Entre os fatores associados aos diferentes genótipos, o ano de nascimento associou-se com a prevalência de determinados genótipos. Nascidos na década de 1941 a 1950 apresentaram prevalência maior dos genótipos 1a e 3 do que os nascidos entre 1951 e 1960, enquanto o genótipo 4 foi mais prevalente em portadores nascidos entre 1961 e 1970. Também foi observado aumento da prevalência do genótipo 4 e diminuição do genótipo 1b entre amostras de doadores de sangue colhidas entre os anos de 2001 a 2004 em relação às colhidas entre 1996 e 2000. Os autores sugerem que esses resultados caracterizem duas epidemias distintas de hepatite C ocorridas na Espanha nos últimos 30 anos. Uma, mais antiga, responsável pela disseminação dos genótipos 1a e 3, e a outra, mais recente, responsável pela disseminação do genótipo 4 [123]. O aumento da prevalência do genótipo 4 também pode ser observado na comparação com dados previamente publicados pelo mesmo grupo de autores em 1999. Neste estudo a análise de 685 doadores de sangue de diversos centros da Espanha revelou infecção pelo genótipo 4 em 3,4% dos indivíduos, sendo o genótipo 1 o mais prevalente (85,5%) [124].

Também na Espanha, porém na região de La Coruña, foram estudados 479 pacientes com hepatite C. Destes, 161 eram usuários de drogas injetáveis e 64 tinham história de transfusão de sangue. Os genótipos mais freqüentemente identificados foram: 1 (76,7%), 3 (12,3%), 4 (7,9%) e 2 (1%). O genótipo não pode ser definido em 10 casos (2,1%). O genótipo 1b foi o predominante (75,2%) entre indivíduos sem

fatores de risco conhecidos. Já entre UDI foi observada maior prevalência dos genótipos 1a (30,4%) e 3a (26,7%). Entre pacientes cuja via provável de aquisição do HCV foi transfusão, houve maior prevalência do genótipo 1b (84,4%) [125]. A mesma associação entre os genótipos 1a e 3a e uso de drogas injetáveis como provável forma de contaminação já havia sido descrita em outra região da Espanha. Nesse mesmo estudo, história de transfusão de sangue antes de 1991 associou-se ao genótipo 1b [126].

Na região central da Itália, estudo realizado em 915 portadores do HCV detectou maior prevalência de genótipo 1 (49%), seguida por genótipo 2 (34,8%), genótipo 3 (11,9%), genótipo 4 (3,6%) e infecções por mais de um genótipo em 7 casos (0,7%). Os autores observaram um aumento na prevalência do genótipo 4 quando comparadas amostras dos anos de 1999-2002 (3,3%) com amostras colhidas entre 2002 -2003 (4,5%), porém não foi mencionada a significância estatística desta variação [127].

Outro estudo conduzido no norte da Itália avaliou os genótipos do HCV em 318 pacientes ambulatoriais consecutivos. Os genótipos 1a e 1b foram detectados em 35,5% e 22% dos casos, respectivamente, o genótipo 3a em 21,4% e o genótipo 2 em 21,3%. Observou-se que indivíduos com mais de 45 anos apresentaram maior prevalência dos genótipos 2 e 1b, alcançando cerca de 90% dos casos. Além da idade, associaram-se a diferentes genótipos o uso de drogas injetáveis (genótipos 1a e 3a), história de transfusão e de infecção adquirida na comunidade (genótipo 1b). Após análise multivariada, idade e uso de drogas injetáveis mantiveram-se independentemente associadas aos diferentes genótipos [128].

Na região sul da Itália, foi investigada a prevalência dos genótipos em três diferentes períodos: janeiro de 1997 a maio de 1998 (período 1; n=451), junho de 1998 a dezembro de 1999 (período 2; n=702) e janeiro de 2001 a fevereiro de 2002 (período 3; n=362). No total da amostra, as prevalências dos genótipos foram 61,7% genótipo 1, 26,0% genótipo 2, 3,8% genótipo 4 e 0,3% genótipo 5. Apenas 1 paciente

apresentou infecção concomitante pelos genótipos 1 e 2, e em 22 pacientes (1,4%) o genótipo não pode ser estabelecido. Os autores destacaram a prevalência progressivamente maior do genótipo 4 encontrada nos períodos 1, 2 e 3: 3,3%, 3,7% e 4,7%, respectivamente. Foi observada maior média de idade dos portadores do genótipo 4 em relação aos portadores dos genótipos 1 e 3. Entretanto, não foi observada associação do genótipo com forma de transmissão ou com sexo [129]. Em estudo de base populacional realizado em 1996 na mesma região, outro grupo de autores observou predominância do genótipo 1 (50,7%), porém uma prevalência bastante maior do genótipo 2 (45,3%) e menor do genótipo 4 (2,7%) em relação ao estudo já descrito [130].

Em análise de 203 pacientes croatas com hepatite C crônica, foram encontrados os genótipos 1a (61%), 1b (10,8%) e 3 (26,1%). Os genótipos 2 e 4 foram detectados em menos de 2% dos indivíduos. Foi observada associação entre o genótipo 1b e contaminação por transfusão de sangue, idade mais avançada, maior tempo de doença, maior índice de atividade histológica e maior carga viral em relação aos infectados pelo genótipo 3 ( $p < 0,001$ ). O genótipo 3 associou-se fortemente à contaminação pelo uso de drogas injetáveis. Não foi descrita análise multivariada para avaliação dos fatores associados aos genótipos [131].

#### 6.3.4.2. Genótipos do HCV na Ásia

Na Sibéria, norte da Rússia, estudo transversal foi realizado com 2000 voluntários (500 trabalhadores da saúde, 500 usuários de drogas internados em clínicas de reabilitação, 500 co-infectados pelo HIV e 500 pacientes ambulatoriais consultando por qualquer causa) a fim de detectar a prevalência de infecção pelo HCV. Sorologia positiva foi verificada, respectivamente, em 4,6%, 48%, 35,8% e 5,6%. Destes, entre 79 e 86% tiveram a infecção crônica confirmada pela detecção do HCV-RNA. Os genótipos mais frequentemente identificados foram o 1 (50,3%), o 3 (44,8%) e o 2 (4,7%). O genótipo 1 foi mais freqüente entre indivíduos entre 51 e 60 anos

(75%), enquanto que o 3 foi o predominante entre os mais jovens, com 16-20 anos (51,4%) [132].

Em 1099 pacientes com insuficiência renal crônica em diálise, da Turquia, 24,6% apresentaram sorologia positiva para o HCV. Entretanto, somente 130 dos 271 anti-HCV positivos tiveram infecção confirmada pela detecção do HCV-RNA (48%). Nos casos confirmados, o genótipo 1 foi detectado em 92,6% e o genótipo 4 nos restantes 7%. Dentre os portadores do genótipo 1, o subtipo 1b foi o mais freqüente (73%). A prevalência dos genótipos foi similar entre os grupos de pacientes em hemodiálise ou em diálise peritoneal [16].

Estudo de base populacional realizado no distrito de West Bengal, Índia, incluiu aleatoriamente 3579 entre 10737 habitantes de 9 vilarejos da região. A prevalência de anti-HCV positivo foi 0,87%. A genotipagem de 28 indivíduos mostrou que dois terços apresentavam genótipo 3 e menos de 10% o genótipo 1. Não foi possível identificar o genótipo em 5 pacientes [133].

Em outro estudo realizado em um centro terciário da Índia, entre 1999 e 2001, a genotipagem do HCV e a relação entre genótipo e carga viral foi avaliada em 90 pacientes. O genótipo 3 foi o mais prevalente (62,2%), seguido pelos genótipos 1 (18,8%), 4 (5,5%) e 2 (1%). Em 11 casos, a genotipagem não pôde ser definida. O genótipo 1 esteve significativamente associado, comparativamente ao genótipo 3, a maior carga viral ( $p=0,001$ ), a história de hemodiálise ( $p=0,01$ ) e a proveniência do sul do país ( $p=0,004$ ) [134].

Na Tailândia, foi conduzido estudo entre 453 usuários de drogas injetáveis. Dentre os participantes, 92,5% eram portadores crônicos do HCV e os genótipos encontrados foram o 3 (74,9%), o 1 (18,9%) e o 6 (3,5%), além de infecção concomitante pelos genótipos 3 e 6 em 2,1% dos casos. Em 0,6% dos casos, o genótipo não pôde ser definido [135].

Em Taiwan, país com áreas consideradas hiperendêmicas para hepatite C, foram estudados 1164 portadores crônicos do HCV para avaliação dos genótipos. Os pacientes, avaliados entre 1995 e 1997, eram provenientes de três áreas hiperendêmicas e de um centro terciário. O genótipo 1 foi o mais prevalente em três dos centros, variando essa prevalência de 47% a 76,9%. Em uma das áreas hiperendêmicas, o genótipo 2 foi o mais freqüente, ocorrendo em 63,5% dos casos. Foi observada associação direta do genótipo 1 e inversa do genótipo 2 com idade ( $p < 0,01$ ). Não foram discutidas causas prováveis para as variações na prevalência dos genótipos conforme a região [136].

Em Hong Kong, foram estudadas amostras de 172 pacientes HCV-RNA positivos portadores de doença hepática crônica, talassemia, insuficiência renal crônica, hemofilia ou UDI. O genótipo mais freqüente foi o 1b, presente em 69,6% das amostras, seguido pelo genótipo 6 (18,8%). Os autores observaram diferença estatisticamente significativa na prevalência dos genótipos. Os portadores de hepatopatia crônica e insuficiência renal tiveram distribuição semelhante de genótipos (genótipo 1 em 76,9% e 77%, respectivamente). Os hemofílicos, provavelmente por terem recebido fator VIII importado, também tiveram o genótipo 1 como o mais freqüente. Entretanto, nos pacientes renais crônicos e hepatopatas quase a totalidade dos genótipos 1 era constituída pelo subtipo 1b, mas no que se refere aos hemofílicos, a prevalência do genótipo 1a foi maior (1a=36%, 1b=28,1%. Usuários de drogas injetáveis e portadores de talassemia apresentaram prevalência significativamente maior do genótipo 6, 62,5% e 50%, respectivamente [137].

#### 6.3.4.3. Genótipos do HCV na Austrália

Um dos primeiros e maiores estudos para avaliação de prevalência de infecção pelo HCV e genótipos do vírus ocorreu entre 34725 doadores de sangue na Austrália no ano de 1995. Entre os 69 pacientes com HCV-RNA detectado, foi possível a identificação do genótipo em 64 indivíduos, revelando o genótipo 1 em 53%, genótipo 2 em 11% e o genótipo 3 em 36% [138].

#### 6.3.4.4. Genótipos do HCV no Oriente Médio

Estudo conduzido na Arábia Saudita investigou uma amostra aleatória de pacientes que procuraram um dos principais hospitais da capital saudita. Presença de anticorpos para o HCV foi identificada em 5,9% dos pacientes sauditas e em 23,0% dos egípcios. Na parcela de pacientes que realizou genotipagem (37/137 sauditas, e 24/64 egípcios), 17 sauditas (45,9%) eram portadores do genótipo 4, 19 do genótipo 1, e 1 do genótipo 2. Entre os egípcios, 22 (91,6%) apresentavam genótipo 4, enquanto que o genótipo 1 foi detectado em 2 pacientes [139].

No Irã, análise molecular de 125 pacientes em acompanhamento ambulatorial revelou maior frequência dos genótipos 1a e 3a, estando presentes, respectivamente, em 47% e 36% dos indivíduos. Os genótipos 1b e 4 foram detectados em 8% e 7%, respectivamente. Grande variação regional dentro do próprio Irã pôde ser detectada. O genótipo 1a estava presente em 70% dos indivíduos provenientes do sul do país, e o genótipo 3a, em 83% da população habitante do noroeste do país, predominantemente de origem turca. Quanto à forma de contaminação, também foi observada diferença entre os genótipos: infectados por sangue ou derivados apresentaram genótipo 1 em 57% dos casos, enquanto que jovens usuários de drogas apresentaram o genótipo 3a em 54% das vezes. O genótipo 4 foi mais prevalente em portadores de insuficiência renal crônica em hemodiálise em Teerã, em relação ao restante da amostra [140].

#### 6.3.4.5. Genótipos do HCV na África

Um dos poucos estudos metodologicamente adequados conduzidos na África foi realizado entre gestantes da República dos Camarões. Dentre as 1494 gestantes testadas em uma clínica de pré-natal, 28 apresentaram-se positivas para o anti-HCV (1,9%) e 21 foram consideradas portadoras crônicas do vírus mediante detecção do RNA viral (75%). A distribuição dos genótipos do vírus mostrou maior prevalência dos genótipos 2 e 4 (38% cada um) e genótipo 1 em 24% dos casos [141].

#### 6.3.4.6. Genótipos do HCV na América do Norte e América Central

Em estudo transversal realizado em Porto Rico, a avaliação de 500 indivíduos em acompanhamento por gastroenterologistas identificou o genótipo 1 como o mais prevalente (82,0%), seguido pelo genótipo 2b (9,8%). Foram feitas análises de possíveis fatores associados aos genótipos, não tendo sido observadas, na análise multivariada, diferenças entre os portadores do genótipo 1 em relação aos portadores de genótipos não-1 [142].

Na República Dominicana, 84 amostras de sangue de pacientes com hepatopatia crônica pelo HCV foram genotipadas. Os genótipos mais freqüentemente identificados foram 1 (62,6%), 2 (9,5%) e 3 (2,4%). Em dezesseis pacientes (19,0%) foi identificado mais de um genótipo. Entre os portadores do genótipo 1, houve amplo predomínio do genótipo 1a (94,0%) [143].

Um dos maiores estudos já realizado para avaliar a prevalência de hepatite crônica pelo vírus C e seus genótipos foi conduzido nos Estados Unidos. Como parte do National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III, foi estudada uma amostra de cerca de 40.000 pessoas provenientes de 89 localidades, planejada de maneira a representar a população americana. Entre os elegíveis, 30.930 indivíduos eram maiores de 6 anos e puderam ser incluídos. Após recusas e perdas, 21.241 pessoas foram entrevistadas, examinadas e testadas para o HCV. A prevalência geral de sorologia positiva foi de 1,8% (n=382). Entre estes, o HCV-RNA confirmou infecção crônica em 283 indivíduos (73,9%). A genotipagem do HCV foi realizada em 250 (88,3%) destes casos, detectando genótipo 1 em 73,7% (1a=56,7%; 1b=17%), genótipo 2 em 14,9% (2a=3,5%; 2b=11,4%), genótipo 3 em 7,4%, genótipo 4 em 0,9% e genótipo 6 em 3,2%. Não foram apresentadas análises de possíveis fatores associados aos genótipos [4].

Também nos Estados Unidos, estudo realizado no estado da Louisiana, com amostra acompanhada por gastroenterologista local, verificou prevalência do

genótipo 1 em 88%, sendo que somente os genótipos 2 e 3 foram detectados nos demais pacientes. Os autores enfatizaram a necessidade do conhecimento regional dos genótipos devido à grande variação que pode ser encontrada e à relevância para o planejamento terapêutico [144].

#### 6.3.4.7. Genótipos do HCV na América do Sul

Na Argentina, menos de 10% dos casos de hepatite C parecem ser devidos ao consumo de drogas injetáveis. Em Buenos Aires, os genótipos do HCV foram avaliados em 68 UDI e 68 pacientes com hepatite C crônica, sem história de uso de drogas injetáveis. A prevalência do genótipo 1b foi 19,1% e 38,2%, respectivamente em UDI e não-usuários ( $p=0,02$ ). O genótipo 3a ocorreu em 42,6% dos UDI e em 11,8% dos não-usuários ( $p=0,00001$ ). A prevalência dos genótipos 1a e 2 não foi diferente entre os grupos. Infecção simultânea por mais de um genótipo ocorreu em 11,8% dos UDI e em nenhum contaminado por outra via [145]. Em outro estudo realizado em Buenos Aires, os genótipos encontrados foram o 1 (70,7%), o 2 (21,9%) e o 3 (7,3%) [146].

Também na Argentina, em estudo recente realizado na província de Córdoba procedeu-se à genotipagem do vírus em 96 indivíduos HCV-RNA positivos. Foi encontrada prevalência surpreendentemente alta do genótipo 2 (55%), seguido pelo genótipo 1 em 38,3% dos casos e do genótipo 3 em 5%. Os autores sugerem que a diferença destes resultados em relação a outros estudos argentinos, nos quais o genótipo 1 foi o mais prevalente, pode estar associada a diferenças regionais nas prevalências dos genótipos dentro de um mesmo país [147]. O genótipo 4, pouco referido em outros estudos argentinos ou da América do Sul, foi descrito em 3 casos entre 114 portadores do HCV em acompanhamento ambulatorial [148].

No Uruguai, entre 175 indivíduos anti-HCV positivos, o HCV-RNA foi detectado em 125 pacientes. Em 51 pacientes foi realizada genotipagem do vírus que evidenciou os genótipos 1 (68,6%), 3 (25,5%) e 2 (5,9%) como os mais prevalentes [149].

Na Venezuela, análise de 132 pacientes com carga viral positiva mostrou o genótipo 1 como o mais freqüente, presente em 54,5% dos casos, seguido pelos genótipos 2 (36,3%), 3 (6,8%) e 4 (2,4%) [150]. Estudo previamente realizado na cidade de Caracas, envolvendo 30 pacientes, havia identificado genótipo 1 em 14 casos, genótipo 2 em 5, genótipo 3 em 2 e genótipo 4 em 5. Infecção concomitante por mais de um genótipo foi detectada em 3 pacientes. Não foi descrito o genótipo de um paciente [151].

Na cidade de Bogotá, Colômbia, em 60 pacientes anti-HCV positivos estudados, verificou-se que 33% das amostras eram negativas para HCV-RNA. Entre as positivas, o genótipo mais comum foi o 1, presente em 70% dos casos. O restante das amostras distribuiu-se igualmente entre os genótipos 2 e 3 [152].

Alguns outros estudos anteriores a 1997 foram localizados, porém, por terem utilizado uma classificação dos genótipos diferente da atual, não serão descritos individualmente aqui.

#### 6.3.4.8. Genótipos do HCV no Brasil

Em dois estudos multicêntricos brasileiros foi realizada a avaliação dos genótipos do HCV. No primeiro, em 1688 amostras colhidas entre 1995 e 2000 em estados de todas as regiões do país, foram detectados os genótipos 1 (64,9%), 2 (4,6%), 3 (30,2%), 4 (0,2%) e 5 (0,1%). Diferenças marcantes nas prevalências dos genótipos foram observadas entre as regiões do país. A região Sul, em relação às demais regiões, apresentou menor prevalência do genótipo 1 (51,7% vs. 57 a 74%;  $p=0,001$ ) e maior prevalência do genótipo 3 (43,2% vs. 24,7 a 31,6%). Entre os estados da região Sul, o Rio Grande do Sul, apresentou maior prevalência do genótipo 3 (62,5%), porém somente oito pacientes deste estado fizeram parte da amostra. Os genótipos 4 e 5 foram detectados, respectivamente, somente em 3 e 2 pacientes do estado de São Paulo. Nenhum caso de infecção concomitante por mais de um genótipo foi encontrada. O estudo não investigou fatores associados aos genótipos [153].

O segundo estudo multicêntrico brasileiro incluiu registros de 4996 pacientes, 81% provenientes de instituições públicas e 19% de instituições privadas. Apesar de multicêntrico, a maior parte dos pacientes incluídos era proveniente das regiões Sudeste (69%) e Sul (27%), sendo apenas 4% da região Nordeste. A informação sobre genótipo estava disponível para 27% dos registros. Nessa subamostra foi descrito o genótipo 1 em 64% dos casos, o genótipo 3 em 33% e o genótipo 2 em 3%. Novamente, observou-se maior prevalência do genótipo 3 nos pacientes da região Sul em relação aos das regiões Nordeste e Sudeste (44% vs. 27% vs. 26%). O genótipo 1 foi detectado em apenas 51% das amostras de pacientes da região Sul, comparativamente a 71% na região Nordeste e 72% na região Sudeste. O genótipo 2 foi detectado em 2% dos casos no Nordeste e no Sudeste, e em 5% na região Sul. Não foram descritos fatores associados aos genótipos [154].

Além dos estudos multicêntricos mencionados acima, outros estudos avaliaram os genótipos do HCV em diversos centros do país, alguns estudando populações com riscos específicos, tais como pacientes em hemodiálise, alcoolistas, politransfundidos ou usuários de drogas injetáveis.

Um dos primeiros estudos a avaliar a genotipagem no HCV no sul do país foi conduzido em amostras de 100 portadores do HCV-RNA, em tratamento em centros de referência de Porto Alegre. O genótipo 1 estava presente em 55%, genótipo 3 em 37% e genótipo 2 em 8% [153]. Estudo mais recente, realizado também em Porto Alegre, estudou um grupo de 114 alcoolistas. Entre 17 anti-HCV positivos desta amostra, foi possível detectar o HCV-RNA e realizar genotipagem em 12. O genótipo 1 foi identificado em 6 casos e o genótipo 3 em 5 casos. Em um paciente o resultado foi indeterminado [154].

Entre 2001 e 2002, 183 amostras de sangue de portadores do HCV na cidade de Londrina, Paraná, foram testadas quanto à presença do HCV-RNA. A amostra foi constituída por 8 portadores de hepatopatia crônica conhecida, 48 doadores de sangue e 127 pacientes co-infectados pelo HIV. Em 111 amostras, o RNA viral foi

detectado (67,3%) e 61 amostras foram genotipadas, revelando genótipo 1 em 77,1%, genótipo 3 em 21,3% e genótipo 2 em 1,6%. Não foram apresentadas separadamente as prevalências dos genótipos de acordo com a positividade para o HIV. A falta de informações sobre a forma de amostragem impede que se extrapolem os resultados desse estudo para outras populações do Brasil, ou mesmo do Paraná [157].

Na Bahia, foram estudados 232 portadores crônicos do HCV, acompanhados em uma unidade de referência em hepatologia de Salvador. A genotipagem revelou prevalências de 63%, 6% e 26%, para os genótipos 1, 2 e 3, respectivamente. Cinco pacientes apresentaram infecção simultânea por mais de um genótipo e, em outros 5, o genótipo não pôde ser determinado. Os portadores do genótipo 1 apresentaram maior média de idade em relação aos demais genótipos. Nenhum outro fator estudado apresentou associação com os diferentes genótipos [158].

Outro estudo realizado em Salvador avaliou especificamente 1243 pacientes em hemodiálise. Em 10,5% foram encontrados anticorpos para o HCV. A infecção crônica foi confirmada pela detecção do HCV-RNA em 92 pacientes (73,6%), entre os 125 testados. O genótipo 1 foi o mais freqüente (77,9%), seguido pelos genótipos 3 (10,5%) e 2 (4,6%). Infecções simultâneas pelos genótipos 1 e 3 ocorreram em 7% dos casos [17].

Ainda em Salvador, foi conduzido o único estudo publicado como sendo de base populacional para avaliação da prevalência e genótipos do HCV no Brasil. Foram avaliadas 1308 amostras captadas em 30 áreas sentinelas da cidade. Dentre os 20 indivíduos anti-HCV positivos (1,5%), a genotipagem revelou genótipo 3 em 53,3%, genótipo 1 em 40% e genótipo 2 em 6,7%. Neste estudo, apesar da vantagem de as amostras não serem originárias apenas de centros de referência, o pequeno número de indivíduos genotipados torna limitada a generalização dos resultados [3].

Em uma população de indivíduos hemofílicos de Belo Horizonte, Minas Gerais, foi estudada a prevalência de hepatite C, realizando-se, também, a genotipagem dos

infectados. Entre 469 pacientes, 209 (44,6%) apresentaram sorologia positiva para o HCV. Destes, puderam ser estudados 162 pacientes. O HCV-RNA foi detectado em 116 (71,6%) desses indivíduos. O genótipo mais freqüente foi o 1 (84,5%), seguido pelo 3 (8,6%), pelo 4 (2,6%) e pelo 2 (0,9%). A genotipagem foi indeterminada em quatro casos (3,4%). Não foram apresentados fatores associados aos genótipos [159].

Entre pacientes portadores crônicos do HCV com transaminases normais, em acompanhamento em serviço de referência em São Paulo, foi avaliado o genótipo da hepatite C. Foram estudados 68 pacientes, sendo observado predomínio dos genótipos 1 (84,7%), 3 (10,7%) e 2 (6,8%) [160].

No estado de Pernambuco, portadores de anemia falciforme foram estudados quanto à infecção pelo HCV. Entre 41 indivíduos anti-HCV positivos, a genotipagem foi conduzida em 19 amostras, constatando-se estarem 16 indivíduos infectados pelo genótipo 1 e três pelo genótipo 3. Nesta população, quase a totalidade dos pacientes apresentavam como único fator de risco para contaminação pelo HCV história de transfusão de sangue [161].

Na região Norte do Brasil, no estado de Tocantins, estudo foi conduzido para avaliar a prevalência de hepatites virais na única unidade de hemodiálise do estado. Todos os 100 pacientes em tratamento, em 2001, foram testados. O HCV-RNA foi detectado em 14% dos pacientes, estando os genótipos 1 e 3 presentes em 85% e 15%, respectivamente [162].

Na Tabela 6 estão citados os estudos que avaliaram a prevalência dos genótipos do HCV em diversos países do mundo e no Brasil, sem, no entanto, apresentarem separadamente as prevalências em portadores ou não do HIV.

Tabela 6. Prevalência dos genótipos do HCV em estudos internacionais e no Brasil

Autor, ano e local de realização	N°	Origem, prevalência de homens e média ou faixa etária dos pacientes HCV-RNA +	Prevalência do HCV Genótipos (%) *					
			1	2	3	4	5	6
<b>EUROPA</b>								
Berg T, 1997 [121]; Alemanha	379	Ambulatório 64% homens 43 anos 46% UDI	70	4	26	-	-	-
Guadagnino V, 1997 [130]; Itália	170	Amostra de base populacional 43% homens 49% <40 anos 1,2% UDI	51	45	-	3	-	-
Vince A, 1998 [131]; Croácia	203	Ambulatório	72	<2	26	<2	-	-
Leon P, 1999 [124]; Espanha	685	Doadores de sangue	86	4	4	3	0,5	-
Bourliere M, 2002 [119]; França	1145	Ambulatório de gastroenterologia 62% homens 41,1±12,7 anos 45% UDI	59	9	24	0,7	0,7	-
Touceda S, 2002 [125]; Espanha	479	Ambulatório 34% UDI	77	1	12	8	-	-
Dal Molin G, 2002 [128]; Itália	318	Ambulatório	58	21	21	-	-	-
Matera G, 2002 [129]; Itália	3273	Ambulatório 55% homens	62	26	-	4	0,3	-
Cenci M, 2003 [127]; Itália	915	Ambulatório	49	35	12	4	-	-
Henquell C, 2004 [118]; França	1281	Ambulatório/Hospital 58,6% homens 46,0±15,9 anos	59	6	15	5	14	0,1
Payan C, 2005 [120]; França	1769	Centros de referência 60% homens 45,0±12,0 anos; 38% UDI	57	9	21	9	3	-
De Vries MJ, 2006 [122]; Holanda	351	Acompanhamento com médicos especialistas	49	10	29	10	-	-
Echevarria JM, 2006 [123]; Espanha	3161	Doadores de sangue	65	3	20	12	0,3	-

Tabela 6 (continuação)

Autor, ano e local de realização	N°	Origem, prevalência de homens e média ou faixa etária dos pacientes HCV-RNA +	Prevalência do HCV Genótipos (%) *					
			1	2	3	4	5	6
<b>ASIA</b>								
Wong DA, 1998 [137]; Hong Kong	69	Portadores de: Doença hepática crônica 50% homens; 56,2 anos	77	4	-	-	-	19
	20	Talassemia 48% homens; 14,6 anos	50	-	-	-	-	50
	26	Insuficiência renal crônica 54% homens; 47,9 anos	77	-	-	-	-	19
	25	Hemofilia 100% homens; 28,0 anos	68	4	8	4	-	16
	32	UDI 87% homens; 38 anos	31	-	-	6	-	62
Hansurabhanon T, 2002 [135]; Tailândia	419	UDI	19	-	75	-	-	6 **
Yu ML, 2001 [136]; Taiwan	1164	3 áreas hiperendêmicas 1 centro terciário	30- 77	-	20 64	-	-	-
Chowdhury A, 2003 [133]; Índia	28	Amostra de base populacional 58% homens; 31% <20 anos	10	-	67	-	Indeterminado em 23%	-
Raghuraman S, 2003 [134]; Índia	90	Centro terciário 71% homens 43±15 anos < 8% UDI	19	1	62	6	-	-
Shustov AV, 2005 [132]; Rússia	470	23 profissionais da saúde; 240 UDI; 179 HIV+; 28 ambulatório.	50	5	45	-	-	-
Selcuk H, 2006 [16]; Turquia	130	Pacientes em hemodiálise 50% homens 49 ±17 anos anos	93	-	-	7	-	-
<b>AUSTRÁLIA</b>								
Mison LM, 1997 [138]; Austrália	69	Doadores de sangue	53	11	36	-	-	-
<b>ORIENTE MÉDIO</b>								
Fakeeh M, 1999 [139]; Arábia Saudita		Ambulatório de hospital de referência 60% homens 38% <35 anos						
	37	Sauditas	51	3	-	46	-	-
	24	Egípcios	4	-	-	92	-	-
Samimi-Rad K, 2004 [140]; Irã	125	Ambulatório	55	-	36	7	-	-

Tabela 6 (continuação)

Autor, ano e local de realização	N°	Origem, prevalência de homens e média ou faixa etária dos pacientes HCV-RNA +	Prevalência do HCV Genótipos (%) *					
			1	2	3	4	5	6
<b>ÁFRICA</b>								
Njououm R, 2003 [141]; Rep.Camarões	21	Gestantes em programa de pré-natal	24	38	-	38	-	-
<b>AMÉRICA DO NORTE E AMÉRICA CENTRAL</b>								
Nishizono A, 1997 [143];Rep. Dominicana	84	Portadores de hepatopatia crônica	63	10	2	Infecção mista pelos genótipos 1 e 2 em 19%		
Alter MJ, 1999 [4]; Estados Unidos	250	Amostra de base populacional 65% homens	74	15	7	1	-	3
Rodriguez-Perez F, 2004 [142]; Porto Rico	500	Atendimento por gastroenterologista 68% homens 70% 45-65 anos 47% UDI	82	10	6	-	-	-
<b>AMÉRICA DO SUL</b>								
Garassini, 1997 [1519]; Venezuela	30	Ambulatório	47	17	7	17	-	-
Botero R, 1997 [152]; Colômbia	40	Ambulatório 68% homens 42 anos	70	15	15	-	-	-
Findor JA, 1999 [145]; Argentina	136	68 UDI; 68 não-UDI; Atendimento por gastroenterologista 50% homens 35± 7,8 anos	46 64	NI NI	43 12	-	-	-
Colina R, 2002 [149]; Uruguai	51	Ambulatório	69	6	25	-	-	-
Re V, 2003 [147]; Argentina	60	Ambulatório 49% homens 40,7 anos 5% UDI	38	55	5	-	-	-
Machado I, 2003 [150]; Venezuela	132	Ambulatório	54	36	7	2	-	-
<b>BRASIL</b>								
Krug LP, 1996 [155]; Porto Alegre-RS	100	Ambulatórios de centro terciário	55	8	37	-	-	-
Paraná R, 2000 [158]; Salvador – BA	232	Ambulatório de hepatologia 58% homens – 45±25 anos 42% mulheres – 39±18 anos 6% UDI	63	6	26	-	-	-

Tabela 6 (continuação)

Autor, ano e local de realização	Nº	Origem, prevalência de homens e média ou faixa etária dos pacientes HCV-RNA +	Prevalência do HCV Genótipos (%) *					
			1	2	3	4	5	6
Carmo RA, 2002 [159]; Belo Horizonte-MG	116	Hemofílicos 100% homens – 24 anos	84	1	9	3	-	-
Souza KP, 2003 [162]; Tocantins	14	Hemodiálise 64% homens 47,6 anos	85	-	15	-	-	-
Torres MC, 2003 [161]; Pernambuco	19	Portadores de anemia falciforme 78% homens 25,7±7,6 anos	84	-	16	-	-	-
Focaccia R, 2004 [154]; Multicêntrico	121 705 522 1348	62% homens 28% < 40 anos Região Nordeste Região Sudeste Região Sul Total	71 72 51 64	2 <sup>Ω</sup> 2 <sup>Ω</sup> 5 <sup>Ω</sup> 3 <sup>Ω</sup>	27 26 44 33	NI NI NI NI	- - - -	- - - -
Vogler IH, 2004 [157]; Londrina-PR	61	Ambulatório de centro terciário (co-infectados e portadores de hepatopatia crônica) e doadores de sangue 46% UDI	77	2	21	-	-	-
Campiotto S, 2005 [153]; Multicêntrico	85 247 79 1114 175 1688	Região Norte Região Nordeste Região Centro-Oeste Região Sudeste Região Sul <sup>Ψ</sup> Total	74 67 58 67 52 65	1 3 10 4 46 5	25 30 32 28 43 30	- - - 0,3 0,2	- - - 0,2 0,1	- - - - -
Pereira H MV, 2005 [160]; São Paulo	68	Ambulatório de referência. Transaminases normais 46% homens 38±13 anos	85	7	11	-	-	-
Galperim B, 2006 [156]; Porto Alegre-RS	12	Alcoolistas de unidade de dependência química 88% homens 38,4±8,9 anos	50	-	42	-	-	-
Silva LK, 2006 [17]; Salvador – BA	92	Hemodiálise	78	5	17 <sup>μ</sup>	-	-	-
Zarife MA, 2006 [3]; Salvador – BA	20	Base populacional 35% homens 40,1 anos	40	7	53	-	-	-

NI=não informado;

\* A soma das porcentagens pode não alcançar 100% em estudos onde houve genótipos indeterminados.

\*\* inclui 9 casos de infecção mista pelos genótipos 3 e 6

<sup>Ψ</sup> Oito pacientes do Rio Grande do Sul

<sup>Ω</sup> Casos de genótipo 4 foram somados aos do genótipo 2

<sup>μ</sup> Inclui os casos de co-infecção mistas pelos genótipos 1 e 3

### 6.3.5. Epidemiologia dos Genótipos do HCV em Co-infectados pelo HIV

A identificação dos genótipos do HCV é fator decisivo para estabelecer o tratamento de pacientes co-infectados HIV-HCV e, apesar de os genótipos afetarem a resposta viral, há um número reduzido de estudos publicados no mundo e no Brasil que avaliaram a prevalência dos genótipos do HCV em indivíduos infectados pelo HIV. Em alguns estudos, foi descrita a prevalência dos genótipos entre os pacientes incluídos em ensaios clínicos. Entretanto, os pacientes dos ensaios clínicos constituem amostras muito selecionadas de participantes e não representam a população maior de co-infectados, não sendo possível utilizar a prevalência dos genótipos nesses estudos como estimativas da prevalência na população.

Por esse motivo, serão descritos aqui somente os estudos que descrevem de forma representativa a prevalência dos genótipos em determinada região ou grupo de pacientes.

Os estudos envolvendo o maior número de pacientes foram realizados na Espanha. No primeiro estudo, 767 portadores de HIV/AIDS foram avaliados quanto à epidemiologia da co-infecção pelo HCV. Desses, 546 pacientes (71,2%) apresentaram anticorpos para o HCV, sendo a ampla maioria (91,4%) constituída por usuários de drogas injetáveis. O HCV-RNA não foi detectado em 11,2% dos casos, sugerindo resolução espontânea da infecção. Nos demais, foi mais freqüente o genótipo 1 (52,6%), seguido pelo 3 (25,6%), e pelo 4 (18,8%). Em 3% dos casos, o genótipo não pôde ser identificado. O único fator associado aos genótipos foi o ano de contágio, observando-se aumento progressivo do genótipo 1 e decréscimo do genótipo 3 nas contaminações mais recentes [163].

No segundo estudo espanhol, cujos dados já foram citados anteriormente, 509 entre os 3015 pacientes HCV avaliados eram portadores do HIV. Não foi descrita a distribuição dos genótipos exclusivamente em HIV positivos. Foi realizada análise agrupando os co-infectados e os usuários de drogas injetáveis. A prevalência dos

genótipos em 399 indivíduos testados desse grupo foi de 53,2%, 1,5%, 27,3% e 18%, para os genótipos 1, 2, 3 e 4, respectivamente. Os portadores do genótipo 1 dividiram-se em, 1a (34,3%) e 1b (18,8%). A prevalência dos genótipos 1a, 3 e 4 foi significativamente maior nesse grupo do que no grupo de referência, constituído por espanhóis não-imigrantes e não-usuários de drogas injetáveis, no qual as prevalências para os genótipos 1, 2, 3 e 4 foram, respectivamente, 69,2% (1a, 21,3%; 1b, 47,9%), 3,5%, 16,4% e 10,5%. O genótipo 5 também foi identificado em seis (0,4%) dos 1546 indivíduos desse grupo [123].

Outro recente estudo espanhol avaliou todas as amostras de sangue enviadas de diversas cidades espanholas para genotipagem do HCV em um laboratório de referência, entre os anos de 1998 e 2004. O HCV-RNA foi detectado em 1343 amostras. Entre os participantes, 797 (65%) eram co-infectados pelo HIV, e a sorologia não era conhecida em 117 indivíduos (8,7%). O uso de drogas injetáveis foi o maior fator de risco para contaminação pelo HCV entre os co-infectados pelo HIV, estando presente em 80% dos casos, enquanto que, entre os mono-infectados, menos de um terço relataram esse tipo de exposição. O genótipo 1 foi o mais freqüente tanto em HIV positivos como em negativos, porém a prevalência foi significativamente menor nos co-infectados (58,5 vs. 74,6%;  $p < 0,001$ ). Os genótipos 3 e 4 foram mais freqüentes entre co-infectados do que entre mono-infectados, respectivamente, 25,0 e 13,3% para o genótipo 3 ( $p < 0,001$ ), e 13,0 e 9,1% para o genótipo 4 ( $p = 0,04$ ) [164].

Na Itália, entre 2001 e 2003, 40% dos 404 pacientes HIV positivos em acompanhamento em um serviço terciário apresentaram anticorpos para o HCV, sendo que 90% dos co-infectados tinham história de uso de drogas injetáveis. Entre os 137 pacientes (85%) com HCV-RNA detectável, os genótipos mais freqüentes foram o 1 (44,6%) e o 3 (36,4%) [165].

Na Nigéria, pacientes candidatos a tratamento anti-retroviral para o HIV foram testados para o HCV. Entre 146 pacientes, 12 (8,2%) apresentaram viremia do HCV. O genótipo 1 foi identificado em 9 e o genótipo 2 nos outros 3 pacientes [166].

Em um estudo americano, 89 indivíduos co-infectados pelo HIV-HCV e 117 mono-infectados pelo HCV, da cidade de Nova Iorque, foram avaliados entre 2000 e 2002. A análise foi realizada retrospectivamente, a partir de pacientes que consultaram consecutivamente em um centro de atenção terciária daquela cidade. Não foi observada diferença significativa na distribuição dos genótipos entre co-infectados e infectados somente pelo HCV ( $p=0,08$ ). O genótipo 1 foi o mais freqüente em ambos os grupos: 87% entre os co-infectados e 84% entre os mono-infectados. O genótipo 2 foi detectado em 6% e 11% e o genótipo 3 em 3% e 4%. O genótipo 4 foi detectado em 1 paciente mono-infectado e, em quatro 4 pacientes co-infectados (5%), o genótipo não foi identificado. Os genótipos do HCV não se associaram ao grau de necrose, inflamação e fibrose observados nas biópsias hepáticas em nenhum dos grupos. Alteração de transaminases também não se relacionou aos genótipos [167].

Um estudo israelense avaliou 239 pacientes em acompanhamento no Centro Nacional de Hemofilia daquele país. Cento e setenta e nove pacientes apresentaram anticorpos para o HCV (75%). Desses, foram incluídos 165 indivíduos para avaliação clínica, bioquímica e virológica. A prevalência de co-infecção pelo HIV foi observada em 27 pacientes (15%). A genotipagem do HCV mostrou diferenças significativas na prevalência entre mono-infectados e co-infectados: o genótipo 1 foi detectado, respectivamente, em 80% e 61% ( $p=0,027$ ), o genótipo 2 em 7% e 4%, o genótipo 3 em 8% e 26% ( $p=0,012$ ), o genótipo 4 em 3% e 9% e o genótipo 6 foi detectado em 2% dos mono-infectados. Não foram discutidas características associadas aos genótipos [15].

Na província de Guangxi, China, foi conduzido estudo envolvendo 547 usuários de heroína injetável. A prevalência de infecção pelo HCV foi 75% e de infecção pelo HIV, 18,5%. Co-infecção HIV-HCV foi detectada em 17,6% dos pacientes. Foi realizado estudo genotípico em 73 co-infectados e em uma amostra aleatória de 53 mono-infectados. Em co-infectados e mono-infectados, respectivamente, o genótipo 1 foi detectado em 26% e 11%, o genótipo 3 em 41% e 34%, e o genótipo 6 em 33% e

55% dos casos. As diferenças entre as prevalências dos genótipos em co-infectados e mono-infectados não alcançou diferença estatisticamente significativa [25].

No Brasil, dois estudos avaliaram os genótipos de pacientes co-infectados em estudos delineados com o objetivo de estudar o efeito da co-infecção sobre a evolução da hepatite crônica pelo HCV. No primeiro estudo, foram incluídos 134 portadores de hepatite C, dos quais 65 co-infectados pelo HIV, em acompanhamento em unidade de hepatologia na Bahia. O genótipo mais prevalente em mono e co-infectados foi o 1 em 78,2 e 63,1%, respectivamente ( $p < 0,05$ ). Os demais pacientes apresentaram genótipos 2 ou 3, não tendo sido descrita a prevalência individual de cada um destes genótipos [168].

No segundo estudo, foram incluídos consecutivamente portadores do HIV-HCV em acompanhamento na unidade de gastroenterologia de um serviço terciário de Porto Alegre entre 2000 e 2004 ( $N=385$ ). Os dados dos pacientes co-infectados foram comparados com uma amostra de pacientes mono-infectados pelo HCV em acompanhamento na mesma unidade ( $N=311$ ), e com uma amostra de portadores do HIV sem HCV obtidos a partir da revisão de prontuários do serviço de infectologia da mesma instituição ( $N=198$ ). Foi realizada genotipagem em 165 (42,8%) dos pacientes co-infectados, e em 268 (86,2%) dos mono-infectados pelo HCV. Não foi observada diferença estatisticamente significativa nas prevalências dos genótipos entre os grupos. O genótipo 1 foi o mais prevalente entre os co-infectados (50,9%), e o 3 foi o mais freqüente entre os mono-infectados (50,7%). Um paciente apresentou infecção mista pelos genótipos 1 e 4. Não foram descritas outras informações ou prevalências dos genótipos [67]. Dados fornecidos pelos autores, porém não publicados, revelam a prevalência dos demais genótipos entre co-infectados como sendo de 3,6% para o genótipo 2 e 45,5% para o genótipo 3. Entre os mono-infectados, 44% apresentaram genótipo 1, 4,9% genótipo 2 e um paciente (0,4%) genótipo 4.

Os estudos nacionais descritos não foram delineados para avaliar a prevalência ou fatores associados aos genótipos do HCV. A amostra de pacientes co-infectados

incluída nos dois estudos provém, exclusivamente, de pacientes em acompanhamento em unidades de gastroenterologia, não incluindo, assim, os portadores do HIV acompanhados nas instituições, mas não encaminhados a esses serviços especializados. Dessa forma, a representatividade dos pacientes selecionados é prejudicada por não estar representada a totalidade dos pacientes em atendimento para HIV/AIDS nas respectivas instituições. Acrescenta-se a isso o elevado número de pacientes no estudo realizado em Porto Alegre para os quais não foi obtida genotipagem (47,2%).

Sendo assim, no Brasil, há ainda poucos estudos descrevendo a prevalência dos genótipos do HCV em co-infectados pelo HIV [67, 168].

A Tabela 7 sumariza os estudos que apresentam as prevalências dos genótipos em indivíduos co-infectados HIV-HCV.

Tabela 7. Prevalência dos genótipos do HCV em estudos que avaliaram separadamente co-infectados HIV-HCV

Autor, ano de publicação e local de realização	N°	Origem, prevalência de homens e média ou faixa etária *	Prevalência do HCV Genótipos (%) **					
			1	2	3	4	5	6
Rubio Caballero M, 2005 [163]; Espanha	485	HIV + em serviço de infectologia 91% UDI	53	-	26	19	-	-
Ramos B, 2007 [164]; Espanha	1343	67% homens 41,4 anos 546 HCV+HIV- 30% UDI	75	1,5	13	9	-	0,5
		797 HCV+HIV+ 80% UDI	58	1,5	25	13	-	-
Francisci D, 2004 [165]; Itália	137	HIV+ em serviço de infectologia 90% UDI	45	NI	36	NI	NI	NI
Agwale SM, 2004 [166]; Nigéria	12	HIV+ candidatos a tratamento ARV 75% homens; 38,8 anos	75	25	-	-	-	-
Gonzalez SA, 2006 [167]; Estados Unidos	206	HIV+ em ambulatório terciário 89 HCV+ HIV+ 67% homens 45,0±6,0 anos 61% UDI	87	6	3	-	-	-
		117 HCV+ HIV- 50% homens 48,6±10,4 anos 42% UDI	84	11	4	0,8	-	-
Maor Y, 2006 [15]; Israel	144	Hemofílicos nascidos antes de 1987 - 100% homens 36±14 anos 27 HCV+ HIV+ 117 HCV+ HIV-	61	4	26	9	-	-
			80	7	8	3	-	2
Garten RJ, 2005 [25]; China		UDI - 95% homens 75% <30 anos 73 HCV+ HIV+ 53 HCV+ HIV-	26	-	41	-	-	33
			11	-	34	-	-	55
Braga EL, 2006 [168]; Brasil (Salvador-BA)	134	Ambulatório de gastroenterologia 72% homens 42,4±9,1anos 69 HCV+ HIV+ 64 HCV+ HIV-	63		37 <sup>ψ</sup>			
			78		22 <sup>ψ</sup>			
Tovo CV, 2007 [67]; Brasil (Porto Alegre – RS)	433	Ambulatório de gastroenterologia 165 HCV+ HIV+ 76% homens; 50% UDI 37,9±10,0 anos 268 HCV+ HIV- 51% homens; 48,6±10,4 anos	50,9	3,6	45,5	-	-	-
			44	4,9	50,7	0,4	-	-

\* Dados referem-se aos pacientes HCV-RNA positivos

\*\* A soma das porcentagens pode não alcançar 100% em estudos onde houve genótipos indeterminados.

NI=não informado <sup>ψ</sup> refere-se à soma dos genótipos 2 e 3

## **6.4. INFLUÊNCIA DA CO-INFECÇÃO HIV-HCV SOBRE A EVOLUÇÃO DA HEPATITE C E DO HIV/AIDS**

Vários estudos investigaram a relação entre a infecção concomitante pelo HCV e pelo HIV com o objetivo de detectar alterações recíprocas na evolução das doenças. Em populações infectadas pelo HIV, buscou-se observar se a co-infecção pelo HCV alteraria aspectos imunológicos como contagem de linfócitos CD4, carga viral do HIV, resposta ao tratamento anti-retroviral, efeitos adversos e hepatotoxicidade do tratamento, além de morbimortalidade em comparação aos infectados somente pelo HIV. Em populações de infectados pelo HCV, buscou-se observar diferenças na evolução da hepatopatia, tais como alteração de transaminases, evolução histológica e clínica para cirrose e hepatopatia terminal, comparando infectados somente pelo HCV com os infectados pelos dois vírus.

Coortes conduzidas antes do início do uso dos esquemas HAART e dos tratamentos mais eficazes para hepatite C em co-infectados permitiram a descrição do curso clínico das infecções, algo mais próximo da história natural da co-infecção, enquanto estudos mais recentes permitem estimar a evolução clínica de pacientes submetidos aos melhores tratamentos disponíveis.

### 6.4.1. Influência do HCV na evolução da infecção pelo HIV ou da AIDS

O mecanismo pelo qual o HCV poderia modificar a evolução da infecção pelo HIV não está definido. Alguns autores defendem que o estado de ativação imune permanente, causada pelo HCV, favoreceria a transcrição do HIV nas células infectadas e, conseqüentemente, a destruição mais rápida dos linfócitos CD4. Pelo mesmo mecanismo, a reativação do sistema imune após o início do tratamento anti-retroviral também seria menos acentuada [169].

Para investigar a associação do HCV com a evolução de HIV/AIDS, foram conduzidos estudos sob três diferentes enfoques. Alguns estudos dedicaram-se a investigar se a infecção pelo HCV poderia acentuar a queda de CD4 ou aumentar a

carga viral do HIV, piorando, assim, a história natural dos portadores do HIV. Outros deram ênfase à resposta ao tratamento anti-retroviral, tanto em termos de recuperação da contagem de CD4, quanto no tempo necessário para tornar o vírus indetectável ou a proporção de pacientes que alcançam a supressão viral. Outros estudos, ainda, dedicaram-se a examinar o papel do HCV e da hepatopatia como causa de mortalidade em portadores do HIV/AIDS, observando se eventuais diferenças de mortalidade ocorreriam por doenças associadas ao próprio HIV, à hepatopatia ou a outras causas. Os principais estudos relativos a cada um desses enfoques serão descritos a seguir.

Algumas das primeiras investigações a avaliar o papel do HCV na evolução de portadores do HIV ocorreram em hemofílicos. Nos Estados Unidos, entre 1985 e 1993, 644 hemofílicos portadores do HIV foram acompanhados e tiveram amostras de sangue analisadas. A maior causa de mortalidade relacionou-se a doenças HIV-associadas. Entretanto, sorologia sugestiva de infecção pelo HCV associou-se a aumento de três vezes na mortalidade geral em relação à pacientes com sorologia negativa (RR 3,0; IC 95% 1,8-5,0). A principal causa de mortalidade nesses pacientes foi a doença hepática, e não a AIDS [170]. Deve-se ressaltar que parte desse estudo foi realizado antes do descobrimento do HCV. Por isso, pacientes com achados compatíveis com hepatite não-A não-B foram, provavelmente, considerados como tendo hepatite C, porém em parte dos pacientes, esse diagnóstico não foi feito.

Na França, foi avaliada a influência do HCV na evolução clínica e imunológica de 812 portadores do HIV, dos quais 89 eram co-infectados. A progressão imunológica, avaliada pela queda na contagem de linfócitos CD4, foi semelhante entre os grupos. Entretanto, a progressão clínica, avaliada pelo índice de Karnofsky ou perda de peso superior a 20%, foi significativamente mais acentuada nos indivíduos co-infectados ( $p=0,02$ ), mesmo após análise multivariada (HR 1,63;  $p=0,03$ ) [171].

Também na França, a mortalidade por doença hepática terminal antes e após a introdução da HAART foi objeto do estudo de coorte Mortavic. Um total de 25.178

indivíduos portadores do HIV/AIDS, acompanhados em 2001, em 65 serviços de medicina interna e infectologia foram avaliados. Durante o ano de acompanhamento, ocorreram 265 óbitos, representando uma mortalidade de 1,05%. As causas de morte foram classificadas como relacionadas à AIDS (48,7%), a doença hepática terminal (14,3%) e outras (37%). Entre as causas de morte não-relacionadas à AIDS, a hepatopatia representou 27,9% das mortes. Entre os pacientes cuja causa básica de morte foi considerada doença hepática (38 casos), 36 eram anti-HCV positivos, sendo seis co-infectados pelo HBV. Dois pacientes apresentavam cirrose relacionada somente ao HBV. O efeito do álcool sobre a evolução da hepatopatia dos pacientes co-infectados HIV-HCV nesta amostra é de difícil avaliação, já que 83% tinham história de consumo de bebida de álcool, sendo esse consumo considerado alto (> 60g/dia) em 44% pacientes. É importante observar que entre os 38 portadores do HCV apenas um pequeno número de pacientes que morreram por hepatopatia havia sido submetido a tentativa de tratamento para o HCV com interferon (6 pacientes) ou interferon e ribavirina (3 pacientes). Entre os pacientes que morreram, aproximadamente a metade não apresentava critérios diagnósticos de AIDS, segundo a classificação revisada do CDC de 1993. Os autores do estudo discutiram os resultados comparando-os com os obtidos na coorte prévia, conduzida em 1995 [172]. Naquele ano, causas de óbito relacionadas à AIDS ocorreram em 91,6% dos casos (vs. 48,7%, em 2001) e entre os que morreram por hepatopatia terminal o HCV estava relacionado a 57,1% dos óbitos (vs. 78,9%, em 2001). Essa comparação reforça ainda mais a importância crescente da infecção pelo HCV na evolução de pacientes co-infectados [173].

Dados do *Swiss HIV Cohort Study* foram utilizados para avaliar a progressão clínica e virológica, além da resposta à HAART, comparando pacientes co-infectados HIV-HCV com pacientes portadores somente do HIV. Foram incluídos dados dos 3111 membros da coorte que iniciaram HAART entre 1996 e 1999 e que tiveram pelo menos uma visita de acompanhamento entre o início do tratamento e abril de 2000. Na coorte, 1157 indivíduos (37,2%) apresentaram soropositividade para o HCV, sendo

que a ampla maioria revelou história de uso de drogas injetáveis (87,7% vs. 4,8%), obtendo-se uma associação forte e significativa (OR 45,4; IC 95% 31-67) entre uso de drogas e sorologia para o HCV. Positividade para o HCV também esteve associada a menor renda e educação (OR 2,3 IC 95% 1,8-2,8), ao sexo feminino (OR 1,3; IC 95% 1,04-1,6) e à idade (proteção de 34% para cada acréscimo de 10 anos). O tempo médio de acompanhamento foi de 28 meses, nos quais ocorreram 179 novos eventos diagnósticos de AIDS e 181 mortes. A avaliação da progressão da doença ou morte foi realizada com análise estratificada em três grupos, anti-HCV negativos sem história de uso de drogas injetáveis, anti-HCV positivos sem história de uso de drogas injetáveis, e anti-HCV positivos com história de uso de drogas injetáveis, sendo a taxa de eventos diagnósticos de AIDS de 6,6%, 9,7% e 15%, respectivamente. Análise por regressão de Cox confirmou a associação independente entre sorologia positiva para o HCV e uso de drogas injetáveis com a evolução para doença definidora de AIDS ou morte, com HR 1,7 (IC 95% 1,3-2,3) na comparação entre anti-HCV positivos e negativos. Avaliando o subgrupo de pacientes com carga viral do HIV controlada pela HAART, a evolução também foi pior entre os anti-HCV positivos, tendo ocorrido 19 infecções oportunistas e 20 óbitos entre os monoinfectados, e 27 infecções oportunistas e 31 mortes nos co-infectados (HR 3,5; IC95% 2,0-6,2). Entre as 181 mortes registradas, 21 foram associadas a doença hepática terminal, sendo a incidência relativa desta causa maior em portadores do HCV do que em não-portadores (0,77 versus 0,09 mortes/100 pessoas-ano). Em relação ao tratamento anti-retroviral, a chance de ser alcançado o objetivo de carga viral menor de 400 cópias HIV-RNA/mL foi semelhante entre infectados e não infectados pelo HCV. Por outro lado, a recuperação da contagem de linfócitos CD4 um ano após o início da HAART foi diferente entre os grupos. Pacientes anti-HCV negativos falharam em obter aumento maior de 50 células/uL em 16% dos casos, em comparação a 25,1% dos anti-HCV positivos (HR 0,8; IC 95% 0,7-0,9). Resultados semelhantes foram observados utilizando pontos de corte de aumento de 100 ou 200 células/uL. A diferença entre os grupos, relativa ao aumento da contagem

de linfócitos CD4 com o tratamento, manteve associação independente após análise por regressão de Cox em modelo que incluiu como fatores de confusão esquema de HAART utilizado, contagem de linfócitos totais e CD8, e pacientes com carga viral menor de 400 cópias HIV-RNA/mL. A fim de lidar com o efeito da colinearidade entre a infecção pelo HCV e o uso de drogas injetáveis, outros modelos, incluindo frequência da medida do CD4 e carga viral, educação, renda, índice de massa corporal, co-infecção pelo HBV, uso ativo ou prévio de drogas, e excluindo uso atual de drogas, foram desenvolvidos pelos autores. Em todos os modelos, a positividade para o HCV permaneceu independentemente associada aos desfechos de progressão clínica, morte e recuperação da contagem de CD4 maior de 50 células/uL. Em relação à toxicidade da HAART e à troca de esquema de medicação por toxicidade, não foi observada diferença significativa entre os portadores e não-portadores do HCV [174].

No estudo internacional EuroSIDA, já citado anteriormente, realizado entre portadores do HIV/AIDS, 1960 indivíduos anti-HCV positivos e 3997 anti-HCV negativos, foram estudados visando avaliar a associação entre o status sorológico para o HCV e o prognóstico. Dentre os pacientes co-infectados, 78% relataram ter adquirido o HIV mediante o uso de drogas injetáveis. Na análise univariada, os portadores de co-infecção HIV-HCV apresentaram maior incidência dos principais desfechos avaliados: doença definidora de AIDS, morte, morte relacionada a hepatopatia e morte não relacionada ao HIV. O risco de nova doença definidora de AIDS ou morte entre os anti-HCV positivos, em relação aos anti-HCV negativos, foi 44% maior (RR 1,4; IC 95% 1,3-1,6). Entretanto, a associação entre co-infecção pelo HCV e nova doença definidora de AIDS ou morte não foi mais observada após ajuste para fatores de confusão por modelo multivariado. Os dois modelos multivariados utilizados para análise desta associação incluíram as variáveis da linha de base (sexo, idade, etnia, região geográfica, contagem de CD4 basal, diagnóstico prévio de AIDS, tratamento anti-retroviral, hepatite B, e grupo de risco) (RR 0,97; IC 95% 0,8-1,2) ou as variáveis tempo-dependentes (CD4 do seguimento, início de HAART, doença

definidora de AIDS) (RR 1,06; IC 95% 0,9-1,3) no controle para fatores de confusão. Pacientes co-infectados apresentaram incidência significativamente maior de morte por qualquer causa, mesmo após controle para fatores de confusão, incluindo as variáveis da linha de base (RR1,4 IC 95% 1,1-1,8; p=0,002) ou as variáveis tempo-dependentes (RR 1,8 IC 95% 1,4-2,2; p<0,0001). Esse aumento de mortalidade geral foi atribuído à mortalidade por doença hepática, que se apresentou mais de dez vezes maior nos pacientes co-infectados em relação aos infectados somente pelo HIV. Provavelmente, também contribuíram para o aumento de mortalidade as comorbidades advindas do uso continuado de álcool e drogas injetáveis. Ainda assim, os autores enfatizaram que a proporção de mortes atribuídas à doença hepática, mesmo entre os HCV positivos, é bastante pequena (0,9/100 pessoas-ano de seguimento). Quanto a fatores relacionados ao tratamento anti-retroviral, a reconstituição imunológica após o início da HAART foi semelhante entre os grupos, tendo-se observado um aumento de linfócitos CD4  $\geq 50\%$  em 83% dos HCV negativos e em 80% dos HCV positivos (p=0,09). O tempo para alcançar essa recuperação também não foi diferente entre os grupos (9 meses). Neste estudo, também foi observada a quantidade extremamente baixa (2%) de pacientes tratados para o HCV. Como limitação do estudo, os autores mencionaram o fato de menos de 10% dos indivíduos estudados terem tido a infecção pelo HCV confirmada pela detecção do HCV-RNA [53].

Outros autores analisaram dados do estudo EuroSIDA com objetivo de verificar a evolução da mortalidade por hepatopatia antes e após o início do tratamento com esquema combinado de anti-retrovirais. Os mais de 10.900 pacientes acompanhados somaram 52.236 pessoas-ano de seguimento. A incidência de morte relacionada a doença hepática foi de 6,9/1000 pessoas-ano de seguimento (IC 95% 3,9-9,9) até 1995 (período pré-HAART) e de 2,6/1000 pessoas-ano (IC 95% 1,6-4,0) em 2004 (era HAART). Entretanto, quando realizada análise multivariada incluindo variáveis de confusão, especialmente a contagem de CD4, observou-se aumento de 13% na

mortalidade por doença relacionada à hepatopatia na comparação entre os anos de 1995 e 2004. Considerando apenas os pacientes que usaram HAART, houve um aumento relativo da mortalidade por doença hepática de 12% por ano de exposição a este tratamento. Conclui-se que, apesar da diminuição absoluta da mortalidade por causas hepáticas, a mortalidade relativa por hepatopatia vem crescendo entre usuários ou não-usuários de HAART [175].

Frente aos resultados contraditórios quanto à hepatotoxicidade e necessidade de suspensão da terapia anti-retroviral para o HIV em portadores do HCV, foi analisada a incidência destes desfechos em indivíduos que realizaram tratamento para o HCV antes de iniciar o tratamento para o HIV. Os resultados foram comparados aos de pacientes que iniciaram o tratamento anti-retroviral concomitantemente à terapia para o HCV. Durante o seguimento, quatro de 66 (6,1%) pacientes com pré-tratamento para o HCV e seis de 39 (15,4%) pacientes com tratamento concomitante desenvolveram hepatotoxicidade acentuada. Após análises ajustadas para CD4 basal, nível de transaminases, escore histológico, carga viral de ambos os vírus e genótipo do HCV, caracterizou-se a necessidade de descontinuar o tratamento anti-retroviral, sendo dez vezes maior essa necessidade entre portadores do HCV do que entre indivíduos monoinfectados (RR 10,4; IC 95% 1,6-66,0). Com base nesses resultados, os autores concluíram que a investigação do HCV e o tratamento para o HCV em pacientes HIV positivos devem ser feitos rotineiramente como parte do plano de uso de esquemas anti-retrovirais [176].

Enfatizando a importância da co-infecção em portadores do HIV, estudo de coorte espanhol arrolou 153 pacientes que faziam parte de uma coorte de 2.664 co-infectados, que haviam sido atendidos em quatro hospitais terciários, em um primeiro episódio de descompensação de cirrose, entre 1997 e 2004. A mortalidade nos pacientes foi de 62%, sendo a sobrevivência média de 13 meses. Em 79 das 95 mortes (85%) a causa da morte foi relacionada à hepatopatia. Associaram-se à mortalidade: o escore de gravidade Child-Pugh, a contagem de linfócitos CD4, a presença de

encefalopatia hepática na descompensação e o uso de HAART. A sobrevida cumulativa dos pacientes com HAART, mesmo após a primeira descompensação, foi significativamente maior do que aquela dos pacientes sem este tratamento (60% versus 38%, em 1 ano,  $p < 0,0001$ ; e 40% versus 18%, em 3 anos,  $p < 0,0001$ ). Este estudo demonstra claramente o mau prognóstico de pacientes co-infectados que apresentam manifestações de insuficiência hepática, enfatizando a necessidade de prevenir a evolução da hepatite C crônica para cirrose, e desta para suas complicações. Também fica evidenciado que o uso da HAART pode ser benéfico para pacientes co-infectados, mesmo em fases adiantadas da hepatopatia [177].

Os resultados apresentados mostram, de maneira geral, pior prognóstico para pacientes co-infectados HIV-HCV do que para pacientes portadores somente do HIV. Nestes estudos, o papel direto do HCV na evolução permanece não definido. Fica reforçada a idéia de que pacientes co-infectados pertencem a um grupo populacional exposto a riscos e comorbidades diferentes, capazes de, por si só, aumentarem a morbimortalidade deste grupo. Sob este ponto de vista, o HCV poderia ser apenas um marcador e não um agente diretamente envolvido na pior evolução. Reforçando este raciocínio, verifica-se que outros importantes estudos tampouco confirmaram, após análise multivariada, a associação independente entre o HCV e o prognóstico, como veremos a seguir.

Em um estudo americano, um total de 10.481 indivíduos infectados pelo HIV, dos quais 19% eram co-infectados pelo HCV, foram acompanhados por uma média de 1,9 anos, em um total de 22.439 pessoas-ano de seguimento. Os dados dos pacientes foram obtidos a partir da revisão de prontuários de mais de 100 centros ambulatoriais para tratamento de HIV/AIDS nos Estados Unidos, de 1998 a 2004. Entre os pacientes co-infectados, 59% relataram história de uso de drogas injetáveis. Durante o seguimento, a taxa de mortalidade total foi de 11%, tendo ocorrido em 323 (16%) portadores do HCV e em 784 (9,3%) HCV-negativos. A análise bruta mostrou associação entre HCV e mortalidade (HR 1,7; IC 95% 1,5-1,9). Entretanto, após

análise multivariada que inclui o controle para alcoolismo, hepatite alcoólica, hepatite medicamentosa, prescrição de anti-retrovirais, diagnóstico prévio de infecção oportunista relacionada à AIDS (IO-AIDS), contagem de CD4 e idade, a infecção pelo HCV mostrou não estar independentemente associada à mortalidade nestes pacientes (HR 1,1; IC 95% 0,9-1,2). Outro desfecho avaliado no estudo foi o desenvolvimento de uma primeira IO-AIDS. Este desfecho foi observado em 606 (8%) indivíduos, sendo 174 (12,1%) portadores do HCV e 432 (7,1%) HCV-negativos. Novamente, a análise bruta mostrou associação entre o HCV e pior evolução dos portadores do HIV (HR 1,7; IC95% 1,4-2,0), porém quando realizada análise multivariada incluindo raça negra, etnia hispânica, hepatite medicamentosa, tipo de anti-retroviral prescrito, uso recente de drogas injetáveis, alcoolismo e hepatite B aguda ou crônica, a associação entre ser portador do HCV e nova IO-AIDS perdeu significância estatística (HR 1,2; IC 95% 0,9-1,5). Em relação à recuperação imunológica desencadeada pelo tratamento anti-retroviral, 1.510 pacientes foram avaliados, dos quais 269 (18%) eram co-infectados. Apesar de a contagem inicial de CD4 ser significativamente mais baixa entre os portadores do HCV em relação aos infectados somente pelo HIV (180 vs. 224 células/uL;  $p=0,006$ ), a recuperação percentual mensal durante o primeiro ano de uso não foi diferente entre os grupos (15,1%; IC 95% 7,9-22,4%). Da mesma forma, a queda da carga viral do HIV após o início da HAART não diferiu entre os portadores ou não do HCV. Algumas críticas em relação a este estudo devem-se ao fato de que o rastreamento para o HCV ocorreu a critério do médico assistente e, portanto, nem todos os pacientes o realizaram. Foram considerados HCV positivos pacientes com relato de exame anti-HCV positivo descrito em qualquer registro do prontuário. Os autores não descrevem a proporção de pacientes para os quais o exame foi solicitado ao menos uma vez. Dessa forma, foram considerados negativos para o HCV tanto indivíduos com o exame negativo, como pacientes sem resultado para este exame. Além disso, nos pacientes anti-HCV positivos, a infecção crônica não foi confirmada

pela pesquisa do HCV-RNA. Os autores também não tinham informações para avaliação da relação dos genótipos do HCV com os desfechos [178].

Dados de sobrevivência de pacientes italianos portadores do HIV/AIDS foram analisados comparando o período anterior (junho 1991 – maio 1996) e posterior ao início do tratamento com HAART (junho 1996 – junho 2001). Entre 1052 indivíduos, 56,6% estavam co-infectados pelo HCV. O acompanhamento médio foi de 9,7 anos. Após ajustes para o tempo de infecção pelo HIV, idade da soroconversão e sexo, a infecção pelo HCV não se associou à evolução para AIDS na era pré-HAART (HR 0,84; IC 95% 0,6-1,1). Entretanto, na era HAART, observou-se aumento na evolução para AIDS entre os portadores do HCV (HR 1,8; IC 95% 1,2-2,7). Uma das possíveis explicações encontradas pelos autores foi o fato de que pacientes co-infectados foram tratados com HAART por um tempo menor do que os não-infectados pelo HCV [179].

Em pacientes tailandeses infectados pelo HIV, participantes de estudos colaborativos com centros de pesquisa australianos e holandeses (HIV-NAT trials), foram analisados o papel da co-infecção por hepatites virais sobre a resposta ao tratamento anti-retroviral e a evolução para doença definidora de AIDS. Seiscentos e noventa e dois pacientes foram acompanhados, observando-se prevalência de 7,2% de co-infecção pelo HCV, 8,7% de co-infecção pelo vírus da hepatite B e 0,4% de infecção tripla (HIV-HCV-HBV). Foram analisados a recuperação na contagem de linfócitos CD4 nas semanas 4, 8 e 48, a redução média da carga viral do HIV e os novos eventos definidores de AIDS ou mortalidade. Não foi observada diferença significativa entre os grupos quanto ao controle da carga viral do HIV ou a recuperação do CD4 após oito semanas. Entretanto, portadores do HCV tiveram aumento menor no número de linfócitos CD4 após 4 semanas de tratamento. Ao longo das 48 semanas de seguimento, ocorreram 60 novos eventos definidores de AIDS e 5 mortes, sendo 3,3% (IC 95% 2,0-5,1%) entre monoinfectados, 6,7% (IC 95% 2,5-14,6) entre os co-infectados HIV-HBV e 8,0% (IC 95% 2,2-20,5%) entre os co-infectados HIV-HCV. Como pode ser visto pela ampla sobreposição dos intervalos de confiança, não houve

diferença estatisticamente significativa na evolução para AIDS ou óbito de acordo com a co-infecção nesse grupo de pacientes tailandeses tratados com HAART. Nesse estudo, foram considerados portadores do HCV os indivíduos com sorologia positiva, não tendo sido levada em conta a presença ou não de viremia (detecção do HCV-RNA) [180]. Os mesmos autores haviam analisado anteriormente a ocorrência de hepatotoxicidade associada ao tratamento anti-retroviral neste grupo de pacientes. Foi definida como hepatotoxicidade grave o aumento de transaminases superior a cinco vezes o valor normal. O esquema de tratamento anti-retroviral utilizado foi semelhante entre os grupos e entre as principais características demográficas, apenas sexo masculino e uso de drogas injetáveis foram mais freqüentes entre indivíduos co-infectados pelo HCV do que entre os infectados somente pelo HIV. Na análise multivariada, por regressão de Cox, estiveram associados à hepatotoxicidade acentuada a co-infecção pelo HBV (RR 3,2; IC 95% 1,1-9,0) e a co-infecção pelo HCV (RR 3,0; IC95% 1,2-7,8) [181].

Resultados semelhantes, em termos de evolução para AIDS, foram observados entre 2.086 pacientes australianos recrutados para iniciar tratamento anti-retroviral em setembro de 2002. Deste total, 82% foram testados para o HCV, sendo 13,1% a prevalência de co-infecção HIV-HCV nestes pacientes (10,7% do total de participantes da coorte). Considerando os 12 meses após o início do primeiro esquema HAART, os desfechos relacionados ao HIV em termos de sobrevida livre de AIDS e detecção do HIV-RNA foram similares entre indivíduos mono e co-infectados. Entretanto, foi observada pequena diferença entre os grupos em relação ao aumento na contagem de CD4, sendo menor entre pacientes co-infectados (diferença de 32 células/uL entre os grupos, IC 95% 1-67células/uL) [182].

Um dos primeiros estudos a avaliar a evolução de pacientes co-infectados HIV-HCV foi o estudo de coorte HAVACS (HIV Atlanta Veteran Affairs Cohort Study). Nesta coorte, 33% dos 350 pacientes HIV positivos, incluídos entre 1992 e 1997, eram co-infectados pelo HCV. Mesmo após o controle para fatores de confusão, não foi

detectado pior prognóstico nos pacientes co-infectados em relação aos mono-infectados considerando três diferentes desfechos: tempo entre o diagnóstico do HIV e desenvolvimento de AIDS, tempo entre o diagnóstico de HIV e morte, e tempo entre o diagnóstico de AIDS e morte [183].

Estudo de coorte acompanhou 1.955 portadores do HIV que tiveram pelo menos uma consulta de retorno ambulatorial em um centro universitário entre 1995 e 2001, com objetivo de avaliar a associação do HCV com progressão para AIDS, sobrevivência, queda da contagem de linfócitos CD4 abaixo de 200 células/uL, recuperação da contagem de CD4 e supressão da carga viral do HIV após início da HAART. Em um seguimento médio de 2,2 anos, nenhuma diferença foi observada entre HCV-negativos e HCV-positivos sobre a incidência de doença definidora de AIDS (26,4% vs. 24,4%, respectivamente) ou risco de morte (15,5% vs. 17,5%). No subgrupo de pacientes HCV positivos e com contagem de CD4 entre 50-200 células/uL, a análise bruta mostrou aumento da mortalidade (HR 1,51; IC 95% 1,01-2,27), porém, após análise multivariada por regressão de Cox ajustada para tratamento com HAART e efetividade do tratamento, essa associação perdeu a significância estatística (HR 1,0; IC 95% 0,6-1,6). A resposta ao tratamento anti-retroviral em termos de contagem absoluta ou relativa de linfócitos CD4 também não foi diferente entre os grupos [184].

Com o mesmo objetivo, pesquisadores irlandeses avaliaram a associação entre HCV e progressão do HIV em usuários de drogas injetáveis. Em uma coorte de 508 indivíduos UDI, sorologias para o HCV e HIV estavam disponíveis em 240 (47%), sendo detectada co-infecção HIV-HCV em 202 (84,2%) indivíduos. Nenhuma associação com desfechos relativos à mortalidade ou progressão da doença relacionada ao HIV foi encontrada [185].

#### 6.4.2. Influência do HIV na evolução da hepatite crônica pelo HCV

Se o efeito da infecção pelo HCV em indivíduos portadores do HIV permanece controverso, a influência negativa do HIV sobre a evolução da doença hepática causada pelo HCV foi demonstrada de maneira consistente em diversos estudos.

As pesquisas iniciais caracterizaram aumento de hepatopatia em indivíduos HIV positivos. Num segundo momento, procurou-se demonstrar diferenças virológicas em portadores ou não do HCV. Num terceiro momento, caracterizadas as diferenças relacionadas principalmente a quantificação viral, os estudos passaram a enfatizar a evolução histológica e clínica de co-infectados HIV-HCV em relação aos portadores somente do HCV. Finalmente, com o início do uso dos tratamentos anti-retrovirais de alta ação (HAART), passou-se a estudar a possível influência destes e a conseqüente recuperação imunológica na evolução da hepatite C em co-infectados. Nesse último período, passou-se a descrever também diferenças na hepatotoxicidade do esquema HAART em portadores do HCV.

A primeira descrição da pior evolução de hepatopatia em indivíduos HIV positivos ocorreu antes mesmo da descoberta do HCV. Em 1989, autores da Universidade de Bethesda, Maryland, descreveram os achados de 97 pacientes com hepatite não-A não-B encaminhados para avaliação, sendo três portadores do HIV. Todos os pacientes evoluíram em até 3 anos de seguimento para cirrose, o que não ocorreu em nenhum dos outros 94 pacientes [186].

Após a descoberta do HCV, pesquisadores mostraram a evolução para hepatopatia terminal, após um período de “latência” de 10-20 anos em 9% de uma coorte de 223 pacientes hemofílicos co-infectados HIV-HCV, sem evidência de progressão para AIDS. A descrição desses achados evidenciou a importância do HCV em pacientes co-infectados, uma vez que o HCV ocasionou doença grave em pacientes com a infecção pelo HIV controlada [187]. A fim de explorar melhor esses achados, o mesmo autor descreveu, no ano seguinte, estudo comparativo entre 17

indivíduos hemofílicos co-infectados HIV-HCV e 17 indivíduos portadores somente do HCV. A partir de amostras congeladas, foram realizadas comparações entre a carga viral do HIV antes e após a soroconversão. Foi analisada também a quantificação do HCV-RNA nos dois primeiros anos após a soroconversão para anti-HIV positivo. Ao longo do seguimento, a carga viral dos indivíduos co-infectados aumentou 58 vezes. A carga viral do HCV foi inversamente relacionada à contagem de linfócitos CD4 nos HIV positivos [188].

Maior viremia em pacientes co-infectados também foi detectada em 59 pacientes HIV-HCV positivos e 51 infectados somente pelo HCV. Observou-se que a carga viral do HCV em portadores do HCV tanto do genótipo 1, quanto do genótipo 3, foi significativamente maior em co-infectados pelo HIV [189]. Em estudo prévio, os mesmos pesquisadores observaram entre co-infectados e infectados somente pelo HCV a mesma prevalência de detecção do HCV-RNA. Entretanto, a carga viral foi superior nos co-infectados ( $p < 0,0001$ ). Nesses pacientes, a carga viral do HCV não esteve associada à contagem de linfócitos CD4 ou à carga viral do HIV [190].

Em UDI, a associação entre o HIV e a viremia do HCV foi demonstrada em estudo que incluiu aleatoriamente 100 pacientes de uma coorte de usuários de drogas injetáveis portadores do HCV. No grupo dos co-infectados, o nível de HCV-RNA foi superior ao dos não-portadores do HIV, sendo mais acentuada a diferença ao comparar-se indivíduos com CD4 entre 51-200 células/uL e HIV indivíduos negativos ( $p = 0,004$ ). Nos portadores do HCV que adquiriram o vírus durante o seguimento, observou-se aumento progressivo da carga viral do HCV (média de aumento de 0,45 log / 6 meses) [191].

Com objetivo de estudar a carga viral do HCV não só no soro, como também no tecido hepático de indivíduos co-infectados pelo HIV, o HCV-RNA foi quantificado através de PCR em amostras congeladas de biópsia hepática e soro de 48 portadores do HCV e 22 co-infectados HIV-HCV. Nos pacientes co-infectados, carga viral do HCV no soro foi de 6,7 log cópias/mL em comparação a 6,2 log cópias/mL nos infectados

somente pelo HCV ( $p=0,02$ ). No tecido de biópsia, os valores foram de 2,9 e 2,2 log cópias/ $\mu\text{g}$  ( $p=0,04$ ), respectivamente. Foi observada correlação positiva entre o nível de HCV no soro e no tecido hepático ( $r=0,43$ ;  $p=0,001$ ), mas não entre o nível de CD4 e a carga viral do HCV nos indivíduos co-infectados [192].

Uma vez constatada em diversos estudos a maior carga viral do HCV entre os portadores do HIV, as pesquisas passaram a ser direcionadas para a avaliação da lesão hepática e evolução clínica da hepatite nesses pacientes.

O primeiro estudo a analisar comparativamente e com controle para importantes fatores de confusão, a evolução da doença hepática associada ao HCV em portadores do HIV, foi conduzido na França. Uma coorte de 122 co-infectados e 122 portadores somente do HCV emparelhados por idade, sexo, consumo de álcool, idade à época da infecção pelo HCV, tempo de infecção pelo HCV e rota de contaminação foi acompanhada entre 1995 e 1998. O desfecho primário era evolução da fibrose hepática, medida pela classificação de METAVIR, em material de biópsia hepática. A progressão observada em indivíduos co-infectados e mono-infectados pelo HCV foi 0,181 (IC 95% 0,162-0,200) e 0,135 (IC 95% 0,126-0,144) unidades de fibrose da classificação de METAVIR por ano, respectivamente, havendo diferença estatisticamente significativa ( $p<0,0001$ ). Baseada nessa taxa, a progressão desde a contaminação pelo HCV até a cirrose seria, em média, de 26 anos (IC 95% 22-34) para pacientes co-infectados HIV-HCV e de 38 anos (IC 95% 32-47) para portadores somente do HCV. Análise multivariada considerando as variáveis do emparelhamento mostraram que soropositividade para o HIV, consumo de álcool superior a 50 g/dia, idade da infecção pelo HCV e contagem de CD4 menor de 200 células/ $\mu\text{L}$  foram fatores independentemente associados à evolução da fibrose [193]. Quanto ao tempo de evolução desde a contaminação até a cirrose projetada por esse estudo, deve-se salientar que, como parte dos pacientes não apresentou evolução da fibrose, a outra parcela dos pacientes deverá ter evolução para cirrose mais precoce do que os 26 ou 38 anos mencionados. Além disso, sabe-se que a progressão da cirrose pode não ser

linear, ou seja, após vários anos de evolução lenta, pode ocorrer uma aceleração da fibrose e progressão para cirrose.

Outro estudo, realizado poucos anos antes, porém com algumas limitações metodológicas, já havia mostrado resultados semelhantes. Cinquenta e nove indivíduos HCV-RNA positivos, 81% dos quais co-infectados pelo HIV, foram estudados quanto a fatores associados à gravidade da hepatite C. Pacientes co-infectados apresentaram maior probabilidade de atividade da doença, avaliada em material de biópsia hepática por necrose em sacabocado (OR 21,7;  $p=0,002$ ), e estágio de fibrose mais avançado (OR 17,9;  $p=0,004$ ) do que indivíduos portadores somente do HCV, mesmo após controle para fatores de confusão. Nesse estudo, o genótipo 1 do HCV também esteve independentemente associado a pior histologia [93].

Entre 204 pacientes com hepatite C que realizaram biópsia hepática em um estudo italiano, foram analisados fatores associados à fibrose. Todos eram UDI, sendo 84 co-infectados pelo HIV. Em 11% foi observada fibrose avançada (numerosos septos), sendo o risco 3,2 vezes maior nos pacientes com CD4 menor de 500 células/mm<sup>3</sup> do que naqueles com contagem igual ou superior a 500 células/mm<sup>3</sup>, sugerindo uma associação entre a imunodepressão induzida pelo HIV e a gravidade da fibrose na hepatite C crônica. O percentual relativamente baixo de pacientes com fibrose avançada pode ser explicado pela média de idade dos pacientes, cerca de 32 anos, e pelo reduzido tempo desde a aquisição do HCV, cerca de 12 anos [194].

Também com o objetivo de avaliar a associação entre o HIV e a evolução da hepatite C crônica, foi realizado estudo transversal em 547 indivíduos que adquiriram o HCV por exposição parenteral. Desses, 116 apresentavam sorologia positiva para o HIV e 431 sorologia negativa. Em todos os pacientes foi estimado o tempo de contaminação pelo HCV com base no relato do paciente sobre o provável momento de sua contaminação. No intervalo de 10 anos desde a contaminação pelo HCV, 13 entre 87 (14,9%) co-infectados e 7 entre 272 (2,6%) infectados somente pelo HCV

apresentaram cirrose. O tempo médio calculado para desenvolver cirrose foi de 6,9 e 23,2 anos para os co-infectados e para os infectados somente para o HCV, respectivamente ( $p < 0,001$ ). A atividade da hepatite crônica, duração da infecção pelo HCV e CD4  $< 500$  células/mL estiveram positivamente associadas à carga viral mais alta ( $p < 0,05$ ) [195]. As limitações inerentes a um estudo transversal para avaliação de prognóstico e o fato da informação sobre o tempo de doença ter sido fornecido pelo paciente são fragilidades deste estudo. Mesmo assim, esta foi uma das primeiras investigações a caracterizar a potencial gravidade da hepatite C em HIV positivos antes do início do uso da HAART.

Em uma coorte de 4.865 hemofílicos expostos a hemoderivados com alto risco de contaminação pelo HCV, entre 1969 e 1985, foi observada a mortalidade por hepatopatia ou hepatocarcinoma até 1992, tendo os dados sido obtidos retrospectivamente, a partir das certidões de óbito. A mortalidade específica por hepatopatia e hepatocarcinoma foi, respectivamente, 16,7 e 5,6 vezes maior nesta coorte em relação à população geral. Foi realizada também comparação entre o subgrupo de não-portadores do HIV e o grupo de pacientes que, além da presumível infecção pelo HCV, eram também portadores do HIV. A mortalidade por doença hepática 25 anos após a primeira exposição a sangue foi 1,4% nos HIV negativos e 6,5% nos HIV positivos, configurando um risco de mortalidade específica mais de quatro vezes maior [196].

## **6.5. TRATAMENTO ANTI-RETROVIRAL NOS PACIENTES CO-INFECTADOS HIV-HCV**

O uso combinado de drogas anti-retrovirais capazes de suprimir por tempo prolongado a replicação do HIV passou a ser chamada de Terapia Anti-Retroviral Altamente Ativa, mais conhecida pela sigla em inglês HAART (Highly Active Antiretroviral Therapy). Os esquemas HAART baseiam-se no uso de pelo menos três

drogas, geralmente um inibidor da transcriptase reversa não-análogo dos nucleosídeo (NITRAN) ou um inibidor da protease (IP), associados a dois inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRAN). Frequentemente um segundo inibidor da protease é utilizado em doses baixas em associação ao primeiro, com objetivo de potencializar a ação antiviral do esquema. Tendo em vista as mais de 20 opções de medicações anti-retrovirais disponíveis, a escolha de quais constituirão o esquema para cada paciente depende não só da eficácia dos medicamentos, mas também dos efeitos adversos e da facilidade do uso [197].

Os esquemas HAART foram responsáveis pela diminuição de 42% na mortalidade por AIDS nos Estados Unidos entre 1996 (ano da introdução do esquema HAART) e 1997, e de mais 15% entre 1998 e 2000 [198]. Dados americanos e europeus corroboraram a importância da introdução do esquema HAART, ao mostrar também uma diminuição de mortalidade em imunodeprimidos graves, com CD4 <100 células/uL. No estudo HIV Outpatient Study (HOPS), a mortalidade neste grupo de pacientes diminuiu de 29,4 /100 pessoas-ano em 1995 para 8,8 / 100 pessoas ano em 1997 [199]. No EuroSIDA, a diminuição de mortalidade foi ainda mais acentuada, de 23,3/100 pessoas ano em 1994, para 4,1/100 pessoas-ano em 1998 [200].

Com o início do uso dos tratamentos anti-retrovirais mais potentes, capazes de controlar a carga viral do HIV e manter ou recuperar a imunidade, passou-se a investigar a evolução dos pacientes co-infectados tratados e a tolerância a um tratamento que, independentemente de história de hepatopatia prévia, apresenta risco de hepatotoxicidade.

O uso disseminado da HAART e a crescente disponibilidade de novas drogas, algumas talvez mais hepatotóxicas, têm tornando a hepatotoxicidade associada ao esquema HAART mais evidente. Além da potencial gravidade da hepatotoxicidade, há elevação de custos associados ao maior número de exames laboratoriais requisitados, consultas médicas, internações hospitalares e suspensão ou troca de esquemas terapêuticos [201].

Com intuito de esclarecer estas questões, estudos passaram a descrever a evolução da hepatopatia em pacientes submetidos a diferentes esquemas de tratamento anti-retroviral, comparativamente aos não-tratados.

A fim de avaliar a evolução dos pacientes co-infectados antes e após o início do uso de um inibidor da protease (IP), formando os primeiros esquemas HAART, um grupo francês analisou dados de uma coorte histórica de 182 portadores do HIV-HCV, consecutivos, que realizaram biópsia hepática. O estágio de fibrose foi significativamente menor entre os pacientes que estavam recebendo um IP do que entre os que nunca haviam recebido IP (média da classificação de METAVIR 1,7 vs. 2,1;  $p < 0,03$ ). Biópsia com cirrose (F4 da classificação de METAVIR) foi a categoria na qual se observou a maior diferença entre usuários e não usuários de IP (6,3 vs. 18,5%;  $p = 0,2$ ). A incidência estimada de cirrose, calculada a partir da taxa de progressão de fibrose aos 5, 15 e 25 anos foi de 2 vs. 5%, 5 vs. 18%, e 9 vs. 27%, respectivamente, para pacientes que usaram e não usaram IP ( $p = 0,0006$ ). A análise multivariada confirmou o uso de inibidores da protease como fator independentemente associado ao grau de fibrose. Além desse fator de risco, consumo de álcool superior a 50 g/dia, contagem de CD4 inferior a 200 células/uL e idade da contaminação pelo HCV posterior aos 20 anos também se associaram a pior evolução [202]. Este estudo foi um dos precursores a demonstrar que uma intervenção eficaz sobre o HIV poderia estar associada à melhor evolução da hepatite C em co-infectados, além de, novamente, apontar a alta incidência de cirrose em pacientes sem controle adequado da infecção pelo HIV.

Também com o objetivo de estudar a evolução de portadores do HCV e do HIV em tratamento anti-retroviral, um grupo de pesquisadores estudou, na Alemanha, a mortalidade geral e a mortalidade por hepatopatia, no período de 1990 a 2002. Entre 285 pacientes estudados (81% hemofílicos), 93 usavam HAART, 55 haviam recebido apenas inibidores da transcriptase reversa análogos nucleosídeos (ITRAN) e 137 haviam recebido outros anti-retrovirais. A mortalidade por hepatopatia foi de 0,45/100

peessoas-ano entre os pacientes tratados com HAART, 0,69/100 pessoas-ano entre os pacientes tratados somente com ITRAN e 1,7/100 pessoas-ano entre os pacientes sem tratamento anti-retroviral. Foi identificada proteção contra a mortalidade por hepatopatia para pacientes tratados com HAART (OR 0,1; IC 95% 0,02-0,6) e tratados com ITRAN (OR 0,3; IC 95% 0,1-0,8) em relação aos pacientes sem tratamento. Quanto à hepatotoxicidade grave, foi relatada em 7 dos 55 tratados com ITRAN e em 13 dos 93 tratados com HAART [203].

Estudo conduzido em 10 centros europeus avaliou 914 pacientes co-infectados HIV-HCV que apresentavam transaminases elevadas e foram submetidos à biópsia hepática, entre 1992 e 2002, com objetivo de avaliar a incidência e fatores associados à fibrose acentuada. Trinta e cinco por cento dos pacientes foram considerados como tendo fibrose acentuada, por apresentarem, na classificação de METAVIR, estágio F3 ou F4, sendo esta prevalência de 46% em pacientes maiores de 40 anos e de 15% em menores de 30 anos. Análise multivariada identificou como associados de forma independente à fibrose acentuada idade maior de 35 anos (OR 3,0; IC 95% 2,1-4,2), consumo de mais de 50g de álcool/dia (OR 1,6; IC 95% 1,1-2,4), e contagem de linfócitos CD4 menor de 500 células/mL (OR 1,4; IC 95% 1,03-2,0). Porém, ao contrário de estudos prévios, o uso de antiretrovirais não esteve associado à menor gravidade da fibrose [204].

Outro estudo, realizado nos Estados Unidos, avaliou 210 pacientes HIV e HCV positivos, 64% dos quais em uso de terapia anti-retroviral nos dois anos que precederam a avaliação realizada por biópsia hepática, em 2001 e 2002. Fibrose acentuada (F3 ou F4 da classificação de METAVIR) foi diagnosticada em 26% dos pacientes. Os pacientes em tratamento anti-retroviral apresentaram o componente necroinflamatório da classificação menor do que os não submetidos a este tratamento. Em análises multivariada, associou-se à fibrose acentuada idade maior de 50 anos, uso de álcool, valores elevados de transaminases antes da biópsia, atividade inflamatória acentuada e esteatose hepática. No entanto, o uso de anti-

retrovirais associou-se a menos fibrose hepática, mesmo considerando que a fibrose foi mais acentuada em pacientes com enzimas hepáticas persistentemente elevadas. Os autores preferiram enfatizar a segurança do uso dos anti-retrovirais, a propriamente ressaltar o papel destes na evolução da hepatite C crônica [205].

Com o objetivo de avaliar a associação entre diferentes esquemas anti-retrovirais e a gravidade da fibrose hepática, um estudo transversal analisou dados de 152 pacientes co-infectados HIV-HCV. Foram selecionados pacientes que puderam estimar o tempo de infecção pelo HCV e que possuíam biópsia hepática. Associaram-se independentemente a fibrose acentuada (classificação F3 e F4 de METAVIR), contaminação pelo HCV antes dos 20 anos de idade (OR 0,4; IC 95% 0,2-0,8), terapia contendo um inibidor da protease (OR 0,4; IC 95% 1,2-0,8) e terapia contendo nevirapina (OR 2,6; IC 95% 1,02-6,6). As mesmas variáveis, além da contagem de CD4 <250 células/uL, também associaram-se à taxa de progressão anual da fibrose (Classificação de METAVIR / anos desde a infecção pelo HCV) [206].

Além da associação entre terapia anti-retroviral e evolução da hepatite C, a hepatotoxicidade desse tratamento pode, por vezes, limitar sua manutenção, obrigando à suspensão de drogas e trocas de esquemas HAART. Pode-se esperar que pacientes com outras causas de hepatopatia, como a hepatite crônica C, por exemplo, apresentem maior risco dessa complicação.

Diversos estudos avaliaram a toxicidade do tratamento anti-retroviral em portadores do HCV. Setecentos e cinquenta e cinco pacientes HIV positivos expostos a tratamento anti-retroviral foram acompanhados totalizando 611 pessoas-ano de seguimento. Hepatotoxicidade relevante ocorreu em 105 casos, sendo 26 casos de hepatotoxicidade grave (4,2 casos/100 pessoas-ano). Vinte e cinco dos 26 casos de hepatotoxicidade grave apresentavam viremia positiva para o HCV. Pacientes com hepatotoxicidade grave apresentaram prevalência 12 vezes maior de positividade para o anti-HCV do que pacientes sem essa complicação (96% vs. 67%, OR 12,3; IC 95% 2-509). A recuperação da contagem de CD4 após o início da HAART esteve

diretamente associada ao aumento do nível de transaminases, sugerindo correlação positiva entre a recuperação imunológica e o aumento do dano hepático ( $r=0,53$ ,  $p<0,001$ ). Biópsia hepática realizada em 16 pacientes com hepatotoxicidade grave confirmou aumento da atividade da hepatite viral em todos os casos. Baseado nos resultados, os autores sugeriram que o tratamento da hepatite viral possa vir a ser efetivo na prevenção da hepatotoxicidade associada ao esquema HAART [207].

A Tabela 8 descreve outros estudos que avaliaram hepatotoxicidade em portadores do HCV.

Tabela 8. Hepatotoxicidade associada ao uso de anti-retrovirais em pacientes co-infectados HIV-HCV

Autores e ano de publicação	Nº	Droga(s) anti-retrovirais estudadas	Incidência de hepatotoxicidade grave *	Fatores associados a aumento da toxicidade
Mira JÁ , 2006 [208].	82	Nelfinavir	10,9 %	Fibrose avançada. Associação com Nevirapina.
Sauleda S, 2006 [209].	47 <sup>Ω</sup>	Pré-HAART HAART	17 %	Para hepatotoxicidade do tipo colestática, HAART.
Torti C, 2005 [210].	1038	HAART	8,22 - 17,1/100 pessoas-ano	Pacientes virgens de tratamento anti-retroviral, elevação basal de transaminases e esquema contendo NITRAN.
Servin-Abad L, 2005 [211].	85	HAART	4/100 pessoas-ano	Elevação basal de transaminases, aumento do INR e diminuição da albumina.
Aranzabal L, 2005 [212].	107	HAART	25%	Fibrose acentuada. Esquema contendo NITRAN nos pacientes com fibrose avançada.
Sulkowski MS, 2004 [213].	1161 (527 HCV+) <sup>Ψ</sup>	Nelfinavir Lopinavir/RTV Indinavir Indinavir/RTV Saquinavir/RTV	15,8% 12,8% 14% 10% 26,2%	Infecção pelo HCV, CD4 basal <50 células/mL, HIV-RNA>10000 cópias/mL, esquemas contendo Indinavir, Indinavir/RTV ou Saquinavir/RTV.
Law WP, 2003 [181].	692 (53 HCV+) <sup>Ψ</sup>	Qualquer esquema anti-retroviral	13,3/100 pessoas-ano	Infecção pelo HBV e/ou HCV e esquema contendo NITRAN.
Nunez M, 2002 [214].	70	HAART	17%	Genótipo 3 do HCV
Cooper CL, 2002 [215].	64	1 ou 2 IP (com ou sem RTV)	19-33%	
Sulkowski MS, 2002 [184].	568 (244 HCV+) <sup>Ψ</sup>	HAART contendo ITRANN	69%	Infecção pelo HBV e/ou HCV, esquema contendo IP, e entre os NITRAN, Nevirapina
Monforte A , 2001 [216].	578	HAART	14,5%	Infecção pelo HCV, ALT basal, esquemas com AZT ao invés de d4T

\* Hepatotoxicidade grave foi definida como aumento acima de 5 vezes o valor superior da normalidade, necessidade de interrupção do tratamento ou troca do esquema anti-retroviral, ou óbito por doença hepática.

<sup>Ω</sup> Portadores de coagulopatias congênitas

<sup>Ψ</sup> Os resultados referem-se somente aos pacientes HCV positivos

ITRNN = Inibidores da transcriptase reversa não-nucleosídeos; IP = Inibidores da Protease; RTV = Ritonavir; ALT = alaninoaminotransferase; AZT = zidovudina; d4T = estavudina

A incidência de hepatotoxicidade nos estudos descritos na Tabela 8 é variável, mas está presente em parcela importante das amostras analisadas em todos os estudos. Fatores relacionados a essa variação possivelmente incluem a população estudada e fatores de risco para hepatopatia, tais como alcoolismo, uso de drogas injetáveis e outras medicações em uso. Independentemente do subgrupo estudado, a prevalência de toxicidade grave e conseqüente necessidade de suspensão ou troca de antiretrovirais nos dados apresentados expõem mais uma faceta da importância da infecção pelo HCV em portadores do HIV.

Devido à incidência significativa de hepatotoxicidade entre portadores do HCV que necessitam de tratamento anti-retroviral para o HIV, investigou-se o efeito do tratamento para o HCV prévio ao início do esquema HAART. Cento e cinco pacientes co-infectados, sendo 66 pré-tratados com esquemas à base de interferon e 39 sem tratamento prévio, foram comparados quanto à hepatotoxicidade após o início do esquema anti-retroviral. A escolha quanto a tratar ou não o HCV era tomada em conjunto pelo médico e pelo paciente. Após ajuste para potenciais fatores de confusão, o risco de descontinuar o tratamento anti-retroviral foi significativamente maior entre pacientes não-tratados do que entre aqueles tratados previamente (RR 10,4; IC 95% 1,6-66,0). Além do tratamento, o aumento dos níveis de transaminases na linha de base também associou-se a aumento no risco de hepatotoxicidade (RR 1,014/unidade de aumento de alaninoaminotransferase; IC 95% 1,006-1,02) [174]. Este estudo, apesar das limitações inerentes a um estudo não randomizado, aponta a necessidade de investigar a hepatite C em portadores do HIV para prever o risco de hepatotoxicidade e permitir a realização de tratamento específico para o HCV antes do início do esquema anti-retroviral. Tal conduta pode proporcionar um manejo do HIV com menor risco de hepatotoxicidade e interrupção das medicações anti-retrovirais.

## **7. JUSTIFICATIVA DO ESTUDO**

Com base na revisão apresentada, evidenciou-se que a hepatite C é um fator de risco para morbimortalidade entre portadores do HIV/AIDS em todo o mundo. A prevalência da infecção pelo HCV entre pacientes HIV positivos apresenta grande variação entre países e entre regiões de um mesmo país, dependendo, especialmente, de características sociodemográficas e comportamentais da população estudada.

O genótipo do HCV representa, tanto em indivíduos HIV negativos como em HIV positivos, o principal fator prognóstico para resposta viral sustentada aos tratamentos à base de interferon. A relação risco/benefício do tratamento da hepatite C em portadores do HIV é bastante tênue, já que as taxas de resposta viral sustentada são relativamente baixas e os efeitos adversos clinicamente relevantes (constitucionais, anemia, leucopenia, plaquetopenia, alteração de função tireoidiana, entre outros). Assim, a decisão sobre tratar ou não é particularmente difícil e exige o conhecimento de todos os fatores envolvidos, entre os quais o genótipo é decisivo. Diferenças regionais marcantes na prevalência dos genótipos foram descritas em estudos internacionais, com ênfase em indivíduos co-infectados, e, em estudos nacionais, em portadores somente do HCV. Tanto quanto foi possível verificar, no Brasil há poucas informações sobre a prevalência dos genótipos em co-infectados obtidas a partir amostras de portadores do HIV. Escasso também é o conhecimento relativo a características sociodemográficas, comportamentais e clínicas associadas à co-infecção e aos genótipos do vírus C.

Devido à importância da hepatite C crônica em pacientes portadores do HIV/AIDS, torna-se fundamental o conhecimento da epidemiologia dessa doença. As variações regionais obrigam os grandes centros a dispor de dados representativos de

suas realidades, a fim de permitir o tratamento dessas patologias e adequar o planejamento dos serviços de saúde. O conhecimento da prevalência de indivíduos co-infectados HIV-HCV, das características sociodemográficas, comportamentais, imunológicas e clínicas desses pacientes é o passo inicial para o planejamento das medidas de saúde pública capazes de oferecer a esses indivíduos as melhores oportunidades de tratamento e para o desenvolvimento de políticas de prevenção visando a diminuir as altas taxas de co-infecção encontradas em todo o mundo. Dados obtidos a partir de uma amostragem capaz de representar os portadores de HIV/AIDS no sul do país não foram encontrados.

## **8. OBJETIVOS GERAIS**

- Determinar a prevalência dos genótipos do vírus da hepatite C e as características de pacientes em acompanhamento em Centro de Referência para HIV/AIDS, em Porto Alegre.
- Avaliar a prevalência e os fatores de risco para co-infecção HIV-HCV em pacientes infectados pelo HIV em acompanhamento em Centro de Referência para HIV/AIDS, em Porto Alegre.

## **9. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Verificar a prevalência de co-infecção HIV-HCV em um Centro de Referência para HIV/AIDS.
- Verificar a prevalência dos genótipos do vírus C em uma população de co-infectados pelo HIV-HCV.
- Avaliar características demográficas, clínicas e terapêuticas associadas aos genótipos do vírus C em população de co-infectados HIV-HCV.
- Descrever a prevalência e características associadas à não cronificação da hepatite C em portadores do HIV
- Avaliar fatores de risco demográficos, socioeconômicos, relativos ao comportamento sexual, à história mórbida pregressa, ao uso de drogas ilícitas e comportamentais associados à co-infecção HIV-HCV, comparativamente aos pacientes infectados pelo HIV.

## 10. REFERÊNCIAS DA REVISÃO DA LITERATURA

1. WHO. Hepatitis C, 2002. [cited Sept, 2006]. Available from: <http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/Hepc.pdf>.
2. Mendez-Sanchez N, Ponciano-Rodriguez G, Chavez-Tapia NC, Motola-Kuba D, Almeda-Valdes P, Sanchez-Lara K, et al. Prevalence of hepatitis C infection in a population of asymptomatic people in a checkup unit in Mexico city. *Dig Dis Sci* 2005; 50: 733-7.
3. Zarife MA, Silva LK, Silva MB, Lopes GB, Barreto ML, Teixeira MG, et al. Prevalence of hepatitis C virus infection in north-eastern Brazil: a population-based study. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2006; 100: 663-8.
4. Alter MJ, Kruszon-Moran D, Nainan OV, McQuillan GM, Gao F, Moyer LA, et al. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994. *N Engl J Med* 1999; 341: 556-62.
5. Dursun M, Ozekinci T, Ertem M, Saka G, Yilmaz S, Canoruc F, et al. Prevalence of Hepatitis C in adults in the south-eastern region of Anatolia: a community-based study. *Hepato Res* 2004; 29: 75-80.
6. Brandao AB, Fuchs SC. Risk factors for hepatitis C virus infection among blood donors in southern Brazil: a case-control study. *BMC Gastroenterol* [serial online], 2002; 2: 18.
7. Rosini N, Mousse D, Spada C, Treitinger A. Seroprevalence of HbsAg, Anti-HBc and anti-HCV in Southern Brazil, 1999-2001. *Braz J Infect Dis* 2003; 7: 262-7.
8. Parolin MB, Russo AA, de Almeida PT, Baldanzi GR, Lopes RW. Multicenter study on the prevalence of hepatitis C virus infection in blood donors in the city of Curitiba, Brazil. *Arq Gastroenterol* 1999; 36: 117-21.
9. Zou S, Dodd RY, Stramer SL, Strong DM; Tissue Safety Study Group. Probability of viremia with HBV, HCV, HIV, and HTLV among tissue donors in the United States. *N Engl J Med* 2004; 19;351: 751-9.
10. Offergeld R, Ritter S, Faensen D, Hamouda O. Infection epidemiological data among blood donors in Germany 2003-2004. Report of the Robert Koch Institute in accordance with Article 22 of the Transfusion Act. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2005; 48: 1273-87.
11. Fujimura Y, Ishimoto S, Shimoyama T, Narita N, Kuze Y, Yoshioka A. Genotypes and multiple infections with hepatitis C virus in patients with haemophilia A in Japan. *J Viral Hepat* 1996; 3: 79-84.
12. Mansour-Ghanaei F, Fallah MS, Shafaghi A, Yousefi-Mashhoor M, Ramezani N, Farzaneh F, et al. Prevalence of hepatitis B and C seromarkers and abnormal liver function tests among hemophiliacs in Guilan (northern province of Iran). *Med Sci Monit* 2002; 8: 797-800.
13. Schulman S, Grillner L. Antibodies against hepatitis C in a population of Swedish haemophiliacs and heterosexual partners. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* 1990; 22: 393-7.

14. Yee TT, Griffioen A, Sabin CA, Dusheiko G, Lee CA. The natural history of HCV in a cohort of haemophilic patients infected between 1961 and 1985. *Gut* 2000; 47: 845-51.
15. Maor Y, Bashari D, Kenet G, Lalezari S, Lubetsky A, Luboshitz J, et al. Hepatitis C at the Israeli national hemophilia center. *Haemophilia* 2006; 12: 68-74.
16. Selcuk H, Kanbay M, Korkmaz M, Gur G, Akcay A, Arslan H, et al. Distribution of HCV genotypes in patients with end-stage renal disease according to type of dialysis treatment. *Dig Dis Sci* 2006; 51: 1420-5.
17. Silva LK, Silva MB, Rodart IF, Lopes GB, Costa FQ, Melo ME, et al. Prevalence of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV genotypes of hemodialysis patients in Salvador, Northeastern Brazil. *Braz J Med Biol Res* 2006; 39: 595-602.
18. Medeiros MT, Lima JM, Lima JW, Campos HH, Medeiros MM, Coelho Filho JM. Prevalence and associated factors to hepatitis C in hemodialysis patients in Brazil. *Rev Saude Publica* 2004; 38: 187-93.
19. Carneiro MA, Teles SA, Dias MA, 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: 345-9.
20. Morikawa T, Nakata K, Hamasaki K, Tsuruta S, Kato Y, Nakao K, et al. Prevalence and characterization of hepatitis C virus in hemodialysis patients. *Intern Med* 1999; 38: 626-31.
21. Nomiya K, Tsuji H, Ikeda K, Kawatoko T, Kashiwagi S, Nakamura S, et al. Prevalence of hepatitis C virus antibody in patients on chronic hemodialysis. *Fukuoka Igaku Zasshi* 1998; 89:232-7.
22. Schneeberger PM, Keur I, van Loon AM, Mortier D, de Coul KO, van Haperen AV, et al. The prevalence and incidence of hepatitis C virus infections among dialysis patients in the Netherlands: a nationwide prospective study. *J Infect Dis* 2000; 182: 1291-9.
23. Saxena AK, Panhotra BR, Sundaram DS, Naguib M, Venkateshappa CK, Uzzaman W, et al. Impact of dedicated space, dialysis equipment, and nursing staff on the transmission of hepatitis C virus in a hemodialysis unit of the middle east. *Am J Infect Control* 2003; 31: 26-33.
24. Oliveira ML, Hacker MA, Oliveira SA, Telles PR, O KM, Yoshida CF, et al. "The first shot": the context of first injection of illicit drugs, ongoing injecting practices, and hepatitis C infection in Rio de Janeiro, Brazil. *Cad Saude Publica* 2006; 22: 861-70.
25. Garten RJ, Zhang J, Lai S, Liu W, Chen J, Yu XF. Coinfection with HIV and hepatitis C virus among injection drug users in southern China. *Clin Infect Dis* 2005; 41 (Suppl 1): S18-24.
26. 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: 252-66.
27. Roy K, Hay G, Andragetti R, Taylor A, Goldberg D, Wiessing L. Monitoring hepatitis C virus infection among injecting drug users in the European Union: a review of the literature. *Epidemiol Infect* 2002; 129: 577-85.

28. Cohen DE, Russell CJ, Golub SA, Mayer KH. Prevalence of hepatitis C virus infection among men who have sex with men at a Boston community health center and its association with markers of high-risk behavior *AIDS Patient Care STDS* 2006; 20: 557-64.
29. Pando MA, Bautista CT, Maulen S, Duranti R, Marone R, Rey J, et al. Epidemiology of human immunodeficiency virus, viral hepatitis (B and C), treponema pallidum, and human T-cell lymphotropic I/II virus among men who have sex with men in Buenos Aires, Argentina. *Sex Transm Dis* 2006; 33: 307-13.
30. Jin F, Prestage GP, Kippax SC, Kaldor JM, Dore GJ, Grulich AE. Prevalence and risk factors of hepatitis C in HIV-negative homosexual men in Sydney, Australia. *Aust N Z J Public Health* 2005; 29: 536-9.
31. Aziz S, Memon A, Tily HI, Rasheed K, Jehangir K, Quraishy MS. Prevalence of HIV, hepatitis B and C amongst health workers of Civil Hospital Karachi. *J Pak Med Assoc* 2006; 56 (Suppl 1): S48-50.
32. Jindal N, Jindal M, Jilani N, Kar P. Seroprevalence of hepatitis C virus (HCV) in health care workers of a tertiary care centre in New Delhi. *Indian J Med Res* 2006; 123:179-80.
33. Proietti L, Malaponte G, Libra M, Navolanic PM, Bevelacqua Y, Travali S, et al. Analysis of hepatitis C virus infection among health-care workers: an observational study. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2005; 51: 255-9.
34. Takahama AJ, Tatsch F, Tannus G, Lopes MA. Hepatitis C: incidence and knowledge among Brazilian dentists. *Community Dent Health* 2005; 22: 184-7.
35. Catalani C, Biggeri A, Gottard A, Benvenuti M, Frati E, Cecchini C. Prevalence of HCV infection among health care workers in a hospital in central Italy. *Eur J Epidemiol* 2004; 19: 73-7.
36. Fisker N, Mygind LH, Krarup HB, Licht D, Georgsen J, Christensen PB. Blood borne viral infections among Danish health care workers--frequent blood exposure but low prevalence of infection. *Eur J Epidemiol* 2004; 19:61-7.
37. Madwar MA, El-Gindy I, Fahmy HM, Shoeb NM, Massoud BA. Hepatitis C virus transmission in family members of Egyptian patients with HCV related chronic liver disease. *J Egypt Public Health Assoc* 1999; 74: 313-32.
38. Hajjani E, Masjedizadeh R, Hashemi J, Azmi M, Rajabi T. Hepatitis C virus transmission and its risk factors within families of patients infected with hepatitis C virus in southern Iran: Khuzestan. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 7025-8.
39. Akhtar S, Moatter T. Intra-household clustering of hepatitis C virus infection in Karachi, Pakistan. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2004; 98: 535-9.
40. Keiserman DR, Both CT, Mattos AA, Remiao J, Alexandre CO, Sherman KE. Intrafamilial transmission of hepatitis C virus in patients with hepatitis C and human immunodeficiency virus coinfection. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 878-83.
41. 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: 185-7.

42. Mastromatteo AM, Rapaccini GL, Pompili M, Ursino S, Romano-Spica V, Gasbarrini G, et al. Hepatitis C virus infection: other biological fluids than blood may be responsible for intrafamilial spread. *Hepatogastroenterology* 2001; 48: 193-6.
43. Ackerman Z, Ackerman E, Paltiel O. Intrafamilial transmission of hepatitis C virus: a systematic review. *J Viral Hepat* 2000; 7: 93-103.
44. UNAIDS. Global Report 2006. [cited Sept, 2006] Available from: <http://data.unaids.org/pub/GlobalReport/>
45. WHO, 2004. [cited Sept, 2006]. Available from: <http://www.who.int/whr/2004/en/index.html>.
46. Cohen J. HIV/AIDS: Latin America & Caribbean. Brazil: free drugs does not equal quality care. *Science* 2006; 313: 486.
47. Pechansky F, Woody G, Inciardi J, Surratt H, Kessler F, Von Diemen L, et al. HIV seroprevalence among drug users: an analysis of selected variables based on 10 years of data collection in Porto Alegre, Brazil. *Drug Alcohol Depend* 2006; 82 (Suppl 1): S109-13.
48. Benhamou Y, Salmon D. Introduction. *J Hepatol* 2006; 44: S1.
49. Alter MJ. Epidemiology of viral hepatitis and HIV co-infection. *J Hepatol* 2006; 44: S6–S9.
50. 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: 174-9.
51. Sherman KE, Rouster SD, Chung RT, Rajcic N. Hepatitis C Virus Prevalence among Patients Infected with Human Immunodeficiency Virus: A Cross-Sectional Analysis of the US Adult AIDS Clinical Trial Group. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 831-7.
52. Backus LI, Boothroyd D, Deyton LR. HIV, hepatitis C and HIV/hepatitis C virus co-infection in vulnerable populations. *AIDS* 2005; (Suppl 3): S13-9.
53. Rockstroh JK, Mocroft A, Soriano V, Tural C, Losso MH, Horban A, et al. Influence of hepatitis C virus infection on HIV-1 disease progression and response to highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2005; 192: 992-1002.
54. D'Oliveira A Jr, Voirin N, Allard R, Peyramond D, Chidiac C, Touraine JL, et al. Prevalence and sexual risk of hepatitis C virus infection when human immunodeficiency virus was acquired through sexual intercourse among patients of the Lyon University Hospitals, France, 1992-2002. *J Viral Hepat* 2005; 12: 330-2.
55. Bollepalli S, Mathieson K, Bay C, Hillier A, Post J, Van Thiel DH, et al. Prevalence of Risk Factors for Hepatitis C Virus in HIV-Infected and HIV/Hepatitis C Virus-Coinfected Patients. *Sex Transm Dis* 2006: [published online ahead of print]
56. Ghosn J, Deveau C, Goujard C, Garrigue I, Saichi N, Galimand J, et al. Increase in HCV incidence in HIV-1 infected patients followed since primary infection. *Sex Transm Infect* 2006; 82: 458-60.

57. 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: 111-4.
58. 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; 16: 749-54.
59. 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: 15-9.
60. Mendes-Correa MC, Barone AA, Gianini RJ. Risk factors associated with hepatitis C among patients co-infected with human immunodeficiency virus: a case-control study. *Am J Trop Med Hyg* 2005; 72: 762-7.
61. Pereira GA, Stefani MM, Martelli CM, Turchi MD, Siqueira EM, Carneiro MA, et al. Human immunodeficiency virus type 1 and hepatitis C virus co-infection and viral subtypes at an HIV testing center in Brazil. *J Med Virol* 2006; 78: 719-23.
62. Zocratto KB, Caiaffa WT, Proietti FA, Carneiro-Proietti AB, Mingoti SA, Ribeiro GJ. HCV and HIV infection and co-infection: injecting drug use and sexual behavior, AjUDE-Brasil I Project. *Cad Saude Publica* 2006; 22: 839-48.
63. 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(Suppl 2): 40-6.
64. 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: 135-43.
65. Pavan MH, Aoki FH, Monteiro DT, Gonçalves NS, Escanhoela CA, Gonçalves Junior FL. Viral hepatitis in patients infected with human immunodeficiency virus. *Braz J Infect Dis* 2003; 7: 253-61.
66. Tovo CV, Santos DE, Mattos AZ, Almeida PR, 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: 73-6.
67. Tovo CV, de Mattos AA, de Souza AR, Rigo JFO, de Almeida PRL, Galperim B, et al. Impact of human immunodeficiency virus infection in patients infected with the hepatitis C virus. *Liver International* 2007; 27: 40-6.
68. Chevaliez S, Pawlotsky JM. Use of Virologic Assays in the Diagnosis and Management of Hepatitis C Virus Infection. *Clin Liver Dis* 2005; 9: 371-82.
69. Forns X, Costa J. HCV virological assessment. *J Hepatol* 2006; 44: S35-S39.
70. Colin C, Lanoir D, Touzet S, et al. Sensitivity and specificity of third-generation hepatitis C virus antibody detection assays: an analysis of the literature. *J Viral Hepat* 2001; 8: 87-95.
71. Pawlotsky JM. Use and interpretation of virological tests for hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36: S65-S73.

72. Chamot E, Hirschel B, Wintch J, Robert CF, Gabriel V, Deglon JJ, et al. Loss of antibodies against hepatitis C virus in HIV-seropositive intravenous drug users. *AIDS* 1990; 4: 1275–7.
73. Sorbi D, Shen D, Lake-Bakaar G. Influence of HIV disease on serum anti-HCV antibody titers: a study of intravenous drug users. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1996; 13: 295–6.
74. John M, Flexman J, French MAH. Hepatitis C virus-associated hepatitis following treatment of HIV-infected patients with HIV protease inhibitors: an immune restoration disease? *AIDS* 1998; 12: 2289–93.
75. Thio CL, Nolt KR, Astemborski J, Vlahov D, Nelson KE, Thomas DL. Screening for hepatitis C virus in human immunodeficiency virus-infected individuals. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 575–577.
76. Bonacini M, Lin HJ, Hollinger FB. Effect of coexisting HIV-1 infection on the diagnosis and evaluation of hepatitis C virus. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 26: 340-4.
77. Sulkowski MS. Treatment algorithm for the management of hepatitis C in HIV-coinfected persons. *J Hepatology* 2006; 44: S49–S55.
78. Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, Rockstroh JK, Lissen E, Gonzalez- Garcia J, Lazzarin A, et al. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2004; 351: 438–50.
79. Sanchez-Tapias JM, Diago M, Escartin P, Enriquez J, Romero-Gomez M, Barcena R, et al. Crespo J, et al. Peginterferon-alfa2a plus ribavirin for 48 versus 72 weeks in patients with detectable hepatitis C virus RNA at week 4 of treatment. *Gastroenterology* 2006; 131: 451-60.
80. Mangia A, Santoro R, Minerva N, Ricci GL, Carretta V, Persico M, et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin for 12 vs. 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Engl J Med* 2005; 352: 2609-17.
81. Pawlotsky JM. Use and interpretation of hepatitis C virus diagnostic assays. *Clin Liver Dis* 2003; 7: 127– 137.
82. Kubista M, Andrade JM, Bengtsson M, Frootan A, Jonak J, Lind K, et al. The real-time polymerase chain reaction. *Mol Aspects Med* 2006; 27:95-125.
83. Jung R, Soondrum K, Neumaier M. Quantitative PCR. *Clin Chem Lab Med.* 2000; 38: 833-6.
84. Pawlotsky JM. Hepatitis C virus genetic variability: pathogenic and clinical implications. *Clin Liver Dis* 2003; 7: 45– 66.
85. Pybus OG, Charleston MA, Gupta S, Rambaut A, Holmes EC, Harvey PH. The epidemic behavior of the hepatitis C virus. *Science* 2001; 292: 2323 – 5.
86. Hadziyannis SJ, Koskinas JS. Differences in epidemiology, liver disease and treatment response among HCV genotypes. *Hepatol Res* 2004; 29: 129-135.

87. Zeuzem S, Hultcrantz R, Bourliere M, Goeser T, Marcellin P, Sanchez-Tapias J, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C in previously untreated patients infected with HCV genotypes 2 or 3. *J Hepatol* 2004; 40: 993-9.
88. Rubbia-Brandt L, Fabris P, Paganin S, Leandro G, Male PJ, Giostra E, et al. Steatosis affects chronic hepatitis C progression in a genotype specific way. *Gut* 2004; 53: 406-12.
89. Hezode C, Roudot-Thoraval F, Zafrani ES, Dhumeaux D, Pawlotsky JM. Different mechanisms of steatosis in hepatitis C virus genotypes 1 and 3 infections. *J Viral Hepat* 2004; 11: 455-8.
90. Lehmann M, Meyer MF, Monazahian M, Tillmann HL, Manns MP, Wedemeyer H. High rate of spontaneous clearance of acute hepatitis C virus genotype 3 infection. *J Med Virol* 2004; 73: 387-91.
91. Zylberberg H, Chaix ML, Brechot C. Infection with hepatitis C virus genotype 4 is associated with a poor response to interferon-alpha. *Ann Intern Med* 2000; 132: 845-6.
92. Nunez M, Soriano V. Hepatitis C virus (HCV) genotypes and disease progression in HIV/HCV-coinfected patients. Editorial. *J Infect Dis* 2005; 191:1-3.
93. Garcia-Samaniego J, Soriano V, Castilla J, Bravo R, Moreno A, Carbo J, et al. Influence of hepatitis C virus genotypes and HIV infection on histological severity of chronic hepatitis C. The Hepatitis/HIV Spanish Study Group. *Am J Gastroenterol* 1997; 92:1130-4.
94. Yoo TW, Donfield S, Lail A, Lynn HS, Daar ES; Hemophilia Growth and Development Study. Effect of hepatitis C virus (HCV) genotype on HCV and HIV-1 disease. *J Infect Dis* 2005; 191: 4-10.
95. Cudai C, Pianese M, Zacchini F, Toti M, Zazzi M, Valensin PE. Longitudinal study in HIV/HCV-coinfected HAART-naive patients and role of HCV genotype. *J Clin Virol* 2005; 32: 151-5.
96. Lonardo A, Loria P, Adinolfi LE, Carulli N, Ruggiero G. Hepatitis C and steatosis: a reappraisal. *J Viral Hepat* 2006; 13: 73-80.
97. Asselah T, Rubbia-Brandt L, Marcellin P, Negro F. Steatosis in chronic hepatitis C: why does it really matter? *Gut* 2006; 55: 123-30.
98. Adinolfi LE, Durante-Mangoni E, Zampino R, Ruggiero G. Review article: hepatitis C virus-associated steatosis--pathogenic mechanisms and clinical implications. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22 (Suppl 2): 52-5.
99. Solis-Herruzo JA, Perez-Carreras M, Rivas E, Fernandez-Vazquez I, Garfia C, Bernardos E, et al. Factors associated with the presence of nonalcoholic steatohepatitis in patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1091-8.
100. Castera L, Chouteau P, Hezode C, Zafrani ES, Dhumeaux D, Pawlotsky JM. Hepatitis C virus-induced hepatocellular steatosis. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 711-5.

101. Bani-Sadr F, Carrat F, Bedossa P, Piroth L, Cacoub P, Perronne C, et al. Hepatic steatosis in HIV-HCV coinfecting patients: analysis of risk factors. *AIDS* 2006; 20: 525-31.
102. McGovern BH, Ditelberg JS, Taylor LE, Gandhi RT, Christopoulos KA, Chapman S, et al. Hepatic steatosis is associated with fibrosis, nucleoside analogue use, and hepatitis C virus genotype 3 infection in HIV-seropositive patients. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 365-72.
103. Asten L van, Prins M. Infection with concurrent multiple hepatitis C virus genotypes is associated with faster HIV disease progression. *AIDS* 2004; 18: 2319-24.
104. Antonucci G, Girardi E, Cozzi-Lepri A, Capobianchi MR, De Luca A, Puoti M, et al. Role of hepatitis C virus (HCV) viremia and HCV genotype in the immune recovery from highly active antiretroviral therapy in a cohort of antiretroviral-naive HIV-infected individuals. *Clin Infect Dis* 2005; 40(12): 101-9.
105. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, Shiffman ML, Lee WM, Rustgi VK, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med* 1998; 339: 1485-92.
106. Poynard T, Marcellin P, Lee SS, Niederau C, Minuk GS, Ideo G, et al. Randomised trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. International Hepatitis Interventional Therapy Group (IHIT). *Lancet* 1998; 352:1426-32.
107. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358: 958-65.
108. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gonçales FL Jr, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 975-82.
109. Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S, Rosenthal E, Lunel-Fabiani F, Benzekri A, et al. Pegylated interferon alpha-2b vs standard interferon alpha-2b, plus ribavirin, for chronic hepatitis C in HIV-infected patients: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 2839-48.
110. Chung RT, Andersen J, Volberding P, Robbins GK, Liu T, Sherman KE, et al. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin versus interferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIVcoinfecting persons. *N Engl J Med* 2004; 351: 451-9.
111. Laguno M, Murillas J, Blanco JL, Martinez E, Miquel R, Sanchez- Tapias JM, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of HIV/HCV co-infected patients. *Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 18: F27-F36.
112. Brau N, Rodriguez-Torres M, Prokupek D, Bonacini M, Giffen CA, Smith JJ, et al. Treatment of chronic hepatitis C in HIV/HCV-coinfection with interferon alpha-2b+ full-course vs. 16-week delayed ribavirin. *Hepatology* 2004; 39: 989-98.
113. Cargnel A, Angeli E, Mainini A, Gubertini G, Giorgi R, Schiavini M, et al. Italian Co-infection Study (ICOS) Group. Open, randomized, multicentre Italian trial on PEG-

IFN plus ribavirin versus PEG-IFN monotherapy for chronic hepatitis C in HIV-coinfected patients on HAART. *Antivir Ther* 2005; 10: 309-17.

114. Fuster D, Planas R, Gonzalez J, Force L, Cervantes M, Vilaro J, et al. Results of a study of prolonging treatment with pegylated interferon-alpha2a plus ribavirin in HIV/HCV-coinfected patients with no early virological response. *Antivir Ther* 2006; 11: 473-82.

115. Perez-Olmeda M, Soriano V, Asensi V, Morales D, Romero M, Ochoa A, et al. Treatment of chronic hepatitis C in HIV-infected patients with interferon alpha-2b plus ribavirin. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2003; 19:1083-9.

116. Neau D, Trimoulet P, Winnock M, Rullier A, Le Bail B, Lacoste D, et al. Comparison of 2 regimens that include interferon-alpha-2a plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C in human immunodeficiency virus-coinfected patients. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1564-71.

117. Crespo M, Sauleda S, Esteban J I, Juarez A, Ribera E, Andreu A L, et al. Peginterferon alpha-2b plus ribavirin vs interferon alpha-2b plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfected patients. *J Viral Hep* 2006. [Published online ahead of print online: Aug-2006.]

118. Henquell C, Cartau C, Abergel A, Laurichesse H, Regagnon C, De Champs C. High prevalence of hepatitis C virus type 5 in central France evidenced by a prospective study from 1996 to 2002. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 3030-5.

119. Bourliere M, Barberin JM, Rotily M, Guagliardo V, Portal I, Lecomte L, et al. Epidemiological changes in hepatitis C virus genotypes in France: evidence in intravenous drug users. *J Viral Hepat*. 2002; 9: 62-70.

120. Payan C, Roudot-Thoraval F, Marcellin P, Bled N, Duverlie G, Fouchard-Hubert I, et al. Changing of hepatitis C virus genotype patterns in France at the beginning of the third millenium: The GEMHEP GenoCII Study. *J Viral Hepat* 2005; 12: 405-13.

121. Berg T, Hopf U, Stark K, Baumgarten R, Lobeck H, Schreier E. Distribution of hepatitis C virus genotypes in German patients with chronic hepatitis C: correlation with clinical and virological parameters. *J Hepatol* 1997; 26: 484-91.

122. De Vries MJ, Rijdt B, van Nieuwkerk CM. Genotype distribution amongst hepatitis C patients in The Netherlands. *Neth J Med* 2006; 64: 109-13.

123. Echevarria JM, Leon P, Pozo F, Avellon A. Follow-up of the prevalence of hepatitis C virus genotypes in Spain during a nine-year period (1996-2004). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006; 24: 20-5.

124. Leon P, Lopez JA, Amela C, Elola C, Echevarria JM. Prevalence of types of hepatitis C virus in Spanish blood donors: results of a state-based multicenter study. Spanish Group for the Study of Blood Donors with Risk of HCV Transmission. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1999; 17: 448-53.

125. Touceda S, Pereira M, Agulla A. Prevalence of hepatitis C virus genotypes in the area of El Ferrol (La Coruna, Spain). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002; 20: 200-4.

126. Pena MJ, Mosquera MM, Perez MC, Rodriguez San Roman JL, Martin JM, et al. Prevalence of hepatitis C virus genotypes: epidemiology and histologic characteristics. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 1998; 16: 456-60.

127. Cenci M, De Soccio G, Recchia O. Prevalence of hepatitis C virus (HCV) genotypes in central Italy. *Anticancer Res* 2003; 23: 5129-32.
128. Dal Molin G, Ansaldi F, Biagi C, D'Agaro P, Comar M, Croce L, et al. Changing molecular epidemiology of hepatitis C virus infection in Northeast Italy. *J Med Virol* 2002; 68: 352-6.
129. Matera G, Lamberti A, Quirino A, Foca D, Giancotti A, Barreca GS, et al. Changes in the prevalence of hepatitis C virus (HCV) genotype 4 in Calabria, Southern Italy. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002; 42:169-73.
130. Guadagnino V, Stroffolini T, Rapicetta M, Costantino A, Kondili LA, Menniti-Ippolito F, et al. Prevalence, risk factors, and genotype distribution of hepatitis C virus infection in the general population: a community-based survey in southern Italy. *Hepatology* 1997; 26: 1006-11.
131. Vince A, Palmovic D, Kutela N, Sonicky Z, Jeren T, Radovani M. HCV genotypes in patients with chronic hepatitis C in Croatia. *Infection* 1998; 26: 173-7.
132. Shustov AV, Kochneva GV, Sivolobova GF, Grazhdantseva AA, Gavrilova IV, Akinfeeva LA, et al. Molecular epidemiology of the hepatitis C virus in Western Siberia. *J Med Virol* 2005; 77: 382-9.
133. Chowdhury A, Santra A, Chaudhuri S, Dhali GK, Chaudhuri S, Maity SG, et al. Hepatitis C virus infection in the general population: a community-based study in West Bengal, India. *Hepatology* 2003; 37: 802-9.
134. Raghuraman S, Shaji RV, Sridharan G, Radhakrishnan S, Chandy G, Ramakrishna BS, et al. Distribution of the different genotypes of HCV among patients attending a tertiary care hospital in south India. *J Clin Virol* 2003; 26(1):61-9.
135. Hansurabhanon T, Jiraphongsa C, Tunsakun P, Sukbunsung R, Bunyamanee B, Kuirat P. Infection with hepatitis C virus among intravenous-drug users: prevalence, genotypes and risk-factor-associated behaviour patterns in Thailand. *Ann Trop Med Parasitol* 2002; 96: 615-25.
136. Yu ML, Chuang WL, Chen SC, Dai CY, Hou C, Wang JH, et al. Changing prevalence of hepatitis C virus genotypes: molecular epidemiology and clinical implications in the hepatitis C virus hyperendemic areas and a tertiary referral center in Taiwan. *J Med Virol* 2001; 65: 58-65.
137. Wong DA, Tong LK, Lim W. High prevalence of hepatitis C virus genotype 6 among certain risk groups in Hong Kong. *Eur J Epidemiol* 1998; 14: 421-6.
138. Mison LM, Young IF, O'Donoghue M, Cowley N, Thornton N, Hyland CA. Prevalence of hepatitis C virus and genotype distribution in an Australian volunteer blood donor population. *Transfusion* 1997; 37:73-8.
139. Fakeeh M, Zaki AM. Hepatitis C: prevalence and common genotypes among ethnic groups in Jeddah, Saudi Arabia. *Am J Trop Med Hyg* 1999; 61: 889-92.
140. Samimi-Rad K, Nategh R, Malekzadeh R, Norder H, Magnus L. Molecular epidemiology of hepatitis C virus in Iran as reflected by phylogenetic analysis of the NS5B region. *J Med Virol* 2004; 74: 246-52.

141. Njouom R, Pasquier C, Ayouba A, Sandres-Saune K, Mfoupouendoun J, Mony Lobe M, et al. Hepatitis C virus infection among pregnant women in Yaounde, Cameroon: prevalence, viremia, and genotypes. *J Med Virol* 2003; 69: 384-90.
142. Rodriguez-Perez F, Suarez-Perez E, Alvarez-Rohena M, Toro DH. Prevalence of chronic hepatitis C virus genotypes among patients between 21 to 65 years old in Puerto Rico. *P R Health Sci J* 2004; 23(Suppl 2): 49-56.
143. Nishizono A, Terao H, Shutoh R, Nasu M, Mifune K, Wun BJ, et al. Genotyping of hepatitis C virus in the Dominican Republic. *Am J Trop Med Hyg* 1997; 57: 719-22.
144. Leo RA. Hepatitis C genotype prevalence in south Louisiana: deviation from expected frequency and implications for treatment policy. *J La State Med Soc* 2004; 156: 242-4.
145. Findor JA, Sorda JA, Daruich J, Bruch Igartua E, Manero E, Avagnina A, et al. Distribution of the genotypes of hepatitis C virus in intravenous drug addicts in Argentina. *Medicina (B Aires)* 1999; 59: 49-54.
146. Quarleri JF, Robertson BH, Mathet V, et al. Genomic and phylogenetic analysis of hepatitis C virus strains from Argentina. *Medicina (Buenos Aires)* 1998; 58: 153-9.
147. Re V, Lampe E, Yoshida CF, de Oliveira JM, Lewis-Ximenez L, Spinsanti L, et al. Hepatitis C virus genotypes in Cordoba, Argentina. Unexpected high prevalence of genotype 2. *Medicina (B Aires)* 2003; 63: 205-10.
148. Alfonso V, Flichman D, Sookoian S, Mbayed A, Campos R. Phylogenetic characterization of genotype 4 hepatitis C virus isolates from Argentina. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 1989-92.
149. Colina R; Mogdasy Seluja M, Cristina J, Uriarte MR. Caracterización molecular del virus de la hepatitis C en Montevideo-Uruguay. *Rev Med Urug* 2002;18(1): 76-82.
150. Machado I; León R; Golindano C; Dagher L; Vetencourt R; Garassini M. Genotipos y cuantificación de arn-vch el abordaje clínico y terapéutico de la hepatitis crónica por virus C en Venezuela. *GEN* 2003; 57: 40-44.
151. Garassini M, Leon R, Medina M, Alvarado M, Hill M, Ashby M, et al. Hepatitis C genotype and serotype in serum of infected patients from Caracas-Venezuela: serotype determination using a strip immunoblot assay. *GEN* 1997; 51:69-74.
152. Botero R; Rojas E; Idrovo V; Ponce E; Sierra F. Genotipos del virus de la Hepatitis C (HCV) en Santa Fe de Bogotá. *Rev Colomb Gastroenterol* 1997; 12: 15-20.
153. Campiotto S, Pinho JR, Carrilho FJ, Da Silva LC, Souto FJ, Spinelli V, et al. Geographic distribution of hepatitis C virus genotypes in Brazil. *Braz J Med Biol Res* 2005; 38: 41-9.
154. Focaccia R, Baraldo DC, Ferraz ML, Martinelli AL, Carrilho FJ, Gonçalves FL Jr, et al. Demographic and anthropometrical analysis and genotype distribution of chronic hepatitis C patients treated in public and private reference centers in Brazil. *Braz J Infect Dis* 2004; 8: 348-55.
155. Krug LP, Lunge VR, Ikuta N, Fonseca AS, Cheinquer H, Ozaki LS, et al. Hepatitis C virus genotypes in Southern Brazil. *Braz J Med Biol Res* 1996; 29: 1629-32.

156. Galperim B, Cheinquer H, Stein A, Fonseca A, Lunge V, Ikuta N. Prevalence of hepatitis C virus in alcoholic patients: role of parenteral risk factors. *Arq Gastroenterol* 2006; 43: 81-84
157. 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 Med Trop Sao Paulo* 2004; 46:303-8.
158. Parana R, Vitvitski L, Berby F, Portugal M, Cotrim HP, Cavalcante A, et al. HCV infection in northeastern Brazil: unexpected high prevalence of genotype 3a and absence of African genotypes. *Arq Gastroenterol* 2000; 37: 213-6.
159. Carmo RA, Oliveira GC, Guimaraes MD, Oliveira MS, Lima AA, Buzek SC, et al. Hepatitis C virus infection among Brazilian hemophiliacs: a virological, clinical and epidemiological study. *Braz J Med Biol Res* 2002; 35: 589-98.
160. Pereira HM, Cavalheiro NP, Tengan FM, Melo CE, Mello ES, Barone AA. Patients with chronic hepatitis C and normal transaminases. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2005; 47: 247-51.
161. Torres MC, Pereira LM, Ximenes RA, Araujo AS, Secaf M, Rodrigues SS, et al. Hepatitis C virus infection in a Brazilian population with sickle-cell anemia. *Braz J Med Biol Res* 2003; 36: 323-9.
162. Souza KP, Luz JA, Teles SA, Carneiro MA, Oliveira LA, Gomes AS, et al. Hepatitis B and C in the hemodialysis unit of Tocantins, Brazil: serological and molecular profiles. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2003; 98: 599-603.
163. Rubio Caballero M, Rubio Rivas C, Nogues Biau A, Manonelles Fernandez A. Epidemiology of chronic hepatitis C virus in patients infected by human immunodeficiency virus. Study of 767 patients. *Med Clin (Barc)* 2005; 125: 56-8.
164. Ramos B, Nunez M, Toro C, Sheldon J, Garcia-Samaniego J, Rios P, et al. Changes in the distribution of hepatitis C virus (HCV) genotypes over time in Spain according to HIV serostatus: implications for HCV therapy in HCV/HIV-coinfected patients. *J Infect* 2007; 54: 173-9.
165. Francisci D, Valente M, Di Candilo F, Sfara C, Conte ME, Canovari B, et al. Epidemiological, clinical and therapeutical aspects of HIV/HCV coinfection in a series of HIV seropositive Umbrian patients. *Recenti Prog Med* 2004; 95: 521-4.
166. Agwale SM, Tanimoto L, Womack C, Odama L, Leung K, Duey D, et al. Prevalence of HCV coinfection in HIV-infected individuals in Nigeria and characterization of HCV genotypes. *J Clin Virol* 2004; 31 (Suppl 1): S3-6.
167. Gonzalez SA, Liu RC, Edlin BR, Jacobson IM, Talal AH. HIV/hepatitis C virus-coinfected patients with normal alanine aminotransferase levels. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 41: 582-9.
168. Braga EL, Lyra AC, Ney-Oliveira F, Nascimento L, Silva A, Brites C, et al. Clinical and epidemiological features of patients with chronic hepatitis C co-infected with HIV. *Braz J Infect Dis* 2006; 10: 17-21.

169. Soriano V, Miro JM, Garcia-Samaniego J, Torre-Cisneros J, Nunez M, del Romero J, et al. Consensus conference on chronic viral hepatitis and HIV infection: updated Spanish recommendations. *J Viral Hepat* 2004; 11: 2-17
170. Diamondstone LS, Blakley SA, Rice JC, Clark RA, Goedert JJ. Prognostic factors for all-cause mortality among hemophiliacs infected with human immunodeficiency virus. *Am J Epidemiol* 1995; 142: 304-13.
171. Piroth L, Grappin M, Cuzin L, Mouton Y, Bouchard O, Raffi F, et al. Hepatitis C virus co-infection is a negative prognostic factor for clinical evolution in human immunodeficiency virus-positive patients. *J Viral Hepat* 2000; 7: 302-8.
172. Cacoub P, Geffray L, Rosenthal E, Perronne C, Veyssier P, Raguin G. Mortality among HIV-infected patients with cirrhosis or hepatocellular carcinoma due to hepatitis virus C in French departments of Internal Medicine/Infectious Diseases in 1995 and 1997. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 1207-14.
173. Rosenthal E, Poiree M, Pradier C, Perronne C, Salmon-Ceron D, Geffray L, et al. Mortality due to hepatitis C-related liver disease in HIV-infected patients in France (Mortavic 2001 study). *AIDS* 2003; 17: 1803-9.
174. 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* 2000; 356: 1800-5.
175. Mocroft A, Soriano V, Rockstroh J, Reiss P, Kirk O, de Wit S, et al. Is there evidence for an increase in the death rate from liver-related disease in patients with HIV? *AIDS* 2005; 19: 2117-25.
176. Uberti-Foppa C, De Bona A, Morsica G, Galli L, Gallotta G, Boeri E, Lazzarin A. Pretreatment of chronic active hepatitis C in patients coinfecting with HIV and hepatitis C virus reduces the hepatotoxicity associated with subsequent antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 33: 146-52.
177. Merchante N, Giron-Gonzalez JA, Gonzalez-Serrano M, Torre-Cisneros J, Garcia-Garcia JA, Arizcorreta A, et al. Survival and prognostic factors of HIV-infected patients with HCV-related end-stage liver disease. *AIDS* 2006; 20:49-57.
178. Sullivan PS, Hanson DL, Teshale EH, Wotring LL, Brooks JT. Effect of hepatitis C infection on progression of HIV disease and early response to initial antiretroviral therapy. *AIDS* 2006; 20: 1171-9.
179. Dorrucchi M, Valdarchi C, Suligoi B, Zaccarelli M, Sinicco A, Giuliani M, et al. The effect of hepatitis C on progression to AIDS before and after highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2004; 18: 2313-8.
180. Law WP, Duncombe CJ, Mahanontharit A, Boyd MA, Ruxrungtham K, Lange JM. Impact of viral hepatitis co-infection on response to antiretroviral therapy and HIV disease progression in the HIV-NAT cohort. *AIDS* 2004; 18:1169-77.
181. Law WP, Dore GJ, Duncombe CJ, Mahanontharit A, Boyd MA, Ruxrungtham K, et al. Risk of severe hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in the HIV-NAT Cohort, Thailand, 1996-2001. *AIDS* 2003; 17:2191-9.

182. Lincoln D, Petoumenos K, Dore GJ; Australian HIV Observational Database. HIV/HBV and HIV/HCV coinfection, and outcomes following highly active antiretroviral therapy. *HIV Med* 2003; 4:241-9.
183. 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* 1999; 29: 150-4.
184. Sulkowski MS, Moore RD, Mehta SH, Chaisson RE, Thomas DL. Hepatitis C and progression of HIV disease. *JAMA* 2002; 288: 199-206.
185. Haydon GH, Flegg PJ, Blair CS, Brettell RP, Burns SM, Hayes PC. The impact of chronic hepatitis C virus infection on HIV disease and progression in intravenous drug users. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998; 10: 485-9.
186. Martin P, Di Bisceglie AM, Kassianides C, Lisker-Melman M, Hoofnagle JH. Rapidly progressive non-A, non-B hepatitis in patients with human immunodeficiency virus infection. *Gastroenterology* 1989; 97: 1559-61.
187. Eyster ME, Diamondstone LS, Lien JM, Ehmann WC, Quan S, Goedert JJ. Natural history of hepatitis C virus infection in multitransfused hemophiliacs: effect of coinfection with human immunodeficiency virus. The Multicenter Hemophilia Cohort Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1993; 6: 602-10.
188. 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; 15:84: 1020-3.
189. Cribier B, Schmitt C, Rey D, Uhl G, Lang JM, Vetter D, et al. HIV increases hepatitis C viraemia irrespective of the hepatitis C virus genotype. *Res Virol* 1997; 148: 267-71.
190. Cribier B, Rey D, Schmitt C, Lang JM, Kirn A, Stoll-Keller F. High hepatitis C viraemia and impaired antibody response in patients coinfecting with HIV. *AIDS* 1995; 9: 1131-6.
191. Thomas DL, Shih JW, Alter HJ, Vlahov D, Cohn S, Hoover DR, et al. Effect of human immunodeficiency virus on hepatitis C virus infection among injecting drug users. *J Infect Dis* 1996; 174: 690-5.
192. Bonacini M, Govindarajan S, Blatt LM, Schmid P, Conrad A, Lindsay KL. Patients co-infected with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus demonstrate higher levels of hepatic HCV RNA. *J Viral Hepat* 1999; 6: 203-8.
193. Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V, Charlotte F, Azria F, Coutellier A, et al. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. *Hepatology* 1999; 30: 1054-8.
194. Puoti M, Bonacini M, Spinetti A, Putzolu V, Govindarajan S, Zaltron S, et al. Liver fibrosis progression is related to CD4 cell depletion in patients coinfecting with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus. *J Infect Dis* 2001; 183: 134-7.
195. Soto B, Sanchez-Quijano A, Rodrigo L, del Olmo JA, Garcia-Bengoechea M, Hernandez-Quero J, et al. Human immunodeficiency virus infection modifies the natural history of chronic parenterally-acquired hepatitis C with an unusually rapid progression to cirrhosis. *J Hepatol* 1997; 26:1-5.

196. Darby SC, Ewart DW, Giangrande PL, Spooner RJ, Rizza CR, Dusheiko M, 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; 350: 1425-31.
197. Bartlett JG. Initial antiretroviral therapy for HIV infection. UpToDate [serial online], versão 14.3, 2007. Available from: [uptodateonline.com/utd/index.do](http://uptodateonline.com/utd/index.do)
198. Centers for Disease Control and Prevention. HIV-AIDS Surveillance Report 1985-2003, United States. [cited 2006 Dec] Available from: [www.cdc.gov/hiv/dhap.htm](http://www.cdc.gov/hiv/dhap.htm).
199. Hogg RS, Yip B, Chan KJ, Wood E, Craib KJ, O'Shaughnessy MV, et al. Rates of disease progression by baseline CD4 cell count and viral load after initiating triple-drug therapy. *JAMA* 2001; 286: 2568-77.
200. Mocroft A, Ledergerber B, Katlama C, Kirk O, Reiss P, d'Arminio Monforte A, et al. Decline in the AIDS and death rates in the EuroSIDA study: an observational study. *Lancet* 2003; 362:22-9.
201. Nunez M. Hepatotoxicity of antiretrovirals: Incidence, mechanisms and management. *J Hepatol* 2006; 44: S132-139.
202. Benhamou Y, Di Martino V, Bochet M, Colombet G, Thibault V, Liou A. Factors affecting liver fibrosis in human immunodeficiency virus-and hepatitis C virus-coinfected patients: impact of protease inhibitor therapy. *Hepatology* 2001; 34: 283-7.
203. Qurishi N, Kreuzberg C, Luchters G, Effenberger W, Kupfer B, Sauerbruch T, et al. Effect of antiretroviral therapy on liver-related mortality in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. *Lancet* 2003; 362: 1708-13.
204. Martin-Carbonero L, Benhamou Y, Puoti M, Berenguer J, Mallolas J, Quereda C, et al. Incidence and predictors of severe liver fibrosis in human immunodeficiency virus-infected patients with chronic hepatitis C: a European collaborative study. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 128-33.
205. Mehta SH, Thomas DL, Torbenson M, Brinkley S, Mirel L, Chaisson RE, et al. The effect of antiretroviral therapy on liver disease among adults with HIV and hepatitis C coinfection. *Hepatology* 2005; 41: 123-31.
206. Macias J, Castellano V, Merchante N, Palacios RB, Mira JA, Saez C, Garcia-Garcia JA, et al. Effect of antiretroviral drugs on liver fibrosis in HIV-infected patients with chronic hepatitis C: harmful impact of nevirapine. *AIDS* 2004; 18: 767-74.
207. Puoti M, Torti C, Ripamonti D, Castelli F, Zaltron S, Zanini B, et al. Severe hepatotoxicity during combination antiretroviral treatment: incidence, liver histology, and outcome. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 32: 259-67.
208. Mira JA, Macias J, Giron-Gonzalez JA, Merino D, Gonzalez-Serrano M, Jimenez-Mejias ME, et al. Incidence of and risk factors for severe hepatotoxicity of nelfinavir-containing regimens among HIV-infected patients with chronic hepatitis C. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58:140-6.
209. Sauleda S, Martorell M, Esteban JI, Tural C, Ruiz I, Puig L, et al. Hepatotoxicity of antiretroviral drugs in HIV HCV patients with congenital coagulopathies followed at an Haemophilia Unit during a decade. *Haemophilia* 2006; 12: 228-36.

210. Torti C, Lapadula G, Casari S, Puoti M, Nelson M, Quiros-Roldan E, et al. Incidence and risk factors for liver enzyme elevation during highly active antiretroviral therapy in HIV-HCV co-infected patients: results from the Italian EPOKA-MASTER Cohort. *BMC Infect Dis* 2005; 14: 58.
211. Servin-Abad L, Molina E, Baracco G, Arosemena L, Regev A, Jeffers L, et al. Liver enzymes elevation after HAART in HIV-HCV co-infection. *J Viral Hepat* 2005; 12: 429-34.
212. Aranzabal L, Casado JL, Moya J, Quereda C, Diz S, Moreno A, et al. Influence of liver fibrosis on highly active antiretroviral therapy-associated hepatotoxicity in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 588-93.
213. Sulkowski MS, Mehta SH, Chaisson RE, Thomas DL, Moore RD. Hepatotoxicity associated with protease inhibitor-based antiretroviral regimens with or without concurrent ritonavir. *AIDS* 2004; 18: 2277-84.
214. Nunez M, Rios P, Martin-Carbonero L, Perez-Olmeda M, Gonzalez-Lahoz J, Soriano V. Role of hepatitis C virus genotype in the development of severe transaminase elevation after the introduction of antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 30: 65-8.
215. Cooper CL, Parbhakar MA, Angel JB. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy containing dual versus single protease inhibitors in individuals coinfecting with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 1259-63.
216. Monforte AA, Bugarini R, Pezzotti P, De Luca A, Antinori A, Mussini C, et al. Low frequency of severe hepatotoxicity and association with HCV coinfection in HIV-positive patients treated with HAART. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 28:114-23.

## 11. ARTIGOS EM INGLÊS

11.1. Primeiro artigo em inglês: “**Hepatitis C Virus Genotypes in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients: Prevalence and Associated Factors.**”

Formatado conforme normas do *Journal of Viral Hepatitis*.

**Title:** Hepatitis C Virus Genotypes in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients  
in Southern Brazil: Prevalence and Clinical Correlates

**Running title:** HCV genotypes in HIV-Infected Patients.

**Authors:** Fernando H. Wolff<sup>1</sup>; Sandra C. Fuchs<sup>1</sup>; Nêmora T. Barcellos<sup>1,2</sup>; Ajácio B. M. Brandão<sup>1,5</sup>; Maicon Falavigna<sup>3</sup>; Mirian Cohen<sup>4</sup>; Laura Castro<sup>4</sup>; Débora Villa<sup>4</sup>; Flávio D. Fuchs<sup>1</sup>.

**Institutions:**

<sup>1</sup>Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alere, Rio Grande do Sul, Brazil;

<sup>2</sup>Serviço de Atenção Terapêutica - Hospital Sanatório Partenon;

<sup>3</sup> Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul;

<sup>4</sup> Centro de Estudos em AIDS do Rio Grande do Sul, CEARGS;

<sup>5</sup> Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre.

**Address correspondence to:**

Fernando Herz Wolff

Rua. Dr. Freire Alemão, 351 / 703

90450-060 Porto Alegre, RS

BRAZIL

E-mail: [fhwolff@terra.com.br](mailto:fhwolff@terra.com.br)

Fax: 55 51 3311-1422

Phone: 55 51 3029-6136

55 51 9249-0979

## **Abstract**

Hepatitis C virus (HCV) infection has accounted for higher morbidity and mortality among HIV-infected persons. The prevalence of coinfection, the proportion HCV genotypes, and clinical correlates of coinfection and spontaneous resolution of hepatitis C have been scarcely investigated. We present the results of a cross-sectional study of individuals infected with HIV in an HIV-AIDS reference center in Porto Alegre, Southern Brazil. Participants had a mean age of  $40.3 \pm 8.7$  years, and 63.0% were men. Of the 1143 patients that were tested for HCV, 357 (31.2%) were anti-HCV positive. Of these, 207 patients underwent HCV RNA tests using Real Time-PCR technique, which detected the presence of the virus in 83.6% of the cases. Genotype 1 was found in 81.5% of the individuals, genotype 2 in 1.7% and genotype 3 in 16.2%. The only characteristic associated with a higher prevalence of infection by the genotype 1 virus was male gender. The high prevalence of coinfection by HCV in patients under treatment for HIV, with the predominance of genotype 1 virus, is noticeably different than the previously described in other centers in Brazil and other countries, and have direct implications for the planning of public health policies and cost-effectiveness of the treatment of persons infected with HIV.

**Key words.** HCV, HIV, coinfection, genotype, Brazil, prevalence

## **Introduction**

It has been estimated that 38.6 million people are infected by the human immunodeficiency virus (HIV) all over the world, being 4 to 5 million coinfecting with hepatitis C virus (HCV). In Brazil, it is estimated that about 0.5% of the adult population is infected with HIV (1). Prevalence rates of HIV-HCV coinfection in Brazil range from 16% in public general outpatient facilities (2,3) up to 42% in HIV and HCV anonymous testing centers (4), and 54% among adults with HIV attending to an outpatient infectious diseases service (5).

Survival of patients with HIV has markedly improved since the introduction of highly active antiretroviral treatment (HAART), which resulted in a higher probability of the survivors to developing the consequences of coinfection by HCV. Treatment of HCV has been effective but depends on the genotype of the virus (6-9). HCV genotype is therefore a key factor for the cost-effectiveness of treatment. The identification of characteristics associated with infection by each genotype could be helpful to detect individuals at higher risk to get infection by virus C with lower response to treatment. This study investigated the prevalence of HIV-HCV coinfection, the prevalence HCV RNA carriers, and HCV genotypes in patients attending to an AIDS outpatient reference center. In addition, we investigated the distribution of clinical and virological correlates of infection by the different HCV genotypes and of cases with hepatitis C spontaneous resolution.

## **Methods**

### **Study design**

This cross-sectional study was conducted in the Hospital Sanatório Partenon, a public reference center for HIV testing and outpatient treatment of persons with HIV in Porto Alegre, Brazil. Patients are referred by primary care facilities or by free HIV testing centers.

The protocol includes the obtaining of medical history, physical examination, basic hematological and biochemical tests, chest X-ray, CD4 and HIV viral load measurements, toxoplasmosis screening tests, Mantoux, and screening for hepatitis B (HBsAg) and C (anti-HCV) antibodies. Anti-HCV is performed with third-generation enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA-3 Heparostika<sup>®</sup> - BioMerrie).

### Participants

Participants were selected from a registry of 3490 patients with HIV infection, which started including patients in 1996. Male and female patients with HIV-AIDS attending to the center at the time of data collection were eligible for the study if they were coinfecting by HCV, had at least 18 years of age, and had at least two visits with the infectious diseases specialist, being one of them in the previous 12 months. Patients with an anti-HCV positive test were interviewed from March-2005 to September-2006 consecutively in their routine visit to the center. Patients who could not be interviewed on their regular visit were contacted to participate in the survey.

### Data collection

Interviewers were trained and certified to participate in the study. The quality of the interviews was checked at random by the principal investigator. Patients answered to a standardized questionnaire, which included questions about demographic (gender, age, skin color), socioeconomic status (family income, schooling), behavioral characteristics (alcohol consumption, tattoos, sharing personal hygiene objects, acupuncture), medical history (blood transfusion, accidental exposure to biological material), sexual behavior (age at first sexual intercourse, sexual orientation, anal sex, use of condom, number of sexual partners), and use of illicit drugs (injecting drugs, snorting cocaine, crack cocaine, marijuana, solvents/inhalants). Variables associated with HIV infection (CD4 lymphocyte count, CD4/CD8 ratio, use of antiretroviral drugs, time from HIV diagnosis, opportunistic infections) were also investigated.

Blood samples were collected after the interview and processed in the molecular biology laboratory for HCV RNA and HCV genotype determination. The laboratory was certified by the Brazilian Society of Clinical Pathology and Laboratory Medicine. The HCV RNA and genotype results were given to the patients and their assisting physicians.

#### HCV RNA detection and genotyping

The real-time polymerase chain reaction (RT-PCR) technique was used for the qualitative detection of HCV RNA as described elsewhere (10-12). Although the official limit of detection is 200 IU/ml, it is estimated that the test can detect values below 50 IU/ml. Genotypes were identified using the restriction fragment length polymorphism (RFLP) (13), adapted as described elsewhere (14).

All tests were performed in duplicate. Quality was also controlled by collection and retesting of a new blood sample of 10% of the patients.

#### Study variables

The main study outcomes were the detection of HCV antibodies, defined as a positive result in the anti-HCV test, and the frequency of infection by the virus 1, 2 or 3 genotypes. In addition, we explored characteristics associated with spontaneous resolution of HCV infection (individuals with a positive anti-HCV and negative RNA HCV).

The color of skin was reported by the patient and grouped in white and non-white. Schooling was measured by the number of years at school. To define sexual orientation, heterosexuals were individuals that had sexual intercourse only with partners of the opposite sex; homosexuals were individuals that reported having sexual intercourse only with partners of the same sex, and bisexuals when they reported having sex both with males and females. Consumption of alcoholic beverages,

smoking and use of illicit drugs were specifically quantified. The levels of CD4, CD8 and HIV viral load were those from the most recent tests. Antiretroviral drug use was defined as the use of any antiretroviral treatment regimen at the time of the interview. Duration of HIV infection was reported by the patient.

### Statistical analysis

Data were entered in duplicate and checked for consistency and accuracy using the Epi-Info 3.3.2 software. The Statistical Package for the Social Sciences (SPSS 13.0, Chicago, IL) was used for statistical analyses.

Point prevalence (95% CI) was calculated for HIV-HCV coinfection, HCV RNA results and genotypes. The Pearson chi-square test or analysis of variance (ANOVA), for variables with normal distribution, were used for the analysis between the variables under study and HCV RNA positivity and HCV genotypes. A P value < 0.05 was regarded as significant.

This study was approved by the Ethics Committee of the institution, and all patients signed an informed consent to participate.

### Results

Of 3490 patients included in the registry, 1313 (37.6%) were currently under follow up, and 1143 were tested for anti-HCV (Figure 1). In the total, 357 (31.2%) had positive tests. Of these, 227 were investigated, answering to the questionnaire and 207 had RNA HCV testing performed. A comparison of study patients with the 169 (13%) individuals not included in the study because anti-HCV results were not available did not reveal any significant differences in demographic characteristics.

Table 1 shows the characteristics of the whole sample. Most participants were men and had white skin color. A large proportion of participants were users of IV cocaine.

### Prevalence of HIV-HCV coinfection and HCV genotypes

Figure 1 shows that 31.2% (95% CI 28.7-33.7%) of patients infected with HIV were coinfecting with HCV by the anti-HCV test, and infection was confirmed by HCV RNA in 83.6% (95% CI 78.6-88.6) of the study participants. Genotype 1 was more frequent (81.5%; 95% CI 75.7-87.3), followed by genotype 3 (16.2%; 95% CI 10.7-21.7), and only two cases had genotype 2 (1.7%; 95% CI 0-3.6). The genotypes 4, 5 and 6 were not detected. Virus C genotype could not be determined in one patient.

### Characteristics associated with HCV genotypes

Table 2 shows that there was a higher prevalence of men among patients with genotype 1. The remaining characteristics were not significantly associated with the genotype. Genotype 1 carriers reported more frequently blood transfusions before 1993, but this difference also did not reach statistical significance.

Table 3 shows that more patients with genotype 1 were not receiving antiretroviral treatment and had a trend for a long duration of HIV infection.

### Characteristics of patients with anti-HCV positive and HCV RNA negative results

In the total, 34 (16%) of 207 patients with anti-HCV that were tested for HCV RNA had a negative result. These patients were similar to those that tested positively for anti-HCV and HCV RNA: proportion of men (67.6), white skin color (67.6), mean age ( $40.4 \pm 7.9$ ), and mean number of schooling years ( $6.8 \pm 2.9$ ). Use of noninjectable drugs, consumption of alcoholic beverages, anal sex, proportion of patients with undetectable HIV viral load, CD4 lymphocyte count and use of antiretroviral drugs did not differ significantly.

Undetectable HCV RNA was more prevalent (22.0%) among individuals in whom the probable HCV transmission route was sharing of personal hygiene objects than among those who denied this habit (10.8%) ( $P=0.03$ ). The percentage of patients

with undetectable HCV RNA levels was significantly different between bisexuals (7.7%), heterosexuals (16.7%) and homosexuals (45.5%) ( $P=0.01$ ).

## **Discussion**

This study, conducted in a representative sample of individuals under treatment for HIV/AIDS in our city, provided reliable data about the prevalence of HCV coinfection, prevalence of spontaneous HCV RNA resolution, and virus genotype distribution in this population.

We detected a high prevalence of individuals coinfecting with HCV among patients with HIV. The prevalence (31.2%) was approximately twice the prevalence reported in adult populations in HIV/AIDS public health facilities in other Brazilian regions, such as a Northern state of Brazil (Pará, 16%) and São Paulo (18%) (3). The prevalence in our study was similar to the rate described in anonymous screening centers in a harbor city of Southeast Brazil (Santos, 36.2%) (15), but lower than those verified among patients from HIV outpatient services in the cities of West (Goiânia, 42%) and Southeast (Campinas, 53.8% (5) of the country. The prevalence of HIV-HCV coinfection detected in injecting drug users in our study (59.9%) was lower than the rate found in four other Brazilian centers (82.3%) (16). Low prevalence rates, of about 5%, were described in Greece and Israel; intermediate rates, from 20 to 30%, in the United Kingdom, Portugal and France; and high rates, above 50%, in Italy, Ukraine and Poland (17). Variation among countries, regions and different centers in the same region may be explained not only by the differences in the individual prevalence of the two infections in the general population, but also by the distribution of risk factors for infection, such as the proportion of injecting drug users (IDU) (18).

Genotype distribution in our patients was different from that found in previous studies in our region with individuals with HCV infection only (27-28) or HIV-HCV coinfection (29). In these studies, genotype 1 was found in 50 to 55% of the cases, followed by genotype 3 in 37 to 42%, and genotype 2 in a small number of individuals.

Only one case of genotype 4 was described in these studies for an individual coinfecting with HIV-HCV and who was simultaneously infected by genotypes 1 and 4. The comparison with the only Brazilian study that systematically investigated genotypes in coinfecting individuals (29) is not possible because that study was not designed to evaluate genotype prevalence and, therefore, included only patients with a diagnosis of coinfection who were referred to the gastroenterology unit for evaluation and treatment of hepatitis C. We could not find an evident reason for the marked predominance of infection by the genotype 1 virus in our study (81.5%). The higher proportion of men with genotype 1 could suggest that gender-associated characteristics could be responsible for such prevalence, such as the use of illicit drugs. The actual proportion of drug users, however, was not different between the genotypes.

Of the patients selected for the interview, 91.2% were tested for HCV RNA using real time-PCR technique (RT-PCR). Few Brazilian and international observational studies investigated coinfecting patients using systematic HCV RNA testing. In studies such as the EuroSIDA, less than 10% of the individuals with anti-HCV positive results had the infection confirmed by HCV RNA detection (17). In a European and Australian multicenter study, only 63% of patients with anti-HCV positive results underwent HCV RNA tests, and 82% had a positive result (19). In another study in which HCV RNA tests were performed for all participants, viremia was detected in 91% of the cases (20).

The relatively high proportion of participants with anti-HCV without detectable HCV viremia was unexpected, since the patients had not undergone treatment against HCV before the interview. These negative results may be attributed to the spontaneous resolution of infection or to a PCR false negative result. False negative results are unlikely because the HCV RNA technique used, RT-PCR, has an excellent sensitivity (21). Moreover, all samples were processed in duplicates, and 40% of the patients with

anti-HCV positive and HCV RNA negative results had new blood samples collected and retested for HCV RNA to confirm results.

Several factors have been associated with spontaneous resolution of HCV viremia. The better known factors are associated with cell immune responses (22-24). Few studies described demographic or clinical characteristics associated with hepatitis C chronicity, and some authors suggested that individuals infected with HIV were less capable of achieving spontaneous resolution of hepatitis C (22). Other variables associated with lower probability of hepatitis C resolution are Asian or African ethnicity (25) and parenteral exposure to the virus (26), whereas recent exposure, monogamy and low serum ferritin levels were associated with lower chronicity (26). Our study was not designed to investigate factors specifically associated with hepatitis C resolution, and the size of our sample may, therefore, have insufficient power, and may have missed some associations. However, we found that individuals that may have been exposed to smaller inoculum, such as infection by sharing personal hygiene objects, had higher probability of spontaneous resolution.

In our study, consecutive sampling was used for selecting patients undergoing treatment for HIV infection in the institution, and 58% of the patients infected with HCV were included. The patients treated in our center, one of the largest institutions to treat HIV in the public health system, come from a large region of the city and neighboring towns. Therefore, our sample may be taken as representative of all the patients in the center and all coinfecting patients in our city and metropolitan area.

One of the limitations of the study was that hepatitis C was investigated by detection of antibodies using enzyme immunoassays (EIA), but the analysis of HCV RNA was conducted only in the 58% of the individuals that were selected for interview and, therefore, had blood collected for testing. Patients who underwent HCV RNA tests had characteristics similar to those untested, suggesting that this limitation did not result in a relevant selection bias.

AIDS may influence the immunological response mediated by hepatitis C antibodies, worsening the performance of the serum EIA tests (30). There are also reports of loss of anti-HCV positivity with AIDS progression (31-32). We used third generation EIA tests, which incorporate several HCV antigens and are, therefore, extremely sensitive even when used for immunodepressed patients (29). The accuracy of third generation tests is well demonstrated in a study of intravenous drug users, with 559 HIV positive individuals, from whom 33% had CD4 counts below 200 cells/ml. In this study, only one HIV positive and one HIV negative patients had negative serology and positive HCV RNA results, but both were positive for anti-HCV in a subsequent test, which suggests that the first negative result was secondary to the immunological window and not a failure of the method used (33). Another study with 1384 patients with negative anti-HCV results tested with ELISA III found HCV RNA positive results in only 0.14% of the individuals. (19)

In conclusion, about a third of patients on treatment for HIV/AIDS in Porto Alegre present coinfection by HCV. The virus with genotype 1 is the most frequent among the infected by HIV, but beside male gender, there is no apparent reason for this distribution. Despite the presence of infection by HIV, some patients have spontaneous clearing of the virus HCV. A small inoculum may favor spontaneous clearing of RNA HCV. Routine testing for HCV among HIV infected patients is warranted and may identify individuals candidate to treatment.

**Financial support and acknowledgments:** This study received financial support from the Brazilian Health Ministry, STD-AIDS National Program; Coordinating Agency for Advanced Training of Graduate Personnel (CAPES); the National Council for Scientific and Technological Development (CNPq); and Graduate Program in Medical Sciences, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

The authors thank the personnel staff, physicians and patients of the Hospital Sanatório Partenon, Therapeutic Assistance Service, for their collaboration to make this study

possible; and Simbios Biotecnologia for performing the high quality molecular biology tests.

## References

- 1- UNAIDS. Global Report 2006. [cited Sept, 2006] Available from: <http://data.unaids.org/pub/GlobalReport/>
- 2 - 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(Suppl 2): 40-6.
- 3 - 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: 15-9.
- 4 - Pereira GA, Stefani MM, Martelli CM, et al. Human immunodeficiency virus type 1 and hepatitis C virus co-infection and viral subtypes at an HIV testing center in Brazil. *J Med Virol* 2006; 78:719-23.
- 5 - Pavan MH, Aoki FH, Monteiro DT, Gonçalves NS, Escanhoela CA, Gonçalves Junior FL. Viral hepatitis in patients infected with human immunodeficiency virus. *Braz J Infect Dis* 2003; 7: 253-61.
- 6 - Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S, et al. Pegylated interferon alpha-2b vs standard interferon alpha-2b, plus ribavirin, for chronic hepatitis C in HIV-infected patients: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 2839–48.
- 7 - Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, Rockstroh JK, et al. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2004; 351: 438–450.
- 8 - Chung RT, Andersen J, Volberding P, et al. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin versus interferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIVcoinfected persons. *N Engl J Med* 2004; 351: 451–9.
- 9 - Laguno M, Murillas J, Blanco JL, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of HIV/HCV co-infected patients. *Acquir Immune Defic Synde* 2004; 18:F27–F36.
- 10 - Boom R, Sol CJ, Salimans MM, Jansen CL, Wertheim-van Dillen PM, van der Noordaa J. Rapid and simple method for purification of nucleic acids. *J Clin Microbiol* 1990;28:495-503.
- 11 - Simmonds P, Alberti A, Alter HJ, et al. A proposed system for the nomenclature of hepatitis C viral genotypes. *Hepatology* 1994;19:1321-4.
- 12 - Sanguinetti CJ, Dias Neto E, Simpson AJ. Rapid silver staining and recovery of PCR products separated on polyacrylamide gels. *Biotechniques* 1994; 17:914-21.

- 13 - McOmish F, Yap PL, Dow BC, et al. Geographical distribution of hepatitis C virus genotypes in blood donors: an international collaborative survey. *J Clin Microbiol* 1994; 32:884-92.
- 14 - Fonseca ASK, Lunge VR, Ikuta N, et al. New genotype of hepatitis C virus (HCV) in Brazil. In: XX World Congress of Pathology and Laboratory Medicine. São Paulo, 1999: 69-74.
- 15 - 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;18:135-43.
- 16 - Zoccratto KB, Caiaffa WT, Proietti FA, Carneiro-Proietti AB, Mingoti SA, Ribeiro GJ. HCV and HIV infection and co-infection: injecting drug use and sexual behavior, AjUDE-Brasil I Project. *Cad Saude Publica* 2006; 22: 839-48.
- 17 - Rockstroh JK, Mocroft A, Soriano V, et al. Influence of hepatitis C virus infection on HIV-1 disease progression and response to highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2005;192:992-1002.
- 18 - Alter MJ. Epidemiology of viral hepatitis and HIV co-infection. *J Hepatol* 2006; 44: S6–S9.
- 19 - Amin J, Kaye M, Skidmore S, Pillay D, Cooper DA, Dore GJ. HIV and hepatitis C coinfection within the CAESAR study. *HIV Med* 2004;5:174-9.
- 20 - Sherman KE, Rouster SD, Chung RT, Rajcic N. Hepatitis C Virus prevalence among patients infected with Human Immunodeficiency Virus: a cross-sectional analysis of the US adult AIDS Clinical Trials Group. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 831-7.
- 21 - Kubista M, Andrade JM, Bengtsson M, et al. The real-time polymerase chain reaction. *Mol Aspects Med* 2006; 27:95-125.
- 22 - Kim AY, zur Wiesch JS, Kuntzen T, et al. Impaired hepatitis C virus-specific T cell responses and recurrent hepatitis C virus in HIV coinfection. *PLoS Med* 2006; 3:e492.
- 23 - Schott E, Witt H, Hinrichsen H, et al. Gender-dependent association of CTLA4 polymorphisms with resolution of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2006; [Epub ahead of print]
- 24 - Folgori A, Spada E, Pezzanera M, et al. Acute Hepatitis C Italian Study Group. Early impairment of hepatitis C virus specific T cell proliferation during acute infection leads to failure of viral clearance. *Gut* 2006; 55:1012-9.
- 25 - Busch MP, Glynn SA, Stramer SL, et al. Correlates of hepatitis C virus (HCV) RNA negativity among HCV-seropositive blood donors. *Transfusion* 2006; 46:469-75.

- 26 - Quinn PG, Jamal MM, Carey JD, et al. A case-control study of the factors associated with spontaneous resolution of hepatitis C viremia. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:668-73.
- 27 - Krug LP, Lunge VR, Ikuta N, et al. Hepatitis C virus genotypes in Southern Brazil. *Braz J Med Biol Res* 1996;29:1629-32.
- 28 - Galperim B, Cheinquer H, Stein A, Fonseca A, Lunge V, Ikuta N. Prevalence of hepatitis C virus in alcoholic patients: role of parenteral risk factors. *Arq Gastroenterol*. 2006; 43:81-84.
- 29 - Tovo CV, de Mattos AA, de Souza AR, et al. Impact of human immunodeficiency virus infection in patients infected with the hepatitis C virus. *Liver International* 2007 (1). Published ahead of print.
- 30 - Forns X, Costa J. HCV virological assessment. *J Hepatol* 2006; 44: S35-S39.
- 31 - Chamot E, Hirschel B, Wintsh J, et al. Loss of antibodies against hepatitis C virus in HIV-seropositive intravenous drug users. *AIDS* 1990; 4:1275-7.
- 32 - Sorbi D, Shen D, Lake-Bakaar G. Influence of HIV disease on serum anti-HCV antibody titers: a study of intravenous drug users. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1996; 13:295-6.
- 33 - Thio CL, Nolt KR, Astemborski J, Vlahov D, Nelson KE, Thomas DL. Screening for hepatitis C virus in human immunodeficiency virus-infected individuals. *J Clin Microbiol* 2000;38: 575-7.

Figure 1. Flowchart of inclusion in the different stages of the study, and patient's prevalence of anti-HCV positive, HCV-RNA positive and HCV genotypes.

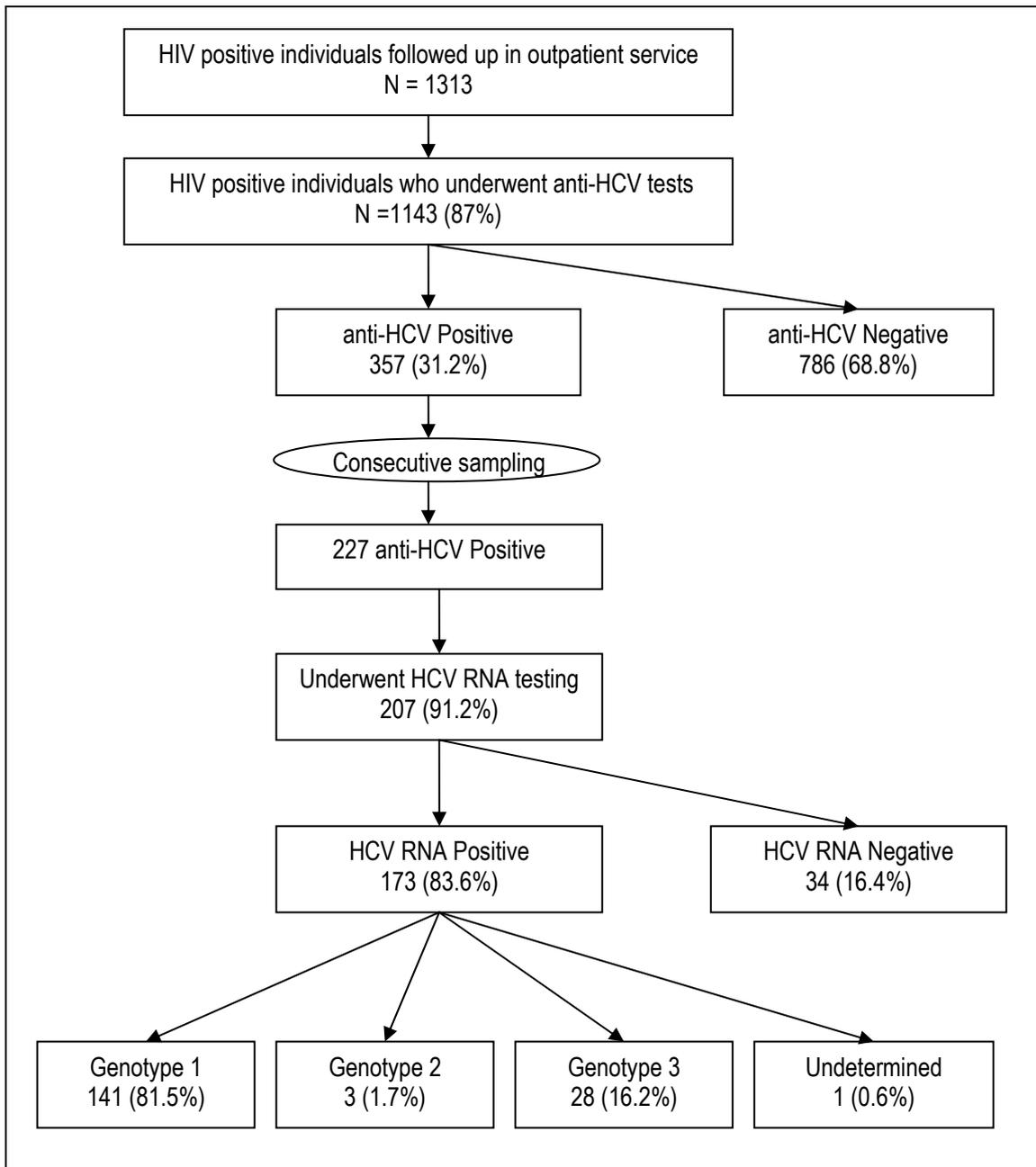


Table 1.Characteristics of HIV infected patients with an anti-HCV positive test (N=227)

	N (%) or mean $\pm$ SD
Male gender (%)	143 (63%)
Age (years)	40.3 $\pm$ 8.7
White skin color	129 (56.8)
Schooling (years)	6,7 $\pm$ 3.4
Sexual orientation	
Heterossexual	97 (76.3)
Homossexual	6 (4.8)
Bissexual	24 (18.9)
Anal sex	122 (53.7)
Sharing of personal hygiene objects	100 (44.1)
Transfusion before 1993	24 (10.6)
Use of illicit drugs	
Intravenous	127 (55.9)
Inhaled cocaine	138 (60.8)
Marijuana	148 (65.2)
Crack	62 (27.3)
CD4 (cells/mm <sup>3</sup> )	387 $\pm$ 217
Time since HIV diagnosis (years)	6,0 $\pm$ 4,5

Table 2. Characteristics of patients coinfecting with HIV-HCV according to HCV genotype [N (%), % (95% CI), or mean  $\pm$ SD].

	<b>Total *</b> N=173	<b>Genotype 1</b> N=141	<b>Genotype 3</b> N=28	<b>P</b> <b>Value</b>
Male sex	111 (64.2)	68.8 (61.2-76.5)	42.9 (24.6-61.2)	0.009
Age (years)	40.1 $\pm$ 8.9	40.1 $\pm$ 8.7	40.3 $\pm$ 10.2	0.9
Skin color: white	96 (55.5)	55.3 (47.1-63.5)	64.3 (46.6-82.0)	0.4
Schooling (years)	6.6 $\pm$ 3.5	6.6 $\pm$ 3.4	6.7 $\pm$ 3.6	0.3
Sexual orientation				0.6
Heterosexual	131 (75.6)	73.8 (66.5-81.1)	82.1 (67.9-96.3)	
Homosexual	6 (3.5)	3.5 (0.5-6.5)	3.6 (0-10.5)	
Bisexual	36 (20.9)	22.7 (15.8-29.6)	14.3 (1.3-27.3)	
Anal sex	93 (53.8)	56.0 (47.8-64.2)	46.4 (35.1-72.1)	0.4
Sharing of personal hygiene objects	84(48.6)	50.0 (41.7-58.3)	48.1 (29.6-66.6)	0.9
Transfusion before 1993	20 (11.6)	13.5 (7.9-19.1)	3.6 (0-10.5)	0.14
Illicit drug use:				
Injecting	103 (59.5)	61.0 (52.9-69.1)	53.6 (35.1-72.1)	0.5
Snorting cocaine	112 (64.7)	66.7 (58.9-74.5)	57.1 (38.8-75.4)	0.3
Marijuana	119 (68.8)	72.3 (64.9-79.7)	53.6 (35.1-72.1)	0.5
Crack	50 (28.9)	28.4 (21.0-35.8)	28.6 (11.9-45.3)	1.0

\*total number of patients includes 3 cases of genotype 2 and 1 of undetermined genotype.

Table 3. Characteristics associated with HIV according to HCV genotype [% (95% CI) or mean±sd].

	<b>Total *</b> (N=173)	<b>Genotype 1</b> (N=141)	<b>Genotype 3</b> (N=28)	<b>P</b> <b>value</b>
CD4 (cells/μl)				0.9
≤ 200	15.9	16.4 (10.3-22.5)	14.8 (1.4-28.2)	
201-350	36.5	37.1 (29.1-45.1)	33.3 (15.5-51.1)	
>350	47.6	46.4 (38.1-54.7)	51.9 (33.1-70.7)	
Mean	399±225	403±231	387±210	0.8
CD8 (cells/μl)	1118±903	1147±980	955±320	0.6
CD4/CD8 ratio	0.48±0.47	0.49±0.50	0.48±0.29	0.9
HIV viral load <50 copies/ml	69 (39.9)	42.6 (34.4-50.8)	28.6 (11.6-45.6)	0.2
Use of antiretroviral drug	141 (81.5)	84.4 (75.0-87.8)	67.9 (50.3-85.5)	0.04
Time since HIV diagnosis (years)	5.4±3.9	5.6±3.9	4.5±3.3	0.1

\*total number of patients includes 3 cases of genotype 2 and 1 of undetermined genotype

11.2. Segundo artigo em inglês: **“Risk Factors for Hepatitis C Virus Infection in Individuals Infected with the Human Immunodeficiency Virus: a Case-Control Study”**

Formatado conforme normas do *AIDS*.

**Title:** Risk Factors for Hepatitis C virus Infection in Individuals Infected with the Human Immunodeficiency Virus: a Case-Control Study.

**Running head:** Factors associated with HIV-HCV coinfection.

**Authors:** Fernando H. Wolff<sup>1</sup>; Sandra C. Fuchs<sup>1</sup>; Nêmora T. Barcellos<sup>1,2</sup>; Maicon Falavigna<sup>1</sup>; Mirian Cohen<sup>4</sup>; Ajácio B. M. Brandão<sup>1-5</sup>.

**Institution:**

<sup>1</sup> Graduate Program in Medical Sciences, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

<sup>2</sup> Serviço de Atenção Terapêutica, Hospital Sanatório Partenon.

<sup>3</sup> Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

<sup>4</sup> Centro de Estudos em AIDS do Rio Grande do Sul (CEARGS)

<sup>5</sup> Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre.

**Address correspondence to:**

Fernando Herz Wolff

Rua Dr. Freire Alemão, 351 / 703

90450-060 Porto Alegre, RS

BRAZIL

E-mail: [fhwolff@terra.com.br](mailto:fhwolff@terra.com.br)

Fax: 55 51 3311-1422

Phone: 55 51 3029-6136

55 51 9249-0979

**Financial support:**

National STD-AIDS Program, Brazilian Health Ministry;

Coordinating Agency for Advanced Training of Graduate Personnel (CAPES);

National Council for Scientific and Technological Development (CNPq)

Graduate Program in Medical Sciences, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

## **Abstract**

**Objective:** To evaluate characteristics associated with hepatitis C virus (HCV) infection in individuals infected with the human immunodeficiency virus (HIV).

**Study design:** Case control study.

**Institution:** Public secondary health care outpatient treatment center for HIV in Porto Alegre, southern Brazil.

**Study participants:** Cases were HIV infected subjects older than 18 years coinfecting by HCV. Controls were patients with HIV infection and anti-HCV negative test. They were frequency-matched to cases based on the attending physician in a ratio of 1.6:1.

**Procedures:** Patients were interviewed using a standardized questionnaire, which included questions about demographic, socioeconomic status, behavioral characteristics, medical history, sexual behavior and use of illicit drugs, when they came to the center for their routine medical visits. Variables associated with HIV infection were also investigated.

**Results:** A total of 227 cases (63% men; 40.3±8.7 years of age) and 370 controls (44.6% men; 38.9±9.8 of age) were included in the study. Logistic regression multivariate analysis revealed that male gender, being 30 to 49 years of age, elementary school education, lower family income, and sharing personal hygiene objects were associated with coinfection. The use of any illicit drug was also more prevalent among cases than controls. Sexual orientation, age at first sexual intercourse, and number of sexual partners, lost their explanatory power after adjustment for confounding factors. Prevalence of CD4 lower than 350 cells/uL was more frequent among cases than controls, as well as tuberculosis.

**Conclusion:** We identified a risky profile for HCV coinfection in patients with HIV. Sharing personal hygiene objects is a novel risk factor described in the HIV-infected population.

**Key words:** HIV, HCV, coinfection, risk factors, hepatitis C.

## **Introduction**

About 34 to 46 million people are infected with the human immunodeficiency virus (HIV), and 4 to 5 million are coinfecting with the hepatitis C virus (HCV) [1]. The prevalence of HIV-HCV coinfection is directly associated with the characteristics of the population under study, particularly the use of injecting drugs, the source of the participants, and the frequency of each infection [2]. In international multicenter studies with individuals infected with HIV, coinfection ranged from 1.9% in South Africa [2] to 5% in Israel [3], 49% in Italy [2], and 70% in Ukraine [3].

Prevalence rates of HIV-HCV coinfection in Brazil range from 16% in public general outpatient facilities [4,5] up to 42% in HIV and HCV anonymous testing centers [6], and 54% among adults infected with HIV from an outpatient infectious diseases service [7].

Of the risk factors shared by HIV and HCV infections, injecting drug use (IDU) [2-4, 8-12] has been shown to be the most important, followed by exposure to contaminated blood at transfusions [2,4]. However, 25-30% of individuals infected with HCV deny exposure to parenteral risk factors [13].

Tattooing [9,5], body piercing [14], sharing personal hygiene objects [9] and use of illicit non-injecting drugs [8] are risk factors for both infections that have also been associated with HIV-HCV coinfection. In addition to parenteral transmission, association has also been detected between sexual behavior and HIV-HCV coinfection [9,12,14,15,16].

However, except for IDU, other routes of transmission for HIV-HCV coinfection have not been consistently described, and risk estimates are often not adjusted for confounding factors.

This case-control study investigated the characteristics associated with HIV-HCV coinfection in a major outpatient treatment center for HIV in Porto Alegre, Southern Brazil. In addition, we identified independent risk factors for HIV-HCV coinfection using a hierarchical conceptual approach to multivariate analysis.

## **Methods**

### Study design and population

This case-control study reviewed a registry of HIV infected patients, from Hospital Sanatorio Partenon, in Porto Alegre, Brazil, between January 2005 and October 2006. It was carried out in order to identify patients aged 18 years or older attending to the center at the time of data collection, who had at least two visits with the infectious diseases specialist, being one of them in the previous 12 months. Cases were HIV infected subjects identified among 357 patients coinfecting by HCV. Controls were selected among 786 patients with HIV infection and anti-HCV negative test. They were frequency-matched to cases based on the attending physician in a ratio of 1.6:1.

Patients followed part of the routine at the facility, which consisted of getting the patient's history and performing physical examinations, basic hematological and biochemical tests, as well as chest X-rays, CD4 and HIV viral load measurements, VDRL and toxoplasmosis tests, Mantoux skin tests, and tests for hepatitis B (HBsAg) and C (anti-HCV) antibodies. Anti-HCV testing was performed with third-generation enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA-3, Hepanostika<sup>®</sup> - BioMerrie).

### Data collection

Patients were consecutively interviewed when they came to the center for their routine medical visits. Interviewers were trained and certified to participate in the study. Quality control was done by the main investigator. Cases and controls answered to the same standardized questionnaire, which included questions about demographic (gender, age, skin color), socioeconomic status (family income, years at school), behavioral characteristics (alcoholic beverage consumption, tattoo, sharing personal hygiene objects - tooth brush, shaving blades, cuticle nippers -, acupuncture), medical history (blood transfusion before 1993 - year of the starting of mandatory HCV testing at blood centers in Brazil), accidental exposure to biological material), sexual behavior (age at first sexual intercourse, sexual orientation, anal sex, use of condom during all

sexual intercourse, number of sexual partners), and use of illicit drugs (injecting drugs, snorting cocaine, crack cocaine, marijuana, solvents/inhalants). Variables associated with HIV infection (CD4 lymphocyte count, CD4/CD8 ratio, use of antiretroviral drugs, duration of HIV infection, tuberculosis and other opportunistic infections) were also investigated using the information from the most recent tests at time of interview.

All patients agreed to participate in the study and signed an informed consent . This study was approved by the Ethics Committee of the institution.

#### Sample size calculation and statistical analysis

A sample of 520 individuals (200 cases and 320 controls) was necessary to detect an odds ratio (OR) of 1.8, in an exposure present in 15% of the controls, with 80% power at a significance level of 0.05, and 1:1.6 case to control ratio. The sample size was increased (27 cases and 50 controls) to allow adjustment for confounding factors on multivariate analysis [17].

The analyses were conducted using nonconditional logistic regression (Statistical Package for the Social Sciences (SPSS 13.0, Chicago, IL) and statistical significance was assessed by the likelihood ratio test. Crude and adjusted odds ratios and 95% confidence intervals (95% CI) were calculated.

Figure 1 shows a hierarchical approach using sets of independent variables, grouped into two levels of determination, adopted to guide the multivariate analysis [18]. The first level included education and family income, as indicators of socioeconomic status, and the demographic set. The second level contained four sets of variables grouped as sexual behavior, social behavior, morbidity and illicit drug use. This conceptual model assumes that the set of more distal variables influences the sets below or at the same level. Risk factors associated with the HIV-HCV coinfection in the bivariate analysis, detected through  $P$  value  $< 0.2$ , were also considered potential confounding factors in the analysis of other risk factors.

Multivariate analysis was conducted using a limited number of confounding variables selected in each set. The first regression equation was fitted to each hierarchical level, including variables of the same and higher levels of determination. Variables remaining associated with coinfection ( $P < 0.1$ ) were maintained in the model for the next step of the analysis. When colinearity among variables of the same group was seen, as happened between family income and schooling, for example, only the one more strongly associated with the outcome was selected to the next step of the analysis to maintain the power of the study to find true associations. Odds ratios were adjusted according to the hierarchical level of the model, including explanatory variables which entered into the model for the first time.

Variables associated with HIV/AIDS progression were not analyzed as risk factors for HIV-HCV coinfection, since they are likely to be result of reverse causality. Even so, multivariate logistic regression was adopted to compare cases and controls and odds ratios for these variables were adjusted for each other and for demographic variables.

## **Results**

The registry had 3490 patients recorded, 1313 (37.6%) were currently under follow up and 1143 were tested for anti-HCV. The prevalence of anti-HCV was 31.2% (95%CI 28.5-33.9%). Two hundred and twenty seven cases, out of 357, and 370 controls, out of 786, were interviewed. At the time of the interview, none of the patients had been treated for HCV.

Table 1 shows that, except for skin color, sociodemographic characteristics were associated with coinfection in bivariate analysis. Male gender, being 30 to 49 years of age, elementary school education and family income lower than one minimum wage (approximately US\$160) were associated to HIV-HCV coinfection even after adjustment for confounding factors. HIV-HCV coinfecting patients reported having had their first sexual intercourse at an earlier age and a higher number of sexual partners in

the previous month (Table 2). Condom was not used regularly by cases and controls. Sexual orientation, age at first sexual intercourse, and number of sexual partners, lost their explanatory power after adjustment for confounding factors, while the practice of anal sex became statistically significant. The analysis of social behaviors (Table 3) showed that the coinfection was more likely among patients that had tattoo, shared personal hygiene objects and consumed alcoholic beverage daily. However, taking into account confounding factors, only sharing objects remained an independent risk factor and the magnitude of odds ratio became even greater.

Table 3 also shows that the use of any illicit drugs was more prevalent among cases than controls. Injecting drugs and snorting cocaine were reported for over 55% of cases. HIV-HCV coinfecting participants were approximately twenty six times more likely to report use of injecting drugs and ten times crack cocaine than controls. The adjustment for confounding factors reduced the odds ratios, but the use of injecting drugs and crack cocaine remained independent risk factors, whereas snorting cocaine and marijuana approached statistical significance. (Table 3)

Table 4 shows the immunologic and viral profiles of cases and controls and the conditions associated with HIV infection, according to the records obtained at the date closest to the interview. Prevalence of CD4 lower than 350 cells/uL was more frequent among cases than controls, as well as tuberculosis.

## **Discussion**

The results of this case control study identified a risky profile associated with coinfection by HCV in patients already infected by HIV. Male gender, age between 30 and 49 years, fewer years at school, low income, injecting illicit drug use, crack cocaine use, and sharing hygiene personal objects were independently associated with the risk for HCV coinfection.

This pattern of risk has been partially described in other studies. Male gender was a risk for HCV infection in several studies [2,3,10,15,16,19]. Age range between 30 and 49 was a risk factor for coinfection by HCV in other reports as well [16,19]. The mean age of individuals infected by HCV was higher than 40 years in other surveys [3,8,10,15].

As far as we know, the association between low income and fewer years at school with the risk for HCV coinfection was not described to date. In this study, low education and low family income were strongly associated to HIV-HCV coinfection. The adjustment for confounding factors did not change the point estimate for income, but increased the odds ratios for fewer years of education. These findings suggest that the pathway for HCV coinfection is highly dependent on socioeconomic factors.

HCV transmission through sexual route has been described as a risk factor for hepatitis C in patients with HIV (1,9,14-16,20) and in blood donors (21). We did not find any consistent association between sexual behavior and coinfection by HCV. Although some characteristics were associated with coinfection in the bivariate analysis, they were no longer significant in the multivariate analysis. This finding, together with the opposite direction of some associations, such as the number of sexual partners in the last month in the bivariate analysis and the practice of anal sex in the multivariate analysis, suggest that sexual practices are not a major risk for coinfection by HCV in patients with HIV infection.

The use of injecting illicit drugs is the main risk factor for hepatitis C for people at all, including blood donors [21], general population [22,23], and individuals infected with HIV [2,3,8-10,16]. Our study confirmed these results and showed that the use of crack cocaine was also an independent risk factor for hepatitis C in individuals infected with HIV. Lesions in the oral mucosa consequent to use of crack cocaine, in addition to other risky behaviors adopted by individuals under the effect of drugs, may explain this association.

Behavioral variables, such as tattooing, daily consumption of alcoholic beverages, and sharing personal hygiene objects, were associated with higher risk of coinfection in bivariate analysis. However, only sharing personal hygiene objects remained an independent risk factor. This behavior has been scarcely investigated [9]. In our study, sharing hygiene objects was investigated for intimates, who have lived closely to the case or control. The detection of RNA HCV in the saliva, after toothbrush, and in the rinsing water corroborates the potential for transmission of HCV by sharing the toothbrush (24). If this finding is confirmed in patients without AIDS, it may explain part of the unknown routes of transmission of the HCV.

It is still controversial whether HCV coinfection leads to faster progression to AIDS, and whether individuals infected with HCV who become contaminated with HIV develop chronic hepatitis faster or more often [25,26]. In our study, individuals with HCV coinfection had CD4 lymphocyte counts significantly lower than individuals with HIV only, and tuberculosis was more frequent among cases than controls. The case-control design of our investigation, however, precludes evaluating the temporal relationship between the occurrence of coinfection and the worsening of AIDS. Since we do not have the time of infection by each virus, we can not exclude that our cases are just in a more advanced HIV/AIDS stage.

Overadjustment for confounding factors, a potential limitation of multivariate analysis in case-control studies, is unlikely in this study. For instance, the absence of risk of sexual behaviour could be secondary to overadjustment. However, the independence of other risk factors in the same model, particularly of the use of illicit drugs, shows that the real risk factors were rightly identified.

In conclusion, we identified a risky profile for HCV coinfection in patients with HIV. Male patients, from a lower socioeconomic stratum, who use to inject illicit drugs or consume crack cocaine, and use to share personal hygiene objects, are at higher risk for coinfection. The risk of sharing personal hygiene objects is a novel finding and may explain part of the transmission of virus C even in non-AIDS patients.

## **References**

- 1- Alter MJ. Epidemiology of viral hepatitis and HIV co-infection. *J Hepatol* 2006; 44: S6–9.
- 2- Amin J, Kaye M, Skidmore S, Pillay D, Cooper DA, Dore GJ. HIV and hepatitis C coinfection within the CAESAR study. *HIV Med* 2004; 5:174-9.
- 3- Rockstroh JK, Mocroft A, Soriano V, et al. Influence of hepatitis C virus infection on HIV-1 disease progression and response to highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2005; 192:992-1002.
- 4- 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 (Suppl 2): S40-6.
- 5- 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; 43:15-9.
- 6- Pereira GA, Stefani MM, Martelli CM, et al. Human immunodeficiency virus type 1 and hepatitis C virus co-infection and viral subtypes at an HIV testing center in Brazil. *J Med Virol* 2006; 78:719-23.
- 7- Pavan MH, Aoki FH, Monteiro DT, Gonçalves NS, Escanhoela CA, Gonçalves Junior FL. Viral hepatitis in patients infected with human immunodeficiency virus. *Braz J Infect Dis* 2003; 7:253-61.
- 8- Backus LI, Boothroyd D, Deyton LR. HIV, hepatitis C and HIV/hepatitis C virus co-infection in vulnerable populations. *AIDS* 2005;19 (Suppl 3): S13-9.
- 9- Bollepalli S, Mathieson K, Bay C, et al. Prevalence of Risk Factors for Hepatitis C Virus in HIV-Infected and HIV/Hepatitis C Virus-Coinfected Patients. *Sex Transm Dis* 2006. [ahead of print]
- 10- Tovo CV, de Mattos AA, de Souza AR et al. Impact of human immunodeficiency virus infection in patients infected with the hepatitis C virus. *Liver International* 2007; 27(1): 40-6.
- 11- 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: 111-4.
- 12- 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: 135-43.
- 13- Sulkowski MS, Thomas DL. Hepatitis C in the HIV-Infected Person. *Ann Intern Med* 2003; 138:197-207.

- 14- Ghosn J, Deveau C, Goujard C, et al. Increase in HCV incidence in HIV-1 infected patients followed since primary infection. *Sex Transm Infect* 2006; 82: 458-60.
- 15- Zocratto KB, Caiaffa WT, Proietti FA, Carneiro-Proietti AB, Mingoti SA, Ribeiro GJ. HCV and HIV infection and co-infection: injecting drug use and sexual behavior, AjUDE-Brasil I Project. *Cad Saude Publica* 2006; 22:839-48.
- 16- Mendes-Correa MC, Barone AA, Gianini RJ. Risk factors associated with hepatitis C among patients co-infected with human immunodeficiency virus: a case-control study. *Am J Trop Med Hyg* 2005; 72:762-7.
- 17- Fleiss Joseph L; Levin B; Paik MC. *Statistical Methods for Rates and Proportions*. 3rd Edition. Wiley Series in Probability and Statistics; 2003.
- 18- Victora CG, Huttly SR, Fuchs SC, Olinto MTA. The Role of Conceptual Frameworks in Epidemiological Analysis:A Hierarchical Approach. *Int J Epidemiol* 1997;26:224-7.
- 19- D'Oliveira A Jr, Voirin N, Allard R, et al. Prevalence and sexual risk of hepatitis C virus infection when human immunodeficiency virus was acquired through sexual intercourse among patients of the Lyon University Hospitals, France, 1992-2002. *J Viral Hepat* 2005;12: 330-2.
- 20- Brandao AB, Fuchs SC. Risk factors for hepatitis C virus infection among blood donors in southern Brazil: a case-control study. *BMC Gastroenterol* [serial online], 2002; 2: 18.
- 21- Garten RJ, Zhang J, Lai S, Liu W, Chen J, Yu XF. Coinfection with HIV and hepatitis C virus among injection drug users in southern China. *Clin Infect Dis* 2005; 41 (S1): S18-24.
- 22- Wong T, Lee SS. Hepatitis C: a review for primary care physicians. *CMAJ* 2006;174:649-59.
- 23- Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis* 2005; 5:558-67.
- 24- Lock G, Dirscher M, Obermeier F, et al. Hepatitis C – contamination of toothbrushes: myth or reality? *J Viral Hep* 2006;13: 571–3.
- 25- Rockstroh JK. Influence of viral hepatitis on HIV infection. *J Hepatol* 2006; 44: S25-27.
- 26- Koziel MJ. Influence of HIV co-infection on hepatitis C immunopathogenesis. *J Hepatol* 2006; 44: S14-18.

Figure 1 – Hierarchical framework for the selection of confounding variables.

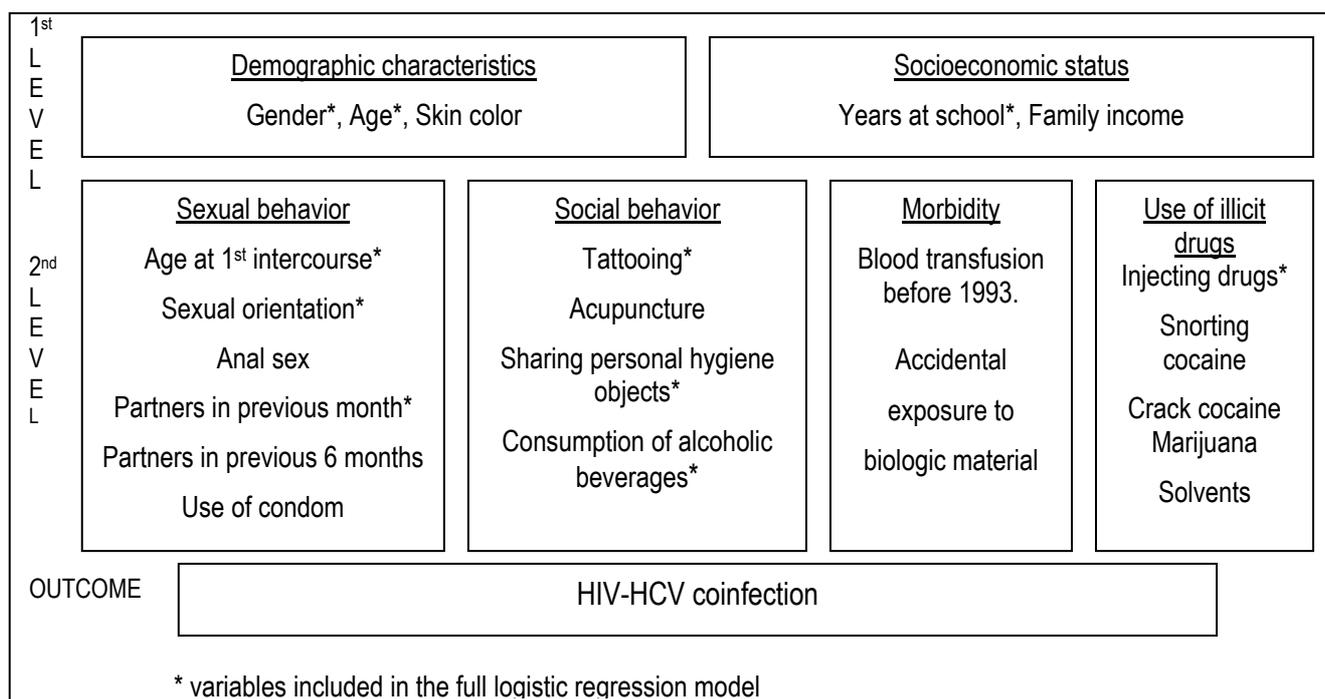


Table 1. Sociodemographic risk factors for HIV-HCV coinfection.

	% Cases N=227	% Controls N=370	OR (95%CI)	<i>P</i> <i>value</i>	Adjusted OR* (95%CI)	<i>P</i> <i>value</i>
<b>Gender</b>				<i>&lt;0.001</i>		<i>&lt;0.001</i>
Female	37.0	55.4	1.0		1.0	
Male	63.0	44.6	2.1 (1.5-3.0)		1.9 (1.3-2.7)	
<b>Age (years)</b>				<i>0.01</i>		<i>0.1</i>
18-29	8.4	18.4	1.0		1.0	
30-39	44.9	38.6	2.6 (1.4-4.5)		2.1 (1.1-3.7)	
40-49	34.4	30.3	2.5 (1.4-4.5)		2.0 (1.1-3.6)	
≥50	12.3	12.7	2.1 (1.1-4.3)		1.8 (0.9-3.6)	
<b>Skin color</b>				<i>0.2</i>		<i>0.4</i>
White	56.8	62.2	1.0		1.0	
Non-white	43.2	37.8	1.2 (0.9-1.7)		1.2 (0.8-1.7)	
<b>Years at school</b>				<i>0.001</i>		<i>&lt;0.001</i>
0-4	27.8	17.8	3.2 (1.4-6.9)		4.2 (1.9-9.6)	
5-8	44.5	38.4	2.3 (1.1-5.0)		3.0 (1.4-6.4)	
9-11	23.3	34.9	1.4 (0.6-2.9)		1.6 (0.7-3.5)	
≥12	4.4	8.9	1.0		1.0	
<b>Family income (US\$)</b>				<i>0.002</i>		<i>0.01</i>
< 160	33.2	21.5	1.7 (1.2-2.7)		1.7 (1.1-2.7)	
≥ 160	66.8	78.5	1.0		1.0	

\*Demographic variables were adjusted for gender and age, except for the respective variable. Socioeconomic variables were adjusted for gender, age and years at school, except for the respective variable.

Table 2. Sexual behavior risk factors for HIV-HCV coinfection.

	% Cases N=227	% Controls N=370	OR (95%CI)	<i>P</i> <i>value</i>	Adjusted OR* (95%CI)	<i>P</i> <i>value</i>
Age at first sexual intercourse (years)				<i>&lt;0.001</i>		<i>0.2</i>
≤14	50.7	30.8	2.3 (1.6-3.2)		1.4 (0.9-2.3)	
>14	49.3	69.2	1.0		1.0	
Sexual orientation				<i>0.08</i>		<i>0.3</i>
Heterosexual	76.3	75.4	1.0		1.0	
Homosexual	4.8	9.6	0.5 (0.2-1.0)		0.5 (0.2-1.3)	
Bisexual	18.9	15.0	1.2 (0.8-1.9)		0.7 (0.3-1.5)	
Anal sex				<i>0.2</i>		<i>0.04</i>
Yes	53.7	59.0	0.8 (0.6-1.1)		0.6 (0.3-1.0)	
No	46.3	41.0	1.0		1.0	
Number of sexual partners in previous 6 months <sup>#</sup>				<i>0.08</i>		<i>0.5</i>
0	21.8	19.0	1.0		1.0	
1	59.6	69.1	0.8 (0.5-1.2)		0.6 (0.2-1.6)	
2-9	13.6	8.2	1.4 (0.8-2.7)		0.8 (0.2-3.8)	
≥ 10	5.0	3.7	1.2 (0.5-2.9)		0.3 (0.04-2.7)	
Number of sexual partners in previous month				<i>0.02</i>		<i>0.2</i>
0	31.5	25.1	1.0		1.0	
1	56.3	67.5	0.7 (0.5-0.97)		0.7 (0.4-1.2)	
≥ 2	12.2	7.4	1.3 (0.7-2.5)		1.1 (0.4-2.8)	
Use of condom during all sexual intercourse				<i>0.11</i>		<i>0.3</i>
Yes	1.3	3.5	1.0		1.0	
No	98.7	96.5	2.7 (0.8-9.6)		2.6 (0.4-18.8)	

\*OR adjusted for gender, age, schooling, age at first sexual intercourse, number of sexual partners in the previous month, sexual orientation, alcoholic beverage consumption, tattooing, sharing of personal hygiene objects and use of injecting drugs, except for the respective variable.

<sup>#</sup>OR was not adjusted for number of sexual partners in the previous month.

Table 3. Behavior and morbidity risk factors for HIV-HCV coinfection.

	% Cases N=227	% Controls N=370	OR (95%CI)	<i>P</i> value	Adjusted OR* (95%CI)	<i>P</i> value
<b>Tattoo</b>				<i>&lt;0.001</i>		<i>0.5</i>
Yes	33.6	20.7	1.9 (1.3-2.8)		1.2 (0.7-2.1)	
No	66.4	79.3	1.0		1.0	
<b>Acupuncture</b>				<i>0.4</i>		<i>0.4</i>
Yes	3.5	5.2	0.7 (0.3-1.6)		1.7 (0.5-5.7)	
No	96.5	94.8	1.0		1.0	
<b>Sharing of personal hygiene objects</b>				<i>0.01</i>		<i>0.004</i>
Yes	44.8	34.1	1.6 (1.1-2.2)		2.0 (1.3-3.3)	
No	55.2	65.9	1.0		1.0	
<b>Consumption of alcoholic beverages</b>				<i>&lt;0.001</i>		<i>0.7</i>
No	27.6	42.8	1.0		1.0	
Not daily	53.3	51.4	1.6 (1.1-2.4)		1.0 (0.6-1.6)	
Daily	19.1	5.8	5.1 (2.7-9.6)		1.4 (0.6-3.3)	
<b>Blood transfusion before 1993</b>				<i>0.7</i>		<i>0.5</i>
Yes	10.6	9.5	1.1 (0.7-2.0)		0.7 (0.3-1.6)	
No	89.4	90.5	1.0		1.0	
<b>Accident with biologic material</b>				<i>0.2</i>		<i>0.2</i>
Yes	3.5	6.0	0.6 (0.3-1.3)		0.5 (0.2-1.5)	
No	96.5	94.0	1.0		1.0	
<b>Injecting drugs</b>				<i>&lt;0.001</i>		<i>&lt;0.001</i>
Yes	55.9	4.6	26.3 (15.1- 45.7)		21.6 (10.8- 43.0)	
No	44.1	95.4	1.0		1.0	
<b>Snorted cocaine</b>				<i>&lt;0.001</i>		<i>0.06</i>
Yes	61.1	23.0	5.2 (3.7-7.5)		1.7 (1.0-3.1)	
No	38.9	77.0	1.0		1.0	
<b>Crack cocaine</b>				<i>&lt;0.001</i>		<i>0.04</i>
Yes	27.4	3.8	9.6 (5.2-17.6)		2.8 (1.1-6.9)	
No	73.6	96.2	1.0		1.0	
<b>Marijuana</b>				<i>&lt;0.001</i>		<i>0.07</i>
Yes	65.5	28.2	4.8 (3.3-6.9)		1.7 (1.0-2.9)	
No	34.5	71.8	1.0		1.0	
<b>Solvents/inhalants</b>				<i>&lt;0.001</i>		<i>0.3</i>
Yes	17.4	5.1	3.9 (2.2 -6.9)		0.6 (0.2-1.6)	
No	82.6	94.9	1.0		1.0	

\*OR adjusted for gender, age, years at school, age at first sexual intercourse, number of sexual partners in the previous month, sexual orientation, alcoholic beverage consumption, tattoo, sharing of personal hygiene objects and use of injecting drugs; except for the respective variable.

Table 4. Characteristics associated with HIV/AIDS in patients infected with HCV

	% Cases (N=227)	% Controls (N=370)	OR (95%CI)	<i>P</i> Value	Adjusted OR* (95%CI)	<i>P</i> value
CD4 lymphocyte count (cells/mm <sup>3</sup> )				<i>&lt;0.001</i>		<i>0.006</i>
≤ 200	18.3	9.5	2.5 (1.5-4.2)		2.2 (1.3-3.8)	
201-350	34.8	28.9	1.6 (1.1-2.3)		1.5 (1.03-2.3)	
> 350	46.9	61.6	1.0		1.0	
HIV viral load				<i>0.2</i>		<i>0.3</i>
Undetectable	40.5	35.4	1.0		1.0	
≥ 50 Copies/ml	59.5	64.6	0.8 (0.6-1.1)		0.8 (0.5-1.2)	
Use of antiretroviral drugs				<i>0.03</i>		<i>0.4</i>
Yes	81.1	73.0	1.0		1.0	
No	18.9	27.0	0.6 (0.4-0.9)		1.2 (0.5-1.3)	
Use of protease inhibitors				<i>0.3</i>		<i>0.3</i>
Yes	41.0	36.0	1.0		1.0	
No	59.0	64.0	1.2 (0.8-1.8)		1.2 (0.8-1.9)	
Duration of HIV (years)				<i>0.02</i>		<i>0.1</i>
> 6.4	30.4	21.6	1.6 (1.1-2.3)		1.4 (0.9-2.1)	
≤ 6.4	69.6	78.4	1.0		1.0	
Tuberculosis				<i>0.002</i>		<i>0.02</i>
No	73.2	83.9	1.0		1.0	
Yes	26.8	16.1	1.9 (1.3-2.9)		1.7 (1.1-2.5)	

\*OR adjusted for gender, age, CD4 count, use of antiretroviral drugs, duration of HIV diagnosis, except for the respective variable.

## **12. VERSÃO DOS ARTIGOS EM PORTUGUÊS**

12.1. Primeiro artigo em português: **“Genótipos do Vírus da Hepatite C em Portadores do Vírus da Imunodeficiência Humana: Prevalência e Fatores Associados.”**

Formatado conforme normas do *Journal of Viral Hepatitis*.

**Título:** Genótipos do Vírus da Hepatite C em Portadores do Vírus da Imunodeficiência Humana: Prevalência e Fatores Associados.

**Título resumido:** Genótipos do HCV em Portadores do HIV

**Autores:** Fernando H. Wolff<sup>1</sup>; Sandra C. Fuchs<sup>1</sup>; Nêmore T. Barcellos<sup>1,2</sup>; Ajácio B. M. Brandão<sup>1,5</sup>; Maicon Falavigna<sup>3</sup>; Mirian Cohen<sup>4</sup>; Laura Castro<sup>4</sup>; Débora Villa<sup>4</sup>; Flávio D. Fuchs<sup>1</sup>.

**Instituições:**

<sup>1</sup>Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas – Universidade Federal do Rio Grande do Sul;

<sup>2</sup>Serviço de Atenção Terapêutica – Hospital Sanatório Partenon;

<sup>3</sup> Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul;

<sup>4</sup> Centro de Estudos em AIDS do Rio Grande do Sul (CEARGS)

<sup>5</sup> Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre.

**Endereço para contato:**

Fernando Herz Wolff

Rua. Dr. Freire Alemão, 351 / 703

90450-060 Porto Alegre - RS

BRAZIL

E-mail: [fhwolff@terra.com.br](mailto:fhwolff@terra.com.br)

Fax: 55 51 3311-1422

Phone: 55 51 3029-6136

55 51 9249-0979

## **Resumo**

A infecção pelo vírus da hepatite C tornou-se importante causa de morbimortalidade em portadores do HIV. A prevalência de co-infecção é variável em diversas partes do mundo, e a prevalência dos genótipos e fatores associados em co-infectados é pouco estudada. Foi realizado estudo transversal entre os 1313 portadores do HIV de um centro de referência para HIV/AIDS em Porto Alegre – Brazil. Os participantes apresentaram média de idade de  $40,3 \pm 8,7$  anos e 63,0% eram homens. Apresentaram anti-HCV positivo 357 (31,2%) dos 1143 pacientes para os quais se obteve sorologia para o HCV. Através de amostragem consecutiva, 207 pacientes anti-HCV positivos realizaram pesquisa do HCV-RNA por técnica de RT-PCR, sendo detectada viremia em 83,6% dos casos. Observou-se o genótipo 1 em 81,5%, genótipo 2 em 1,7% e genótipo 3 em 16,2%. Entre as características estudadas, a única associada ao genótipo 1 foi o sexo masculino. A alta prevalência de co-infecção pelo HCV em pacientes em tratamento para o HIV e o amplo predomínio do genótipo 1 têm implicação direta sobre o planejamento de políticas públicas para a prevenção, diagnóstico e tratamento dos portadores do HIV.

**Palavras-chave:** HCV, HIV, co-infecção, genótipos, Brasil, prevalência

## **Introdução**

O vírus da imunodeficiência humana (HIV) é responsável pela contaminação de mais de 38,6 milhões de pessoas no mundo, sendo que 4 a 5 milhões estão co-infectadas pelo vírus da hepatite C (HCV). No Brasil, estima-se que aproximadamente 0,5% da população brasileira adulta seja portadora do HIV (1). A prevalência de co-infecção HIV-HCV varia de 16% em pacientes adultos ambulatoriais de serviços públicos (2,3), a 42% em indivíduos de centros de testagem anônima para o HIV e HCV (4), e 54% em adultos portadores do HIV acompanhados em ambulatório de infectologia em (5).

O aumento marcante da sobrevida em portadores do HIV e a redução da morbidade associada ao HIV, observada a partir da metade da década de noventa com a introdução do tratamento anti-retroviral de alta ação (HAART), tornaram possível o desenvolvimento da hepatopatia crônica pelo HCV e suas complicações. Em paralelo, a eficácia de novos tratamentos para a hepatite C em portadores do HIV/AIDS (6-9) tornou possível o controle da hepatopatia associada ao HCV, podendo, dessa forma, reduzir a progressão para cirrose, hepatocarcinoma e necessidade de transplante hepático. Ainda assim, menos da metade dos indivíduos tratados para HCV responde satisfatoriamente, e o tratamento pode provocar efeitos adversos clinicamente relevantes (6-9).

O genótipo do HCV é um dos principais fatores prognósticos para a resposta viral sustentada (6-9) e, conseqüentemente, determinante da relação de custo-benefício do tratamento. Dessa forma, a identificação de características associadas a cada genótipo pode ser útil na detecção de indivíduos com pior prognóstico de tratamento. Neste estudo, investigou-se a prevalência de co-infecção HIV-HCV e de portadores HCV-RNA em atendimento em um centro de referência. Verificou-se também a prevalência e características clínicas associadas aos genótipos do HCV. .

## **Métodos**

## Delineamento

Estudo transversal foi realizado em um dos principais centros de atendimento para testagem e tratamento ambulatorial de pacientes infectados pelo HIV, em Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil. A instituição estatal Sanatório Partenon é um centro secundário de atendimento que recebe pacientes encaminhados de unidades básicas de saúde ou de centros de testagem gratuitas para o HIV.

Como parte da rotina de atendimento, os pacientes são submetidos à anamnese e exame físico, avaliação hematológica e bioquímica básica, radiografia de tórax, dosagem de CD4 e carga viral do HIV, VDRL, sorologia para toxoplasmose, reação de Mantoux e pesquisa de anticorpos para hepatite B (HBsAg) e hepatite C (anti-HCV). O anti-HCV é realizado através de teste de imunoenensaio enzimático de terceira geração (ELISA-3).

## Participantes

Os participantes foram selecionados a partir de um cadastro de 3490 pacientes infectados pelo HIV, iniciado em 1996. A revisão do cadastro foi feita entre janeiro e dezembro de 2005, manualmente, uma vez que não há registro eletrônico dos pacientes. Foram elegíveis para o estudo pacientes portadores de HIV/AIDS que apresentassem 18 anos ou mais, de ambos os sexos, incluídos no cadastro desde sua criação e que tivessem realizado pelo menos duas consultas com infectologista, sendo pelo menos uma realizada nos últimos 12 meses.

Os pacientes anti-HCV positivos foram entrevistados consecutivamente à medida que compareciam a consulta médica. Busca ativa foi realizada para os que não puderam ser captados no dia de sua consulta de rotina.

## Procedimentos para coleta de dados

Entrevistadores foram treinados para participar do estudo. Controle de qualidade foi realizado pelo investigador principal. Utilizou-se questionário

padronizado que incluía informações sobre características demográficas (sexo, idade, cor da pele), socioeconômicas (renda familiar, escolaridade), comportamentais (consumo de bebidas alcoólicas, tatuagem, compartilhamento de objetos de higiene pessoal, acupuntura), história mórbida (transfusão de sangue, exposição acidental a material biológico), comportamento sexual (idade da primeira relação sexual, orientação sexual, prática de sexo anal, uso de preservativo, número de parceiros sexuais), uso de drogas ilícitas (uso de drogas injetáveis, cocaína, maconha, solventes inalatórios (“loló”), crack) e variáveis associadas ao HIV (contagem de linfócitos CD4, relação CD4/CD8, uso de drogas anti-retrovirais, tempo de infecção pelo HIV, infecções oportunistas).

Após a entrevista os pacientes eram encaminhados para o laboratório da instituição para coleta de sangue para pesquisa do HCV-RNA e determinação do genótipo do HCV. O laboratório utilizado possui certificação de qualidade fornecida pela Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial. O resultado do HCV-RNA e da genotipagem era disponibilizado ao paciente e ao médico assistente.

#### Pesquisa do HCV-RNA

Utilizou-se técnica de reação em cadeia da polimerase em tempo real (RT-PCR) para detecção qualitativa do HCV-RNA. As amostras de plasma foram descongeladas e processadas em duplicata, em conjunto com controles positivos e negativos, pela técnica de *nested* RT-PCR (dupla amplificação). O RNA foi extraído a partir de 0,2 mL de plasma pelo método adaptado de sílica (10). A transcrição reversa foi realizada utilizando-se iniciador (*primer*) antisense desenhado a partir da região 5' não codificante (5' NCR) (11). A primeira reação de amplificação foi realizada com o próprio iniciador antisense mais um iniciador senso da região 5' NCR. A segunda reação de amplificação (*nested*) foi realizada a partir do produto da primeira amplificação utilizando iniciadores complementares a duas regiões altamente conservadas para os diferentes genótipos e também localizados na região 5' NCR. Os

produtos amplificados foram analisados por eletroforese em gel de poliacrilamida e visualizados após coloração com nitrato de prata (12). A amostra foi considerada positiva quando amplificou em duplicata; amostras inconclusivas (positivas para apenas uma das duplicatas) foram processadas novamente seguindo todos os passos desde a extração de RNA. As análises foram realizadas em equipamento Applied Biosystems modelo 9.700. Apesar do limite de detecção desta modalidade de análise ser oficialmente de 200 UI/mL, estima-se que o teste seja capaz de detectar valores inferiores a 50 UI/mL.

### Genotipagem do HCV

A identificação dos genótipos empregou a técnica de *Restriction Fragment Length Polymorphism* (RFLP) (13), adaptada conforme descrito em outro local (14). Resumindo brevemente, após transcrição reversa e amplificação (RT-PCR), alíquotas de 2-5 $\mu$ l do produto amplificado foram submetidas à clivagem com 3 enzimas de restrição (*Hae* III, *Bst* I e *Hinf* I). Após a digestão, o material foi submetido à eletroforese em gel de poliacrilamida 12,5% e visualizado por coloração com nitrato de prata (12). O padrão de bandas obtido foi analisado e a confirmação do genótipo foi feita por comparação com dados publicados e seqüências dos genótipos e subtipos obtidas em banco de dados de genes (DDBJ, GenBank- NCBI, EMBL).

Realizou-se controle de qualidade, colhendo-se e retestando-se nova amostra de sangue em 10% dos pacientes, 80% destes com HCV-RNA negativo.

### Variáveis em estudo

Os principais desfechos do estudo foram ser portador de anticorpos para o HCV, definido pela presença de anti-HCV positivo, e os genótipos do vírus, descritos de 1 a 3 conforme o resultado da genotipagem. A análise de fatores associados à resolução espontânea, definida pela não detecção do HCV-RNA nos portadores do

anti-HCV, não foi um objetivo definido *a priori* e, portanto, análises relativas a este desfecho foram conduzidas de maneira exploratória.

Dentre as variáveis estudadas, cor da pele foi definida pelo próprio paciente e, após, agrupada em branca ou não branca. Escolaridade foi medida pelo número de anos completos que o entrevistado relatou ter cursado. Para definição da orientação sexual, considerou-se heterossexuais indivíduos que mantiveram relação somente com parceiros do sexo oposto. Homossexuais foram considerados aqueles que relataram terem tido relações somente com parceiros do mesmo sexo. Foram classificados como bissexuais os indivíduos que relataram já terem tido relação sexual com parceiros de ambos os sexos. Os valores descritos de CD4, CD8 e carga viral do HIV referem-se ao exame mais recente em relação à entrevista. Uso de anti-retrovirais foi definido pelo uso de qualquer esquema anti-retroviral na ocasião da entrevista. O tempo de diagnóstico do HIV foi considerado o período desde o qual o paciente relatou ser ciente de que era portador do HIV.

#### Análise estatística

Os dados foram digitados em duplicata em banco de dados no programa Epi-Info versão 3.3.2 e as análises conduzidas com o programa *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS, versão 13.0, Chicago, IL).

Prevalência pontual (IC 95%) foi calculada para co-infecção HIV-HCV, HCV-RNA e genótipos. Análise exploratória entre variáveis estudadas e positividade para o HCV-RNA ou genótipo do HCV foi analisada através do teste do *qui-quadrado* de Person ou análise de variância (ANOVA), com média e desvio padrão, para variáveis com distribuição normal. Foram consideradas significativas associações com valor  $P < 0,05$ .

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição e todos pacientes assinaram termo de consentimento pós-informação.

## **Resultados**

Entre 3490 pacientes cadastrados, 1313 (37,6%) estavam em acompanhamento e 1143 apresentavam resultado para o anti-HCV registrado no prontuário. Comparando-se os 169 (13%) indivíduos sem informação para anti-HCV com os pacientes incluídos na análise, não foram observadas diferenças significativas quanto a características demográficas.

A Tabela 1 apresenta as características da amostra. A maioria dos participantes foram homens e de cor branca. Grande parte dos participantes referiu uso de drogas injetáveis..

### **Prevalência de co-infecção HIV-HCV e dos genótipos do HCV**

Observa-se, na Figura 1, que 31,2% (IC 95% 28,7-33,7%) dos pacientes infectados pelo HIV estavam co-infectados pelo HCV – detectado pelo anti-HCV -, havendo confirmação pelo HCV-RNA em 83,6% (IC 95% 78,6-88,6) dos participantes. Houve grande predomínio do genótipo 1 (81,5%; IC 95% 75,7-87,3), seguido pelo 3 (16,2%; IC 95% 10,7-21,7), e proporção reduzida do genótipo 2 (1,7%; IC 95% 0-3,6). Nenhum caso de genótipo 4, 5 ou 6 foi detectado. Em um paciente o genótipo foi indeterminado.

### **Características associadas aos genótipos do HCV**

Destaca-se que a maior parte das características não se associou significativamente com os genótipos 1 ou 3. Observa-se, na Tabela 2, que entre os pacientes com HCV-RNA positivo houve maior prevalência do sexo masculino entre aqueles com genótipo 1. Pacientes com este genótipo também relataram mais frequentemente transfusão antes de 1993.

Na Tabela 3, verifica-se que entre os pacientes com genótipo 1 houve maior proporção de pacientes sem tratamento anti-retroviral e tendência à carga viral indetectável.

#### Características dos pacientes anti-HCV positivo e HCV-RNA negativo

Entre os indivíduos que realizaram pesquisa do HCV-RNA, 34 (16%) apresentaram resultado negativo. Análise exploratória, comparativamente aos com viremia positiva, mostrou que aqueles com resultado negativo apresentaram, respectivamente, distribuição semelhante quanto ao sexo masculino (67,6%), cor da pele branca (67,6%), média de idade ( $40,4 \pm 7,9$ ) e média de anos completados na escola ( $6,8 \pm 2,9$ ). Uso de drogas não injetáveis, consumo de bebidas alcoólicas, prática de sexo anal, proporção com carga viral indetectável do HIV, contagem de linfócitos CD4 e uso de anti-retrovirais também não diferiram marcadamente.

O HCV-RNA indetectável foi mais prevalente em indivíduos que apresentavam o compartilhamento de objetos de higiene pessoal (22,0%) como possível forma de contaminação pelo HCV, comparativamente aos que não possuíam esse hábito (11,0%) ( $P=0,03$ ). A proporção de pacientes com HCV-RNA indetectável foi significativamente diferente entre os bissexuais (7,7%), heterossexuais (16,7%) e homossexuais (45,5%) ( $P=0,01$ ).

#### **Discussão**

Este estudo, realizado com uma amostra representativa de indivíduos em tratamento para o HIV/AIDS em nossa cidade, fornece informações consistentes sobre a prevalência da coinfeção pelo HCV, prevalência de resolução espontânea da hepatite C e genótipos do vírus nesta população.

Nós detectamos uma alta prevalência de infecção pelo HCV entre portadores do HIV. Esta prevalência é o dobro da identificada no Pará (16%) (1) e em São Paulo (18%) (2), em populações adultas provenientes de serviços públicos de referência

para HIV/AIDS. Nossa prevalência de co-infecção assemelha-se àquelas detectadas em centros de testagem anônima em Santos (36,2%) (14), ou àquela encontrada em pacientes adultos em acompanhamento ambulatorial para o HIV em Goiânia (42%) (3) e em Campinas 53,8% (4). A prevalência de co-infecção HIV-HCV detectada em usuários de drogas injetáveis (UDI) (59,9%) é inferior a média identificada em quatro centros brasileiros, 82,3% (15). Em estudos internacionais, a disparidade entre as prevalências encontradas em diferentes países ou regiões também é acentuada. Prevalências baixas, ao redor de 5%, foram descritas na Grécia e em Israel, intermediárias, entre 20-30%, no Reino Unido, em Portugal e na França, e altas, acima de 50%, na Itália, na Ucrânia e na Polônia (16). A variabilidade entre países, regiões, e mesmo, entre diferentes centros de uma mesma região, justifica-se não só pela diferença na prevalência individual das duas infecções na população geral, como também pela proporção de UDI em cada local (17).

A distribuição dos genótipos em nosso estudo mostrou-se distinta de estudos prévios em nosso meio envolvendo apenas portadores do HCV (26-27) ou co-infectados HIV-HCV (28). Nesses estudos, o genótipo 1 foi observado em 50 a 55% dos casos, seguido pelo genótipo 3 em 37 a 42%, e pelo genótipo 2 em número reduzido de indivíduos. Apenas um caso de infecção pelo genótipo 4 foi descrito em um paciente co-infectado HIV-HCV e portador simultâneo dos genótipos 1 e 4. A comparação com o único estudo brasileiro que realizou genotipagem em co-infectados (28), fica limitada por este não ter sido delineado para avaliar a prevalência dos genótipos, dessa forma, foram incluídos somente pacientes com diagnóstico de co-infecção encaminhados para o serviço de gastroenterologia para avaliação e tratamento da hepatite C. O amplo predomínio do genótipo 1 encontrado em nosso estudo (81,5%) pode ser atribuído a diferentes exposições a fatores de risco, como o uso de drogas ilícitas, por exemplo.

Dos pacientes selecionados para realização de entrevista, 91,2% realizaram pesquisa do HCV-RNA, todos por técnica de PCR em tempo real (RT-PCR). São

poucos os estudos nacionais ou internacionais em pacientes co-infectados que realizaram a pesquisa do HCV-RNA de maneira sistemática, à exceção dos que utilizaram bases de dados de ensaios clínicos. Em estudos como o EuroSIDA, menos de 10% dos portadores de anticorpos para o HCV tiveram a infecção confirmada pela detecção do HCV-RNA (16). Em estudo multicêntrico europeu e australiano, somente 63% dos pacientes anti-HCV positivos realizaram pesquisa do HCV-RNA, sendo 82% com resultado positivo (18). Em estudo no qual todos os pacientes realizaram pesquisa do HCV-RNA foi detectada viremia em 91% dos casos (20).

A proporção de 16,4% de pacientes com viremia negativa, considerando-se que nenhum destes pacientes havia realizado tratamento para o HCV até o momento da entrevista, foi relativamente alta. O resultado negativo pode ser atribuído à resolução espontânea da infecção ou a resultado falso negativo do PCR. Esta última possibilidade é remota em nosso estudo, já que o método de detecção do HCV-RNA utilizado, RT-PCR, é considerada a mais avançada técnica de PCR, com excelente sensibilidade (20). Além disso, todas as amostras foram processadas em duplicata e 40% dos pacientes anti-HCV positivo e HCV-RNA negativo realizaram nova coleta e pesquisa do HCV-RNA para confirmação do resultado.

Diversos estudos avaliaram fatores associados à negatificação espontânea da viremia do HCV. Os fatores mais conhecidos são os relacionados à resposta imune celular (21-23). Poucos estudos descrevem características demográficas ou clínicas associadas à cronicidade da hepatite C, entretanto, alguns estudos sugerem que portadores do HIV apresentem menor capacidade de resolução espontânea da hepatite C (21). Outros fatores descritos como associados a menor probabilidade de resolução da hepatite C são etnia asiática ou negra (24) e exposição parenteral ao vírus (25), enquanto que exposição recente, monogamia e menores níveis de ferritina sérica estiveram associados a menor cronicidade (26). Nosso estudo não foi delineado para investigar especificamente fatores associados à resolução da hepatite C, sendo assim, nosso tamanho amostral tem poder limitado para detectar tais associações

como estatisticamente significativas. Entretanto, observamos que indivíduos possivelmente expostos a inóculos menores, como é o caso da contaminação por compartilhamento de objetos de higiene pessoal, apresentaram maior probabilidade de resolução espontânea.

Em nosso estudo, foi realizada amostragem consecutiva entre o total de pacientes em tratamento para o HIV na instituição, terminando por incluir 58% do total de pacientes HCV positivos. Os pacientes atendidos em nosso centro, por tratar-se de uma das maiores instituições para atendimento do HIV pelo sistema público de saúde, são provenientes de uma ampla região da cidade e municípios vizinhos. Dessa forma, consideramos muito provável que nossa amostra seja representativa do total de pacientes da instituição e, possivelmente, represente também o conjunto de pacientes co-infectados de nossa cidade e região metropolitana.

Entre as limitações deste estudo, houve o rastreamento da hepatite C através da detecção de anticorpos por testes de imunoenzimáticos (EIA) no total de pacientes incluídos, mas a análise do HCV-RNA ocorreu nos 58%, que foram entrevistados e realizaram a coleta de sangue durante a pesquisa. Por outro lado, comparação de características entre os pacientes que realizaram ou não o HCV-RNA mostra que eles apresentam características semelhantes, tornando pouco provável um viés de seleção.

Sugere-se que a AIDS possa prejudicar a resposta imunológica mediada por anticorpos para hepatite C, havendo pior performance dos testes sorológicos de EIA (30). Há também relatos de perda do anti-HCV com a progressão da AIDS (31-32). O teste EIA utilizado foi de terceira geração, que incorpora múltiplos antígenos do HCV, tornando-o extremamente sensível também em pacientes imunodeprimidos (30). A acurácia dos testes de terceira geração está bem exemplificada em um estudo envolvendo UDI, sendo 559 HIV positivos e, 33% destes com CD4 abaixo de 200 células/mL. Neste estudo, apenas um paciente HIV positivo e um HIV negativo apresentaram sorologia negativa e HCV-RNA positivo, porém, ambos os pacientes, em seguimento posterior, desenvolveram também o anti-HCV, sugerindo, assim, que o

primeiro resultado negativo tenha sido secundário ao período de janela imunológica, e não por falha do método propriamente dita (32). Outro estudo com 1384 pacientes anti-HCV negativo por ELISA III encontrou HCV-RNA em apenas 0,14% dos indivíduos (19).

Concluindo, cerca de um terço dos pacientes em tratamento para o HIV em Porto Alegre apresentam co-infecção pelo HCV. O vírus do genótipo 1 é mais freqüente entre os portadores do HIV, mas, exceto pelo sexo masculino, não foram encontradas outras razões para esta distribuição. Apesar da infecção pelo HIV, parte dos pacientes apresenta resolução espontânea da hepatite C, evidenciada pela negatização do HCV-RNA. Testagem rotineira para o HCV entre os portadores do HIV é necessária para identificar candidatos ao tratamento.

**Financiamento e Agradecimentos:** Este estudo recebeu financiamento do Ministério da Saúde do Brasil – Programa Nacional de DST-AIDS; Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES; Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq; e Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas – Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Os autores são gratos aos médicos, funcionários e pacientes do Serviço de Atenção Terapêutica do Sanatório Partenon – Governo do Estado do Rio Grande do Sul, sem a colaboração dos quais este estudo não teria sido possível; e a Simbios Biotecnologia pela realização dos testes de biologia molecular.

## Referências

- 1 - 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(Suppl 2): 40-6.
- 2- 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: 15-9.
- 3- Pereira GA, Stefani MM, Martelli CM, et al. Human immunodeficiency virus type 1 and hepatitis C virus co-infection and viral subtypes at an HIV testing center in Brazil. *J Med Virol* 2006; 78:719-23.
- 4- Pavan MH, Aoki FH, Monteiro DT, Gonçalves NS, Escanhoela CA, Gonçalves Junior FL. Viral hepatitis in patients infected with human immunodeficiency virus. *Braz J Infect Dis* 2003; 7: 253-61.
- 5- Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S, et al. Pegylated interferon alpha-2b vs standard interferon alpha-2b, plus ribavirin, for chronic hepatitis C in HIV-infected patients: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 2839–48.
- 6- Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, Rockstroh JK, et al. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2004; 351: 438–450.
- 7- Chung RT, Andersen J, Volberding P, et al. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin versus interferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIVcoinfected persons. *N Engl J Med* 2004; 351: 451–9.
- 8- Laguno M, Murillas J, Blanco JL, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of HIV/HCV co-infected patients. *Acquir Immune Defic Synde* 2004; 18:F27–F36.
- 9- Boom R, Sol CJ, Salimans MM, Jansen CL, Wertheim-van Dillen PM, van der Noordaa J. Rapid and simple method for purification of nucleic acids. *J Clin Microbiol* 1990;28:495-503.
- 10 - Simmonds P, Alberti A, Alter HJ, et al. A proposed system for the nomenclature of hepatitis C viral genotypes. *Hepatology* 1994;19:1321-4.
- 11- Sanguinetti CJ, Dias Neto E, Simpson AJ. Rapid silver staining and recovery of PCR products separated on polyacrylamide gels. *Biotechniques* 1994; 17:914-21.
- 12- McOmish F, Yap PL, Dow BC, et al. Geographical distribution of hepatitis C virus genotypes in blood donors: an international collaborative survey. *J Clin Microbiol* 1994; 32:884-92.
- 13- Fonseca ASK, Lunge VR, Ikuta N, et al. New genotype of hepatitis C virus (HCV) in Brazil. In: XX World Congress of Pathology and Laboratory Medicine. São Paulo, 1999: 69-74.
- 14- 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;18:135-43.
- 15-Zocratto KB, Caiaffa WT, Proietti FA, Carneiro-Proietti AB, Mingoti SA, Ribeiro GJ. HCV and HIV infection and co-infection: injecting drug use and sexual behavior, AJUDE-Brasil I Project. *Cad Saude Publica* 2006; 22: 839-48.
- 16- Rockstroh JK, Mocroft A, Soriano V, et al. Influence of hepatitis C virus infection on HIV-1 disease progression and response to highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2005;192:992-1002.

- 17- Alter MJ. Epidemiology of viral hepatitis and HIV co-infection. *J Hepatol* 2006; 44: S6–S9.
- 18- Amin J, Kaye M, Skidmore S, Pillay D, Cooper DA, Dore GJ. HIV and hepatitis C coinfection within the CAESAR study. *HIV Med* 2004;5:174-9.
- 19- Sherman KE, Rouster SD, Chung RT, Rajcic N. Hepatitis C Virus prevalence among patients infected with Human Immunodeficiency Virus: a cross-sectional analysis of the US adult AIDS Clinical Trials Group. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 831-7.
- 20- Kubista M, Andrade JM, Bengtsson M, et al. The real-time polymerase chain reaction. *Mol Aspects Med* 2006; 27:95-125.
- 21- Kim AY, zur Wiesch JS, Kuntzen T, et al. Impaired hepatitis C virus-specific T cell responses and recurrent hepatitis C virus in HIV coinfection. *PLoS Med* 2006; 3:e492.
- 22- Schott E, Witt H, Hinrichsen H, et al. Gender-dependent association of CTLA4 polymorphisms with resolution of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2006; [Epub ahead of print]
- 23- Folgori A, Spada E, Pezzanera M, et al. Acute Hepatitis C Italian Study Group. Early impairment of hepatitis C virus specific T cell proliferation during acute infection leads to failure of viral clearance. *Gut* 2006; 55:1012-9.
- 24- Busch MP, Glynn SA, Stramer SL, et al. Correlates of hepatitis C virus (HCV) RNA negativity among HCV-seropositive blood donors. *Transfusion* 2006; 46:469-75.
- 25- Quinn PG, Jamal MM, Carey JD, et al. A case-control study of the factors associated with spontaneous resolution of hepatitis C viremia. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:668-73.
- 26- Krug LP, Lunge VR, Ikuta N, et al. Hepatitis C virus genotypes in Southern Brazil. *Braz J Med Biol Res* 1996;29:1629-32.
- 27- Galperim B, Cheinquer H, Stein A, Fonseca A, Lunge V, Ikuta N. Prevalence of hepatitis C virus in alcoholic patients: role of parenteral risk factors. *Arq Gastroenterol*. 2006; 43:81-84.
- 28- Tovo CV, de Mattos AA, de Souza AR, et al. Impact of human immunodeficiency virus infection in patients infected with the hepatitis C virus. *Liver International* 2007 (1). Published ahead of print.
- 29- Forns X, Costa J. HCV virological assessment. *J Hepatol* 2006; 44: S35-S39.
- 30- Chamot E, Hirschel B, Wintch J, et al. Loss of antibodies against hepatitis C virus in HIV-seropositive intravenous drug users. *AIDS* 1990; 4:1275–1277.
- 31- Sorbi D, Shen D, Lake-Bakaar G. Influence of HIV disease on serum anti-HCV antibody titers: a study of intravenous drug users. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1996; 13:295–6.
- 32- Thio CL, Nolt KR, Astemborski J, Vlahov D, Nelson KE, Thomas DL. Screening for hepatitis C virus in human immunodeficiency virus-infected individuals. *J Clin Microbiol* 2000;38: 575–7.

Figura 1. Fluxograma de inclusão de pacientes nas diferentes etapas do estudo e resultados das prevalências de anti-HCV positivo, HCV-RNA positivo e Genótipos.

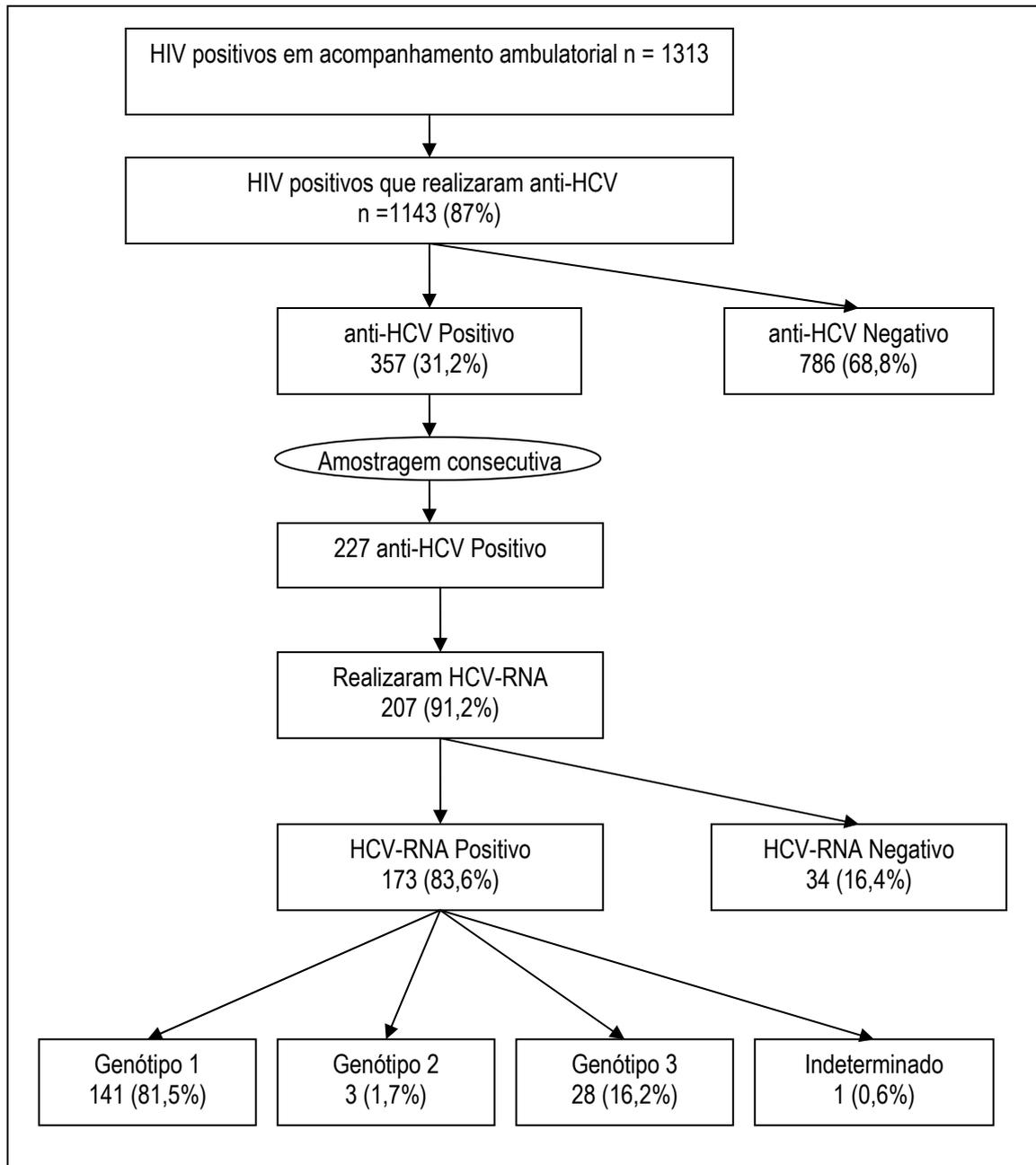


Tabela 1. Características dos portadores do HIV com teste anti-HCV positivo

	N (%) ou média $\pm$ DP
Sexo masculino (%)	143 (63%)
Idade (anos)	40,3 $\pm$ 8,7
Cor de pele branca	129 (56,8)
Escolaridade (anos)	6,7 $\pm$ 3,4
Orientação sexual	
Heterossexual	97 (76,3)
Homossexual	6 (4,8)
Bissexual	24 (18,9)
Prática de sexo anal	122 (53,7)
Compartilhamento de objetos de higiene pessoal	100 (44,1)
Transfusão de sangue antes de 1993	24 (10,6)
Uso de drogas ilícitas	
Intravenosas	127 (55,9)
Cocaína inalada	138 (60,8)
Maconha	148 (65,2)
Crack	62 (27,3)
CD4 (células/mm <sup>3</sup> )	387 $\pm$ 217
Tempo desde o diagnóstico do HIV (anos)	6,0 $\pm$ 4,5

Tabela 2. Características dos pacientes co-infectados pelo HIV-HCV conforme o genótipo do HCV. [% (IC 95%) ou média  $\pm$ dp]

	Total * N=173 (%)	Genótipo 1 n=141	Genótipo 3 n=28	Valor p
Sexo masculino	111 (64,2)	68,8 (61,2-76,5)	42,9 (24,6-61,2)	0,009
Idade (anos)	40,1 $\pm$ 8,9	40,1 $\pm$ 8,7	40,3 $\pm$ 10,2	0,9
Cor da pele branca	96 (55,5)	55,3 (47,1-63,5)	64,3 (46,6-82,0)	0,4
Escolaridade (anos)	6,6 $\pm$ 3,5	6,6 $\pm$ 3,4	6,7 $\pm$ 3,6	0,3
Orientação sexual				0,6
Heterossexual	131 (75,7)	73,8 (66,5-81,1)	82,1 (67,9-96,3)	
Homossexual	6 (3,5)	3,5 (0,5-6,5)	3,6 (0-10,5)	
Bissexual	36 (20,8)	22,7 (15,8-29,6)	14,3 (1,3-27,3)	
Prática de sexo anal	93 (53,8)	56,0 (47,8-64,2)	46,4 (35,1-72,1)	0,44
Compartilhamento de objetos de higiene pessoal	84 (48,6)	50,0 (41,7-58,3)	48,1 (29,6-66,6)	0,9
Transfusão até 1993	20 (11,6)	13,5 (7,9-19,1)	3,6 (0-10,5)	0,14
Uso de drogas				
Injetáveis	103 (59,5)	61,0 (52,9-69,1)	53,6 (35,1-72,1)	0,5
Cocaína Inalada	112 (64,7)	66,7 (58,9-74,5)	57,1 (38,8-75,4)	0,3
Maconha	119 (68,8)	72,3 (64,9-79,7)	53,6 (35,1-72,1)	0,5
Crack	50 (28,9)	28,4 (21,0-35,8)	28,6 (11,9-45,3)	1,0

\* o número total de pacientes inclui 3 casos de genótipo 2 e um com genotipagem indeterminado

Tabela 3. Características relacionadas ao HIV conforme o genótipo do HCV. [% (IC95%) ou média ±dp]

	Total * <i>n=171(%)</i>	Genótipo 1 <i>n=140</i>	Genótipo 3 <i>n=27</i>	Valor <i>P</i>
CD4 (células/uL)				
≤ 200	15,9	16,4 (10,3-22,5)	14,8 (1,4-28,2)	
201-350	36,5	37,1 (29,1-45,1)	33,3 (15,5-51,1)	0,9
>350	47,6	46,4 (38,1-54,7)	51,9 (33,1-70,7)	
Média	399±225	403±231	387±210	0,8
CD8 (células/uL)	1118±903	1147±980	955±320	0,6
Relação CD4/CD8	0,48±0,47	0,49±0,50	0,48±0,29	0,9
Carga viral do HIV <50 cópia/mL	69 (39,9)	42,6 (34,4-50,8)	28,6 (11,6-45,6)	0,2
Uso de antiretrovirais	141 (81,5)	84,4 (75,0-87,8)	67,9 (50,3-85,5)	0,04
Duração da infecção pelo HIV (anos)	5,4±3,9	5,6±3,9	4,5±3,3	0,1

\* o número total de pacientes inclui 3 casos de genótipo 2 e 1 com genotipagem indeterminado.

12.2. Segundo artigo em português: **“Fatores de Risco para Co-Infecção pelo Vírus da Hepatite C em portadores do Vírus da Imunodeficiência Humana: um estudo de caso-controle.”**

Formatado conforme normas do *AIDS*.

**Título:** Fatores de Risco para Co-Infecção pelo Vírus da Hepatite C em portadores do Vírus da Imunodeficiência Humana: um estudo de caso-controle.

**Título resumido:** Fatores de Risco para a Co-Infecção HIV-HCV

**Autores:** Fernando H. Wolff <sup>1</sup>; Sandra C. Fuchs <sup>1</sup>; Nêmora T. Barcellos<sup>1,2</sup>; Maicon Falavigna<sup>3</sup>; Mirian Cohen<sup>4</sup>; Ajácio B. M. Brandão<sup>1,5</sup>.

**Vínculos institucionais:**

<sup>1</sup>Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas – Universidade Federal do Rio Grande do Sul;

<sup>2</sup>Serviço de Atenção Terapêutica – Hospital Sanatório Partenon;

<sup>3</sup> Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul;

<sup>4</sup> Centro de Estudos em AIDS do Rio Grande do Sul (CEARGS)

<sup>5</sup> Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre.

**Endereço para contato:**

Fernando Herz Wolff  
Rua. Dr. Freire Alemão, 351 / 703  
90450-060 Porto Alegre - RS  
BRAZIL

E-mail: [fhwolff@terra.com.br](mailto:fhwolff@terra.com.br)

Fax: 55 51 3311-1422

Phone: 55 51 3029-6136

55 51 9249-0979

**Financiamento:**

Programa Nacional de DST-AIDS – Ministério da Saúde do Brasil  
Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES;  
Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq;  
Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas – Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

## **Resumo**

**Objetivo:** Avaliar as características associadas à infecção pelo vírus da hepatite C (HCV) em portadores do vírus da imunodeficiência humana (HIV).

**Delineamento:** Estudo de caso-controle.

**Local de realização:** Serviço do sistema público de nível secundário de atendimento ambulatorial a portadores do HIV, em Porto Alegre, Brasil.

**Sujeitos da pesquisa:** Foram considerados casos indivíduos com 18 anos ou mais portadores do HIV e do HCV. Controles foram portadores do HIV com anti-HCV negativo, emparelhados com os casos por frequência conforme o médico assistente, na razão de 1,6 controles para um caso.

**Procedimentos:** Os pacientes foram entrevistados quando compareciam a sua consulta de rotina com infectologista. Foi utilizado questionário padronizado que incluiu questões demográficas, socioeconômicas, relativas ao comportamento social e sexual, história médica pregressa e uso de drogas. Variáveis relativas à infecção pelo HIV e curso da doença também foram investigadas.

**Resultados:** Foram incluídos 227 casos (63% homens; 40,3±8,7 anos) e 370 controles (44,6% homens; 38,9±9,8 anos). Análise multivariada por regressão logística hierarquizada mostrou que homens, entre 30 e 49 anos, com baixa escolaridade e menor renda familiar apresentavam-se associados a um maior risco de co-infecção. O compartilhamento de objetos de higiene pessoal e o uso de qualquer droga ilícita, também foi mais prevalente entre casos do que entre controles, mesmo após análise multivariada. Orientação sexual, idade da primeira relação e número de parceiros no último mês deixaram de estar associados após ajustes para fatores de confusão. Menor contagem de linfócitos CD4 e história de tuberculose também foi observada entre os pacientes co-infectados HIV-HCV.

**Conclusão:** Foi identificado um conjunto de fatores de risco específicos para infecção pelo HCV em portadores do HIV. O compartilhamento de objetos de higiene pessoal pode ser um novo fator de risco descrito para portadores do HIV.

**Palavras chave:** HIV, HCV, co-infecção, fatores de risco, hepatite C

## **Introdução**

Estima-se que dos 34 a 46 milhões de pessoas infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), 4 a 5 milhões estejam co-infectados pelo vírus da hepatite C (HCV) [1]. A prevalência de co-infecção HIV-HCV está diretamente relacionada às características da população estudada, particularmente ao uso de drogas injetáveis (UDI), procedência dos participantes e prevalência das duas infecções [2]. Em portadores do HIV que participaram de estudos multicêntricos internacionais, a co-infecção variou entre 1,9%, na África do Sul [2], 5%, em Israel [3], 49%, na Itália [2], e 70%, na Ucrânia [3].

No Brasil, a prevalência de co-infecção em pacientes adultos em atendimento em serviços públicos variou de 16%, no Pará, a 18%, em São Paulo [4,5], elevando-se para 42% em indivíduos que buscaram centros de testagem anônima para o HIV e HCV, em Goiânia [6], e 54% em adultos portadores do HIV acompanhados em ambulatório de infectologia em Campinas [7].

Entre os fatores de risco compartilhados pelas duas infecções, destaca-se o uso de drogas injetáveis [2-4,8-12], seguindo-se a exposição a sangue contaminado, através de transfusão [2,4]. Entretanto, 25-30% dos portadores do HCV negam exposição parenteral de risco [13].

Realização de tatuagem [9,5], colocação de *piercing* [14], compartilhamento de objetos de higiene pessoal [9] e uso de drogas ilícitas não injetáveis [8] são fatores de risco para cada uma das infecções que tem sido também associados à co-infecção HIV-HCV. Além de fatores que envolvem a via parenteral, foi observada associação entre características do comportamento sexual e co-infecção [9, 12, 14,15, 17].

Contudo, à exceção do uso de drogas injetáveis, as demais exposições associadas à co-infecção HIV-HCV variam entre estudos e, freqüentemente, as estimativas de risco não são ajustadas para fatores de confusão.

Neste estudo de casos e controles nós investigamos características associadas à co-infecção HIV-HCV em um dos principais centros de testagem e tratamento

ambulatorial de portadores do HIV, em Porto Alegre. Além disso, identificamos fatores de risco independentes para co-infecção HIV-HCV, através de análise multivariada hierarquizada.

## **Métodos**

### **Delineamento e População em estudo**

Casos e controles foram identificados entre janeiro de 2005 e outubro de 2006 no Hospital Sanatório Partenon (Porto Alegre, Brasil), onde havia 3490 portadores do HIV registrados em atendimento pelo Sistema Único de Saúde. Os pacientes atendidos no centro são encaminhados de unidades básicas de saúde ou centros de testagem anônima para HIV. Foram considerados elegíveis indivíduos anti-HIV positivos, com 18 anos ou mais, de ambos os sexos, que realizaram duas ou mais consultas com infectologista, sendo pelo menos uma nos últimos 12 meses. Casos foram portadores do HIV identificados entre os 357 co-infectados pelo HCV. Controles foram selecionados entre os 786 pacientes HIV positivos com anti-HCV negativo. Casos e controles foram emparelhados na proporção de 1:1,6, conforme o médico assistente.

Como parte da rotina de atendimento aos portadores do HIV, os pacientes são submetidos à anamnese e exame físico, avaliação hematológica e bioquímica, radiografia de tórax, dosagem de CD4 e carga viral do HIV, VDRL, sorologia para toxoplasmose, reação de Mantoux e pesquisa de anticorpos para hepatite B (HBsAg) e hepatite C (anti-HCV). O anti-HCV é realizado através de teste de imunoenensaio enzimático de terceira geração (ELISA-3, Heparostika<sup>®</sup> - BioMerrie).

### **Coleta de dados**

Os pacientes foram entrevistados consecutivamente, quando compareciam a consulta médica de rotina. Casos e controle responderam a questionário idêntico que incluía questões demográficas (sexo, idade, cor da pele), situação socioeconômica

(renda familiar, escolaridade), características comportamentais (consumo de bebidas de álcool, tatuagem, acupuntura, compartilhamento de objetos de higiene pessoal – escova de dentes, lamina de barbear ou depilar, alicates de unha-), história mórbida pregressa (transfusão de sangue antes de 1993 - ano da regulamentação para controle do HCV-, exposição acidental a material biológico), comportamento sexual (idade da primeira relação, orientação sexual, número de parceiros, prática de sexo anal), e uso de drogas ilícitas (drogas injetáveis, cocaína inalada, crack, maconha, solventes inalados (“loló”). Também foram coletadas variáveis relativas à evolução do HIV/AIDS (contagem de linfócitos CD4, relação CD4/CD8, uso de anti-retrovirais, duração da infecção pelo HIV, tuberculose e outras infecções oportunistas), sendo utilizadas as informações mais recentes em relação à entrevista. .

Todos pacientes concordaram em participar do estudo e assinaram termo de consentimento pós-informação. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição.

#### Cálculo de tamanho de amostra e análise estatística

Um tamanho de amostra de 520 indivíduos (200 casos e 320 controles) foi calculado para detectar um *odds ratio* (OR) de 1,8, com poder de 80% para um nível de significância de 0,05, numa relação de 1 caso para 1,6 controles. A esta amostra foram acrescentados casos (n=27) e controles (n=50) para manter o poder do estudo na análise multivariada [17].

Os dados foram digitados, em duplicata, em arquivo criado no programa Epiinfo® (CDC, Atlanta, versão 3.3.2). As análises foram conduzidas com o programa *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS®, versão 13.0, Chicago, Il).

A figura 1 mostra o modelo hierarquizado adotado na análise multivariada, no qual as variáveis são agrupadas e dispostas em níveis de determinação [18]. O primeiro nível inclui dados demográficos, escolaridade e renda familiar, os dois últimos como indicadores de nível socioeconômico. O segundo nível foi composto por quatro

grupos de variáveis: relativas ao comportamento sexual, comportamento social, morbidades prévias e uso de drogas ilícitas. Esse modelo conceitual assume que o grupo de variáveis distais influencia os grupos do mesmo nível ou de níveis inferiores. Fatores de risco associados à co-infecção HIV-HCV na análise bivariada com  $P < 0,2$  foram considerados potenciais fatores de confusão na análise de outros fatores de risco.

A análise multivariada foi conduzida utilizando um número parcimonioso de variáveis de confusão de cada grupo. Um modelo foi ajustado para cada nível hierárquico, incluindo somente variáveis do mesmo nível e de níveis superiores de determinação. Variáveis que permaneceram associadas à co-infecção ( $P < 0,1$ ) foram mantidas no modelo para as análises subsequentes. Assim, as variáveis explanatórias são ajustadas para potenciais fatores de confusão situados no mesmo nível ou em níveis superiores. Apresentaram-se as *odds ratios* ajustadas de acordo com o nível hierárquico do modelo. Consideraram-se para os fatores de risco ajustados os valores de *odds ratios* obtidos no nível no qual as variáveis explanatórias entraram no modelo pela primeira vez.

As variáveis relacionadas à evolução do HIV/AIDS não foram incluídas como potenciais fatores de risco na análise de características associadas à co-infecção, pois representam uma condição, provavelmente, posterior a ocorrência do desfecho. No entanto, na análise destas características, também foi realizada regressão logística com *odds ratios* ajustados para as variáveis entre si e para as variáveis demográficas.

## **Resultados**

Entre os 3490 pacientes cadastrados, 1313 (37,6%) estavam em acompanhamento e 1143 tinham resultado do anti-HCV. A prevalência de anti-HCV positivo foi 31,2% (28,5-33,9%).

Entre os 357 pacientes soropositivos, 227 foram consecutivamente selecionados como casos. Entre 786 portadores de anti-HCV não reagente, 370 foram

selecionados como controles. Nenhum dos pacientes entrevistados havia realizado ou estava em tratamento para o HCV na ocasião da entrevista.

A Tabela 1 mostra que, exceto por cor da pele, as características sociodemográficas associaram-se à co-infecção na análise bivariada. Pacientes HIV positivos do sexo masculino e com idade entre 30 e 49 foram mais prováveis de apresentar co-infecção, enquanto em indivíduos com escolaridade superior ao ensino fundamental e renda superior a 350 Reais, a tendência foi oposta, mantendo-se significativa mesmo após o controle de fatores de confusão.

Verifica-se, na Tabela 2, que pacientes co-infectados HIV-HCV referiram ter iniciado mais precocemente a vida sexual e ter maior número de parceiros no último mês, destacando-se a ausência de uso de preservativos de forma sistemática em ambos os grupos. Orientação sexual e número de parceiros nos últimos seis meses apresentaram apenas tendência à associação. Exceto por prática de sexo anal, as demais variáveis perderam seu poder explicativo após o controle de fatores de confusão.

Entre as características do comportamento social, descritas na Tabela 3, a prevalência de co-infecção foi mais freqüente entre pacientes que referiram possuir tatuagem, compartilhar objetos de higiene pessoal e consumir bebidas alcoólicas diariamente. Contudo, na análise multivariada apenas o compartilhamento de objetos permaneceu associado, tendo a magnitude da *odds ratio* aumentado com essa análise.

Observa-se ainda, na Tabela 3, que o consumo de todas as drogas ilícitas, em qualquer modalidade, foi mais prevalente entre casos do que entre os controles. Cocaína administrada através da via parenteral ou inalada foi referida por mais da metade dos pacientes co-infectados. Pacientes co-infectados HIV-HCV eram vinte e seis vezes mais prováveis de referirem o uso de cocaína injetável do que os controles. O controle para fatores de confusão manteve apenas o consumo de drogas injetáveis

e uso de crack como fatores de risco independentes e, com tendência à associação, uso de cocaína inalatória e consumo de maconha (Tabela 3).

A Tabela 4 apresenta o perfil imunológico e viral de casos e controles e condições associadas ao HIV na consulta mais próxima a data da entrevista. Observa-se que a prevalência de CD4 inferior a 350 foi mais freqüente entre os casos do que os controles, assim como a história de tuberculose.

### **Discussão**

Os resultados desse estudo de caso-controle identificaram um perfil de risco associado à co-infecção pela hepatite C em pacientes infectados pelo HIV. Sexo masculino, idade entre 30 e 49 anos, menor escolaridade, menor renda familiar, uso de drogas injetáveis, uso de crack e compartilhamento de objetos de higiene pessoal estiveram independentemente associados à co-infecção.

Essas características de risco foram parcialmente descritas anteriormente. O sexo masculino vem sendo observado como associado a maior risco de co-infecção em estudos recentes [2,3,10,15,16,191]. A média de idade mais elevada [3,8,10,15] e faixa etária de 30 a 50 anos [16,19] também vem sendo relatada como mais prevalente em co-infectados.

Até onde sabemos, fatores relacionados à escolaridade ou renda não foram descritos como fatores de risco para infecção pelo HCV em portadores do HIV. Neste estudo, escolaridade e renda familiar apresentaram-se independente e fortemente associadas, sugerindo que indivíduos co-infectados são cerca de três a quatro vezes mais prováveis de apresentarem baixa escolaridade. O controle de fatores de confusão não modificou a magnitude da *odds ratio* para renda, mas o nível de significância. Esses achados sugerem que a via que leva a co-infecção é altamente dependente de fatores sócio-econômicos.

Apesar da transmissão do HCV através da via sexual ter sido descrita como fator de risco para hepatite C em portadores do HIV [1,9,14-16,20] e entre doadores de

sangue [21], nossos resultados não identificaram qualquer associação consistente entre comportamento sexual e co-infecção. Mesmo que a idade da primeira relação sexual e o número de parceiros no último mês estivessem associados à co-infecção HIV-HCV na análise bivariada, eles não se mostraram independentes de outros fatores de risco. Esse achado, associado à direção oposta da associação (protetora) encontrada na análise bivariada para o número de parceiros sexuais e na análise multivariada para prática de sexo anal, sugerem que as práticas sexuais não sejam um fator de risco maior para infecção pelo HCV em portadores do HIV.

O uso de drogas injetáveis é o fator de risco mais fortemente associado à hepatite C, tanto em doadores de sangue [21] e na população geral [22,23], como em portadores do HIV [2,3,8-10,16]. O presente estudo confirma estes resultados e mostra que o uso de crack também é um fator de risco independente para hepatite C em indivíduos infectados pelo HIV. Lesões da mucosa oral provocadas pelo crack, além de comportamentos de risco possivelmente adotados por indivíduos sob o efeito dessas drogas, podem explicar a associação encontrada.

As variáveis comportamentais tatuagem, consumo de bebidas alcoólicas e compartilhamento de objetos de higiene pessoal associaram-se a maior risco de co-infecção na análise bivariada. Contudo, após análise multivariada, apenas o compartilhamento de objetos de higiene pessoal permaneceu associado independentemente. Este fator de risco foi, até o momento, pouco investigado [9]. No presente estudo, o compartilhamento foi avaliado em pessoas próximas, que conviviam com o entrevistado, o que aumenta a fidedignidade da informação. A detecção do HCV-RNA na saliva, na escova de dentes e na água utilizada para enxágüe da boca após a escovação corrobora a potencial transmissão do HCV pelo compartilhamento de escovas de dente [24]. Nossos achados, se confirmados em pacientes sem HIV/AIDS, pode explicar parte das rotas não conhecidas de transmissão do HCV.

Permanece controverso se a co-infecção pelo HCV leva mais rapidamente à progressão para AIDS e se indivíduos infectados pelo HCV que se contaminam com o HIV desenvolvem hepatite crônica mais rápida ou freqüentemente [25,26]. No presente estudo, portadores de co-infecção apresentaram contagens de linfócitos CD4 significativamente mais baixas do que portadores somente do HIV. Da mesma forma, tuberculose foi mais freqüente entre casos do que entre controles. O delineamento de casos e controles não permite estabelecer a temporalidade entre a ocorrência da co-infecção e a piora da AIDS. Já que não dispomos do tempo de infecção por cada vírus, não se pode afastar que nossos casos simplesmente apresentem um estágio mais avançado do HIV/AIDS.

Uma possível limitação da análise multivariada em estudos de caso-controle é o superajustamento para fatores de confusão. Em nosso estudo, a ausência de associação com comportamento sexual poderia ser secundária ao superajustamento. Entretanto, a independência de outros fatores de risco no mesmo modelo, particularmente o uso de drogas injetáveis, mostra que fatores de risco reais foram corretamente identificados.

Concluindo, neste estudo identificaram-se fatores de risco para co-infecção pelo HCV em portadores do HIV. Homens de menor nível sócio-econômico, usuários de drogas injetáveis ou de crack, e que compartilham objetos de higiene pessoal apresentam risco aumentado de co-infecção. O risco associado ao compartilhamento de objetos de higiene pessoal é um fator de risco novo capaz de explicar parte da transmissão do HCV em portadores ou não do HIV.

## **References**

- 1- Alter MJ. Epidemiology of viral hepatitis and HIV co-infection. *J Hepatol* 2006; 44: S6–9.
- 2- Amin J, Kaye M, Skidmore S, Pillay D, Cooper DA, Dore GJ. HIV and hepatitis C coinfection within the CAESAR study. *HIV Med* 2004; 5:174-9.
- 3- Rockstroh JK, Mocroft A, Soriano V, et al. Influence of hepatitis C virus infection on HIV-1 disease progression and response to highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2005; 192:992-1002.
- 4- 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 (Suppl 2): S40-6.
- 5- 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; 43:15-9.
- 6- Pereira GA, Stefani MM, Martelli CM, et al. Human immunodeficiency virus type 1 and hepatitis C virus co-infection and viral subtypes at an HIV testing center in Brazil. *J Med Virol* 2006; 78:719-23.
- 7- Pavan MH, Aoki FH, Monteiro DT, Gonçalves NS, Escanhoela CA, Gonçalves Junior FL. Viral hepatitis in patients infected with human immunodeficiency virus. *Braz J Infect Dis* 2003; 7:253-61.
- 8- Backus LI, Boothroyd D, Deyton LR. HIV, hepatitis C and HIV/hepatitis C virus co-infection in vulnerable populations. *AIDS* 2005;19 (Suppl 3): S13-9.
- 9- Bollepalli S, Mathieson K, Bay C, et al. Prevalence of Risk Factors for Hepatitis C Virus in HIV-Infected and HIV/Hepatitis C Virus-Coinfected Patients. *Sex Transm Dis* 2006. [ahead of print]
- 10- Tovo CV, de Mattos AA, de Souza AR et al. Impact of human immunodeficiency virus infection in patients infected with the hepatitis C virus. *Liver International* 2007; 27(1): 40-6.
- 11- 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: 111-4.
- 12- 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: 135-43.
- 13- Sulkowski MS, Thomas DL. Hepatitis C in the HIV-Infected Person. *Ann Intern Med* 2003; 138:197-207.

- 14- Ghosn J, Deveau C, Goujard C, et al. Increase in HCV incidence in HIV-1 infected patients followed since primary infection. *Sex Transm Infect* 2006; 82: 458-60.
- 15- Zocratto KB, Caiaffa WT, Proietti FA, Carneiro-Proietti AB, Mingoti SA, Ribeiro GJ. HCV and HIV infection and co-infection: injecting drug use and sexual behavior, AJUDE-Brasil I Project. *Cad Saude Publica* 2006; 22:839-48.
- 16- Garten RJ, Zhang J, Lai S, Liu W, Chen J, Yu XF. Coinfection with HIV and hepatitis C virus among injection drug users in southern China. *Clin Infect Dis* 2005; 41 (S1): S18-24.
- 17- Mendes-Correa MC, Barone AA, Gianini RJ. Risk factors associated with hepatitis C among patients co-infected with human immunodeficiency virus: a case-control study. *Am J Trop Med Hyg* 2005; 72:762-7.
- 18- Wolff FH, Fuchs SC, Barcellos NT, et al. Genótipos do VHC em Portadores do HIV: Prevalência e Fatores Associados. 2007.
- 19- Fleiss Joseph L; Levin B; Paik MC. *Statistical Methods for Rates and Proportions*. 3rd Edition. Wiley Series in Probability and Statistics; 2003.
- 20- Victora CG, Huttly SR, Fuchs SC, Olinto MTA. The Role of Conceptual Frameworks in Epidemiological Analysis: A Hierarchical Approach. *Int J Epidemiol* 1997;26:224-7.
- 21- D'Oliveira A Jr, Voirin N, Allard R, et al. Prevalence and sexual risk of hepatitis C virus infection when human immunodeficiency virus was acquired through sexual intercourse among patients of the Lyon University Hospitals, France, 1992-2002. *J Viral Hepat* 2005;12: 330-2.
- 22- Brandao AB, Fuchs SC. Risk factors for hepatitis C virus infection among blood donors in southern Brazil: a case-control study. *BMC Gastroenterol* [serial online], 2002; 2: 18.
- 23- Wong T, Lee SS. Hepatitis C: a review for primary care physicians. *CMAJ* 2006;174:649-59.
- 24- Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis* 2005; 5:558-67.
- 25- Rockstroh JK. Influence of viral hepatitis on HIV infection. *J Hepatol* 2006; 44: S25-27.
- 26- Koziel MJ. Influence of HIV co-infection on hepatitis C immunopathogenesis. *J Hepatol* 2006; 44: S14-18.
- 27- Lock G, Dirscher M, Obermeier F, et al. Hepatitis C – contamination of toothbrushes: myth or reality? *J Viral Hep* 2006;13: 571–3.

Figura 1 – Modelo hierarquizado para seleção de variáveis de confusão.

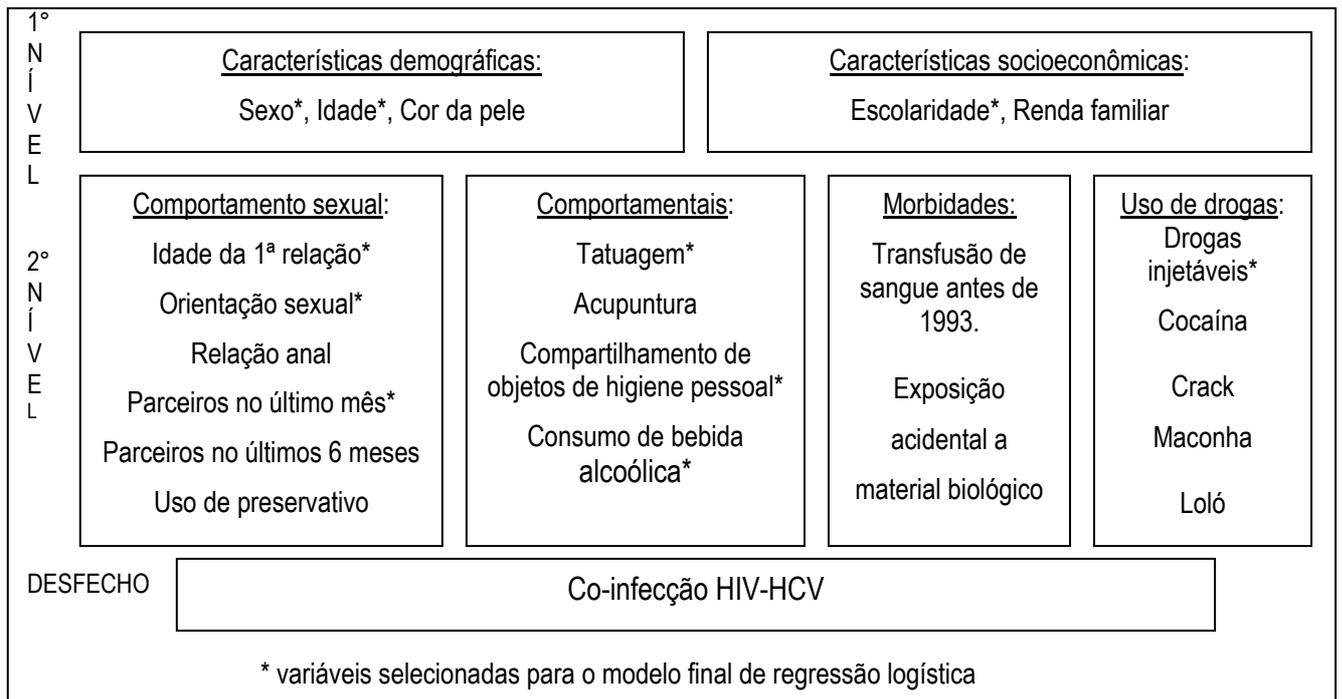


Tabela 1. Fatores de risco sociodemográficos para co-infecção HIV-HCV

	% Casos (n=227)	% Controles (n=370)	OR (IC 95%)	Valor <i>p</i>	OR ajustado* (IC 95%)	Valor <i>P</i>
<b>Sexo</b>				<i>&lt;0,001</i>		<i>&lt;0,001</i>
Feminino	37	55,4	1,0		1,0	
Masculino	63	44,6	2,1 (1,5-3,0)		1,9 (1,3-2,7)	
<b>Idade (anos)</b>				<i>0,01</i>		<i>0,1</i>
18-29	8,4	18,4	1,0		1,0	
30-39	44,9	38,6	2,6 (1,4-4,5)		2,1 (1,1-3,7)	
40-49	34,4	30,3	2,5 (1,4-4,5)		2,0 (1,1-3,6)	
≥50	12,3	12,7	2,1 (1,1-4,3)		1,8 (0,9-3,6)	
<b>Cor da pele</b>				<i>0,2</i>		<i>0,4</i>
Branca	56,8	62,2	1,0		1,0	
Não Branca	43,2	37,8	1,2 (0,9-1,7)		1,2 (0,8-1,7)	
<b>Escolaridade (anos)</b>				<i>0,001</i>		<i>&lt;0,001</i>
0-4	27,8	17,8	3,2 (1,4-6,9)		4,2 (1,9-9,6)	
5-8	44,5	38,4	2,3 (1,1-5,0)		3,0 (1,4-6,4)	
9-11	23,3	34,9	1,4 (0,6-2,9)		1,6 (0,7-3,5)	
≥12	4,4	8,9	1,0		1,0	
<b>Renda familiar (Reais)</b>				<i>0,002</i>		<i>0,01</i>
< 350	33,2	21,5	1,7 (1,2-2,7)		1,7 (1,1-2,7)	
≥350	66,8	78,5	1,0		1,0	

\* Variáveis demográficas foram ajustadas para sexo e idade

Variáveis socioeconômicas foram ajustadas para sexo, idade e escolaridade

Tabela 2. Fatores de risco de comportamento sexual para co-infecção HIV-HCV .

	% Casos (n=227)	% Controles (n=370)	OR (IC 95%)	Valor P	OR ajustado* (IC 95%)	Valor P
<b>Idade da primeira relação sexual (anos)</b>				<i>&lt;0,001</i>		<i>0,2</i>
≤14	50,7	30,8	2,3 (1,6-3,2)		1,4 (0,9-2,3)	
>14	49,3	69,2	1,0		1,0	
<b>Orientação Sexual</b>				<i>0,08</i>		<i>0,3</i>
Heterossexual	76,3	75,4	1,0		1,0	
Homossexual	4,8	9,6	0,5 (0,2-1,0)		0,5 (0,2-1,3)	
Bissexual	18,9	15	1,2 (0,8-1,9)		0,7 (0,3-1,5)	
<b>Prática de sexo anal</b>				<i>0,2</i>		<i>0,04</i>
Sim	53,7	59	0,8 (0,6-1,1)		0,6 (0,3-1,0)	
Não	46,3	41	1,0		1,0	
<b>Número de parceiros sexuais nos últimos 6 meses #</b>				<i>0,08</i>		<i>0,5</i>
0	21,8	19	1,0		1,0	
1	59,6	69,1	0,8 (0,5-1,2)		0,6 (0,2-1,6)	
2-9	13,6	8,2	1,4 (0,8-2,7)		0,8 (0,2-3,8)	
≥ 10	5,0	3,7	1,2 (0,5-2,9)		0,3 (0,04-2,7)	
<b>Número de parceiros sexuais no último mês</b>				<i>0,02</i>		<i>0,2</i>
0	31,5	25,1	1,0		1,0	
1	56,3	67,5	0,7 (0,5-0,97)		0,7 (0,4-1,2)	
≥ 2	12,2	7,4	1,3 (0,7-2,5)		1,1 (0,4-2,8)	
<b>Uso de preservativo em todas relações</b>				<i>0,11</i>		<i>0,3</i>
Sim	1,3	3,5	1,0		1,0	
Não	98,7	96,5	2,7 (0,8-9,6)		2,6 (0,4-18,8)	

\* OR ajustadas para sexo, idade, escolaridade, idade da primeira relação sexual, número de parceiros no último mês, orientação sexual, consumo de álcool, tatuagem, compartilhamento de objetos de higiene pessoal e uso de drogas injetáveis.

# OR não ajustada para número de parceiros no último mês.

Tabela 3. Fatores de risco comportamentais, mórbidos e relativos ao uso de drogas para co-infecção HIV-HCV

	% Casos (n=227)	% Controles (n=370)	OR (IC 95%)	Valor P	OR ajustado* (IC 95%)	Valor P
<b>Tatuagem</b>				<i>&lt;0.001</i>		<i>0.5</i>
Sim	33.6	20.7	1.9 (1.3-2.8)		1.2 (0.7-2.1)	
Não	66.4	79.3	1.0		1.0	
<b>Acupuntura</b>				<i>0.4</i>		<i>0.4</i>
Sim	3.5	5.2	0.7 (0.3-1.6)		1.7 (0.5-5.7)	
Não	96.5	94.8	1.0		1.0	
<b>Compartilhamento de objetos de higiene</b>				<i>0.01</i>		<i>0.004</i>
Sim	44.8	34.1	1.6 (1.1-2.2)		2.0 (1.3-3.3)	
Não	55.2	65.9	1.0		1.0	
<b>Consumo de bebidas alcoólicas</b>				<i>&lt;0.001</i>		<i>0.7</i>
Abstêmio	27.6	42.8	1.0		1.0	
Consumo não diário	53.3	51.4	1.6 (1.1-2.4)		1.0 (0.6-1.6)	
Consumo diário	19.1	5.8	5.1 (2.7-9.6)		1.4 (0.6-3.3)	
<b>Transfusão de sangue até 1993</b>				<i>0.7</i>		<i>0.5</i>
Sim	10.6	9.5	1.1 (0.7-2.0)		0.7 (0.3-1.6)	
Não	89.4	90.5	1.0		1.0	
<b>Acidente com material biológico</b>				<i>0.2</i>		<i>0.2</i>
Sim	3.5	6.0	0.6 (0.3-1.3)		0.5 (0.2-1.5)	
Não	96.5	94.0	1.0		1.0	
<b>Drogas injetáveis</b>				<i>&lt;0.001</i>		<i>&lt;0.001</i>
Sim	55.9	4.6	26.3 (15.1-45.7)		21.6 (10.8- 43.0)	
Não	44.1	95.4	1.0		1.0	
<b>Cocaína inalada</b>				<i>&lt;0.001</i>		<i>0.06</i>
Sim	61.1	23.0	5.2 (3.7-7.5)		1.7 (1.0-3.1)	
Não	38.9	77.0	1.0		1.0	
<b>Crack</b>				<i>&lt;0.001</i>		<i>0.04</i>
Sim	27.4	3.8	9.6 (5.2-17.6)		2.8 (1.1-6.9)	
Não	73.6	96.2	1.0		1.0	
<b>Maconha</b>				<i>&lt;0.001</i>		<i>0.07</i>
Sim	65.5	28.2	4.8 (3.3-6.9)		1.7 (1.0-2.9)	
Não	34.5	71.8	1.0		1.0	
<b>Loló</b>				<i>&lt;0.001</i>		<i>0.3</i>
Sim	17.4	5.1	3.9 (2.2 -6.9)		0.6 (0.2-1.6)	
Não	82.6	94.9	1.0		1.0	

\* OR ajustadas para sexo, idade, escolaridade, idade da primeira relação sexual, número de parceiros no último mês, orientação sexual, consumo de álcool, tatuagem, compartilhamento de objetos de higiene pessoal e uso de drogas injetáveis.

Tabela 4. Características associadas à HIV/AIDS em pacientes infectados pelo vírus da hepatite C

	% Casos (n=227)	% Controles (n=370)	OR (IC 95%)	Valor P	OR ajustado* (IC 95%)	Valor P
Contagem de linfócitos CD4 (células/mm <sup>3</sup> )				<i>&lt;0,001</i>		<i>0,006</i>
≤ 200	18,3	9,5	2,5 (1,5-4,2)		2,2 (1,3-3,8)	
201-350	34,8	28,9	1,6 (1,1-2,3)		1,5 (1,03-2,3)	
> 350	46,9	61,6	1,0		1,0	
Carga viral do HIV				<i>0,2</i>		<i>0,3</i>
Indetectável	40,5	35,4	1,0		1,0	
≥ 50 cópias/mL	59,5	64,6	0,8 (0,6-1,1)		0,8 (0,5-1,2)	
Uso de anti- retrovirais				<i>0,03</i>		<i>0,4</i>
Sim	81,1	73,0	1,0		1,0	
Não	18,9	27,0	0,6 (0,4-0,9)		1,2 (0,5-1,3)	
Uso de inibidores da protease				<i>0,3</i>		<i>0,3</i>
Sim	41,0	36,0	1,0		1,0	
Não	59,0	64,0	1,2 (0,8-1,8)		1,2 (0,8-1,9)	
Tempo de diagnóstico do HIV +				<i>0,02</i>		<i>0,1</i>
> 6,4 anos	30,4	21,6	1,6 (1,1-2,3)		1,4 (0,9-2,1)	
≤ 6,4 anos	69,6	78,4	1,0		1,0	
História de tuberculose				<i>0,002</i>		<i>0,02</i>
Não	73,2	83,9	1,0		1,0	
Sim	26,8	16,1	1,9 (1,3-2,9)		1,7 (1,1-2,5)	

\* OR ajustado para sexo, idade, CD4, uso de anti-retrovirais, tempo de diagnóstico do HIV.

### **13. CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS**

Nosso estudo forneceu informações epidemiológicas e clínicas extraídas de uma amostra representativa de uma população em acompanhamento em um dos maiores serviços públicos de atendimento ao HIV/AIDS em Porto Alegre. Foram descritos dados relativos à prevalência e fatores associados à co-infecção HIV-HCV, aos genótipos do HCV e à resolução espontânea da hepatite C em portadores do HIV.

Os resultados encontrados mostram alta prevalência de infecção pelo HCV entre os portadores do HIV, em nosso meio. Explicitam, também, aspectos sociodemográficos, comportamentais, mórbidos, do comportamento sexual e do uso de drogas, independentemente associados à infecção pelo HCV. O conjunto de características próprias dos pacientes co-infectados deve permitir a melhor compreensão dos fatores que levaram a sua contaminação, melhorando, assim, as intervenções dos serviços de saúde no sentido de identificar os portadores e prevenir novas infecções.

O amplo predomínio do genótipo 1 identificado em nossa amostra, diferentemente de outros estudos realizados em nosso meio, não só corrobora a idéia de que possivelmente os meios de contágio nessa população são distintos dos de outros grupos populacionais, como também revela uma população cujo tratamento, quando necessário, será especialmente difícil e com resposta viral sustentada inferior a outros grupos da população.

Nenhum paciente incluído no estudo estava em tratamento para o HCV na ocasião em que foram realizadas as entrevistas. Razões para a ausência de investigação e tratamento possivelmente incluíam: a pouca experiência de alguns profissionais que acompanham os portadores do HIV quanto ao manejo da hepatite C; o não-reconhecimento da potencial gravidade da doença e das opções terapêuticas disponíveis; a falta de agilidade na obtenção de exames fundamentais para o manejo da patologia, tais como pesquisa do HCV-RNA, genotipagem do HCV e biópsia

hepática; dificuldades no sistema de referência para gastroenterologistas ou infectologistas capacitados para o tratamento da hepatite C e, finalmente, dificuldades na obtenção das medicações apropriadas no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS).

O manejo adequado, tanto diagnóstico quanto terapêutico, da hepatite C em portadores do HIV/AIDS deve ser tornado acessível a todo o sistema público de saúde do Brasil. Entretanto, a otimização dos recursos humanos e financeiros depende do conhecimento da prevalência do vírus da hepatite C em indivíduos infectados pelo HIV e das características do público a quem essas medidas se destinam, além da disponibilização de tratamento, segundo as evidências de efetividade. Ainda, em relação ao planejamento de saúde pública, as informações de prevalência e genótipo são fundamentais para o desenvolvimento de modelos de análise econômica, como estudos de custo-efetividade ou custo-utilidade.

Futuros estudos são necessários para avaliar a adesão e a tolerância ao tratamento, com também para verificar o curso clínico das infecções pelo HIV e HCV em pacientes tratados.

## 14. ANEXOS

## 14.1. Anexo I – Questionário da Pesquisa

### Genótipos do Vírus da Hepatite C e prevalência da co-infecção com o HIV em Porto Alegre

#### Programa Nacional de DST/AIDS - Ministério da Saúde

Data da entrevista: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Entrevistador (iniciais): \_\_\_\_\_ Médico assistente: \_\_\_\_\_  
1 [ ] Caso 2 [ ] Controle

#### IDENTIFICAÇÃO

1) Prontuário \_\_\_\_\_

2) Nome completo \_\_\_\_\_

3) Data nascimento : \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

4) Endereço: \_\_\_\_\_ 5) Fone: \_\_\_\_\_

Fone: \_\_\_\_\_

6) Bairro \_\_\_\_\_ 7) Município \_\_\_\_\_

OBSERVAÇÕES para contato se necessário:

**8) Sexo** (anotar o observado. Questionar o entrevistado se houver dúvida)

[ ] 1. Masculino

[ ] 2. Feminino

[ ] 3. Transgêneros

[ ] 99. IGN

[ ] 15. OUTRO \_\_\_\_\_

**9) Etnia** (anotar o observado. Questionar o entrevistado se houver dúvida)

[ ] 1. Branca

[ ] 2. Negra

[ ] 3. Parda / Morena

[ ] 4. Amarela / Oriental

[ ] 5. Indígena

[ ] 99. IGN

[ ] 15. OUTRO \_\_\_\_\_

**10) O sr (a) é casado ou mora com companheiro(a)?**

[ ] 1. SIM

[ ] 2. NÃO

[ ] 98. Prefere não responder

[ ] 99. IGN

[ ] 15. OUTRO \_\_\_\_\_

**11) Até que série o sr (a) estudou?** (anotar número de anos de estudo) \_\_\_\_\_

[ ] 98. Prefere não responder

99. IGN  15. OUTRO \_\_\_\_\_

**12) Quantas pessoas moram na mesma casa que o sr(a)? \_\_\_\_\_**

**13) Qual a renda média de todas pessoas que moram na mesma casa que o sr(a)?**

R\$ \_\_\_\_\_

6. Não há rendimentos

98. Prefere não responder

99. IGN

15. OUTRO \_\_\_\_\_

**14) Qual sua situação profissional no momento? Em que o sr(a) trabalha? (anotar a ocupação. Se aposentado ou afastado (INSS), anotar qual a ocupação original. Ex: pedreiro aposentado; vendedor afastado)**

\_\_\_\_\_

98. Prefere não responder

99. IGN

**Agora nós vamos fazer algumas perguntas sobre sua vida sexual. Está bem para o sr (a)?**

**15. Com que idade o sr(a) teve a primeira**

**relação sexual:** \_\_\_\_\_ anos

88 Nunca teve relação (pular para pergunta 22 )

**16. O sr(a) tem vida sexual ativa? (Manteve relações sexuais no último ano?)**

1. SIM  2. NÃO  98. Prefere não responder  15. OUTRO \_\_\_\_\_

**17. Quantos parceiros sexuais o sr(a) teve (com quantas pessoas teve relação sexual): (se menos de 10 anotar o número)**

Ao longo da vida: \_\_\_\_\_  10 à 30  mais de 30  não sabe

No último ano: \_\_\_\_\_  10 à 30  mais de 30  não sabe

Nos últimos 6 meses: \_\_\_\_\_  10 à 30  mais de 30  não sabe

No último mês: \_\_\_\_\_  10 à 30  mais de 30  não sabe

98. Prefere não responder

**18) Quantas relações sexuais por semana, em média, o sr(a) mentenve:**

No último ano \_\_\_\_\_  99. não sabe

No último mês \_\_\_\_\_  99. não sabe

98. Prefere não responder

**19) Das seguintes práticas sexuais, qual(is) o sr(a) pratica ou já praticou?**

a) Sexo oral  1.SIM  2.NÃO

b) Sexo vaginal  1. SIM  2.NÃO

c) Sexo anal ativo  1.SIM  2.NÃO  88. NSA

d) Sexo anal passivo  1.SIM  2.NÃO

98. Prefere não responder

15. OUTRA \_\_\_\_\_

**68. O sr(a) tem(ou já teve) relação sexual:**

- 1. somente com mulheres
- 2. somente com homens
- 3. com homens e mulheres
- 15. outro \_\_\_\_\_
- 88. não se aplica

*Classificar comportamento sexual:*

- 1. heterossexual
- 2. homossexual
- 3. bissexual
- 15. outro \_\_\_\_\_

**20) Nas relações com o seu PARCEIRO ESTÁVEL o sr(a) usa (usava) ou faz(ia) seu parceiro usar preservativo masculino (camisinha)?**

- 1. SIM, sempre usou durante toda relação.
- 2. SIM, sempre usou exceto para sexo oral.
- 3. SIM, sempre usou somente para ejaculação.
- 4. Somente após o diagnóstico do HIV. Durante toda relação.
- 5. Somente após o diagnóstico do HIV, exceto para sexo oral.
- 6. Somente após o diagnóstico do HIV. Só para ejaculação.
- 7. Não usa(va) e/ou segue não usando.
- 9. Usava em mais da metade das vezes.
- 10. Usava em menos da metade das vezes.
- 11. Somente após o diagnóstico em mais da metade das vezes.
- 12. Somente após o diagnóstico em menos da metade das vezes.
- 98. Prefere não responder
- 15. OUTRO \_\_\_\_\_

**21) Nas relações com PARCEIRO EVENTUAL o sr(a) usou(usava) ou faz(ia) seu parceiro usar preservativo masculino (camisinha)?**

- 1. SIM, sempre usou durante toda relação.
- 2. SIM, sempre usou exceto para sexo oral.
- 3. SIM, sempre usou somente para ejaculação.
- 4. Somente após o diagnóstico do HIV. Durante toda relação.
- 5. Somente após o diagnóstico do HIV, exceto para sexo oral.
- 6. Somente após o diagnóstico do HIV. Só para ejaculação.
- 7. Não usava e/ou segue não usando.
- 9. Usava em mais da metade das vezes.
- 10. Usava em menos da metade das vezes.
- 11. Somente após o diagnóstico em mais da metade das vezes.
- 12. Somente após o diagnóstico em menos da metade das vezes.
- 98. Prefere não responder
- 15. OUTRO \_\_\_\_\_

**22) A qual(ais) das exposição(ões) abaixo o sr(a) esteve exposto?**

- a) Relação Sexual desprotegida:  1. SIM  2. NÃO
- b) Uso de drogas injetáveis:  1. SIM  2. NÃO
- c) Transfusão de sangue:  1. SIM. Há quantos anos : \_\_\_\_\_  2. NÃO
- d) Acidente com material biológico (acidente punctório ou contato com mucosa ou pele não íntegra)

[ ] 1.SIM [ ] 2. NÃO

- e) Tatuagem definitiva: [ ] 1.SIM [ ] 2.NÃO  
f) Acupuntura: [ ] 1.SIM [ ] 2.NÃO  
g) Outra exposição suspeita? \_\_\_\_\_

**23. O sr(a) faz ou fazia uso compartilhado de objetos de higiene pessoal como escova de dentes, alicates de unha ou lâmina de barbear (depilar)?** [ ] 1. SIM [ ] 2. NÃO

Se, SIM: **Com quem?** \_\_\_\_\_

**24. O sr(a) já fez uso ou faz uso atual de alguma das seguintes drogas:**

- a) Cocaína inalatória (cheirada) [ ] 1.SIM [ ] 2.NÃO  
b) Maconha [ ] 1.SIM [ ] 2.NÃO  
c) Crack [ ] 1.SIM [ ] 2.NÃO  
d) Cola de sapateiro (loló) [ ] 1.SIM [ ] 2.NÃO  
[ ] 15. Outra droga ilícita \_\_\_\_\_  
[ ] 98. Prefere não responder

**25. O sr(a) consome bebidas alcoólicas (“de álcool”)?**

- [ ] 1.SIM [ ] 2.NÃO (*pular para questão 29*)  
[ ] 3.NÃO atualmente, mas bebia antes

**26. Em média, quantos dias por semana o sr (a) toma bebida de álcool?** (*se menos de 1x/semana, anotar 1x a cada 15 dias ou 1’x mês*) \_\_\_\_\_

**27. Nos dias em que o sr(a) bebe, qual a bebida de sua preferência?** (*se mais de uma, anotar as 3 mais usadas*) \_\_\_\_\_

**28. Nos dias em que o sr(a) bebe, em média, que quantidade o sr (a) ingere?**

- a) Cerveja: \_\_\_\_\_ mL *ou*  
\_\_\_\_\_ [ ] copos [ ] latas [ ] garrafa  
b) cachaça, vodka, whisky \_\_\_\_\_ mL *ou*  
\_\_\_\_\_ [ ] doses [ ] copos [ ] garrafas  
c) vinho \_\_\_\_\_ mL *ou*  
\_\_\_\_\_ [ ] cálices [ ] copos [ ] garrafas  
d) outro: Qual: \_\_\_\_\_ . \_\_\_\_\_ mL

**Cálculo:** Número de gramas de álcool/semana: \_\_\_\_\_

**Alguém com quem o sr(a) convive/conviveu tem/teve icterícia (amarelão) ou diagnóstico de hepatite?**

[ ] 1. SIM. Quem? \_\_\_\_\_

[ ] 2. NÃO (*passar para questão 65*) [ ] 99. IGN

**64) Sabe qual a causa?**

[ ] 1. Cálculo

- 2. Medicamento
- 3. Tumor
- 4. Cirrose
- 5. Hepatite. Sabe o tipo? \_\_\_\_
- 99. IGN
- 15. OUTRA: \_\_\_\_\_

**65) Desde quando o sr(a) sabe ser portador do HIV? \_\_\_\_\_ (ano)**

**66) Desde quando o sr(a) sabe ser portador do HCV? \_\_\_\_\_ (ano)**

*Fornecer solicitação para coleta de sangue.*

Agradecemos sua participação. O resultado do seu exame estará no seu prontuário em cerca de 15 dias.

## EXAMES LABORATORIAIS

Anti-HIV: Primeiro positivo: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ [ ] 99. Ignora a data

Carga Viral-HIV: \_\_\_\_\_ (\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_)

CD4: \_\_\_\_\_ (\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_) CD8: \_\_\_\_\_ (\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_) Relação

CD4/CD8: \_\_\_\_\_

HBsAg: [ ] 1. positivo [ ] 2. negativo [ ] 9. ignorado

Anti-HBc Total: [ ] 1. positivo [ ] 2. negativo [ ] 9. ign

Anti-HCV: [ ] 1. positivo [ ] 2. negativo

## COMORBIDADES (relacionadas ao HIV)

### Numeração e possíveis abreviaturas encontradas nos prontuários

- |  |   |
|--|---|
| [ ] 1- Tuberculose: TB, TBC  | [ ] 2- Toxoplasmose cerebral: Toxo        |
| [ ] 3- Criptococose cerebral: Cripto   | [ ] 4- Pneumocistose – PPC, Pneumocistis  |
| [ ] 5- Citomegalovirose – CMV  | [ ] 6- Herpes zoster ou simples– HZV, HSV |
| [ ] 7- Sarcoma de Kaposi – SK  | [ ] 8- Linfomas                           |
| [ ] 9- Outras micoses profundas – Histoplasmose, candidíase, aspergilose, paracoccidiodomicose |   |

[ ] 10- Outras.

Quais: \_\_\_\_\_

### Doença:

[ ] Ano: \_\_\_\_\_ Internação em hospital: [ ] 1. sim [ ] 2. não [ ] 9.IGN  
Qual: \_\_\_\_\_

[ ] Ano: \_\_\_\_\_ Internação em hospital: [ ] 1. sim [ ] 2. não [ ] 9.IGN  
Qual: \_\_\_\_\_

[ ] Ano: \_\_\_\_\_ Internação em hospital: [ ] 1. sim [ ] 2. não [ ] 9.IGN  
Qual: \_\_\_\_\_

[ ] Ano: \_\_\_\_\_ Internação em hospital: [ ] 1. sim [ ] 2. não [ ] 9.IGN  
Qual: \_\_\_\_\_

[ ] Ano: \_\_\_\_\_ Internação em hospital: [ ] 1. sim [ ] 2. não [ ] 9.IGN  
Qual: \_\_\_\_\_

### Uso de anti-Retrovirais

Início de uso (do primeiro esquema): Ano: \_\_\_\_\_

Esquema ARV atual: \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_,  
\_\_\_\_\_.

### PCR para o HCV

DATA: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ [ ] 1. Positivo [ ] 2. Negativo [ ] 4. Indeterminado

Carga Viral HCV : \_\_\_\_\_ UI/mL Genótipo: \_\_\_\_\_

## 14.2. ANEXO II – Termo de Consentimento da Pesquisa

### **Termo de Consentimento Livre e Esclarecido Epidemiologia da co-infecção pelo HCV em portadores do HIV em Porto Alegre e genotipagem do HCV**

Pesquisadores:

Dr. Fernando Herz Wolff; Dra. Nêmora Barcellos; Dr. Ajácio B.M. Brandão; Dra. Sandra Costa Fuchs

**I – Justificativa:** Como a maneira de transmissão (“de se pegar”) do vírus da hepatite C (HCV) e do HIV é semelhante, muitas pessoas são infectadas ao mesmo tempo pelos dois vírus. No Brasil, estima-se que cerca de um quarto (25%) das pessoas com HIV também possam estar infectadas pela hepatite C. A evolução da hepatite C em quem também é HIV positivo é mais rápida, podendo chegar a cirrose e ao câncer de fígado em menos tempo do que em outras pessoas. Muitas pessoas que tem as duas infecções podem ser tratadas e, assim, evitar esses riscos. Somente sabendo quem são os portadores da doença e qual o tipo de vírus é que se pode decidir quanto a necessidade de continuar a investigação e realizar ou não o tratamento.

#### **II - Objetivos da Pesquisa:**

1. Saber quantas pessoas que procuram esse centro de testagem são infectadas pelo HIV e pelo HCV e as características sociais e comportamentais dessas pessoas.
2. Saber o genótipo (tipo) do HCV nessas pessoas

**III – Desconfortos Potenciais:** Os participantes do projeto responderão à entrevista realizada por entrevistador treinado e em local reservado e terão amostra de sangue colhido. Sempre que possível, a entrevista e coleta de sangue ocorrerá em uma das vindas rotineiras ao serviço onde é feito o acompanhamento da sua doença. A participação no projeto não implica qualquer custo. O anonimato das respostas é absoluto.

**IV – Benefícios Esperados:** A partir do conhecimento da co-infecção é possível planejar o tratamento dos pacientes que precisarem.

**V – Desistência:** A qualquer momento o participante da pesquisa tem o direito de solicitar a retirada deste termo de consentimento e, assim, deixar de participar do estudo.

**VI – Assistência da Pesquisa:** Os participantes podem contatar a coordenação da pesquisa para quaisquer esclarecimentos.

Pelo presente Consentimento Informado, declaro que fui esclarecido, de forma clara e detalhada, livre de qualquer forma de constrangimento e coerção, dos objetivos, da justificativa, dos procedimentos que serei submetido, dos desconfortos e benefícios do presente projeto.

Fui igualmente informado:

- da garantia de receber resposta ou esclarecimento de qualquer pergunta ou dúvida acerca dos procedimentos, riscos, benefícios e demais assuntos relacionados à pesquisa;
- da liberdade de retirar meu consentimento, a qualquer momento, e deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à minha pessoa;
- da segurança de que não serei identificado e que será mantido o caráter confidencial das informações relacionadas a minha privacidade;

O pesquisador responsável por este projeto é o Dr. Fernando Herz Wolff e pode ser contatado através do telefone 3311-1422.

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Nome do entrevistado: \_\_\_\_\_

Assinatura do entrevistado: \_\_\_\_\_

Nome do entrevistador: \_\_\_\_\_

Assinatura do entrevistador: \_\_\_\_\_

# Livros Grátis

( <http://www.livrosgratis.com.br> )

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)  
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)  
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)  
[Baixar livros de Matemática](#)  
[Baixar livros de Medicina](#)  
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)  
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)  
[Baixar livros de Meteorologia](#)  
[Baixar Monografias e TCC](#)  
[Baixar livros Multidisciplinar](#)  
[Baixar livros de Música](#)  
[Baixar livros de Psicologia](#)  
[Baixar livros de Química](#)  
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)  
[Baixar livros de Serviço Social](#)  
[Baixar livros de Sociologia](#)  
[Baixar livros de Teologia](#)  
[Baixar livros de Trabalho](#)  
[Baixar livros de Turismo](#)