Universidade de São Paulo
Faculdade de Saúde Pública

**Análise de sobrevida de pacientes coinfectados
HIV/HCV de um centro de referência em DST/AIDS
no município de São Paulo**

Wong Kuen Alencar

**Dissertação apresentada ao Programa de Pós-
Graduação em Saúde Pública para obtenção
de título de Mestre em Saúde Pública.**

Área de Concentração: Epidemiologia
Orientador: Prof. Dr. Paulo Schiavom Duarte

SÃO PAULO

2011

**Análise de sobrevida de pacientes coinfectados
HIV/HCV de um centro de referência em DST/AIDS
no município de São Paulo**

Wong Kuen Alencar

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Saúde Pública.

Área de Concentração: Epidemiologia
Orientador: Prof. Dr. Paulo Schiavom Duarte

SÃO PAULO

2011

É expressamente proibida a comercialização deste documento tanto na sua forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução figure a identificação do autor, título, instituição e ano de dissertação.

DEDICATÓRIA

Para Julia,
minha filha.

AGRADECIMENTOS

Este estudo é o resultado de dedicações de várias pessoas amigas; minha gratidão à família CRT (Centro de Referência e Treinamento DST/AIDS-SP), que nestes últimos 20 anos, me ajudaram a reunir os elementos que serviram de base para esta pesquisa; não mencionarei nomes, para não ser injusta aos heróis anônimos na luta contra a aids e hepatites virais, e que contribuíram com os mais singelos incentivos, que me reergueram nas horas em que me senti incapaz.

Aos amigos, professores e funcionários da Faculdade de Saúde Pública, que me ajudaram a caminhar no mundo das disciplinas obrigatórias, particularmente da Bioestatística, e nos cursos de verão (Análise de sobrevivência e pacote estatístico STATA).

Ao meu orientador Prof. Dr. Paulo Schiavom Duarte, especial gratidão por acreditar na concretização desse trabalho.

Ao Prof. Dr. Eliseu Alves Waldman, especial referência pela forma descontraída de me incentivar no estudo da Epidemiologia.

À querida Gerusa Maria Figueiredo, que para mim é um ícone na luta contra as hepatites virais.

A amiga Mariza Vono Tancredi e Leda Fátima Jamal, ao Rogério Ruscitto do Prado, à Valéria Troncoso Baltar pelos esclarecimentos de muitas dúvidas e apoio estatístico.

À Ana Teresa Rodriguez Viso, à Ângela Tayra, Emily Anna Catapano Ruiz e Ione Aquemi Guibu pelas sugestões e correções realizadas neste estudo.

E finalmente ao Renaut, meu companheiro.

Alencar WK. Análise de sobrevida de pacientes coinfectados pelo vírus HIV/HCV de um centro de referencia em DST/AIDS no município de São Paulo [dissertação de mestrado]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo; 2011.

RESUMO

Introdução: A estimativa de sobrevida de pacientes com HIV/aids aumentou após a terapia antirretroviral de alta potência: no entanto, a mortalidade por doenças hepáticas também cresceu. **Objetivos:** Estimar a probabilidade acumulada de sobrevida após o diagnóstico de aids entre pacientes coinfectados HIV/HCV e realizar análise exploratória para investigar fatores relacionados à sobrevida desses pacientes. **Metodologia:** Estudo de coorte não concorrente, utilizando sistemas de Informações: o de Agravos de Notificação, o de informação laboratorial e o de informação da vigilância epidemiológica do Centro de Referência e Treinamento DST/AIDS-SP, de pacientes com aids maiores de 13 anos, acompanhados no ambulatório geral. As variáveis estudadas foram: hepatite C, hepatite B, categoria de exposição, contagem de células T CD4+, faixa etária, escolaridade, cor, sexo e períodos de diagnóstico de aids: 1986 a 1993, 1994 a 1996, 1997 a 2002 e 2003 a 2010. Foi utilizado o estimador de Kaplan-Meier, o modelo de Cox e as estimativas das *hazard ratio* (HR) com os respectivos intervalos de confiança (IC 95%). **Resultados:** De um total de 2.864 pessoas incluídas, com idade mediana de 35 anos, 219 foram a óbito (7,5%). De 358 (12,5%) coinfectados, 159 (45,1%) eram usuários de drogas injetáveis (UDI) e de 2.506 não coinfectados, 96 (3,9%) eram UDI. A probabilidade acumulada de sobrevida entre coinfectados, a partir do diagnóstico de aids, foi 100% aos 60 meses no período de 1986 a 1993; 27,8% aos 168 meses no período de 1994 a 1996; 76,3% aos 168 meses no período de 1997 a 2002 e 92,8% aos 96 meses no período de 2003 a 2010. As curvas de sobrevida foram diferentes entre coinfectados e não coinfectados no período de 1994 a 1996 (*log rank* = 19,8; $p < 0,001$) e no período de 1997 a 2002 (*log rank* = 38,8; $p < 0,001$). No modelo de Cox multivariado, mostraram-se preditores de óbito, independentemente das outras

variáveis: ter hepatite C (HR = 2,9; IC 2,1-3,9), ter hepatite B (HR = 2,5; IC 1,7-3,6), ter até 3 anos de estudo (HR = 2,3; IC 1,5-3,6), ter 50 anos ou mais de idade (HR = 2,1; IC 1,3-3,2). Ter diagnóstico de aids no período entre 1997 a 2002 mostrou-se fator de proteção ao óbito (HR = 0,4; IC 0,3-0,5). **Conclusões:** Coinfectados HIV/HCV apresentaram menor sobrevida quando comparado com não coinfectados nos períodos de diagnóstico de aids 1994 a 1996 e 1997 a 2002. A partir do período 1994 a 1996, observou-se aumento significativo na probabilidade acumulada de sobrevida entre coinfectados, sendo que no período 2003 a 2010, essa probabilidade foi semelhante entre coinfectados e não coinfectados, refletindo possível impacto do tratamento da hepatite C.

Descritores: Análise de sobrevida, AIDS, Hepatite C.

Alencar WK. Survival analysis of HIV/HCV co-infected patients at a STD/AIDS reference center in the city of São Paulo [dissertation]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo; 2011.

SUMMARY

Introduction: The estimated survival of patients with HIV/AIDS has increased after highly active antiretroviral therapy; mortality due to liver diseases, however, has also increased. **Objectives:** To estimate the accumulated probability of survival after AIDS diagnosis among HIV/HCV co-infected individuals and to perform an exploratory analysis to investigate factors related to the survival of these patients. **Method:** Non-concurrent cohort study, using data from the National Disease Reporting Information System, the laboratory and epidemiological surveillance information systems of the SP-STD Reference and Training Center-CRT, of patients over 13 years of age, followed at the general outpatient clinic. The following variables were studied: hepatitis C, hepatitis B, exposure category, T CD4+ cell count, age group, schooling, color, sex, and AIDS diagnostic periods: 1986 to 1993, 1994 to 1996, 1997 to 2002 and 2003 to 2010. Survival analysis was performed using the Kaplan-Meier estimator and the Cox model, with estimates of the hazard ratio (HR) and respective confidence intervals (95% CI). **Results:** Of a total of 2,864 individuals included, with a median age of 35 years, 219 died (7.5%). Of the 358 (12.5%) HIV/HCV co-infected individuals, 159 (45.1%) were injecting drug users (IDU), and of the non-co-infected 2,506, 96 (3.9%) were IDU. The accumulated probability of survival among HIV/HCV co-infected individuals at 60, 168, 168 and 96 months as of AIDS diagnosis, was 100% in the 1986 -1993 period; 27,8% in the 1994-1996 period; 76,3% in the 1997-2002 period; and 92,8% in the 2003-2010 period. The survival curves were different between co-infected and non-co-infected individuals in the 1994-1996 (*log rank* = 19,8; $p < 0,001$) and in the 1997-2002 (*log rank* = 38,8; $p < 0,001$). In the multivariate model, regardless of other variables, the following were predictors of death: having hepatitis C (HR = 2.9; CI 2.1-3.9); having hepatitis B (HR = 2.5; CI 1.7-3.6); being 50 years old or over (HR = 2.1; CI 1.3-3.2)

and having up to 3 years of schooling (HR = 2.3; CI 1.5-3.6). AIDS diagnosis between 1997 and 2010 was shown to be a protective factor for death (HR = 0.4; CI 0.3-0.5). **Conclusions:** HIV/HCV co-infected individuals had shorter survival, when compared to non-co-infected individuals in the 1994-1996 and in the 1997-2002 AIDS diagnostic periods. As of the 1994-1996 period, a significant increase in the accumulated probability of survival among HIV/HCV co-infected individuals was observed. In the 2003-2010 period, the probability was similar between co-infected and non-coinfected individuals, showing the possible impact of hepatitis treatment.

Keywords: Survival analysis, AIDS, Hepatitis C.

ÍNDICE

1 INTRODUÇÃO	16
1.1 A HISTÓRIA NATURAL DA INFECÇÃO PELO HIV	19
1.2 FATORES ASSOCIADOS À SOBREVIVÊNCIA DE PACIENTES COM INFECÇÃO PELO HIV/AIDS	23
1.3 O DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA INFECÇÃO PELO HIV	26
1.4 AS VIAS DE TRANSMISSÃO DO HIV	29
1.5 A PREVALÊNCIA DA INFECÇÃO PELO HIV/AIDS	31
1.6 AS DEFINIÇÕES DE CASOS DE AIDS EM MAIORES DE 13 ANOS	32
1.7 A HISTÓRIA NATURAL DA INFECÇÃO PELO VÍRUS DA HEPATITE C	34
1.8 FATORES ASSOCIADOS À SOBREVIVÊNCIA DE PACIENTES COM HEPATITE C	37
1.9 O DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA INFECÇÃO PELO VÍRUS DA HEPATITE C	42
1.10 AS VIAS DE TRANSMISSÃO DO VÍRUS DA HEPATITE C	44
1.11 A PREVALÊNCIA DA INFECÇÃO PELO VÍRUS DA HEPATITE C	46
1.12 A COINFECÇÃO HIV/HCV	47
2 OBJETIVOS	51
3 METODOLOGIA	52
3.1 TIPO DE ESTUDO	52
3.2 ÁREA E LOCAL DE ESTUDO	52
3.3 POPULAÇÃO DO ESTUDO	53
3.4 CRITÉRIOS DE DEFINIÇÃO DE CASOS	54
3.5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	55
3.6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	55

3.7 FONTES DE DADOS	55
3.8 INSTRUMENTO DE COMPILAÇÃO DE VARIÁVEIS DO ESTUDO	57
3.9 VARIÁVEIS DO ESTUDO	57
3.10 PROCESSOS DE PREPARO DO BANCO DE DADOS	59
3.11 ANÁLISES DOS DADOS	60
3.12 SOFTWARES UTILIZADOS NO ESTUDO	61
3.13 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS A RESPEITO DO ESTUDO	61
4 RESULTADOS	62
5 DISCUSSÃO	87
6 CONCLUSÕES	96
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	97
APÊNDICES	
APÊNDICE 1 Instrumento de compilação de variáveis do estudo	116
ANEXOS	
Anexo 1 - Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa CEP/CRT-DST/AIDS-SP	117
Anexo 2 - Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa COEP/FSP	118
Anexo 3 - Parecer mudança de título do projeto CEP/CRT-DST/AIDS	119
Anexo 4 - Parecer mudança de título do projeto COEP/FSP	120
CURRÍCULO LATTES	
Curriculum Lattes do Prof. Dr. Paulo Schiavom Duarte	121
Curriculum Lattes da aluna Wong Kuen Alencar	122

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Características dos pacientes, segundo infecção pelo HCV e resultados dos testes de associação, CRT-DST/AIDS-SP, 1986 a 2010	63
Tabela 2 - Probabilidade acumulada de sobrevida em 12, 60, 120, 180, 192, 204 e 216 meses após o diagnóstico de aids, segundo características dos pacientes, CRT-DST/AIDS-SP, 1986 a 1993	67
Tabela 3 - Probabilidade acumulada de sobrevida em 12, 60, 120, 132, 144, 156 e 168 meses após o diagnóstico de aids, segundo características dos pacientes, CRT-DST/AIDS-SP, 1994 a 1996	76
Tabela 4 - Probabilidade acumulada de sobrevida em 12, 60, 120, 132, 144, 156 e 168 meses após o diagnóstico de aids, segundo características dos pacientes, CRT DST/AIDS-SP, 1997 a 2002	79
Tabela 5 - Probabilidade acumulada de sobrevida em 12, 60, 72, 84 e 96 após o diagnóstico de aids, segundo características dos pacientes, CRT-DST/AIDS-SP, 2003 a 2010	82
Tabela 6 - Análise bivariada pelo modelo de Cox dos fatores associados à sobrevida, CRT-DST/AIDS-SP, 1986 a 2010	85
Tabela 7 - Análise multivariada pelo modelo de riscos proporcionais de Cox, segundo fatores associados à sobrevida entre os pacientes com diagnóstico de aids, CRT-DST/AIDS-SP, 1986 a 2010	86

Lista de Figuras

- Figura 1** - Probabilidade acumulada de sobrevida, a partir do diagnóstico de aids, segundo os períodos de diagnóstico de aids, CRT-DST/AIDS-SP 66
- Figura 2** - Probabilidade acumulada de sobrevida, a partir do diagnóstico de aids, segundo sexo, no período de 1986 a 1993 (A), de 1994 a 1996 (B), de 1997 a 2002 (C) e de 2003 a 2010 (D), CRT-DST/AIDS-SP 68
- Figura 3** - Probabilidade acumulada de sobrevida, a partir do diagnóstico de aids, segundo cor, no período de 1986 a 1993 (A), de 1994 a 1996 (B), de 1997 a 2002 (C) e de 2003 a 2010 (D), CRT-DST/AIDS-SP 69
- Figura 4** - Probabilidade acumulada de sobrevida, a partir do diagnóstico de aids, segundo faixa etária, no período de 1986 a 1993 (A), de 1994 a 1996 (B), de 1997 a 2002 (C) e de 2003 a 2010 (D), CRT-DST/AIDS-SP 70
- Figura 5** - Probabilidade acumulada de sobrevida, a partir do diagnóstico de aids, segundo escolaridade, no período de 1986 a 1993 (A), de 1994 a 1996 (B), de 1997 a 2002 (C) e de 2003 a 2010 (D), CRT-DST/AIDS-SP 71
- Figura 6** - Probabilidade acumulada de sobrevida, a partir do diagnóstico de aids, segundo categoria de exposição, no período de 1986 a 1993 (A), de 1994 a 1996 (B), de 1997 a 2002 (C) e de 2003 a 2010 (D), CRT-DST/AIDS-SP 72

Figura 7 - Probabilidade acumulada de sobrevida, a partir do diagnóstico de aids, segundo contagem de linfócitos T CD4+, no período de 1986 a 1993 (A), de 1994 a 1996 (B), de 1997 a 2002 (C) e de 2003 a 2010 (D), CRT-DST/AIDS-SP 73

Figura 8 - Probabilidade acumulada de sobrevida, a partir do diagnóstico de aids, segundo hepatite B, no período de 1986 a 1993 (A), de 1994 a 1996 (B), de 1997 a 2002 (C) e de 2003 a 2010 (D), CRT-DST/AIDS-SP 74

Figura 9 - Probabilidade acumulada de sobrevida, a partir do diagnóstico de aids, segundo infecção pelo HCV, no período de 1986 a 1993 (A), de 1994 a 1996 (B), de 1997 a 2002 (C) e de 2003 a 2010 (D), CRT-DST/AIDS-SP 75

Lista de Siglas e Abreviaturas

AgHbs	Antígeno de superfície do vírus da hepatite B
AIDS	<i>Acquired Immune Deficiency Syndrome</i>
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ARC	<i>AIDS Related Complex</i>
BIPAIDS	Base Integrada Paulista de Aids
CD4+	<i>Cluster of differentiation antigen 4+</i>
CDC	<i>Center for Diseases Control and Prevention</i>
CNS	Conselho Nacional de Saúde
CRT	Centro de Referência e Treinamento
DST	Doenças sexualmente transmissíveis
DNA	Ácido desoxirribonucleico
EIA	<i>Enzyme Immunoassay</i>
ELFA	<i>Enzyme-Linked Fluorescent Assay</i>
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
FAA	Ficha de Acompanhamento Ambulatorial
HAART	<i>Highly Active Antiretroviral Therapy</i>
HBV	<i>Hepatitis B Virus</i>
HCV	<i>Hepatitis C Virus</i>
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
HR	<i>Hazard ratio</i>
HSH	Homens que fazem sexo com homens
IB	<i>Immunoblot</i>
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Intervalo de confiança
IFI	<i>Indirect Immunofluorescent Antibody Assay</i>
IgG	Anticorpos G, da imunoglobulina G
IgM	Anticorpos M, da imunoglobulina M
IL28B	Interleucina 28B
IST	Infecções sexualmente transmissíveis

LTR	<i>Long Terminal Repeat</i>
NAAT	<i>Nucleic Acid Amplification Technology</i>
NAT	<i>Nucleic Acid Test</i>
NS	<i>Non Structural Protein</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
OR	<i>Odds ratio</i>
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
PEG	Polietileno glicol
RIBA	<i>Recombinant Immunoblot Assay</i>
RNA	<i>Ribonucleic Acid</i>
RVS	Resposta virológica sustentada
SEADE	Fundação Sistema Estadual de Análise de Dados
SIM	Sistema de Informação sobre Mortalidade
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SISCEL	Sistema de Controle de Exames Laboratoriais
SNP	<i>Single Nucleotide Polymorphism</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
T CD4+	Linfócitos T <i>Cluster of Differentiation Antigen 4+</i>
TMA	<i>Transcription-Mediated Amplification</i>
UDI	Usuário de drogas injetáveis
UNAIDS	<i>United Nations Programme on HIV/AIDS</i>
UTR	<i>Untranslated Region</i>
W	SINAN Windows
WB	<i>Western blot</i>

1 INTRODUÇÃO

A análise de sobrevida de pessoas vivendo com aids* (*acquired immune deficiency syndrome* - AIDS) é uma das formas de avaliar a situação da epidemia da aids. Vários estudos demonstraram aumento de sobrevida entre as pessoas vivendo com aids após o advento da *highly active antiretroviral therapy* (HAART),^{1,2} a terapia antirretroviral de alta potência ou terapia combinada, conhecida como "coquetel", que foi destaque da XI Conferência Internacional de AIDS, ocorrida no Canadá, em 1996.

Autores nacionais estimaram uma sobrevida mediana de 58 meses em pacientes vivendo com aids, com 13 anos ou mais de idade, diagnosticados em 1996,³ diferente dos 5,1 meses estimados no estudo realizado em pacientes maiores de 12 anos, diagnosticados no período de 1982 a 1989, anteriores à HAART.⁴

Outro estudo de sobrevida em pacientes com aids realizado nas regiões sul e sudeste do Brasil, em maiores de 12 anos de idade, diagnosticados no período de 1998 a 1999, mostrou que 59,4% dos pacientes sobreviveram 108 meses,⁵ e, recentemente, o estudo realizado em pacientes residentes no município de São Paulo, com 13 anos ou mais de idade, diagnosticados no período de 1997 a 2003, estimou em 72% a probabilidade acumulada de sobrevida de 108 meses.⁶

*A palavra "aids" foi incorporada à língua portuguesa, constando sua grafia em letras minúsculas no Dicionário Houaiss e no Vocabulário Ortográfico da Língua Portuguesa (VOLP), produzido pela Academia Brasileira de Letras. Nesta dissertação, optou-se pela grafia em minúsculas na referência à doença e em maiúsculas quando se tratar de sigla ou nome de instituição ou departamento. Na língua inglesa, permanece a sigla AIDS.

As estimativas dos estudos de sobrevida realizados em pessoas vivendo com HIV/aids, no Brasil, refletem em grande parte o impacto das medidas de cuidado a essas pessoas e o acesso universal e gratuito aos medicamentos antirretrovirais pela rede pública de saúde, instituído em 1996 no Brasil.^{3,7}

Autores internacionais, igualmente, realizaram estudos para avaliar o impacto da HAART em pessoas vivendo com HIV/aids, e um deles, o de base populacional realizado por Hogg et al.,⁸ no Canadá, revelou baixas taxas de progressão para a morte ou para doenças definidoras de aids em pacientes infectados pelo HIV que iniciaram a HAART, no período de agosto de 1996 a setembro de 1999. A mortalidade em consequência de doenças relacionadas à aids vem diminuindo globalmente nos últimos anos, pois o número estimado de óbitos em 2009 foi de 1,8 milhões (1,6-2,1), número menor se comparado com os 2,1 milhões (1,9-2,3) de óbitos em 2004.⁹ O Brasil totalizou, no período de 1980 a junho de 2010, 229.222 mortes.¹⁰ No estado de São Paulo, no período de 1980 a 2009, ocorreram 94.353 óbitos¹¹ e, no município de São Paulo, no período de 1981 a 2009, foram registrados 39.413 óbitos por aids.¹² O declínio na mortalidade deve ser considerado em relação à quantidade de casos, e uma das metas da *United Nations Programme on HIV/AIDS* (UNAIDS), o programa das Nações Unidas para o HIV/aids, é zerar o número de óbitos relacionado à doença a partir de 2015.

Um padrão diferente está ocorrendo na Ásia Central e no Leste Europeu, onde o número de mortes relacionado à aids continua a aumentar. O número de óbitos relacionados à aids foi estimado em 76.000 (60.000-95.000) no ano de 2009,⁹ nestas regiões geográficas onde predomina a categoria de exposição parenteral, via uso de drogas injetáveis ou uso de drogas intravenosas (UDI).

Crescimento da morbidade e a mortalidade por doenças hepáticas emergiu após a HAART entre as pessoas vivendo com aids;¹³ a proporção de mortes causadas pelo carcinoma hepático aumentou de 4,8 % em 1995 a 25% em 2001 em pacientes infectados pelo HIV no estudo de Rosenthal et al.;¹⁴ a doença hepática descompensada pela infecção crônica do vírus da hepatite C (HCV) tem se tornado importante causa de óbito entre os pacientes coinfectados pelo HIV e pelo HCV.¹⁵⁻¹⁷

A significativa mortalidade associada à doença hepática nos coinfectados HIV/HCV foi a motivação deste presente estudo e também é preocupação por parte de gestores da área de saúde. Neste sentido, o Plano da Secretaria da Saúde de São Paulo, quadriênio 2008-2011, elegeu como objetivo de um dos seus eixos prioritários a redução da morbimortalidade de pessoas com HIV/aids, a promoção da prevenção das doenças sexualmente transmissíveis/aids/hepatites virais e o aumento de diagnóstico, controle e tratamento dos pacientes infectados pelo vírus da hepatites B (HBV) e HCV.¹⁸ Este estudo atualiza dados já publicados por outros autores e visa subsidiar políticas públicas voltadas para esses pacientes.

1.1 A HISTÓRIA NATURAL DA INFECÇÃO PELO HIV

As primeiras descrições clínicas da aids ou do *AIDS-related complex* (ARC), complexo relacionado à aids (síndrome que incluía fadiga e aumento de gânglios linfáticos) data de 30 anos atrás, em 1981, publicada pelo *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), nos Estados Unidos da América. Essa publicação descrevia uma nova doença baseada no aumento, não usual, em homens jovens, da incidência de Sarcoma de Kaposi (câncer visto somente em homens idosos) e pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*, anteriormente chamada de *Pneumocystis carinii*.¹⁹

Outros estudos, na sequência, foram publicados, com descrições clínicas de pacientes hemofílicos apresentando linfadenopatia difusa e comprometimento de imunidade celular,²⁰ em 1983. No mesmo ano, diferentes grupos de pesquisadores identificaram o vírus da imunodeficiência humana, o HIV, agente etiológico da aids,²¹ nos Estados Unidos da América e pelos pesquisadores do grupo de Montagnier, na França, representado por Barré-Sinoussi et al.²² Um segundo tipo de HIV foi identificado por Clavel et al.,²³ também na França, três anos depois, e foi denominado de HIV-2.

O HIV é um vírus que contém ácido ribonucleico (*ribonucleic acid*, RNA) no seu material genético. É um dos lentivírus (do latim *lentus* = lento), da família *Retroviridae*, subfamília *Lentiviridae*. É, portanto, vírus que está associado a infecções com longos períodos de latência clínica.²⁴

Análises filogenéticas classificam-no em tipos (HIV-1 e HIV-2), em grupos (M, N, O), em subtipos nomeados alfabeticamente e em formas recombinantes.^{25,26} O

alvo do HIV é o linfócito T auxiliador, subgrupo *cluster of differentiation antigen* 4+, ou células T CD4+ do sistema imunológico da pessoa infectada. O HIV tipo 1 é o responsável pela maioria dos casos de aids e o tipo 2 é responsável por alguns casos na Europa, Índia e é endêmico em regiões da África ocidental.²⁷

A história natural ou o curso clínico da infecção pelo HIV-1 são caracterizados por uma fase de incubação, que é o período compreendido entre a exposição ao HIV e o início de sintomas ou sinais. O momento da exposição ou o início biológico da infecção é desconhecido²⁸ ou raramente conhecido. O período de incubação é geralmente aproximado em duas a três semanas,²⁹ seguido de fase aguda ou síndrome retroviral aguda, com duração de duas a quatro semanas.³⁰

A fase aguda ou fase primária é definida por altos níveis de RNA-HIV plasmático (carga viral) e uma rápida e transitória diminuição das células T CD4+ do sistema imunológico da pessoa infectada.³¹ É expressa, em 50 a 90% desses indivíduos, por linfadenopatia, febre, exantema maculopapular e mialgia, em geral, com duração de uma a quatro semanas.³¹ Os sintomas e sinais da fase aguda foram descritos, pela primeira vez, em 1985,³² como *mononucleosis-like*, pela semelhança com o quadro clínico da mononucleose infecciosa. Alguns pacientes apresentam pouco ou nenhum sintoma ou sinal, o que pode contribuir para o não diagnóstico nessa fase. A documentação de exame laboratorial sorológico reagente precedido por outro não reagente, nos seis meses precedentes, também caracteriza fase aguda de infecção pelo HIV.³⁰

Após a fase aguda, inicia-se o período de soroconversão (formação de anticorpos anti-HIV pelo sistema imune da pessoa infectada), que dura, em geral, de duas a três semanas. A contagem de células T CD4+ aumenta a níveis de referência,

em geral, de 800 a 1.050 células/mm³, com uma variação de dois desvios-padrão de aproximadamente 500 a 1.400 células/mm³ ou 30 a 60% dos linfócitos totais, em adultos, para a maioria dos laboratórios,²⁹ porém raramente a níveis anteriores à infecção. A carga viral do HIV diminui e estabiliza quando ocorre o equilíbrio entre o HIV e a resposta imune da pessoa infectada (*set point viral*).³³

Um período de latência clínica, com duração, em média, de 8 a 10 anos,^{34,35} segue a fase de infecção aguda. É a infecção crônica assintomática ou fase crônica, que é caracterizada por uma gradual diminuição da contagem de células T CD4+. O aparecimento de sintomas ou sinais de infecções oportunistas ou neoplasias (doenças definidoras de aids) definem a aids.³¹ O risco de apresentar esses sintomas ou sinais aumenta com a diminuição da contagem de células T CD4+ a valores menores que 200/mm³. A sobrevida mediana de pacientes infectados pelo HIV, após a queda da contagem de T CD4+ a valores menores que 200/mm³, foi estimada em 3,7 anos, e em 1,3 anos após uma doença definidora de aids, na ausência de terapia antirretroviral.²⁹

As doenças definidoras de aids, em maiores de 13 anos de idade, são 26, conforme o CDC, revisão 2008:³³

1. Candidose de traqueia, brônquios ou pulmões;
2. Candidose de esôfago;
3. Citomegalovirose em qualquer outro local que não sejam fígado, baço e linfonodos;
4. Retinite por citomegalovírus;
5. Encefalopatia relacionada ao HIV;
6. Herpes simples mucocutâneo (período superior a um mês);

7. Histoplasmose disseminada;
8. Isosporidiose intestinal crônica (período superior a um mês);
9. Sarcoma de Kaposi;
10. Linfoma de Burkitt (ou termo equivalente);
11. Linfoma imunoblástico (ou termo equivalente);
12. Linfoma primário do cérebro;
13. *Mycobacterium avium complex* ou *Mycobacterium kansasii*, disseminada ou extrapulmonar;
14. *Mycobacterium tuberculosis*, disseminada ou extrapulmonar;
15. *Mycobacterium tuberculosis*, pulmonar;
16. *Mycobacterium*, outras espécies ou espécies não identificadas, disseminadas ou extrapulmonares;
17. Pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*;
18. Pneumonia recorrente;
19. Leucoencefalopatia multifocal progressiva;
20. Septicemia recorrente por *Salmonella*;
21. Toxoplasmose cerebral;
22. Coccidioidomicose disseminada ou extrapulmonar;
23. Câncer cervical invasivo;
24. Criptococose extrapulmonar;
25. Crisptosporidiose intestinal crônica (período superior a um mês);
26. Síndrome *wasting*.

A história natural da infecção pelo HIV-2 apresenta algumas diferenças em relação à da infecção pelo HIV-1, de forma geral, a duração do período assintomático

é mais longa.³⁶ A sobrevida é maior nos infectados pelo HIV-2, comparado com os infectados pelo HIV-1.³⁷ Em um estudo de coorte com 175 pacientes infectados pelo HIV-1 e 294 infectados pelo HIV-2, acompanhados na Gâmbia, a taxa de mortalidade para o HIV-2 comparado com o HIV-1 foi de 0,64 (Intervalo de Confiança, IC 95% 0,43 – 0,94), quando ajustado para idade, sexo e três estratos de contagem de T CD4+; os autores concluíram que a taxa de mortalidade para os infectados pelo HIV-2 foi aproximadamente 2/3 da apresentada pelos pacientes infectados pelo HIV-1.³⁷

1.2 FATORES ASSOCIADOS À SOBREVIDA DE PACIENTES COM INFECÇÃO PELO HIV/AIDS

Muitos fatores, tanto relacionados ao vírus, quanto relacionados à pessoa infectada, estão citados na literatura como fatores associados à sobrevida. Um preditor importante é o relacionado ao tratamento medicamentoso, particularmente, a HAART; a eficácia dos novos medicamentos e de novas tecnologias, resultantes do avanço da ciência, repercutiu na evolução e no prognóstico da infecção pelo HIV.³⁸

A partir de 1989/90, com a zidovudina em monoterapia, seguida de terapia dupla em 1993 (com a didanosina) e, em 1996, a terapia HAART (com os inibidores de protease), houve marcada modificação no curso da infecção pelo HIV/aids.³⁹ No mesmo ano, em 1996, o acesso universal e gratuito dos antirretrovirais pelo Sistema

Único de Saúde (SUS, Lei 9313-96) contribuiu para o aumento na sobrevivência das pessoas vivendo com HIV/aids no Brasil.^{3,39}

Outro fator preditor de sobrevivência é a contagem de T CD4+ da pessoa infectada pelo HIV.²⁹ Valores de T CD4+ < 200 células/mm³ estão relacionados a risco aumentado para doenças definidoras de aids. A estratificação da contagem de células T CD4+ é a base do sistema de classificação do CDC³³ para a infecção pelo HIV, em adultos e adolescentes. O valor de T CD4+ > 500 células/mm³ é classificado como estágio 1; valores entre 200 a 499 células/mm³ correspondem ao estágio 2 e valores < 200 células/mm³, ao estágio 3 ou categoria C, ou aids propriamente. O nadir do T CD4+ (a contagem mais baixa registrada) é, particularmente, um preditor para desenvolver aids; nadir acima de 200 células/mm³ está relacionado com melhor resposta imune e prognóstico.⁴⁰

Dentre os fatores virais preditores de sobrevivência, a carga viral plasmática do HIV é importante indicador de prognóstico⁴¹ e fortemente associado com mortalidade.⁴² O *set point* viral determina a velocidade da progressão da infecção; quanto maior esse valor, maior é a rapidez na queda dos valores de T CD4+.³⁰ Questões relativas à duração da fase aguda da infecção pelo HIV ou a apresentação clínica na infecção primária são também relacionadas a uma progressão mais rápida para aids.⁴³

Dos fatores individuais, a idade é de reconhecida importância na sobrevivência,⁴⁴ assim como em outras doenças. Pessoas infectadas pelo HIV nas faixas etárias com 50 anos ou mais na fase de soroconversão foram associadas à progressão clínica mais rápida, quando comparadas com faixas etárias mais jovens,⁴⁵ e o diagnóstico tardio e a existência de comorbidades nessas pessoas são riscos acrescidos.⁴⁶ Comorbidades não

relacionadas ou relacionadas ao HIV são relevantes: um estudo retrospectivo realizado por Skiest et al.,⁴⁷ comparando 43 pacientes com mais de 55 anos e 86 pacientes com 45 anos de idade, pareados por data de diagnóstico, revelou que a presença de comorbidades, independentemente da faixa etária, foi preditora de mortalidade.

A importância da educação e os diferenciais de sobrevida ou mortalidade dentro de um grupo ou população são reconhecidos há muito tempo.^{48,49} A probabilidade acumulada de sobrevida de pacientes adultos com aids foi menor nos menos escolarizados no estudo de Marins et al.⁵⁰ e no estudo de Tancredi.⁶

Diferenças de sobrevida relativas à raça, ao sexo e ao UDI entre infectados pelo HIV/aids foram estudados por Chaisson et al.⁵¹, que concluíram que não há diferenças na sobrevida associadas a esses fatores. No entanto, outro estudo resultou em associação com sexo: mulheres apresentaram risco aumentado de óbito quando comparadas com homens.⁵²

1.3 O DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA INFECÇÃO PELO HIV

Os testes diagnósticos para a infecção pelo HIV surgiram em 1985.⁵³ São os chamados *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA ou EIA), os enzimaímunoensaios ou ensaios imunoenzimáticos. Esses testes sorológicos são baseados na detecção de anticorpos produzidos pelo sistema imunológico do organismo da pessoa infectada contra a presença do HIV e são utilizados frequentemente como exames de triagem,²⁷ por serem testes de alta sensibilidade.

Existem quatro gerações de ELISA, que têm, até o presente momento, características diferentes. Nos testes ELISA de primeira geração, o antígeno utilizado é um lisado viral inativado (anticorpos G, da imunoglobulina G = IgG). Nos de segunda geração, semelhantes aos de primeira, utiliza-se o antígeno purificado ou preparado por técnicas recombinantes. Nos de terceira geração, os antígenos são peptídeos sintéticos e detectam também os anticorpos M (IgM).⁵³ Alguns desses testes utilizam substrato fluorescente,²⁷ que são os *enzyme-linked fluorescent assay* (ELFA) ou os quimioluminescentes. Finalmente, os de quarta geração detectam simultaneamente anticorpos (IgM e IgG) e antígenos virais (anticorpos monoclonais anti-p24 da região gag do HIV).^{27,53}

O período de janela imunológica (início da infecção até o aparecimento de anticorpos no organismo infectado) pelo ELISA de quarta geração é, em geral, de duas semanas, menor que os de terceira (em geral, de três a quatro semanas) e os de segunda e primeira geração (em geral, de 4 a 12 semanas).⁵³ A janela imunológica

atualmente é definida por duas fases, a fase de eclipse, com duração de aproximadamente sete dias da exposição, quando o HIV replica em linfonodos locais e a viremia é insuficiente para ocorrer a transmissão via transfusão sanguínea, seguida do período da janela propriamente dita, em que a viremia está presente, mas é muito baixa.^{54,55}

Os diagnósticos por ensaios de triagem reagentes são confirmados por testes com especificidade alta,⁵³ que incluem o *Western blot* (WB), *immunoblot* (IB), os *indirect immunofluorescent antibody assays* (IFI) ou os *nucleic acid test* (NAT), os testes de ácido nucleico, os *nucleic acid amplification technology* (NAAT), como a amplificação baseada na reação em cadeia de polimerase (*polymerase chain reaction*, PCR).

O fluxograma mínimo para o diagnóstico laboratorial de infecção pelo HIV em indivíduos maiores de 18 meses de idade, no Brasil, de acordo com a Portaria nº 151/2009,⁵⁵ é realizado em duas etapas: a primeira consiste na realização de teste de triagem (teste 1), como exemplo, o teste ELISA ou o ELFA, em uma amostra de soro, plasma, sangue total ou sangue seco em papel-filtro; em sendo reagente, deve-se proceder à segunda etapa, com a realização de teste confirmatório (teste 2), como exemplo o IFI, IB, ou WB, e sendo também reagente, uma segunda amostra deverá ser realizada para repetir a primeira etapa. E somente então, quando reagente, o resultado liberado será de amostra reagente para o HIV.

O diagnóstico da infecção pelo HIV pode ser realizado com os testes rápidos. Esses testes surgiram com as novas tecnologias validadas e foram incorporadas pelo seu aspecto inovador, ampliação do acesso ao diagnóstico, rapidez no resultado e pela não necessidade de estrutura laboratorial complexa.⁵⁶ No Brasil, a partir de 1999, os testes rápidos passaram a ser utilizados, inicialmente, em maternidades no

momento do parto, em gestantes que não tinham sido testadas durante o pré-natal, como estratégia de prevenção da transmissão vertical e profilaxia com antirretroviral quando indicado.⁵⁶ Em 2005, a Portaria nº 34 regulamentou e ampliou o uso desses testes para situações especiais, como em populações vulneráveis ou em locais de difícil acesso,⁵⁷ após pesquisa de custo-benefício e capacitação de equipes técnicas.

A metodologia usada nos testes rápidos é em geral a imunocromatografia ou a aglutinação de partículas em látex. Os antígenos virais utilizados são fixados a um suporte sólido e, no contato com a amostra de sangue obtida por punção venosa ou por punção digital, mudam de cor, quando houver reação.⁵³ Os testes rápidos que utilizam amostras de saliva ou urina não estão disponíveis para uso geral no Brasil.

Os testes utilizados para diagnóstico rápido da infecção pelo HIV são realizados exclusivamente com *kits* registrados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), e validados pelo Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Doenças Sexualmente Transmissíveis e Síndrome da Imunodeficiência Adquirida e em situações especiais como, por exemplo, acidentes biológicos ocupacionais, para teste no paciente-fonte, gestantes que não tenham sido testadas durante o pré-natal ou não possam receber o resultado do teste antes do parto, abortamento espontâneo, independentemente da idade gestacional, parceiros de pessoas vivendo com HIV/aids e em centros de testagem e aconselhamento.⁵⁵

O fluxograma para o diagnóstico rápido da infecção pelo HIV em situações especiais consiste em coleta de amostra para realização da etapa 1 com teste rápido 1 e outra amostra para a etapa 2, com teste rápido 2 (diferente do teste 1), imediatamente após a primeira, quando for reagente.⁵⁵ Todos os testes de diagnóstico

para HIV, convencionais ou rápidos, devem ser capazes de detectar anticorpos anti-HIV-1, incluindo o grupo O e anticorpos anti-HIV-2.⁵⁵

1.4 AS VIAS DE TRANSMISSÃO DO HIV

A infecção pelo HIV é considerada infecção sexualmente transmitida (IST).⁵⁸ Muitos estudos confirmaram a associação entre a presença de outras IST ou doenças sexualmente transmissíveis (DST) na aquisição e transmissão do HIV,⁵⁹ particularmente as DST que cursam com ulcerações genitais:⁶⁰ o HIV foi detectado em lesões ulceradas de genital de 45,6% dos homens infectados pelo HIV num estudo realizado na África do Sul.⁶¹

A categoria de exposição heterossexual foi relacionada em 91,2% das notificações de aids no Brasil, no sexo feminino, com idade de 13 anos ou mais, no período de 1980 a junho de 2010; e em 63,6% dos casos de aids no sexo masculino, a aids foi relacionada à categoria de exposição sexual, distribuída em 31,2% heterossexual, 20,6% homossexual e 11,8% bissexual.¹⁰

No estado de São Paulo, a categoria de exposição homens que fazem sexo com homens (HSH), homossexuais e bissexuais, responsável por 69,2% dos casos notificados de aids em 1983, diminuiu para 23,7% em 2009, e a proporção da categoria de exposição sexual heterossexual aumentou de 7,7% em 1983 para 56,1% em 2009.¹¹ No município de São Paulo, no mesmo ano, a proporção da categoria de exposição sexual HSH foi maior: 40,4% das notificações no sexo masculino.¹²

Outra via de transmissão do HIV é a sanguínea. O compartilhar de agulhas, seringas e outros equipamentos por UDI são meios de exposição e disseminação da infecção pelo HIV.^{30,62} A categoria de exposição UDI foi observada em 17,6% dos casos notificados de aids no sexo masculino, em indivíduos com 13 anos ou mais de idade, no Brasil, no período de 1980 a junho de 2010.¹⁰ Nas mulheres, o percentual foi 7,7%. No estado e no município de São Paulo, 5,5% dos casos notificados de aids foram relativos à categoria de exposição UDI, em 2009.¹⁰

Outra forma de transmissão sanguínea do HIV é a transfusão de sangue, via de reconhecida importância, e por isso a triagem sorológica de sangue doado é regulamentada por lei e obrigatoriamente realizada em bancos de sangue.⁶³ No entanto, existe o risco residual (risco de doação de sangue no período de janela imunológica).⁶⁴ A prevalência da infecção pelo HIV-1 entre os doadores de sangue foi 0,17%, no Hemocentro de São Paulo, no período de 1995 a 2001⁶⁵ e 0,33% entre os doadores de sangue no Hemocentro de Goiânia, no período de 2002 e 2003.⁶⁶ A categoria de exposição transfusão foi relacionada em menos de 1% dos casos notificados de aids, no Brasil, no período de 1980 a 2010.¹⁰

A via sanguínea de transmissão do HIV através da exposição a material biológico tem risco estimado, em média, de 0,3% em acidentes percutâneos⁶⁷ e, no Brasil, somente dois casos foram notificados com essa categoria de exposição.¹⁰

A via de transmissão vertical foi reduzida a menos de 5%, em consequência da combinação do uso de terapia medicamentosa antirretroviral e profilaxia em gestantes e recém-nascidos. Sem a intervenção efetiva, as porcentagens aumentam, e variam em torno de 15 a 45%.⁶⁸ No Brasil, a transmissão vertical foi responsável por

0,1% dos casos notificados de aids, em indivíduos com 13 anos de idade ou mais, no sexo feminino no período de 1980 a junho de 2010.¹⁰

1.5 A PREVALÊNCIA DA INFECÇÃO PELO HIV/AIDS

A prevalência da infecção pelo HIV foi estimada em 0,8% da população mundial. A maior prevalência (5%) foi encontrada na África Subsaariana; seguida de 1,0% no Caribe; o Leste Europeu e a Ásia Central têm o mesmo percentual de 0,8%; a América do Norte e a América do Sul têm 0,5%; a Oceania, Sul e Sudeste da Ásia apresentam 0,3%; a Europa Ocidental e Central, o Oriente Médio e a África Setentrional têm 0,2%, e as menores prevalências, com menos de 0,1%, estão na Ásia Oriental.⁹ O número de pessoas vivendo com HIV no mundo foi estimado em 33,3 (31,4–35,3) milhões em 2009.⁹

A infecção pelo HIV não é de notificação compulsória no Brasil: a aids sim, é de notificação desde 1986, conforme ditado pela Portaria nº 542/1986,⁶⁹ devido ao caráter de pandemia no início da epidemia e, nos dias atuais, pela sua importância social, sendo a notificação uma ação de grande valor, especialmente por ser instrumento pelo qual se podem monitorar tendências da epidemia.¹²

O número de pessoas com aids no Brasil foi registrado como sendo de 592.914, no período entre 1980 e junho de 2010; com a maior concentração de pessoas na região Sudeste. A faixa etária de maior incidência, em ambos os sexos, foi de 20 a 59 anos de idade.¹⁰

No estado de São Paulo, foram totalizados 211.749 casos de aids (36% dos casos do país), no período de 1980 a junho de 2010; sendo 177.447 notificações registradas no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) estadual, 9.008 óbitos por aids sem registro no SINAN, via cooperação técnica do programa estadual com a Fundação Sistema Estadual de Análise de Dados (SEADE) e 25.294 casos resgatados do SINAN nacional, captados do Sistema de Controle de Exames Laboratoriais da Rede Nacional de Contagem de Linfócitos CD4/CD8 e carga viral (SISCEL) e Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM).¹¹

No município de São Paulo, o total de casos notificados de aids foi de 74.308, no período de 1980 a 2009; com 17.696 (23,8%) dos casos na região sudeste.¹²

1.6 AS DEFINIÇÕES DE CASOS DE AIDS EM MAIORES DE 13 ANOS

Os critérios de definição de caso de aids, com fins epidemiológicos, no Brasil, foram definidos e revisados várias vezes. A primeira definição foi a de 1987, em que o critério foi denominado “CDC modificado”, e foi elaborada tendo como referência a classificação do CDC de 1985, que é baseada numa lista de doenças definidoras de aids e restrita aos indivíduos com 15 anos ou mais de idade. Essa lista consistia, além da evidência laboratorial de infecção pelo HIV, a presença de doença definidora confirmada por métodos diagnósticos definitivos.⁷⁰

Em 1992, criou-se o critério denominado de Rio de Janeiro/Caracas, a partir de experiências acumuladas de alguns serviços no Rio de Janeiro, durante reunião

realizada em Caracas. A idade de 15 anos foi diminuída para 13 anos e consistia num somatório de pelo menos 10 pontos, de acordo com uma escala de sinais, sintomas e doenças (acrescido do diagnóstico laboratorial de infecção pelo HIV). Em 1996, foram incorporados o critério excepcional “óbito”, quando houvesse menção à aids ou termo equivalente em algum dos campos da Declaração de Óbito de indivíduos não notificados e após investigação do óbito, e o critério excepcional ARC ou complexo relacionado à aids + óbito, quando houvesse óbito por manifestações clínicas do ARC em indivíduos sabidamente infectados pelo HIV.⁷⁰

Os critérios foram novamente revistos em 1998: houve a inclusão do carcinoma cervical invasivo de colo de útero e criou-se o “critério CD4” definido como contagem de células T CD4+ < 350/ mm³, ponto de corte maior que o definido pelo CDC, que é de 200/mm³.

A definição de caso de aids vigente é a estabelecida em 2003. O critério CD4 foi incorporado ao critério CDC modificado, e a junção foi denominada de “critério CDC adaptado”; foram revistos e excluídos quase todos os critérios excepcionais, permanecendo somente um, que é o do óbito, com a incorporação da menção de infecção pelo HIV ou termos equivalentes na declaração de óbito, além do registro de doenças associadas à infecção pelo HIV.⁷⁰

1.7 A HISTÓRIA NATURAL DA INFECÇÃO PELO VÍRUS DA HEPATITE C

O HCV foi identificado em 1989 pelos pesquisadores Choo et al.,⁷¹ após pesquisas realizadas em biologia molecular.⁷² É o principal agente etiológico das hepatites anteriormente chamadas de não A e não B.⁷³ O HCV é um vírus do gênero *Hepacivirus*, da família *Flaviridae*, que tem envelope e genoma constituído de uma molécula de RNA, cuja heterogeneidade genética foi descoberta em 1990.⁷²

O genoma do HCV é formado pela região não codificadora terminal, o *untranslated terminal*, 5'UTR, do core (C), do envelope E1 e E2, do p 7, das proteínas não estruturais; o *non structural protein* (NS 2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A e NS5B) e pela região terminal 3'UTR.⁷⁴

São diversos genótipos de HCV existentes, que foram designados numericamente de 1 a 11 e os vários subtipos designados alfabeticamente. Com a crescente diversidade de variantes do HCV e implicações clínico epidemiológicas, a classificação atual consiste em seis genótipos, representando os seis grupos definidos por análise filogenética.⁷⁵ O genótipo 1 é o mais frequente no mundo (60% das infecções pelo HCV). A distribuição geográfica dos genótipos revela um predomínio do tipo 1, 2 e 3 na Europa, nos Estados Unidos da América e Japão, o genótipo 4 na África Central, Egito e Oriente Médio, o genótipo 6 na Ásia e o genótipo 5 na África do Sul.⁷⁶ No Brasil, o genótipo 1, subtipo 1 a e 1b e o genótipo 3 subtipo 3c são os mais prevalentes.⁷⁷

A história natural da infecção pelo HCV inicia com a exposição de uma pessoa a esse agente biológico; esse momento é raramente identificado;⁷⁸ a fase aguda é, geralmente, assintomática e frequentemente não diagnosticada.⁷⁹ O conhecimento do curso da infecção pelo HCV foi largamente conhecido, a partir de estudos experimentais com chimpanzés e estudos prospectivos de casos de hepatite C pós-transfusão e pós-acidentes biológicos.^{78,80} No estudo de McCaughan et al.,⁸¹ em 50 doadores de sangue, a infecção aguda foi documentada, sendo que 70 a 80% dos casos não apresentaram sintomas (assintomáticos).

Na fase aguda, após a inoculação ou exposição ao HCV, o RNA-HCV plasmático pode ser detectado, em poucos dias a oito semanas.⁸⁰ A maioria dos pacientes apresenta-se assintomática; dos 20 a 30% dos pacientes sintomáticos, o início dos sintomas ou sinais é, em geral, de 3 a 12 semanas da exposição.⁸²

A sintomatologia da infecção aguda pelo HCV é similar às outras hepatites virais, frequentemente *flu-like* (à semelhança dos sintomas gripais).⁷⁸ A duração da sintomatologia varia de 2 a 12 semanas.⁸³ A hepatite aguda C pode ser grave, mas a forma fulminante é muito rara.⁸⁴ Os níveis das aminotransferases se elevam (necrose de hepatócitos), a partir de duas a oito semanas da exposição,⁸² a níveis de 10 vezes o valor máximo da referência.⁷⁹ O nível do RNA-HCV plasmático aumenta rapidamente, durante as primeiras semanas, e o pico entre 10^5 a 10^7 UI/ml é atingido um pouco antes do pico sérico das aminotransferases.^{79,80} O desaparecimento do RNA-HCV e a soroconversão ocorre aproximadamente após um a três meses da exposição.⁸⁵ Os anticorpos anti-HCV são, usualmente, reagentes,⁸⁵ em 70% dos casos, títulos baixos ou sorologias não reagentes podem ocorrer em pacientes imunocomprometidos.⁷⁹

A persistência do RNA-HCV plasmático, por mais de seis meses da fase aguda, define a infecção crônica da infecção pelo HCV; o que ocorre em 75 a 85% dos pacientes infectados.^{80,86} As aminotransferases podem permanecer persistentemente elevadas ou podem ocorrer flutuações nos valores. Em aproximadamente 30 a 40% dos pacientes, na infecção crônica, há manifestações extra-hepáticas.^{87,88}

A evolução da infecção crônica pelo HCV não tratada para cirrose (estágio avançado da doença hepática) foi estimada em 20 a 30 anos após a exposição, em 20 a 30% dos que apresentam a infecção crônica.^{89,90} O risco de descompensação hepática em pacientes com cirrose foi estimado em 5% ao ano⁹¹ e, após o primeiro episódio de descompensação, a sobrevida em 1 a 5 anos foi estimada em 81,8% e 50,8% respectivamente. O risco de desenvolver carcinoma hepático em pacientes com cirrose foi estimado em 3% a 4 % ao ano.⁹²

1.8 FATORES ASSOCIADOS À SOBREVIVÊNCIA DE PACIENTES COM HEPATITE C

O tratamento da hepatite C, particularmente quando efetivo e com resposta virológica sustentada (RVS, não detecção do RNA-HCV plasmático após 24 semanas do término da terapia), reduziu a mortalidade entre os pacientes com hepatite C.⁹³ Melhora histológica e diminuição da incidência de complicações relacionadas à doença hepática, como insuficiência hepática e hepatocarcinoma, foram observadas em pacientes com RVS.⁹⁴ A terapia, inicialmente, era baseada no uso do interferon-alfa (2a ou 2b) em monoterapia. Um estudo destacado e citado na literatura foi o de Marcellin et al.,⁹⁵ envolvendo 24 pacientes com diagnóstico de hepatite C, que responderam ao tratamento (não detecção do RNA-HCV plasmático no término da terapia) e foram acompanhados por mais 12 meses após a terapia, 18 dos 24 pacientes (75%) apresentaram recidiva (as aminotransferases se elevaram e o RNA-HCV foi novamente detectado); no entanto, uma melhora histológica, com marcada diminuição da inflamação portal, foi encontrada (nos pacientes que mantiveram valores das aminotransferases dentro da referência) após 13 a 31 meses do término da terapia. Outro estudo de importância realizado por Martinot-Peignoux et al.,⁹⁶ para avaliar preditores de RVS com interferon-alfa, envolvendo 296 pacientes, concluiu que a carga viral do HCV pré-tratamento e o genótipo do HCV diferente do 1 são fatores preditores independentes de RVS.

A inclusão do interferon-alfa na tabela SUS ocorreu em 02 de janeiro de 1997, pela Portaria SAS/MS-17/1997. O protocolo técnico de tratamento para

hepatite C crônica, em São Paulo, foi instituído pela Resolução SS-134 da SES/SP, de 05 de agosto de 1998. Nesse mesmo ano, McHutchison et al.⁹⁷ demonstraram taxas de RVS maiores com o uso do interferon-alfa, particularmente em pacientes com genótipo 1, quando associado a ribavirina, um análogo de nucleosídeo de ação antiviral, por 48 semanas: 38% de RVS (de um total de 912 pacientes).

Em 2 de março de 2000, a Resolução SES/SP-25⁹⁸ instituiu o protocolo técnico do interferon-alfa associado à ribavirina, e a Portaria MS/GM-639, de 21 de junho de 2000,⁹⁹ aprovou o protocolo clínico para hepatite crônica C, com esses dois medicamentos. Também houve a inclusão na tabela SUS dos exames laboratoriais de biologia molecular: PCR e genotipagem do HCV.

O avanço no tratamento da hepatite C foi a introdução, do interferon-alfa peguilado 2a ou 2b, na tabela SUS pela Portaria nº 1.318, de 23 de julho de 2002.¹⁰⁰ Esta foi seguida da Portaria nº 863, de 4 de novembro de 2002,¹⁰¹ que aprovou o protocolo clínico com o uso do interferon peguilado ou peginterferon para o tratamento da hepatite crônica C associado à ribavirina. O processo de peguilação, desenvolvido por Abuchowski et al.,¹⁰² consiste na ligação do interferon-alfa às moléculas polietileno glicol (PEG), que são grandes moléculas solúveis em água, permitindo um maior tempo de vida (meia-vida) e administração subcutânea semanal (ao invés de três vezes por semana com o interferon-alfa), o que promoveu certa comodidade ao paciente.¹⁰³

Novos medicamentos para a terapia da hepatite C crônica, o telaprevir e o boceprevir (aprovado pela Anvisa em 26 de julho de 2011), que são inibidores das proteínas não estruturais NS3 e NS4A do HCV, em combinação ao interferon

peguilaço e ribavirina, apresentaram taxas de RVS de 70 a 80% em pacientes com genótipo 1, no estudo de Bacon et al.¹⁰⁴

Diversos fatores associados à melhor resposta ao tratamento medicamentoso para hepatite C são citados na literatura. Dois fatores importantes foram relacionados à pessoa infectada: sexo feminino e idade menor que 40 anos. Autores como Poynard et al.,⁹¹ no estudo envolvendo 2.235 pacientes com diagnóstico de hepatite C crônica não tratados previamente, identificaram os seguintes fatores independentes associados à progressão da fibrose hepática: sexo masculino, idade maior que 40 anos e consumo diário de álcool (de 50 g ou mais).

Em relação à idade, outro estudo, comparando pessoas na faixa etária de 12 a 25 anos com a faixa de maiores de 25 anos, encontrou taxas de cronicidade de 56% comparada com 87%, respectivamente,¹⁰⁵ porém os pesquisadores não encontraram diferenças relativas ao sexo.

Deuffic et al. demonstraram que a progressão da fibrose hepática para cirrose foi maior em homens quando comparados com mulheres.¹⁰⁶ Wiese et al.,¹⁰⁷ realizaram estudo de coorte com 1.018 mulheres, com idade média de 24 anos, acompanhadas por um período de 20 anos, após exposição a lotes de imunoglobina anti-D contaminada com o vírus da hepatite C, genótipo 1, entre agosto de 1978 a março de 1979: 10% não apresentaram evidência da doença, 90% apresentaram hepatite aguda (49% sintomáticas) após seis meses da exposição. No término de 20 anos, 85% ainda tinham sorologia anti-HCV reagente (3% responderam ao tratamento com interferon) e 55% tinham RNA-HCV detectado (7% não responderam ao tratamento). Somente 4% evoluíram para cirrose.

As diferenças relacionadas à raça/cor e à progressão da doença hepática foram observadas no estudo de Sterling et al.,¹⁰⁸ em que afro-americanos apresentaram menor proporção de necrose em “saca-bocados” na histologia, quando comparados com caucasianos (1,41 *versus* 1,72, respectivamente; $p = 0,034$, na análise multivariada). Este estudo retrospectivo, realizado entre 1998 a 2002, envolveu 302 detentos, 91% do sexo masculino, com idade média de 41 anos, 51% caucasianos, todos anti-HCV reagentes e não coinfectados pelo HIV ou HBV e com doença hepática compensada pelo HCV e virgens de tratamento: 80% eram do genótipo 1; a proporção de genótipo 1 foi diferente entre caucasianos e afro-americanos (67% *versus* 94%, respectivamente; $p < 0,001$). Outros estudos, por outro lado, mostraram que afro-americanos com hepatite C crônica diferem dos caucasianos-americanos por terem apresentado menores taxas de resposta no final do tratamento e de RVS com interferon-alfa.¹⁰⁹ Estudos recentes como o de Conjeevaram et al.¹¹⁰ também encontraram menores taxas de RVS com peginterferon e ribavirina em afro-americanos comparados com caucasianos-americanos (todos com genótipo 1).

As variações genéticas, como a presença de polimorfismo de alguns genes, também podem influenciar na velocidade da progressão hepática.¹¹¹ A presença de polimorfismo em um único nucleotídeo (SNP, *single nucleotide polymorphism*) no cromossomo 19, no gene que codifica a interleucina IL28B (SNP rs12979860, localizado acima do gene), foi associada com RVS¹¹² e a resolução espontânea da infecção pelo HCV, particularmente em pacientes com alelos C (genótipo CC), significativamente mais frequentes em europeus do que em afrodescendentes.¹¹³ Um estudo de caso-coorte¹¹⁴ foi realizado para analisar variações genéticas e RVS,

envolvendo 728 pacientes de Taiwan com diagnóstico de hepatite C crônica; 126 tinham recebido tratamento com interferon-alfa e ribavirina no período entre 1988 a 2001 (por 24 semanas em 112 pacientes e por 48 semanas em 14 pacientes) e 602 pacientes tinham recebido tratamento com interferon-peguilado e ribavirina, no período entre 2001 a 2008 (por 24 semanas em 499 pacientes e por 48 semanas em 103 pacientes). Um grupo controle foi constituído por 960 doadores saudáveis, com idade média de $40,3 \pm 10,7$ anos, 514 homens e 446 mulheres (excluídos os que tinham hepatite B/C, doenças autoimunes e cardiovasculares). As características dos pacientes eram: sexo masculino (61%); idade média de $51,2 \pm 10,4$ anos; 424 (58,2%) com genótipo 1 do HCV e 304 (41,8%) com genótipo não-1; e quanto ao estadiamento da doença hepática: 246 (33,8%) com cirrose, 114 (15,7%) fibrose moderada a grave e 368 (50,5%) com fibrose leve. Com relação à carga viral do HCV: 318 (43,7%) com > 400.000 UI/ml; adesão ao tratamento em 483 (66,3%); índice de massa corpórea ≥ 27 kg/m² em 146 (20,1%) e 424 (58,2%) com RVS (interferon-alfa ou interferon peguilado). Foram genotipados 10 SNPs de IL28B nos pacientes e nos controles (para análise, foi utilizado o teste de tendência Cochran-Armitage, com permutação = 100.000 e o modelo de regressão logística) e o rs12979860 foi o único SNP IL28B, que apresentou significância estatística na análise multivariada (*odds ratio*, OR= 0,177; intervalo de confiança, IC 95%: 0,096-0,324).

Um resultado do estudo de meta-análise realizado por Larsson e Wolk¹¹⁵ mostrou associação estatisticamente significativa entre consumo de café e risco reduzido de câncer hepático; o consumo de café (mais que três xícaras diárias) foi associado a menor progressão da doença hepática em pacientes com infecção crônica

pelo HCV¹¹⁶ e foi associado a RVS com peginterferon e ribavirina em pacientes com hepatite C crônica no estudo de Freedman et al.¹¹⁷

Em relação aos fatores relativos ao vírus, a carga viral plasmática do HCV foi associada à progressão para cirrose em vários estudos, como o realizado por Hisada et al.,¹¹⁸ mas não foi associado em outros estudos, como o de Puoti et al.¹¹⁹ O genótipo 3 do HCV foi associado a estágios mais avançados de doença hepática e altas taxas de esteatose;¹²⁰ o genótipo 1, predominante em países como Estados Unidos da América, Japão e Brasil, foi associado a altas cargas virais e baixa resposta ao tratamento com interferon-alfa e o genótipo 4 foi associado a altas taxas de cronicidade após a infecção aguda.¹²¹

1.9 O DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA INFECÇÃO PELO VÍRUS DA HEPATITE C

Os testes diagnósticos para infecção pelo HCV datam de 1989, sendo o primeiro ensaio desenvolvido por Kuo et al.¹²² Os testes ELISA de primeira geração detectam anticorpos contra proteínas recombinantes e peptídeos sintéticos derivados da região NS4 (C-100), em geral, após 112 dias da exposição viral.¹²³ Os ensaios de segunda geração, comercializados a partir de 1992,¹²⁴ detectam anticorpos contra antígenos derivados da região core (C-22), da região NS3 (C-33) e da NS4 (C-100) do vírus em 33 a 129 dias, e os de terceira geração, em uso a partir de 1995, detectam anticorpos contra

todos os antígenos das regiões da geração anterior, acrescidos da região NS5 em 40 a 70 dias. Os testes ELISA são utilizados como exames de triagem.³¹

Os testes rápidos para diagnóstico de infecção pelo HCV são ensaios imunoenzimáticos indireto em fase sólida e também são exames de triagem. A testagem rápida é uma estratégia de ampliação do acesso ao diagnóstico, a exemplo do teste rápido de diagnóstico para HIV, e esses testes estão sendo utilizados em campanhas como exame de triagem da hepatite C.¹²⁵

Outro teste sorológico utilizado para diagnóstico da infecção pelo HCV é o ensaio IB, e o mais utilizado é o *recombinant immunosorbent assay* (RIBA) ou IB recombinante. São considerados testes suplementares e mais específicos que os testes ELISA. As proteínas recombinantes estão fixas em tiras de nitrocelulose, e a reatividade na tira é observada pelo aparecimento de bandas que variam conforme o antígeno.¹²⁶

As sorologias reagentes para o HCV são evidências de infecção ativa ou não. A confirmação de infecção ativa pelo HCV é realizada pelo teste NAT ou teste virológico, como o PCR e o *transcription-mediated amplification* (TMA) ou amplificação mediada por transcrição. A técnica do PCR é mais usada no Brasil, como exame de confirmação de infecção e no diagnóstico precoce, pois detecta o RNA-HCV a partir da primeira semana de infecção.¹²⁷

O PCR RNA-HCV qualitativo detecta a presença do RNA viral e o PCR RNA-HCV quantitativo é a carga viral do HCV. Ambos são utilizados para diagnóstico da infecção pelo HCV.¹²⁸ O teste de genotipagem do HCV, que detecta genótipos e subtipos, complementa a avaliação clínica e laboratorial na definição de tratamento medicamentoso da hepatite C.¹²⁸

Uma sorologia não reagente para HCV não exclui a infecção, especialmente em pacientes infectados pelo HIV, e com imunodeficiência grave,¹⁵ e nestas situações o diagnóstico é realizado pelos testes moleculares como a detecção do RNA-HCV.

1.10 AS VIAS DE TRANSMISSÃO DO VÍRUS DA HEPATITE C

A via principal de transmissão do HCV é a parenteral.³¹ As infecções pelo HCV eram associadas às transfusões. Após a implementação dos testes de triagem pelos bancos de sangue e à medida que se descartava o sangue de doadores reagentes a esses testes, a transmissão por essa via foi diminuindo.¹²⁹ Atualmente, essa via de transmissão não é frequente, porém mantém a importância em países onde a triagem sorológica não é rotineira, e a transmissão do vírus da hepatite C é frequente por essa via.¹³⁰ No Brasil, a obrigatoriedade da testagem para hepatite C em bancos de sangue (anti-HCV) foi estabelecida pela Portaria nº 1.376, em 1993.¹³¹ Os testes confirmatórios, nessas instituições, são opcionais, contudo a inclusão é recomendada.¹³²

A maioria dos pacientes infectados pelo HCV na Europa e nos Estados Unidos da América adquiriu a infecção via UDI ou transfusão sanguínea.⁸³ A soroprevalência em grupos de UDI pode alcançar taxas acima de 70%, com variações na dependência de fatores socioeconômicos, regionais e comportamentais.¹³³

A via percutânea de infecção pelo HCV, através de acidente com material biológico, pode ocorrer em profissionais de saúde, sendo o risco médio de soroconversão após um acidente de 1,8%.⁶⁷

A transmissão vertical do HCV ocorre em 4 a 7 % das crianças nascidas de mães infectadas (RNA-HCV detectado).¹²⁹

Outras vias possíveis de transmissão do HCV são transplante de órgãos, paciente em tratamento com hemodiálise, o uso de droga inalada¹³⁴ ou pipada, tatuagens ou piercings e procedimentos como acupuntura.⁷³

A sexual é uma via de transmissão não frequente, ocorrendo em menos de 1% em casais com parceiros estáveis,⁷³ porém essa via foi evidenciada numa epidemia de hepatite C aguda em HSH na Europa, sendo identificados fatores de risco como sexo anal desprotegido, a multiplicidade de parceiros e a concomitância de DST.¹³⁵ A via de transmissão mais frequente no Brasil, em pessoas na faixa etária de 13 a 69 anos, foi UDI (OR = 6,7; IC 95% 2,5-17,9) e o uso de drogas inaladas (OR = 2,6; IC 95% 1,3-5,0).¹³⁶ As principais vias de transmissão dos casos notificados de hepatite C, no Brasil, no período de 1999 a 2009, foram o uso de drogas (18%), transfusão de sangue e/ou hemoderivados (16%). A via sexual representou 9% e ignorada 43%.¹³⁷

1.11 A PREVALÊNCIA DA INFECÇÃO PELO VÍRUS DA HEPATITE C

A prevalência da infecção pelo HCV, de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS),¹³⁸ foi estimada em 3% da população mundial, atualmente ao redor de 180 milhões de pessoas,¹³⁹ e variações ocorrem conforme regiões geográficas.

Nos Estados Unidos da América, a prevalência estimada da infecção pelo HCV foi 1,6% (IC 95% 1,3 - 1,9), em uma amostra de 15.079 participantes, e em 70,7% dos casos foi feita a detecção do RNA-HCV dos 78,8% que realizaram o exame.¹⁴⁰

Um estudo realizado na França, em 2004, envolvendo 14.416 adultos com idade entre 18 a 80 anos e resultou em uma prevalência de infecção pelo HCV (anti-HCV reagente) de 0,84% (IC 95% 0,65-1,10), sendo que, entre os anti-HCV reagentes, a prevalência do RNA-HCV de 0,53% (IC 95% 0,40-0,70).¹⁴¹ A estimativa foi mais alta na Itália, com 7,5%.¹⁴²

Na América Latina, a estimativa foi em torno de 1,3%¹⁴³ de infecção pelo HCV. No Brasil, um estudo de base populacional estimou em 1,5% de prevalência de hepatite C na cidade de Salvador, região nordeste,¹⁴⁴ e recentemente, o inquérito de base populacional de prevalência das hepatites A, B e C por macrorregiões brasileiras, incluindo o Distrito Federal, realizado no período de 2004 a 2009, pelo Ministério da Saúde, estimou uma taxa de infecção de 1,38% (IC 95% 1,12-1,64). A prevalência estimada de anti-HCV foi: região Norte, 2,1% (IC 95% 1,4-2,8), no Nordeste, 0,7 (IC 95% 0,4-1,0), no Centro-Oeste, 1,3% (IC 95% 0,9-1,7), no Distrito Federal, 0,8 (IC 95% 0,49-1,2), no Sudeste, 1,3% (IC 95% 0,9-1,6), no Sul; 1,2% (IC 95% 0,8-1,6).¹²⁸

Na cidade de São Paulo, a estimativa de prevalência de hepatite C (sorologia reagente) foi 1,42% (IC 95% 0,70-2,12) num estudo de base populacional.¹⁴⁵

A hepatite C é agravo de notificação compulsória no Brasil desde 1999, pela Portaria Ministerial nº 1.461.¹⁴⁶ As hepatites virais já tinham sido incluídas na lista de doenças de notificação compulsória no país desde 1996, mas com inclusões e exclusões sucessivas de acordo com o tipo de vírus.¹²⁸ O número de notificações de hepatites virais com sorologia reagente para hepatite C foi de 132.950 (37.147 no sexo masculino e 23.748 no sexo feminino) no período de 1999 a 2009, no Brasil. O número de casos confirmados de hepatite C (RNA-HCV detectado) foi de 60.908 no mesmo período; o maior número, 42.221, ocorreu na região sudeste do país, e 37.107 casos, no estado de São Paulo.¹³⁷ No município de São Paulo, o número de casos notificados com marcadores laboratoriais para hepatite C foi de 23.172.¹²

1.12 A COINFEÇÃO HIV/HCV

As vias de transmissão da infecção pelo HIV e HCV são semelhantes; como a via parenteral, a sexual e a vertical;¹⁴⁷ entretanto, as coinfeções HIV/HCV foram significativamente associadas aos UDI,¹⁴⁸ e o risco de transmissão vertical é aumentado em quatro a cinco vezes.¹²⁹

A prevalência da coinfeção HIV/HCV, de acordo com estudos recentes, foi estimada em 25% a 35% dos indivíduos infectados pelo HIV nos Estados Unidos da América.¹⁴⁹ A estimativa foi 24,3% na França.¹⁵⁰ Na Ucrânia, um país na Europa

oriental, onde a principal via de transmissão do HIV é UDI, o percentual atingiu 70%; por outro lado, em países como a Bélgica, Áustria e Alemanha, na Europa central, onde a via de transmissão predominante é a sexual, os valores encontrados foram de 10 a 15%.¹⁵¹

A soroprevalência do HCV foi estimada em 17,7% em pacientes com a infecção pelo HIV em um serviço ambulatorial em São Paulo.¹⁵² Outro estudo, realizado num serviço de atenção especializada em DST/aids, também na cidade de São Paulo, estimou a prevalência da hepatite C em 17,8%.¹⁵³ Uma porcentagem maior, 36,2%, foi encontrada em uma coorte de pessoas vivendo com HIV/aids em Santos, sendo 84,8% nos usuários de drogas injetáveis, quando comparado (20,9%) com os não usuários.¹⁵⁴

A história natural da infecção pelo HCV foi alterada na presença da infecção pelo HIV, conforme observado por Soto et al.,¹⁵⁵ num estudo multicêntrico de corte transversal, envolvendo 547 pacientes (116 coinfectados HIV/HCV e 431 monoinfectados pelo HCV), cuja exposição foi parenteral. Coinfectados evoluíram para cirrose num tempo médio estimado de 6,9 anos enquanto que em não coinfectados, esse tempo foi de 23,2 anos.

Outros estudos também concluíram que a progressão da fibrose hepática para cirrose e suas complicações clínicas, em coinfectados HIV/HCV, foi acelerada pela presença da infecção pelo HIV.¹⁵⁶⁻¹⁵⁹

As cargas virais plasmáticas do HCV são mais altas nos coinfectados HIV/HCV quando comparados com as cargas virais em monoinfectados pelo HCV.¹⁶⁰ E cargas virais elevadas do HCV estão associadas à transmissão do HCV e particularmente na transmissão vertical do HCV.¹⁶¹

A sobrevida de pacientes coinfectados HIV/HCV após apresentarem o primeiro episódio de cirrose descompensada foi estimada em 13 meses no estudo de coorte prospectivo realizado por Merchante et al.,¹⁶² com 2.664 pacientes, acompanhados entre 1997 a 2004. De um total de 4.524 pacientes infectados pelo HIV, 2.664 (59%) eram coinfectados HIV/HCV, e desses, 153 apresentaram cirrose descompensada (maiores de 18 anos, sem evidência de doença hepática autoimune ou metabólica, anti-HCV reagente, RNA-HCV detectado e tinham doença hepática em estágio final sem episódio prévio de descompensação). A probabilidade acumulada de sobrevida desses pacientes após o episódio de cirrose descompensada até um ano foi 60% e até três anos foi 40%, nos que faziam uso de HAART. A probabilidade de sobrevida entre os que não faziam uso de HAART, até um ano foi 38% e até três anos foi 18% (HR = 0,5; IC 95%: 0,3-0,9).

A associação entre a cirrose e o carcinoma hepatocelular em coinfectados HIV/HCV e não coinfectados foi o objetivo do estudo de coorte não concorrente conduzido por Giordano et al.,¹⁶³ em que 4.761 coinfectados e 44.678 não coinfectados (excluídos doença hepática pré-existente) hospitalizados entre outubro de 1991 a setembro de 2000 foram incluídos: entre os pacientes identificados durante a era HAART, o *hazard ratio* (HR) para cirrose foi de 19,06 (IC 95% 10,14-35,85) e, para carcinoma hepatocelular, o HR foi de 5,07 (IC 95% 1,72-14,9).

A história natural da infecção pelo HIV não parece ser alterada pela presença de hepatite C,¹⁵⁶ no entanto, a coinfecção HIV/HCV foi fator independente associado à progressão para aids, no estudo realizado por Greub et al.¹⁶⁴ Sulkowski et al.,¹⁶⁵ por outro lado, não encontraram evidências da associação entre a coinfecção e o risco de desenvolver aids, quando ajustado com o uso efetivo da HAART. Rockstroh et al.¹⁶⁶

não encontraram associação entre a coinfeção e a resposta à HAART, contudo, outros autores ressaltam que a infecção pelo HCV pode agravar o potencial de toxicidade hepática aos antirretrovirais e consequente aumento significativo na mortalidade relacionada à doença hepática.

A importância da HAART na coinfeção HIV/HCV foi evidenciada em muitos estudos, como o de Verma et al.,¹⁶⁷ com 296 monoinfectados pelo HCV e 85 coinfectados HIV/HCV, cujo diagnóstico de infecção pelo HIV ocorreu após 1996, que receberam HAART durante 3,3 anos em média; coinfectados apresentaram aspectos histológicos comparáveis aos dos pacientes monoinfectados pelo HCV. O efeito protetor da terapia combinada, especialmente com a inclusão de inibidores de protease, foi evidenciado por Benhamou et al.¹⁶⁸ Outro estudo, realizado por Bräu et al.,¹⁶⁹ resultou em taxas de progressão da doença hepática similares entre coinfectados HIV/HCV e monoinfectados HCV, quando em uso da HAART e cargas virais do HIV não detectáveis.

Em relação ao tratamento da hepatite C em coinfectados HIV/HCV, os resultados foram significativamente mais efetivos com interferon peguilado e ribavirina, quando comparado com o interferon-alfa e ribavirina, como observado no estudo de Torriani et al.,¹⁷⁰ envolvendo 868 pessoas coinfectadas pelo HIV/HCV, virgens de tratamento para hepatite C, randomicamente dirigidos para um dos três esquemas de tratamento: interferon peguilado e ribavirina, interferon peguilado e placebo ou interferon-alfa e ribavirina, por 48 semanas e acompanhados por mais 24 semanas após o término do tratamento. As taxas de RVS foram 29% com interferon peguilado e ribavirina, 14% com inter peguilado e placebo, 7% com interferon-alfa e ribavirina entre os pacientes infectados pelo genótipo 1 do HCV. As taxas correspondentes entre os pacientes infectados pelo genótipo 2 ou 3 foram de 62%, 36% e 20%.

2 OBJETIVOS

Estimar a probabilidade acumulada de sobrevida após o diagnóstico de aids entre pacientes coinfectados HIV/HCV e realizar análise exploratória para investigar fatores relacionados à sobrevida desses pacientes.

3 METODOLOGIA

3.1 TIPO DE ESTUDO

Estudo longitudinal observacional de coorte não concorrente.

3.2 ÁREA E LOCAL DO ESTUDO

A área geográfica do estudo foi o município de São Paulo; a população residente, conforme censo de 2010, estimada em 11.111.108 habitantes, numa área total de 1.523,3 km². Dos 645 municípios existentes no estado de São Paulo,¹⁷¹ São Paulo é o que tem o maior número de habitantes.

O local do estudo foi o Centro de Referência e Treinamento DST/AIDS-SP (CRT), localizado na zona sul do município de São Paulo, no Distrito de Vila Mariana, que é a unidade sede do Programa Estadual de DST/AIDS, criado em 1988, umas das referências da região na atenção às pessoas vivendo com HIV/aids. A partir de 2004, também se tornou referência no atendimento às pessoas infectadas pelo vírus da hepatite B e C, com a criação do ambulatório de hepatite.

3.3 POPULAÇÃO DE ESTUDO

A população do estudo engloba todos os casos de aids de pessoas maiores de 13 anos de idade e matriculados no CRT, com ano de diagnóstico de aids entre julho de 1986 a abril de 2010.

Conforme dados do SINAN da Vigilância Epidemiológica do CRT, entre os 13.213 casos notificados de aids no CRT, na série histórica de 1980 a 2010, o perfil dos usuários, entre os matriculados com 13 anos ou mais, foi: 81,1% do sexo masculino e 18,9% do feminino (razão masculino/feminino = 4,3); quanto às faixas etárias: 42,2% na faixa 30-39 anos; 20,3% com 40-49 anos; 19,9% com 25-29 anos; 9,0% com 20-24 anos; 4,9% com 50-59 anos; 1,5% com 15-19 anos; 1,5% com 60-69 anos, 0,3% com 70 anos ou mais, 0,1% com 13-14 anos e 0,1% com idade ignorada. A distribuição quanto à escolaridade, em anos de estudos, foi: 31% com 4-7 anos completos; 19,9% com 8-11 anos; 18,8% com 12 anos ou mais; 6,5% com 1-3 anos; 1,1% analfabetos ou sem escolaridade e 22,6% sem a informação. E com relação à provável fonte ou categoria de exposição ao HIV: 30% eram homossexuais; 22,4%, heterossexuais; 20,2% eram UDI; 10,1%, bissexuais; 0,7% transfusional; 0,3% tinham hemofilia e a exposição ignorada em 16,2%.

A variável raça/cor foi incluída no SINAN a partir do ano 2000, sendo o registro feito por heteroclassificação, inicialmente, seguido de autoclassificação ou autoreferido, conforme as categorias utilizadas em pesquisas do censo pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE): branca, preta, parda, amarelo e indígena. O CRT realizou capacitações e oficinas, no sentido de padronizar a coleta e o registro

desse dado, a partir de reflexões e percepções sobre raça/cor/etnia entre profissionais de saúde, e desde 2003, a classificação autoreferida é a utilizada sistematicamente no serviço. A distribuição dos usuários, no período de 2003 a 2010, segundo raça/cor, foi predomínio de brancos (70%); seguido de pretos (16%); pardos (11,2%); amarelos (1,2%); indígenas (0,1%); o perfil ignorado foi de 1,4%.

3.4 CRITÉRIOS DE DEFINIÇÃO DE CASOS

Os critérios de definição de caso de aids utilizados foram os do Ministério da Saúde, conforme definição nacional de casos de aids em adultos, nos diversos períodos de tempo, a saber: o de 1987, de 1992; a revisão de 1996, 1998, 1999 e a atual, vigente a partir de 2004, conforme consta das notificações.

A infecção pelo HCV foi definida pela reatividade aos testes sorológicos (ELISA ou EIA, de qualquer geração), realizados no diagnóstico de aids ou em data mais próxima (até dois anos antes ou dois anos depois) do diagnóstico de aids e pela realização de pelo menos um exame de biologia molecular com detecção do RNA-HCV (qualitativo ou quantitativo).

3.5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos os casos de aids, de ambos os sexos, acompanhados no ambulatório HIV do CRT.

3.6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídas notificações em três situações: casos de aids cujo critério de definição de caso foi o critério excepcional de óbito, critério ARC + óbito e o critério ignorado/descartado; notificações de aids de gestantes e todos os casos que não tinham nenhum exame laboratorial para a infecção HIV/aids e infecção pelo HCV cadastrado no sistema de informação laboratorial, ou no sistema de informação da vigilância epidemiológica ou registro desses resultados no prontuário médico.

3.7 FONTES DE DADOS

As fontes de dados utilizadas foram o SINAN, plataforma Windows (notificações realizadas até 2006), e a Net (vigente a partir de 2007), o Sistema de Informação da Vigilância Epidemiológica (Sistema-FAA) e o sistema de informação de exames laboratoriais do CRT (PROHEUS). O sistema FAA, “Ficha de Acompanhamento Ambulatorial”, foi criado para fins de acompanhamento do paciente

desde a entrada na instituição até o óbito, à semelhança de um prontuário eletrônico, onde são inseridos dados como data de matrícula, identificação, exames laboratoriais e relativos à contagem de T CD4+ e carga viral do HIV, com as respectivas datas de coleta, além de antirretrovirais utilizados pelo paciente. Os dados são atualizados dentro da rotina do serviço, com fins de vigilância de agravos, especialmente a infecção pelo HIV (notificação recomendada pelo Programa Estadual de DST/AIDS-SP), o momento do diagnóstico de aids (notificação compulsória) e o pós aids, baseado nas informações dos prontuários dos pacientes, que são chamados periodicamente, seguindo lista de atendimento diário do ambulatório geral de HIV.

Um quarto sistema de informação, a Base Integrada Paulista de AIDS, o BIP AIDS, foi consultado para atualização da situação de vida dos pacientes que abandonaram ou descontinuaram o acompanhamento médico e, quando da verificação do óbito, foi realizada a busca da data e da causa do óbito (se relacionado ou não à aids). Essa base unificada de dados é resultante da vinculação anual do SINAN do estado de São Paulo, do SIM e cartórios de registro civil (banco do SEADE) através de convênio de cooperação técnica entre o Programa Estadual de DST/AIDS-SP e a Fundação SEADE, ocorrida em 2004.¹¹ E, finalmente, os prontuários foram consultados, quando da ausência de dados relativos às variáveis do estudo, nos sistemas de informação.

3.8 INSTRUMENTO DE COMPILAÇÃO DE VARIÁVEIS DO ESTUDO

Um instrumento foi elaborado para compilação das variáveis de interesse (Anexo 1) e um banco de dados foi criado especificamente para armazenamento dessas variáveis numa planilha eletrônica.

3.9 VARIÁVEIS DO ESTUDO

- Sexo, com as categorias masculina e feminina.
- Raça/cor, com as categorias branca, preta, parda, amarela, indígena, conforme os critérios do IBGE e reagrupados em cor branca e não branca. A ausência dessa informação foi categorizada como ignorada.
- Escolaridade, medida em anos de estudo concluídos, na data do diagnóstico de aids. Adequou-se a variável por uma classificação resultante da junção das versões W e Net, com as seguintes categorias: nenhuma (para a categoria analfabeta do W e zero do Net); de um a três anos (para a categoria um a três anos do W e primeira a quarta série incompleta do Net), de quatro a sete anos (para a categoria quatro a sete anos do W e quarta série completa a oitava série incompleta do Net); 8 a 11 anos (para a categoria 8 a 11 anos do W e ensino fundamental completo a ensino médio completo do Net); 12 anos

ou mais (para a categoria 12 anos e mais do W e ensino superior incompleto ou completo do Net). A categoria ignorada (W ou Net) foi mantida quando da ausência da informação.

- Faixa etária, com as seguintes categorias: até 29, de 30 a 49, e 50 anos ou mais. A idade considerada foi aquela do momento do diagnóstico de aids.
- Categoria de exposição ao HIV, no diagnóstico de aids, com as categorias HSH, junção da categoria homossexual e bissexual do SINAN; UDI (todos os pacientes que tinham referência de uso de drogas intravenosa atual ou no passado); transfusão, hemofílico, acidente de trabalho e a categoria ignorada.
- Contagem de células linfocitárias T CD4+, em valor absoluto, na data do diagnóstico de aids, ou mais próximo dessa data e categorizado como < 350 e ≥ 350 /mm³. A ausência da informação foi categorizada foi ignorada.
- Hepatite B foi considerada pelo resultado do marcador sorológico antígeno de superfície do vírus da hepatite B (AgHbs), realizado na data mais próxima do diagnóstico de aids (até dois anos antes ou dois anos após), com a categoria reagente, não reagente, inconclusiva e ignorada.
- Ano de diagnóstico de aids em quatro períodos: primeiro período = 1986 a 1993 (correspondente à ausência de antirretrovirais ou uso de monoterapia com zidovudina, segundo período = 1994 a 1996 (correspondente ao uso de zidovudina monoterapia ou terapia dupla com a associação zidovudina e didanosina/zalcitabina), terceiro período = 1997 a 2002 (correspondente à introdução da HAART) e quarto período = 2003 a 2010 (correspondente à introdução do interferon peguilado no tratamento da hepatite C).

3.10 PROCESSOS DE PREPARO DO BANCO DE DADOS

De um total de 19.475 notificações (junção SINAN W e Net), foram excluídas 1.163 notificações de infecção pelo HIV, sem aids (coinfectados pelo HCV ou não); 5.904 notificações de aids pelo critério excepcional óbito e 400 com critério ARC + óbito. Dos 12.008 restantes, 4.739 foram excluídos por não serem matriculados ou não cadastrados no sistema FAA, permanecendo 7.269 notificações.

Das 7.269 notificações, 1.171 foram excluídas por serem os pacientes acompanhados em outros serviços (externos, encaminhados para internação, atendimento em outras especialidades médicas e protocolos de pesquisa), 537 foram excluídos pelo encerramento do prazo de coleta de dados, e os restantes 5.561 foram, portanto, avaliados para elegibilidade (conforme critérios de inclusão e exclusão), resultando em 2.864 notificações finais. Uma cópia foi feita dessas notificações, excluindo nomes e endereços dos usuários.

A data do diagnóstico de aids foi definida como data de início para análise de sobrevida, a partir da qual foi calculado o tempo de sobrevida (período entre julho de 1986 a abril de 2010). A data do fim do acompanhamento foi considerada como o dia 30 de abril de 2011. As perdas de acompanhamento médico e óbitos por causas desconhecidas ou outras causas que não aids foram consideradas como censuras.

As variáveis categorizadas como “ignorado” nas notificações foram incluídas numa lista de procura em outras fontes para completude do banco de dados, permanecendo “ignorado” somente quando da inexistência do dado em todas as fontes deste estudo (o que ocorreu, algumas vezes, nas notificações de casos de aids

realizadas em unidade de origem de pacientes externos). Este procedimento foi seguido de verificação de consistência de todo o banco de dados.

3.11 ANÁLISES DOS DADOS

Foi realizada, inicialmente, a análise descritiva, com apresentação de frequências absolutas e relativas, comparando coinfectados e não coinfectados pelo HCV, observadas distribuições e características dos usuários em relação às variáveis de interesse do estudo. A variável dependente é o tempo decorrido do diagnóstico de aids até o evento óbito e as variáveis independentes são as demais variáveis.

Foi realizado teste de associação (o qui-quadrado) comparando coinfectados e não coinfectados e o teste t – Student, para a comparação da idade.

A análise e a construção de gráficos de sobrevida foram realizadas pela função Kaplan-Meier (curvas de Kaplan-Meier), com a probabilidade acumulada de sobrevida em meses, segundo cada variável de interesse e por período de diagnóstico de aids. A significância estatística foi verificada pelo teste do *log rank*.

A regressão de Cox ou modelo de riscos proporcionais foi escolhida para calcular a razão de riscos ou a *hazard ratio* (HR) na análise de sobrevida, com intervalo de confiança de 95%.¹⁷² Esse modelo permite a inclusão de várias covariáveis simultaneamente,¹⁷³ na modelagem do tempo de sobrevida. Inicialmente,

foi realizada a análise bivariada, seguida da análise multivariada, para as variáveis estatisticamente significativas (nível de significância de 5%).

3.12 SOFTWARES UTILIZADOS NO ESTUDO

Foram utilizados os programas de computador Microsoft Excel 2003 e o STATA versão 10,0.

3.13 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS A RESPEITO DO ESTUDO

O estudo foi realizado após aprovação e observando os Termos das Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas da Resolução Conselho Nacional de Saúde CNS nº 196/96 – Comissão de Ética em Pesquisa do Centro de Referência e Treinamento DST/AIDS-SP e pelo Comitê de Ética da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (Anexos 1 e 2). Nos Anexo 3 e 4 está disposta a aprovação da mudança do título do estudo.

4 RESULTADOS

O estudo foi constituído por 358 (12,5%) pacientes com aids infectados pelo HCV e 2.506 (87,5%) pacientes com aids não infectados pelo HCV, totalizando 2.864 pessoas.

A mediana de idade do grupo foi de 35 anos e a faixa interquartil (25-75%) foi de 30-41 anos de idade. A idade mínima foi de 13 anos e a máxima foi de 79 anos (ambos não infectados pelo HCV). A média de idade dos pacientes infectados pelo HCV foi de $36,2 \pm 8,4$ anos e nos não infectados foi de $35,9 \pm 8,8$ anos (valor de $p = 0,482$ pelo teste t-Student).

A Tabela 1 apresenta a descrição das características sociodemográficas (sexo, cor, faixa etária e escolaridade) comportamentais (categoria de exposição ao HIV) e laboratoriais (contagem de células T CD4+ e o marcador sorológico antígeno de superfície para hepatite B, AgHbs, à entrada, ou seja, no diagnóstico de aids), que foram avaliadas, comparando infectados (coinfectados) e não infectados pelo HCV (não coinfectados) e o resultado do teste do qui-quadrado (de associação) Os dados ignorados excluídos da análise foram: 16 sem a informação relativa à cor, 58 sem escolaridade, 46 sem a categoria de exposição; 2 casos de hemotransfusão, e 183 sem o valor da contagem de T CD4+.

Tabela 1. Características dos pacientes, segundo infecção pelo HCV e resultados dos testes de associação, CRT-DST/AIDS-SP, 1986 a 2010

Característica dos pacientes	Coorte						p [*]
	Aids (N = 2.506)		Aids/HCV (N = 358)		Total (N = 2.864)		
	n	%	n	%	n	%	
Sexo							
Feminino	594	23,7	84	23,5	678	23,7	0,920
Masculino	1.912	76,3	274	76,5	2.186	76,3	
Cor [†]							
Branca	1.764	70,8	253	70,9	2.017	70,8	0,983
Não branca	727	29,2	104	29,1	831	29,2	
Faixa etária [‡]							
Até 29 anos	604	24,0	82	22,9	686	24,0	0,732
30 a 49 anos	1.729	69,0	254	70,9	1.983	69,2	
50 anos ou mais	173	6,9	22	6,1	195	6,8	
Idade [‡]							
Média	35,9 ± 8,8		36,2 ± 8,4				
Mediana	35		35		35		
Faixa inter-quartil (25%-75%)	30-41		30-41		30-41		
Mínimo	13		20		13		
Máximo	79		76		79		
Escolaridade (em anos de estudos) ^{‡,§}							
Até 3	95	3,9	36	10,1	131	4,7	< 0,001
4 a 7	490	20,0	150	42,0	640	22,8	
8 a 11	881	36,0	112	31,4	993	35,4	
12 e mais	983	40,1	59	16,5	1.042	37,1	
Categoria de exposição ^{‡, ,¶}							
Heterossexual	924	37,5	112	31,7	1.036	36,8	< 0,001
HSH	1.443	58,6	82	23,2	1.525	54,1	
UDI	96	3,9	159	45,1	255	9,1	
Contagem de células T CD4 ^{‡,*,**}							
< 350 cel/mm ³	2.218	93,8	295	93,1	2.513	93,7	0,598
≥ 350 cel/mm ³	146	6,2	22	6,9	168	6,3	
Hepatite B (AgHbs) [‡]							
Não	2.303	91,9	345	96,4	2.648	92,5	0,003
Sim	203	8,1	13	3,6	216	7,5	
Período de diagnóstico de aids							
2003-2010	1.090	43,5	71	19,8	1.161	40,5	< 0,001
1997-2002	1.047	41,7	218	60,9	1.265	44,2	
1994-1996	302	12,1	61	17,1	363	12,7	
1986-1993	67	2,7	8	2,2	75	2,6	

HSH = homens que fazem sexo com homens; UDI = usuários de drogas injetáveis; AgHbs = antígeno de superfície da hepatite B; * referente a comparação dos grupos (Pearson); † dados ignorados = 16; ‡ no diagnóstico de aids; § dados ignorados = 58; || dados ignorados = 46; ¶ foram excluídos 2 casos de hemotransfusão; ** dados ignorados = 183.

Como se pode verificar na Tabela 1, há uma proporção maior de pessoas do sexo masculino (76,3%) na coorte. O teste do qui-quadrado para a variável sexo não resultou em diferença estatística entre coinfectados e não coinfectados ($p = 0,921$). Em relação à cor, também não houve diferença estatística ($p = 0,983$) pelo teste de associação.

Houve uma proporção maior de pessoas na faixa etária de 30 a 49 anos (69,2%) na coorte e o teste de associação para essa variável entre coinfectados e não coinfectados não resultou significância estatística ($p = 0,732$).

Em relação à escolaridade: uma proporção maior de pessoas com 4 a 7 anos de estudo (42%) entre os coinfectados enquanto que entre os não coinfectados a proporção maior foi de pessoas com 12 anos ou mais de estudos (40,1%). E essa diferença foi estatisticamente significativa ($p < 0,001$).

Existe associação entre categoria de exposição ao HIV: coinfectados se destacaram por uma frequência mais elevada de UDI (45,1%) enquanto que entre os não coinfectados, as frequências elevadas foram de heterossexuais (37,5%) e HSH (58,6%) ($p < 0,001$).

A contagem de células T CD4+ não apresentou evidência de não homogeneidade entre os coinfectados e não coinfectados ($p = 0,598$).

Coinfectados apresentaram menor proporção (3,6%) de hepatite B (AgHbs-reagente) (tripla infecção HIV/HCV/HBV) do que os não coinfectados (8,1%) ($p = 0,003$).

Houve associação estatística para a variável período de diagnóstico de aids e coorte ($p < 0,001$).

Do total de 2.864 pessoas, 219 (7,6%) foram a óbito no período entre 1986 a 2010. A Figura 1 apresenta a probabilidade acumulada de sobrevida, a partir dos quatro períodos de diagnóstico de aids.

Observou-se que os pacientes cujo diagnóstico de aids ocorreu no período entre 1986 a 1993, a probabilidade acumulada de sobrevida até 216 meses foi 17%; entre pacientes com diagnóstico de aids ocorrido entre 1994 a 1996, a probabilidade acumulada de sobrevida até 168 meses, foi 68%.

Entre os pacientes cujo diagnóstico de aids ocorrido no período de 1997 a 2002, a probabilidade acumulada de sobrevida até 168 meses, foi 90%.

E finalmente, para os pacientes com diagnóstico de aids ocorrido no período de 2003 a 2010, a probabilidade acumulada de sobrevida até 96 meses, foi 94%.

Figura 1. Probabilidade acumulada de sobrevida a partir do diagnóstico de aids, segundo os períodos de diagnóstico de aids, CRT-DST/AIDS-SP

A Tabela 2 e a Figura 1 apresentam a probabilidade acumulada de sobrevida, segundo características dos pacientes, com diagnóstico de aids no período entre 1986 a 1993.

Tabela 2. Probabilidade acumulada de sobrevida em 12, 60, 120, 180, 192, 204 e 216 meses após o diagnóstico de aids, segundo características dos pacientes, CRT-DST/AIDS-SP, 1986 a 1993

Características dos pacientes	Período de diagnóstico de aids: 1986 a 1993 (N = 75 pacientes)									Teste <i>log rank</i> p
	Óbito (N)		Probabilidade acumulada de sobrevida com aids (%)							
	Sim	Não	12 meses	60 meses	120 meses	180 meses	192 meses	204 meses	216 meses	
Sexo										
Feminino	1	8	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	-	0,319
Masculino	10	56	100,0	100,0	64,2	36,7	18,3	18,3	18,3	
Cor*										
Branca	8	47	100,0	100,0	56,2	45,0	33,7	33,7	22,5	0,980
Não branca	3	17	100,0	100,0	100,0	33,3	-	-	-	
Faixa etária†										
Até 29 anos	5	31	100,0	100,0	66,7	66,7	50,0	50,0	33,3	0,231
30-49 anos	6	31	100,0	100,0	68,6	17,1	50,0	-	-	
50 anos ou mais	-	2	-	-	-	-	-	-	-	
Escolaridade†,‡ (anos de estudos)										
Até 3 anos	3	4	100,0	100,0	66,7	33,3	33,3	33,3	33,3	0,891
4 a 7 anos	6	17	100,0	100,0	66,7	50,0	16,7	16,7	-	
8 a 11 anos	1	24	100,0	100,0	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0	
12 anos ou mais	1	19	100,0	100,0	100,0	-	-	-	-	
Categoria de exposição†,§,										
Heterossexual	2	12	100,0	100,0	100,0	100,0	50,0	50,0	-	< 0,001
HSH	6	45	100,0	100,0	85,7	42,9	28,6	28,6	28,6	
UDI	3	7	100,0	100,0	-	-	-	-	-	
Contagem de células T CD4+†,¶										
< 350 cel/mm ³	9	40	100,0	100,0	66,7	33,3	11,1	11,1	-	0,0222
≥ 350 cel/mm ³	1	20	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	
Hepatite B (AgHbs)†										
Não	8	54	100,0	100,0	67,5	56,2	33,7	33,7	22,5	0,312
Sim	3	10	100,0	100,0	66,7	-	-	-	-	
Hepatite C†										
Não	7	60	100,0	100,0	100,0	62,5	37,5	37,5	25,0	0,163
Sim	4	4	100,0	100,0	-	-	-	-	-	

HSH = homens que fazem sexo com homens; UDI = usuários de drogas injetáveis; AgHbs = antígeno de superfície da hepatite B; * dados ignorados = 16; [†] no diagnóstico de aids; [‡] dados ignorados = 58; [§] dados ignorados = 46; ^{||} foram excluídos 2 casos de hemotransfusão; [¶] dados ignorados = 183.

Observou-se que 18,3% dos pacientes do sexo masculino sobreviveram até 216 meses e 100,0% das pacientes do sexo feminino sobreviveram até 204 meses ($\log rank = 0,99$; $p = 0,319$) (Figura 2A).

Figura 2. Probabilidade acumulada de sobrevida, a partir do diagnóstico de aids, segundo sexo, no período de 1986 a 1993 (A), de 1994 a 1996 (B), de 1997 a 2002 (C) e de 2003 a 2010 (D), CRT-DST/AIDS-SP

Em relação à cor: 22,5% dos pacientes da cor branca sobreviveram até 216 meses e 33,3% dos pacientes da cor não branca sobreviveram até 180 meses (*log rank* 0,02; $p = 0,980$) (Figura 3A).

Figura 3. Probabilidade acumulada de sobrevida, a partir do diagnóstico de aids, segundo cor, no período de 1986 a 1993 (A), de 1994 a 1996 (B), de 1997 a 2002 (C) e de 2003 a 2010 (D), CRT-DST/AIDS-SP

Em relação à faixa etária: 33,3% dos pacientes com até 29 anos sobreviveram até 216 meses, 50% dos pacientes da faixa etária 30 a 49 anos sobreviveram até 192 meses e houve perda de acompanhamento dos 2 pacientes da faixa 50 anos ou mais ($\log rank = 2,93$; $p = 0,231$) (Figura 4A).

Figura 4. Probabilidade acumulada de sobrevida, a partir do diagnóstico de aids, segundo faixa etária, no período de 1986 a 1993 (A), de 1994 a 1996 (B), de 1997 a 2002 (C) e de 2003 a 2010 (D), CRT-DST/AIDS-SP

Observou-se que 33,3% dos pacientes que tinham até 3 anos de estudo e 50% dos que tinham 8 a 11 anos de estudo sobreviveram até 216 meses, 16,7% dos que tinham 4 a 7 anos de estudo sobreviveram até 204 meses e 100% dos que tinham 12 anos ou mais de estudo sobreviveram até 120 meses (*log rank* = 0,62; *p* = 0,891) (Figura 5A).

Figura 5. Probabilidade acumulada de sobrevida, a partir do diagnóstico de aids, segundo escolaridade, no período de 1986 a 1993 (A), de 1994 a 1996 (B), de 1997 a 2002 (C) e de 2003 a 2010 (D), CRT-DST/AIDS-SP

Em relação à categoria de exposição: 100% dos UDI sobreviveram até 60 meses, entretanto, 50% dos heterossexuais sobreviveram até 204 meses e 28,6% dos HSH sobreviveram até 216 meses (*log rank* = 14,92; $p < 0,001$) (Figura 6A).

Figura 6. Probabilidade acumulada de sobrevida, a partir do diagnóstico de aids, segundo categoria de exposição, no período de 1986 a 1993 (A), de 1994 a 1996 (B), de 1997 a 2002 (C) e de 2003 a 2010 (D), CRT-DST/AIDS-SP

Entre os pacientes cuja contagem de células T CD4+ foi $\geq 350/\text{mm}^3$ no diagnóstico de aids, a probabilidade acumulada de sobrevida até 216 meses foi 100%, e entre aqueles cuja contagem de células T CD4+ foi $< 350/\text{mm}^3$, a probabilidade acumulada de sobrevida até 204 meses, foi 11,1% ($\log \text{rank} = 5,23$; $p = 0,0222$) (Figura 7A).

Figura 7. Probabilidade acumulada de sobrevida, a partir do diagnóstico de aids, segundo contagem de linfócitos T CD4+, no período de 1986 a 1993 (A), de 1994 a 1996 (B), de 1997 a 2002 (C) e de 2003 a 2010 (D), CRT-DST/AIDS-SP

Em relação à hepatite B: 22,5% dos pacientes AgHbs reagentes sobreviveram até 216 meses e 66,7% dos pacientes AgHbs não reagentes sobreviveram até 120 meses ($\log rank = 1,01$; $p = 0,312$) (Figura 8A).

Figura 8. Probabilidade acumulada de sobrevida, a partir do diagnóstico de aids, segundo hepatite B, no período de 1986 a 1993 (A), de 1994 a 1996 (B), de 1997 a 2002 (C) e de 2003 a 2010 (D), CRT-DST/AIDS-SP

Observou-se que 100% dos coinfectados sobreviveram até 60 meses, após o diagnóstico e 25% dos não coinfectados sobreviveram até 216 meses (*log rank* = 1,95; $p = 0,163$) (Figura 9A).

Figura 9. Probabilidade acumulada de sobrevida, a partir do diagnóstico de aids, segundo infecção pelo HCV, no período de 1986 a 1993 (A), de 1994 a 1996 (B), de 1997 a 2002 (C) e de 2003 a 2010 (D), CRT-DST/AIDS-SP

A Tabela 3 e a Figura 1 apresentam a probabilidade acumulada de sobrevida segundo características dos pacientes, no período de diagnóstico de aids entre 1994 a 1996.

Tabela 3. Probabilidade acumulada de sobrevida em 12, 60, 120, 132, 144, 156 e 168 meses após o diagnóstico de aids, segundo características dos pacientes, CRT DST/AIDS-SP, 1994 a 1996

Características dos pacientes	Período de diagnóstico de aids: 1994 a 1996 (N = 363 pacientes)									
	Óbito (N)		Probabilidade acumulada de sobrevida com aids (%)							Teste <i>log rank</i>
	Sim	Não	12 meses	60 meses	120 meses	132 meses	144 meses	156 meses	168 meses	p
Sexo										
Feminino	5	74	100,0	100,0	95,4	91,0	86,4	86,4	81,8	0,208
Masculino	37	247	100,0	97,3	80,6	75,0	73,1	70,3	65,6	
Cor*										
Branca	35	231	100,0	97,1	81,8	75,9	73,0	72,0	67,2	0,370
Não branca	7	90	100,0	100,0	88,5	84,6	84,6	76,9	73,1	
Faixa etária†										
Até 29 anos	9	88	100,0	100,0	87,5	84,4	81,2	78,1	75,0	0,640
30-49 anos	31	221	100,0	98,9	82,8	76,3	74,1	71,9	66,5	
50 anos ou mais	2	12	100,0	60,0	60,0	60,0	60,0	60,0	60,0	
Escolaridade (anos de estudos)†,‡										
Até 3 anos	5	18	100,0	85,7	42,9	42,9	42,9	42,9	28,6	0,005
4 a 7 anos	14	97	100,0	97,2	80,6	66,2	66,2	66,2	63,3	
8 a 11 anos	17	123	100,0	98,1	82,8	78,9	77,0	73,2	67,4	
12 anos ou mais	6	78	100,0	100,0	94,3	94,3	88,6	85,7	82,9	
Categoria de exposição†,§,										
Heterossexual	13	107	100,0	100,0	88,7	81,9	79,6	77,3	72,8	< 0,001
HSH	20	164	100,0	97,2	87,5	81,9	79,2	76,4	72,2	
UDI	9	43	100,0	90,0	20,0	20,0	20,0	20,0	-	
Contagem de células T CD4+†,										
< 350 cel/mm ³	35	230	100,0	97,9	81,1	75,8	72,7	70,6	64,3	0,2401
≥ 350 cel/mm ³	1	27	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	85,7	85,7	
Hepatite B (AgHbs)†										
Não	32	292	100,0	98,2	84,1	80,5	77,8	75,1	72,4	0,016
Sim	10	29	100,0	94,7	77,0	59,2	59,2	59,2	41,4	
Hepatite C†										
Não	29	273	100,0	98,2	90,2	85,7	83,0	80,3	74,9	< 0,001
Sim	13	48	100,0	94,4	38,9	27,8	27,8	27,8	27,8	

HSH = homens que fazem sexo com homens; UDI = usuários de drogas injetáveis; AgHbs = antígeno de superfície da hepatite B; * dados ignorados = 16; † no diagnóstico de aids; ‡ dados ignorados = 58; § dados ignorados = 46; || foram excluídos 2 casos de hemotransfusão; ¶ dados ignorados = 183.

Observou-se que 65,6% dos pacientes do sexo masculino e 81,8% das pacientes do sexo feminino sobreviveram até 168 meses (*log rank* = 1,59; *p* = 0,208) (Figura 2B).

Em relação à cor: 67,2% dos pacientes da cor branca e 73,1% dos pacientes da cor não branca sobreviveram até 168 meses (*log rank* = 0,80; *p* = 0,370) (Figura 3B).

Em relação à faixa etária: 75% dos que tinham até 29 anos, 66,5% dos pacientes com 30-49 anos e 60% dos que tinham 50 anos ou mais sobreviveram até 168 meses (*log rank* = 0,89; *p* = 0,640) (Figura 4B).

Em relação à escolaridade: observou-se que a probabilidade acumulada de sobrevida até 168 meses foi 28,6% dos que tinham até 3 anos de estudo, 63,3% dos que tinham 4 a 7 anos de estudo, 67,4% dos que tinham 8 a 11 anos de estudo e 82,9% dos que tinham 12 anos ou mais de estudo (*log rank* = 13,04; *p* = 0,005) (Figura 5B).

Em relação à categoria de exposição: observou-se que a probabilidade acumulada de sobrevida até 156 meses, foi 20% para UDI. E a probabilidade acumulada de sobrevida até 168 meses foi 72,2% dos HSH e 72,8% dos heterossexuais (*log rank* = 50,82; *p* < 0,001) (Figura 6B).

Em relação à contagem de células T CD4+: 64,3 % dos pacientes que tinham contagem < 350/mm³ e 85,7% dos pacientes que tinham contagem ≥ 350/mm³ sobreviveram até 168 meses (*log rank* = 1,38; *p* = 0,2401) (Figura 7B).

Em relação à hepatite B: 72,4% dos pacientes que não tinham hepatite B apresentaram probabilidade acumulada de sobrevida até 168 meses e entre os que tinham hepatite B, a probabilidade acumulada de sobrevida até 168 meses foi 41,4% (*log rank* = 5,82; *p* = 0,016) (Figura 8B).

Em relação à hepatite C: observou-se que a probabilidade acumulada de sobrevida até 168 meses foi 27,8% dos coinfectados e 74,9% dos não coinfectados ($\log rank = 19,8$; $p < 0,001$) (Figura 9B).

A Tabela 4 e a Figura 1 apresentam a probabilidade acumulada de sobrevida segundo características dos pacientes, no período de diagnóstico de aids entre 1997 a 2002.

Tabela 4. Probabilidade acumulada de sobrevida em 12, 60, 120, 132, 144, 156 e 168 meses após o diagnóstico de aids, segundo características dos pacientes, CRT DST/AIDS-SP, 1997 a 2002

Características dos pacientes	Período de diagnóstico de aids: 1997 a 2002 (N = 1.265 pacientes)									Teste <i>log rank</i> p
	Óbito (N)		Probabilidade acumulada de sobrevida com aids (%)							
	Sim	Não	12 meses	60 meses	120 meses	132 meses	144 meses	156 meses	168 meses	
Sexo										
Feminino	29	293	99,4	96,6	91,5	91,1	90,5	90,5	90,5	0,984
Masculino	85	858	99,3	96,7	92,5	90,7	90,4	90,4	89,4	
Cor*										
Branca	80	810	99,4	96,6	92,5	91,0	90,5	90,5	89,4	0,750
Não branca	34	334	98,9	96,7	91,7	90,1	90,1	90,1	90,1	
Faixa etária†										
Até 29 anos	27	286	100,0	96,5	92,5	92,1	91,0	91,0	89,8	0,644
30-49 anos	78	798	99,0	96,6	92,4	90,6	90,4	90,4	89,8	
50 anos ou mais	9	67	100,0	98,7	89,4	87,5	87,5	87,5	87,5	
Escolaridade (anos de estudos)†,‡										
Até 3 anos	14	58	100,0	94,4	84,6	82,6	78,0	78,0	78,0	< 0,001
4 a 7 anos	44	340	99,2	94,5	89,4	88,3	88,3	88,3	87,5	
8 a 11 anos	35	396	98,8	97,9	93,5	91,1	90,6	90,6	90,6	
12 anos ou mais	20	343	99,7	97,9	95,2	94,5	94,5	94,5	93,0	
Categoria de exposição†,§,										
Heterossexual	45	416	99,3	96,1	91,0	90,0	89,5	89,5	89,5	0,0003
HSH	41	594	99,5	98,1	95,0	93,4	92,9	92,9	92,2	
UDI	26	124	98,7	92,7	85,1	82,3	82,3	82,3	79,9	
Contagem de células T CD4+†,¶										
< 350 cel/mm ³	103	1.003	99,2	96,6	92,1	90,5	90,0	90,0	89,1	0,997
≥ 350 cel/mm ³	7	64	100,0	95,8	91,5	89,8	89,8	89,8	89,8	
Hepatite B (AgHbs)†										
Não	101	1.061	99,4	96,6	92,7	91,1	90,7	90,7	89,9	0,168
Sim	13	90	98,1	97,1	87,2	87,2	87,2	87,2	87,2	
Hepatite C†										
Não	71	976	99,4	97,7	94,0	92,9	92,6	92,6	92,6	< 0,001
Sim	43	175	98,6	91,7	83,8	80,6	79,9	79,9	76,3	

HSH = homens que fazem sexo com homens; UDI = usuários de drogas injetáveis; AgHbs = antígeno de superfície da hepatite B; * dados ignorados = 16; † no diagnóstico de aids; ‡ dados ignorados = 58; § dados ignorados = 46; || foram excluídos 2 casos de hemotransfusão; ¶ dados ignorados = 183.

Observou-se que 89,4 % dos pacientes do sexo masculino e 90,5% das pacientes do sexo feminino sobreviveram até 168 meses (*log rank* = 0,00; *p* = 0,984) (Figura 2C).

Em relação à cor: 89,4% dos pacientes da cor branca e 90,1% dos pacientes da cor não branca sobreviveram até 168 meses (*log rank* = 0,58; *p* = 0,750) (Figura 3C).

Em relação à faixa etária: 87,5% dos pacientes com 50 anos ou mais, 89,8% dos que tinham até 29 anos e 89,8 % dos que tinham 30-49 anos sobreviveram até 168 meses (*log rank* = 0,88; *p* = 0,644) (Figura 4C).

Em relação à escolaridade: observou-se que a probabilidade acumulada de sobrevida até 168 meses foi 78% dos pacientes que tinham até 3 anos de estudo, 87,5% dos que tinham 4 a 7 anos de estudo, 90,6% dos que tinham 8 a 11 anos de estudo e 93% dos que tinham 12 anos ou mais de estudo (*log rank* = 17,86; *p* < 0,001) (Figura 5C).

Em relação à categoria de exposição: observou-se que a probabilidade acumulada de sobrevida até 168 meses foi 79,9% dos UDI, 89,5% dos heterossexuais e 92,2% dos HSH (*log rank* = 18,96; *p* = 0,0003) (Figura 6C).

Em relação à contagem de células T CD4+: 89,1% dos que tinham contagem de células T CD4+ < 350/mm³ e 89,8% dos que tinham contagem de células ≥ 350/mm³ sobreviveram até 168 meses (*log rank* = 0,0; *p* = 0,997) (Figura 7C).

Em relação à hepatite B: 87,2 % dos pacientes com AgHbs reagentes e 89,9% dos pacientes AgHbs não reagentes sobreviveram até 168 meses (*log rank* = 1,90; *p* = 0,168) (Figura 8C).

Em relação à hepatite C: observou-se que a probabilidade acumulada de sobrevida até 168 meses foi 76,3% dos coinfectados e 92,6% dos não coinfectados (*log rank* = 38,8; *p* < 0,001) (Figura 9C).

A Tabela 5 e a Figura 1 apresentam a probabilidade acumulada de sobrevida segundo as características dos pacientes, no período de diagnóstico de aids entre 2003 a 2010.

Tabela 5. Probabilidade acumulada de sobrevida em 12, 60, 72, 84 e 96 após o diagnóstico de aids, segundo características dos pacientes, CRT DST/AIDS-SP, 2003 a 2010

	Período de diagnóstico de aids: 2003 a 2010 (N = 1.161 pacientes)							
Características dos pacientes	Óbito (N)		Probabilidade acumulada de sobrevida com aids (%)					Teste <i>log rank</i>
	Sim	Não	12 meses	60 meses	72 meses	84 meses	96 meses	p
Sexo								
Feminino	8	260	98,9	96,9	96,9	95,6	95,6	0,149
Masculino	44	849	97,5	95,0	94,0	93,5	93,5	
Cor*								
Branca	40	766	97,6	94,8	94,0	93,5	93,5	0,403
Não branca	12	334	98,3	96,8	96,1	94,9	94,9	
Faixa etária†								
Até 29 anos	8	232	97,9	96,9	96,9	95,1	95,1	0,001
30-49 anos	32	786	98,4	96,1	95,1	94,6	94,6	
50 anos ou mais	12	91	93,2	87,3	87,3	87,3	87,3	
Escolaridade (anos de estudos)†,‡								
Até 3 anos	3	26	89,7	89,7	89,7	89,7	89,7	0,011
4 a 7 anos	11	111	95,1	91,3	91,3	89,3	89,3	
8 a 11 anos	21	376	97,5	93,8	93,8	93,8	93,8	
12 anos ou mais	16	559	99,0	97,8	96,1	95,5	95,5	
Categoria de exposição†,§,								
Heterossexual	21	420	97,7	95,1	94,6	93,8	93,8	0,469
HSH	27	628	97,9	96,1	95,0	94,3	94,3	
UDI	4	39	97,7	89,6	89,6	89,6	89,6	
Contagem de células T CD4+†,¶								
< 350 cel/mm ³	49	1.044	98,0	95,5	94,6	93,9	93,9	0,473
≥ 350 cel/mm ³	3	45	93,7	93,7	93,7	93,7	93,7	
Hepatite B (AgHbs)†								
Não	44	1.056	98,1	95,9	95,1	94,8	94,8	0,001
Sim	8	53	93,4	87,4	87,4	82,3	82,3	
Hepatite C†								
Não	47	1.043	98,0	95,7	94,1	94,1	94,1	0,383
Sim	5	66	95,8	92,8	92,8	92,8	92,8	

HSH = homens que fazem sexo com homens; UDI = usuários de drogas injetáveis; AgHbs = antígeno de superfície da hepatite B; * dados ignorados = 16; [†] no diagnóstico de aids; [‡] dados ignorados = 58; [§] dados ignorados = 46; ^{||} foram excluídos 2 casos de hemotransfusão; [¶] dados ignorados = 183.

Observou-se que 93,5% dos pacientes do sexo masculino e 95,6% das pacientes do sexo feminino sobreviveram até 96 meses (*log rank* = 2,08; *p* = 0,149) (Figura 2D).

Em relação à cor: 93,5% dos pacientes da cor branca e 94,9% dos pacientes da cor não branca sobreviveram até 96 meses (*log rank* = 1,82; *p* = 0,403) (Figura 3D).

Em relação à faixa etária: a probabilidade acumulada de sobrevida até 96 meses foi 87,3% nos que tinham 50 anos ou mais de idade, 94,6% dos que tinham entre 30 e 49 anos de idade e 95,1% dos que tinham até 29 anos de idade (*log rank* = 13,88; *p* = 0,001) (Figura 4D).

Em relação à escolaridade: a probabilidade acumulada de sobrevida até 96 meses foi 89,7% nos que tinham até 3 anos de estudo, 89,3% nos que tinham de 4 a 7 anos de estudo, 93,8% nos que tinham 8 a 11 anos de estudo e 95,5% dos que tinham 12 anos ou mais de estudo (*log rank* = 11,06; *p* = 0,011) (Figura 5D).

Em relação à categoria de exposição: 89,6% dos UDI, 93,8% dos heterossexuais e 94,3% dos HSH sobreviveram até 96 meses (*log rank* = 2,54; *p* = 0,469) (Figura 6D).

Em relação à contagem de células T CD4+: 93,7% dos pacientes que tinham contagem $\geq 350/\text{mm}^3$ e 93,9% dos pacientes que tinham contagem $< 350/\text{mm}^3$ sobreviveram até 96 meses (*log rank* = 0,52; *p* = 0,473) (Figura 7D).

Em relação à hepatite B: a probabilidade acumulada de sobrevida até 96 meses foi 82,3% dos pacientes AgHbs reagentes e 94,8% dos pacientes AgHbs não reagentes (*log rank* = 10,83; *p* = 0,001) (Figura 8D).

Em relação à hepatite C: a probabilidade acumulada de sobrevida até 96 meses foi 94,1% dos não coinfetados e 92,8% dos coinfetados (*log rank* = 0,76; *p* = 0,383) (Figura 9D).

A análise bivariada, pelo modelo de Cox, está apresentada na Tabela 6. Observou-se que o período de diagnóstico de aids entre 1997 a 2002 mostrou-se fator de proteção ao óbito, e ter diagnóstico de aids no período entre 1986 a 1993 (HR = 2,6; IC 95% 1,2-5,9) e no período entre 1994 a 1996 (HR = 1,6; IC 95% 1,1-2,5) foram preditores de óbito.

Outras variáveis preditoras de óbito foram: ter hepatite C (HR = 2,7; IC 95% 2,0-3,6), ter hepatite B (HR = 2,2; IC 95% 1,5-3,2), ter até 3 anos de estudo (HR = 3,5; IC 95% 2,1-5,8), ter 4 a 7 anos de estudo (HR = 2,1; IC 95% 1,4-3,1), ter 8 a 11 anos de estudo (HR = 1,6; IC 95% 1,1-2,4), ser UDI (HR = 2,6; IC 95% 1,8-3,7) e ter 50 anos ou mais de idade (HR = 2,1; IC 95% 1,3-3,4).

Tabela 6. Análise bivariada pelo modelo de Cox dos fatores associados à sobrevida, CRT DST/AIDS-SP, 1986 a 2010

Características dos pacientes	Aids N = 2.864	Óbito N = 219	HR	IC 95%	Valor de p
Período de diagnóstico					
2003 - 2010	1.161	52	1	-	-
1997 - 2002	1.265	114	0,6	0,4 - 0,9	0,013
1994 - 1996	363	42	1,6	1,1 - 2,5	0,035
1986 - 1993	75	11	2,6	1,2 - 5,9	0,018
Sexo					
Feminino	678	43	1	-	-
Masculino	2.186	176	1,3	0,9 - 1,8	0,135
Faixa etária*					
Até 29 anos	686	49	1	-	-
30-49 anos	1.983	147	1,1	0,8 - 1,6	0,454
50 anos e mais	195	23	2,1	1,3 - 3,4	0,004
Cor†					
Branca	2.017	163	1	-	-
Não branca	831	56	0,9	0,6 - 1,2	0,410
Categoria de exposição*,‡,§					
Heterossexual	1.036	81	1	-	-
HSH	1.525	94	1,3	0,9 - 1,7	0,104
UDI	255	42	2,6	1,8 - 3,7	< 0,001
Escolaridade (anos de estudos)*, 					
12 anos e mais	1.042	43	1	-	-
8 a 11 anos	993	74	1,6	1,1 - 2,4	0,012
4 a 7 anos	640	75	2,1	1,4 - 3,1	< 0,001
Até 3 anos	131	25	3,5	2,1 - 5,8	< 0,001
Contagem de células T CD4+*,¶					
≥ 350 cel/mm ³	168	12	1	-	-
< 350 cel/mm ³	2.513	196	1,4	0,7 - 2,5	0,327
Hepatite B (AgHbs)†					
Não	2.648	185	1	-	-
Sim	216	34	2,2	1,5 - 3,2	< 0,001
Hepatite C†					
Não	2.506	154	1	-	-
Sim	358	65	2,7	2,0 - 3,6	< 0,001

HSH = homens que fazem sexo com homens; UDI = usuários de drogas injetáveis; AgHbs = antígeno de superfície da hepatite B; HR = razão das funções de risco (*hazard ratio*); IC = intervalo de confiança; * no diagnóstico de aids; † dados ignorados = 16; ‡ dados ignorados = 46; § foram excluídos 2 casos de hemotransfusão; || dados ignorados = 58; ¶ dados ignorados = 183.

O modelo final, de regressão de Cox multivariado, está apresentado na Tabela 7. O período de diagnóstico de aids entre 1997 a 2002 mostrou-se fator de proteção ao óbito e os fatores preditores de óbito, independentemente das outras variáveis, foram: ter hepatite C (HR = 2,9; IC 95% 2,1-3,9), ter hepatite B (HR = 2,5; IC 95% 1,7-3,6), ter até 3 anos de estudo (HR = 2,3; IC 95% 1,5-3,6), ter de 4 a 7 anos de estudo (HR = 1,4; IC 95% 1,1-1,9) e ter 50 anos ou mais de idade (HR = 2,1; IC 95% 1,3-3,2).

Tabela 7. Análise multivariada pelo modelo de riscos proporcionais de Cox segundo fatores associados à sobrevida entre os pacientes com diagnóstico de aids, CRT DST/AIDS-SP, 1986 a 2010

Características dos		N = 2.864		Valor de p
pacientes		HR	IC 95% (HR)	
Período de diagnóstico				
2003 - 2010		1	-	-
1997 - 2002		0,4	0,3 - 0,5	< 0,001
Faixa etária*				
Até 29 anos		1	-	-
50 anos e mais		2,1	1,3 - 3,2	0,001
Escolaridade (anos de estudos)*,†				
12 anos e mais		1	-	-
4 a 7 anos		1,4	1,1 - 1,9	0,021
Até 3 anos		2,3	1,5 - 3,6	< 0,001
Hepatite B (AgHbs)*				
Não		1	-	-
Sim		2,5	1,7 - 3,6	< 0,001
Hepatite C*				
Não		1	-	-
Sim		2,9	2,1 - 3,9	< 0,001

HR = *hazard ratio*, razão das funções de risco; IC = intervalo de confiança; AgHbs = antígeno de superfície da hepatite B; * no diagnóstico de aids; † dados ignorados = 58.

5 DISCUSSÃO

A coinfecção HIV/HCV neste presente estudo foi fator independentemente associado ao risco de óbito. Resultado semelhante foi encontrado por Greub et al.,¹⁶⁴ no estudo realizado na Suíça, com 3.111 pacientes em início de terapia HAART, sendo 1.157 (37,2%) coinfectados pelo HIV/HCV, dos quais 1.015 (87,7%) UDI. Ser anti-HCV reagente e ser UDI foram fatores independentes associados ao risco de óbito, na análise multivariada pelo modelo de Cox (HR de 1,7; IC 95% 1,26-2,30 e HR = 1,38; IC 95% 1,02-1,88 respectivamente). Os autores apontam uma possível explicação: da menor recuperação na contagem de células T CD4+ em coinfectados recebendo HAART). Entretanto, num estudo brasileiro de coorte prospectivo, não revelou diferença no risco de óbito entre coinfectados e não coinfectados em 2.821 pacientes adultos com aids, diagnosticados entre 1995 e 1996, 833 tinham sorologia para hepatite C realizada, e desses, 33,4% eram coinfectados; a sobrevida encontrada foi uma pequena diferença entre coinfectados e não coinfectados, e o fator associado à redução da sobrevida dos coinfectados foi a exclusão ao acesso à terapia tripla antirretroviral.¹⁷⁴ Outro estudo realizado que também não revelou diferença no risco de óbito, entre pacientes coinfectados e não coinfectados HIV/HCV, foi o estudo de coorte envolvendo 1.955 pacientes americanos, no período de 1995 a 2001, e em uso de HAART: 153 (17,5%) óbitos em coinfectados e 168 (15,5%) em não coinfectados (HR = 1,05; IC 95% 0,85-1,30).¹⁶⁵ Um estudo retrospectivo envolvendo 10.481 pacientes infectados pelo HIV, acompanhados em mais de 100 clínicas norte-americanas, avaliou o efeito da infecção pelo HCV na progressão da infecção pelo

HIV, no período de 1998 a 2004 e não encontrou associação entre o risco de morte e a infecção pelo HCV (19% eram coinfectados HIV/HCV, dos quais 59% UDI): 1.107 (11%) faleceram, sendo 323 (16% coinfectados) e 784 (9,3%) não coinfectados.¹⁷⁵ O resultado desse estudo, pelo modelo de Cox, na análise bivariada, encontrou associação entre o risco para óbito e coinfecção (HR = 1,7; IC 95%: 1,5-1,9), entretanto, essa associação não se manteve no modelo final (HR = 1,1; IC 95%: 0,9-1,2). Os autores citam os seguintes fatores de confusão: alcoolismo, hepatite alcóolica, hepatite induzida por drogas, estar sob terapia antirretroviral, ter diagnóstico prévio de infecção oportunista, baixa contagem de células T CD4+ e idade.

O efeito da infecção pelo HIV/AIDS no curso clínico da infecção pelo HCV é reconhecido na literatura^{156,176} e há evidências de que a coinfecção HIV/HCV esteja associada à progressão acelerada da fibrose hepática para cirrose¹⁵⁹ e ao aumento na mortalidade associada a doença hepática em coinfectados HIV/HCV^{17,177,178} quando comparados com monoinfectados pelo HCV.

As curvas de sobrevida de pacientes pela função Kaplan-Meier no presente estudo foram diferentes em pacientes com diagnóstico de aids, coinfectados e não coinfectados pelo HCV; porém, no período de diagnóstico 2003 a 2010, essa diferença não se manteve e, à semelhança do estudo de coorte realizado por Bonacini et al.,¹⁷⁹ as curvas de sobrevida foram similares para coinfectados e não coinfectados. Esse resultado pode ser explicado pela inclusão, em 2002, do interferon peguilado no tratamento medicamentoso da hepatite C.¹⁰⁰ Outras possíveis explicações são os referidos por Bonacini et al.¹⁷⁹: o controle da imunossupressão e contagem de células T CD4+ com a HAART .

Os resultados conflitantes de estudos de sobrevida na coinfeção HIV/HCV têm motivado crescente interesse em pesquisas para um melhor entendimento das interações dessas infecções e suas consequências. Griffiths et al.¹⁸⁰ realizaram uma busca eletrônica de todas as publicações realizadas a partir de 2009 sobre coinfeções em seres humanos e seus efeitos, sendo que os relatos foram de piora ou efeito negativo na saúde em 76% das publicações.

Neste presente estudo, a categoria de exposição foi preditor de óbito na análise bivariada de Cox, porém essa variável perdeu a significância estatística no modelo final, na análise multivariada, na interação com as outras variáveis, não sendo preditor independente para o óbito — resultado diferente foi encontrado em outros estudos.^{6,181} No entanto, a importância do UDI é reconhecida e reside em ser essa uma das principais vias de aquisição da infecção pelo HCV.

Um desafio em saúde pública é a emergente questão do uso de drogas injetáveis. Uma revisão recente sobre a prevalência de anti-HCV e AgHbs em UDI foi realizada por Nelson et al.,¹⁸² que estimaram em aproximadamente 10,0 milhões de UDI com sorologia anti-HCV reagentes e aproximadamente 1,2 milhões com AgHbs reagentes no mundo, sendo as maiores concentrações em regiões como leste europeu e sudeste da Ásia.

Os benefícios da HAART em coinfectados HIV/HCV, particularmente em UDI, são menores quando comparados com não UDI por várias razões, como questões sociais, acesso aos serviços, início tardio à HAART, aderência e resistência aos medicamentos.^{183,184} A interdisciplinaridade e multidisciplinaridade são vitais na atenção a esses pacientes.

O período de diagnóstico de aids, variável analisada no presente estudo, foi associado à sobrevida, resultado semelhante a outros estudos realizados.^{3,6,181} O período de diagnóstico de aids entre 1997 e 2002 foi fator de proteção ao óbito tanto na análise bivariada quanto na multivariada pelo modelo de Cox. A HAART inquestionavelmente alterou a história natural da infecção pelo HIV e também o curso clínico na coinfeção HIV/HCV.

Quanto ao efeito da HAART na infecção pelo HCV: há evidências de que a supressão virológica precoce com a HAART e a consequente reconstituição imune podem desacelerar o curso clínico da hepatite C em pacientes coinfectados pelo HIV/aids.¹⁸⁵ Segundo alguns autores, o efeito da HAART reduz significativamente a mortalidade relacionada à doença hepática;¹⁸⁶ outros pesquisadores, no entanto, concluíram que a resposta à HAART nos coinfectados HIV/HCV está comprometida, em termos de supressão virológica e aumento no número de células T CD4+ comparada com pacientes não coinfectados pelo HCV.¹⁷⁷ Recentemente, segundo Peters et al.¹⁸⁷ a coinfeção HIV/HCV não mostrou influência no aumento do número de células T CD4+, quando na máxima supressão virológica com o início do tratamento antirretroviral.

O risco aumentado de hepatotoxicidade, com a introdução da HAART em coinfectados HIV/HCV, pode ter contribuído para a descontinuação do uso de antirretrovirais e, em consequência, aumento na mortalidade entre coinfectados.¹³ A possibilidade da toxicidade hepática da HAART na terapia de pacientes infectados pelo HIV/aids, coinfectados ou não pelo HCV, e a toxicidade mitocondrial (inibição da DNA polimerase mitocondrial), com consequente acidose láctica, esteatose e até insuficiência hepática, são importantes efeitos que comprometem a adesão e

propiciam o desenvolvimento de resistência às drogas.³¹ O abuso de álcool e as infecções pelas hepatites virais também contribuem para risco aumentado de hepatotoxicidade em pacientes em uso de HAART.¹³

Entretanto, a despeito de vários fatores de progressão da fibrose hepática e comorbidades, a HAART deve ser indicada, particularmente a combinação de antirretrovirais que incluam inibidores de protease, a coinfectados HIV/HCV, mesmo naqueles em estágios avançados de doença hepática, porque o benefício resultante é em termos de sobrevida.^{167,168,186}

O tratamento da hepatite C em coinfectados HIV/HCV com o interferon peguilado e ribavirina promoveu aumento nas taxas de resposta virológica sustentada¹⁷⁰ e também maior sobrevida entre esses pacientes.

A coinfecção HIV/HBV também foi fator preditor independente de óbito no presente estudo. Outros autores, igualmente, observaram aumento na taxa de óbito entre os coinfectados HIV/HBV.¹⁸⁸ A progressão da fibrose hepática é acelerada na coinfecção HIV/HBV, as taxas de resolução espontânea após infecção aguda são menores quando comparadas com infectados pelo HBV sem a infecção pelo HIV.¹⁸⁹ E a influência da infecção pelo HBV no curso clínico da infecção pelo HIV é pouco conhecida. As medidas de prevenção como testagem sorológica e vacinação para hepatite B são fundamentais no manejo clínico de pacientes coinfectados ou não pelo HIV/HCV.

Outro fator preditor independente de óbito, no presente estudo, foi a escolaridade: a sobrevida aumenta à medida que aumentam os anos de estudos. A importância da educação e os diferenciais de mortalidade dentro de um grupo ou população são reconhecidos há muito tempo e vários estudos foram realizados^{48,190}

evidenciando a associação entre educação e mortalidade. Citando Wood e Carvalho,¹⁹¹ a mortalidade está inversamente ligada à alfabetização e ao número de anos de escolaridade.

A educação, assim como condições econômicas, influenciam a ocorrência de problemas de saúde e fatores de risco na população, e são definidas como determinantes sociais de saúde.¹⁹² Estudos de mortalidade por aids foram realizados no sentido de analisar a influência de determinantes sociais e destaca-se o estudo ecológico realizado por Farias,¹⁹³ no município de São Paulo, onde 96 distritos e 5 áreas homogêneas foram classificados segundo índice social dos distritos: os menores percentuais de queda da mortalidade por aids foram observados nas áreas de maior exclusão social.

Outro fator associado à sobrevida, no presente estudo, foi a faixa etária no diagnóstico de aids, corroborando o resultado de outros estudos.^{3,6} A estimativa de menor tempo de sobrevida na faixa etária de 50 ou mais neste estudo pode ser explicada pelo risco acrescido do efeito de outras doenças que aparecem com a idade, como citam Brasileiro et al.⁴⁶ Ao mesmo tempo, pessoas com mais de 50 anos podem enfrentar um duplo estigma: os relacionadas à idade e os relacionadas à aids, e em consequência, maior possibilidade de isolamento e menor suporte de redes sociais informais.¹⁹⁴ A qualidade e a quantidade das relações sociais foram relacionadas não só com a saúde mental, mas também com a morbidade e mortalidade por muitos autores.¹⁹⁵

Em estudo realizado no período pré-HAART, com 1.216 pacientes hemofílicos infectados pelo HIV-1, vivos em 1985, no Reino Unido, cujas idades variaram de oito meses a 79 anos; 67% (IC 95%, 64-69) deles mantinham-se vivos

após 10 anos da soroconversão; a sobrevida foi fortemente associada com a idade no período de soroconversão (86% [IC 95%, 82-90], 72% [IC 95%, 68-76], 45% [IC 95%, 39-51], e 12% [IC 95%, 5-21] entre os que tinham a idade < 15, 15-34, 35-54 e $\geq$ 55 anos, respectivamente).⁴⁴ Em outro estudo de coorte prospectivo, de base populacional, em uma região rural da Uganda, com uma população residente de aproximadamente 4500 adultos. Sorologias anti-HIV foram realizadas anualmente a partir de 1989, e em 1990 foram selecionados randomicamente os sororreagentes, que, após consentimento, eram encaminhados para as duas clínicas de atendimento local. Os pacientes foram estratificados por faixa etária: maior que 40 anos, de 25 a 39 anos e menores de 25 anos, e acompanhados até 2000. De 107 casos prevalentes, 168 casos incidentes pelo HIV-1, e 235 HIV soronegativos acompanhados desde 1990; a faixa etária 40 anos ou mais na soroconversão foi associada a uma progressão do curso clínico mais rápida.¹⁹⁶

Sexo não foi associado à sobrevida no presente estudo. Outros autores também não encontraram essa associação,^{6,197} entretanto, Taylor-Smith et al.,¹⁹⁸ no estudo realizado em Malawi, encontraram diferenças na adesão à terapia antirretroviral e na sobrevida de pacientes infectados pelo HIV-1 quanto ao sexo: os homens apresentaram menor sobrevida em relação às mulheres. Os autores citam menor adesão ao tratamento e início tardio da terapia antirretroviral entre os homens. Outro estudo, por outro lado, mostrou que o diagnóstico tardio de infecção pelo HIV e menor sobrevida foi considerável entre mulheres.¹⁹⁹

Outra variável, no presente estudo, que não foi associada à sobrevida foi a cor. Outro estudo, no entanto, associou raça negra (comparado com raça branca) e menor sobrevida, em 4.211 pacientes residentes em São Francisco, com diagnóstico

de aids entre 1996 a 2001.²⁰⁰ Essa associação diminuiu após introdução da HAART. Outro estudo também associou sobrevida e cor de pele: menor sobrevida entre negros não hispânicos e hispânicos quando comparados com brancos não hispânicos,²⁰¹ os autores citam diferenças no acesso ao cuidado.

A variável contagem de células T CD4+ não foi fator associado à sobrevida no presente estudo. Pacientes com valores < 350 células/mm³ apresentaram menor sobrevida comparados com os que tinham valores ≥ 350 células/mm³ no período de diagnóstico de aids entre 1986 a 1993, porém nos períodos seguintes, não houve diferença estatística significativa entre valores de T CD4 e sobrevida. Vários estudos, entretanto, associaram a contagem de CD4+ e sobrevida, como o de Taiwo et al.²⁰² em pacientes com $CD4 + < 200$ células/mm³ no início da HAART. Uma possível explicação dessa não associação no presente estudo é a possibilidade de diagnóstico e tratamento precoce da infecção pelo HIV.

Entre as limitações desse presente trabalho foi o tipo de estudo, com a utilização de dados secundários e a possibilidade de incompletude ou do não registro de dados necessários à pesquisa, o que foi minimizado pela procura em todas as fontes de informação disponíveis. Assim como a não possibilidade de avaliar diretamente possíveis fatores de interferência, como os efeitos da terapia medicamentosa para hepatite C na evolução dos pacientes, da atenção de equipe interdisciplinar, da terapia HAART, do acesso e da adesão ao tratamento, a toxicidade hepática droga induzida, o uso de drogas injetáveis, outras comorbidades como diabetes e o uso abusivo de álcool, importantes fatores associados à progressão da fibrose hepática,²⁰³ que não foram analisados neste estudo.

E finalmente, a limitação referente à exclusão de óbitos de pacientes que não realizaram exames de diagnóstico para hepatite C (RNA-HCV) e a exclusão de pacientes com diagnóstico tardio de aids (faleceram nos primeiros 12 meses do diagnóstico) que não tinham registro do resultado da sorologia para hepatite C, podem ter ocasionado uma superestimativa da sobrevida.

6 CONCLUSÕES

Coinfectados HIV/HCV apresentaram menor sobrevida quando comparado com não coinfectados nos períodos de diagnóstico de aids 1994 a 1996 e 1997 a 2002. A partir do período entre 1994 a 1996, observou-se aumento significativo na probabilidade acumulada de sobrevida entre coinfectados HIV/HCV, sendo que, no período de 2003 a 2010, essa probabilidade foi semelhante entre coinfectados e não coinfectados, refletindo possível impacto do efeito do tratamento da hepatite C.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hogg RS, Heath KV, Yip B, Craib KJ, O'Shaughnessy MV, Schechter MT, et al. Improved survival among HIV-infected individuals following initiation of antiretroviral therapy. *JAMA*. 1998;279(6):450-4.
2. Lima VD, Hogg RS, Harrigan PR, Moore DV, Yip B, Wood E, et al. Continued improvement in survival among HIV-infected individuals with newer forms of highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2007;21(6):685:92.
3. Marins JR, Jamal LF, Chen SY, Barros MB, Hudes ES, Barbosa AA, et al. Dramatic improvement in survival among adult AIDS patients. *AIDS*. 2003;17(11):1675-82.
4. Chequer P, Hearst N, Hudes ES, Castilho E, Rutherford G, Loures L, et al. Determinants of survival in adult Brazilian AIDS patients, 1982-1989. The Brazilian State AIDS Program Co-Ordinators. *AIDS*. 1992;6(5):483-7.
5. Guibu IA, Barros MBA, Cordeiro MRD, Tayra A, Alves MCGP, Pereira GFM. Estudo de sobrevida de pacientes de aids no Brasil. 1998 a 1999 – Fase I – Regiões Sul e Sudeste. [monografia na internet]. São Paulo: Centro de Estudos Augusto Leopoldo Ayrosa Galvão [acesso em 14 de julho de 2011]. Disponível em: http://www.sbinfecto.org.br/anexos/11_25_Aids%20-%20Estudo%20de%20sobrevida%20em%20adultos.pdf.
6. Tancredi MV. Sobrevida de pacientes com HIV e AIDS nas eras pré e pós terapia antirretroviral de alta potência [tese de doutorado]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da USP, 2010.
7. Brasil. Presidência da República. Casa Civil. Subchefia para Assuntos Jurídicos. Lei nº 9.313, de 13 de novembro de 1996. Dispõe sobre a distribuição gratuita de medicamentos aos portadores do HIV e doentes de AIDS. *Diário Oficial da União*, 13 de novembro de 1996. [lei na internet]. [acesso em 14 de julho de 2011]. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L9313.htm.
8. 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(20):2568-77.
9. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). UNAIDS report on the AIDS Epidemic 2010. [acesso em 19 de julho de 2011]. Disponível em: http://www.unaids.org/documents/20101123_GlobalReport_em.pdf.

10. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde – Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Boletim Epidemiológico – Aids e DST. 2010;VII(1).
11. Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Centro de Controle de Doenças. Centro de Vigilância Epidemiológica “Alexandre Vranjac”. Centro de Referência e Treinamento em DST/Aids – CRT-DST/Aids. Programa Estadual de DST/Aids de São Paulo. Coordenação do Programa Estadual de DST/Aids. Aids no Estado de São Paulo. Relacionamentos das diversas bases de dados: desafios da vigilância epidemiológica. Boletim Epidemiológico CRT – DST/AIDS. 2010;XXVII:1:1-19.
12. Prefeitura da cidade de São Paulo. Secretaria Municipal da Saúde. Coordenadoria do Programa Municipal de DST/AIDS. Coordenadoria de Vigilância em Saúde. Centro de Controle de Doenças. Boletim Epidemiológico de Aids HIV/DST e Hepatites B e C do Município de São Paulo. 2010;XIV(13). [lei na internet]. [acesso em 19 de julho 2011]. Disponível em: http://www10.prefeitura.sp.gov.br/dstaidns/novo_site/images/fotos/Boletim2010.pdf.
13. Barve S, Kapoor R, Moghe A, Ramirez JA, Eaton JW, Gobejishvili L, et al. Focus on the liver: alcohol use, highly active antiretroviral therapy, and liver disease in HIV-infected patients. *Alcohol Research & Health*. [periódico na internet]. [acesso em 14 de julho de 2011] 2010;33(3):229-36. Disponível em: <http://pubs.niaaa.nih.gov/publications/arh333/229-236.htm>.
14. Rosenthal E, Poirée 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 (Mortavid 2001 study). *AIDS*. 2003;17(12):1803-9.
15. Rockstroh JK, Spengler U. HIV and hepatitis C virus co-infection. *Lancet Infect Dis*. 2004;4(7):437-44.
16. Salmon-Ceron D, Lewden C, Morlat P, Bévilacqua S, Jouglu E, Bonnet F, et al. Liver disease as a major cause of death among HIV infected patients: role of hepatitis C and B viruses and alcohol. *J Hepatol*. 2005;42(6):799-805.
17. Rosenthal E, Salmon-Céron D, Lewden C, Bouteloup V, Pialoux G, Bonnet F, et al. Liver-related deaths in HIV-infected patients between 1995 and 2005 in the French GERMINIC Joint Study Group Network (Mortavic 2005 study in collaboration with the Mortalité 2005 survey, ANRS EN19). *HIV Med*. 2009;10(5):282-9.
18. Souza RR, Mendes JDV, Portas SLC, Barros S, Vallim S. Eixo V: Controle de riscos, doenças e agravos prioritários no Estado de São Paulo. In: Souza RR, Mendes JDV, Portas SLC, Barros S, Vallim S. Plano Estadual de Saúde 2008-2011. São Paulo: Secretaria da Saúde; 2008. p. 85-108. [acesso em 03 de agosto de 2011]. Disponível em: http://www.saude.sp.gov.br/resources/geral/agenda/pdfs/plano_estadual_de_saude_13fev.pdf.

19. Pneumocystis pneumonia--Los Angeles. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1981;30(21):250-2.
20. Ragni MV, Lewis JH, Spero JA, Bontempo FA. Acquired-immunodeficiency-like syndrome in two haemophiliacs. Lancet. 1983;1(8318):213-4.
21. Gallo RC, Sarin PS, Gelmann EP, Robert-Guroff M, Richardson E, Kalyanaraman VS, et al. Isolation of human T-cell leukemia virus in acquired immune deficiency syndrome (AIDS). Science. 1983;220(4599):865-7.
22. Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). Science. 1983;220(4599):868-71.
23. Clavel F, Guétard D, Brun-Vézinet F, Chamaret S, Rey MA, Santos-Ferreira MO, et al. Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS. Science. 1986;233(4761):343-6.
24. Caride E, Tanuri A. AIDS: uso da biotecnologia para o desenvolvimento de uma vacina viva atenuada mais segura. Biotecnologia Ciência e Desenvolvimento. [periódico na internet]. [acesso em 02 de agosto de 2011] 1999;1(8):12-4. Disponível em: <http://www.biotecnologia.com.br/revista/bio08/aids.pdf>.
25. Pinto ME, Struchiner CJ. A diversidade do HIV-1: uma ferramenta para o estudo da pandemia. [HIV-1 diversity: a tool for studying the pandemic]. Cad Saúde Pública = Rep Public Health. 2006;22(3):473-84.
26. Holmes EC. RNA virus genomics: a world of possibilities. J Clin Invest. 2009;119(9):2488-95.
27. Toro C, Amor A, Soriano V. Diagnóstico de las infecciones por subtipos no B del VIH-1 y VIH-2. [Diagnosis of HIV-1 non-B subtypes and HIV-2]. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2008;26 Suppl 13:66-70.
28. Gordis L. Epidemiology. 2nd edition. Philadelphia: WB Saunders; 2004.
29. Bartlett JG, Gallant JE. 2005- 2006 Medical management of HIV infection. Baltimore: Johns Hopkins Medicine Health Publishing; 2005.
30. Hoffman C, Rockstroh JK. HIV 2010. Hamburg: Medizin Fokus Verlag; 2010.
31. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Recomendações para terapia anti-retroviral em adultos infectados pelo HIV. Série A. Normas e Manuais Técnicos. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de DST/Aids. – Brasília: Ministério da Saúde, 2008.

32. Cooper DA, Gold J, Maclean P, Donovan B, Finlayson R, Barnes TG, et al. Acute AIDS retrovirus infection. Definition of a clinical illness associated with seroconversion. *Lancet*. 1985;1(8428):537-40.
33. Schneider E, Whitmore S, Glynn KM, Dominguez K, Mitsch A, McKenna MT; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Revised surveillance case definitions for HIV infection among adults, adolescents, and children aged < 18 months and for HIV infection and AIDS among children aged 18 months to < 13 years--United States, 2008. *MMWR Recomm Rep*. 2008;57(RR-10):1-12.
34. Bacchetti P, Moss AR. Incubation period of AIDS in San Francisco. *Nature*. 1989;338(6212):251-3.
35. Chevret S, Costagliola D, Lefrere JJ, Valleron AJ. A new approach to estimating AIDS incubation times: results in homosexual infected men. *J Epidemiol Community Health*. 1992;46(6):582-6.
36. Mota-Miranda A, Gomes H, Marques R, Serrão R, Lourenço H, Santos-Ferreira O, et al. HIV-2 infection with a long asymptomatic period. *J Infect*. 1995;31(2):163-4.
37. Whittle H, Morris J, Todd J, Corrah T, Sabally S, Bangali J, et al. HIV-2-infected patients survive longer than HIV-1-infected patients. *AIDS*. 1994;8(11):1617-20.
38. Alonso Socas M del M, Gómez Sirvent JL, Santolaria Fernández F, Rodríguez Moreno F, Essardas H, Rodríguez Rodríguez E, et al. Eficacia del tratamiento antirretroviral en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Estudio de 807 pacientes. [The efficacy of antiretroviral treatment in patients with human immunodeficiency virus infection. A study of 807 patients]. *Med Clin (Barc)*. 2000;115(13):481-6.
39. Dourado I, Veras MA, Barreira D, Brito AM. Tendências da epidemia de Aids no Brasil após a terapia anti-retroviral [AIDS epidemic trends after the introduction of antiretroviral therapy in Brazil]. *Rev Saude Publica*. 2006;40 Suppl:9-17.
40. Negredo E, Massanella M, Puig J, Pérez-Alvarez N, Gallego-Escuredo JM, Villarroya J, et al. Nadir CD4 cell count as predictor and high CD4 T cell intrinsic apoptosis as final mechanism of poor CD4 T cell recovery in virologically suppressed HIV-infected patients: clinical implications. *Clin Infect Dis*. 2010;50(9):1300-8.
41. Mellors JW, Kingsley LA, Rinaldo CR Jr, Todd JA, Hoo BS, Kokka RP, et al. Quantitation of HIV-1 RNA in plasma predicts outcome after seroconversion. *Ann Intern Med*. 1995;122(8):573-9.

42. Lavreys L, Baeten JM, Chohan V, McClelland RS, Hassan WM, Richardson BA, et al. Higher set point plasma viral load and more-severe acute HIV type 1 (HIV-1) illness predict mortality among high-risk HIV-1-infected African women. *Clin Infect Dis*. 2006;42(9):1333-9.
43. Keet IP, Krijnen P, Koot M, Lange JM, Miedema F, Goudsmit J, et al. Predictors of rapid progression to AIDS in HIV-1 seroconverters. *AIDS*. 1993;7(1):51-7.
44. Darby SC, Ewart DW, Giangrande PL, Spooner RJ, Rizza CR. Importance of age at infection with HIV-1 for survival and development of AIDS in UK haemophilia population. UK Haemophilia Centre Directors' Organisation. *Lancet*. 1996;347(9015):1573-9.
45. Grabar S, Weiss L, Costagliola D. HIV infection in older patients in the HAART era. *J Antimicrob Chemother*. 2006;57(1):4-7.
46. Brasileiro M, Freitas MIF. Representações sociais sobre aids de pessoas acima de 50 anos de idade, infectadas pelo HIV. [Social representations about aids in people over 50, infected by HIV]. *Rev Latinoam Enferm*. 2006;14(5):789-95.
47. Skiest DJ, Rubinstien E, Carley N, Gioiella L, Lyons R. The importance of comorbidity in HIV-infected patients over 55: a retrospective case-control study. *Am J Med*. 1996;101(6):605-11.
48. Torssander J, Erikson R. Stratification and Mortality – A Comparison of Education, Class, Status, and Income. *European Sociological Review* [periódico na internet]. [acesso em 19 de julho de 2011] 2010;26(4):465-74. Disponível em: <http://esr.oxfordjournals.org/content/26/4/465.abstract>.
49. Martikainen P, Blomgren J, Valkonen T. Change in the total and independent effects of education and occupational social class on mortality: analysis of all Finnish men and women in the period 1971-2000. *J Epidemiol Community Health*. 2007;61(6):499-505.
50. Marins JR, Barros MB, Machado H, Chen S, Jamal LF, Hearst N. Characteristics and survival of AIDS patients with hepatitis C: Brazilian National Cohort of 1995-1996. *AIDS*. 2005;19 Suppl 4:S27-30.
51. Chaisson RE, Keruly JC, Moore RD. Race, sex, drug use, and progression of human immunodeficiency virus disease. *N Engl J Med*. 1995;333(12):751-6.
52. Lemly DC, Shepherd BE, Hulgán T, Rebeiro P, Stinnette S, Blackwell RB, et al. Race and sex differences in antiretroviral therapy use and mortality among HIV-infected persons in care. *J Infect Dis*. 2009;199(7):991-8.
53. Marquez C, Zetola NM, Klausner JD. HIV testing: an update *MLO Med Lab Obs*. 2008;40(2):12-4, 16,18 passim.

54. Fiebig EW, Wright DJ, Rawal BD, Garrett PE, Schumacher RJ, Peddada L, et al. Dynamics of HIV viremia and antibody seroconversion in plasma donors: implications for diagnosis and staging of primary HIV infection. *AIDS*. 2003;17(13):1871-9.
55. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Portaria nº 151, de 14 de outubro de 2009. A SECRETÁRIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE SUBSTITUTA, no uso das atribuições que lhe confere o Art. 45, do Decreto nº 6.860, de 27 de maio de 2009. *Diário Oficial da União*, 16 de outubro de 2009 [lei na internet]. [acesso em 03 de agosto de 2011]. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/svs/2009/prt0151_14_10_2009.html.
56. Dhalia CBC, Diaz-Bermúdez XP. Teste rápido - por que não? Estudos que contribuíram para a política de ampliação da testagem para o HIV no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde, 2007.
57. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Portaria nº 34, de 28 de julho de 2005. Regulamenta o uso de testes rápidos para diagnóstico da infecção pelo HIV em situações especiais. *Diário Oficial da União*. 29 de julho de 2005. Seção 1. p. 77-8. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/portaria34.pdf>.
58. Ward H, Rönn M. Contribution of sexually transmitted infections to the sexual transmission of HIV. *Curr Opin HIV AIDS*. 2010;5(4):305-10.
59. Sexton J, Garnett G, Røttingen JA. Metaanalysis and metaregression in interpreting study variability in the impact of sexually transmitted disease on susceptibility to HIV infection. *Sex Transm Dis*. 2005;32(6):351-7.
60. Røttingen JA, Cameron DW, Garnett GP. A systematic review of the epidemiologic interactions between classic sexually transmitted diseases and HIV: how much really is known? *Sex Transm Dis*. 2001;28(10):579-97.
61. Paz-Bailey G, Stemberg M, Puren AJ, Steele L, Lewis DA. Determinants of HIV type 1 shedding from genital ulcers among men in South Africa. *Clin Infect Dis*. 2010;50(7):1060-7.
62. Pechansky F, Diemen LV, Inciardi JA, Surratt H, De Boni R. Fatores de risco para transmissão do HIV em usuários de drogas de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil. [Risk factors for HIV transmission in drug users from Porto Alegre, Rio Grande do Sul State, Brazil]. *Cad Saúde Pública = Rep Public Health*. 2004;20(6):1651-60.

63. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Lei nº 7.649, de 25 de janeiro de 1988. Estabelece a obrigatoriedade do cadastramento dos doadores de sangue, bem como a realização de exames laboratoriais no sangue coletado, visando a prevenir a propagação de doenças, e dá outras providências. Diário Oficial da União, 25 de janeiro de 1988. [lei na internet]. [acesso em 14 de julho de 2011]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/legis/leis/7649_88.htm.
64. O teste de amplificação de ácidos nucleicos (NAT) e as demais estratégias para detecção dos vírus HIV-1 e HCV na triagem de sangue doado. Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde - BRATS 2007; II(3). [acesso em 03 de agosto de 2011]. Disponível em: http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/ct/pdf/brats2007_n3.pdf
65. Barreto CC, Sabino EC, Gonçalves TT, Laycock ME, Pappalardo BL, Salles NA, et al. Prevalence, incidence, and residual risk of human immunodeficiency virus among community and replacement first-time blood donors in São Paulo, Brazil. Transfusion. 2005;45(11):1709-14.
66. Gonçalves KI, Souza EM, Modesto LS, Fonseca AF, Alcântara KC. Soroprevalência de HIV-1/2 entre doadores de sangue de Goiânia-Goiás [Seroprevalence of HIV- 1/2 among blood donors of Goiânia (Goiás state, Brazil)]. Revista Brasileira de Análises Clínicas. 2006;38(4):263-6.
67. Panlilio AL, Cardo DM, Grohskopf LA, Heneine W, Ross CS. U.S. Public Health Service. Updated U.S. Public Health Service guidelines for the management of occupational exposures to HIV and recommendations for postexposure prophylaxis. MMWR Recomm Rep. 2005;54(RR-9):1-17.
68. World Health Organization. HIV/AIDS. Mother-to-child transmission of HIV. [acesso em 19 de julho 2011]. Disponível em: <http://www.who.int/hiv/topics/mtct/en/index.html>.
69. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 542, de 22 de dezembro de 1986. Diário Oficial da República Federativa do Brasil. Brasília, 24 de dezembro de 1986; Seção 1. p. 19827.
70. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Critérios de definição de casos de aids em adultos e crianças. Série Manuais nº 60. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de DST e Aids. Brasília: Ministério da Saúde, 2003.
71. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. Science. 1989;244(4902):359-2.
72. Houghton M. Discovery of the hepatitis C virus. Liver Int. 2009;29 Suppl 1:82-8.

73. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Hepatites virais: o Brasil está atento. Série B. Textos básicos de Saúde. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. – 3^a ed.- Brasília: Ministério da Saúde, 2008.
74. Lindenbach BD, Rice CM. Unravelling hepatitis C virus replication from genome to function. *Nature*. 2005;436(7053):933-38.
75. Simmonds P, Bukh J, Combet C, Deléage S, Enomoto N, Feinstone S, et al. Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology*. 2005;42(4):962-73.
76. Nguyen MH, Keefe EB. Prevalence and treatment of hepatitis C virus genotypes 4, 5, and 6. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3(10 Suppl 2):S97-S101.
77. Lampe E, Espirito-Santo MP, Martins RM, Bello G. Epidemic history of Hepatitis C virus in Brazil. *Infect Genet Evol*. 2010;10(7):886-95.
78. Lim JK. Natural history of hepatitis C infection: a concise review. *Yale J Biol Med*. 2001;74(4):229-37.
79. Chen SL, Morgan TR. The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection. *Int J Med Sci*. 2006;3(2):47-52.
80. Hoofnagle JH. Hepatitis C: the clinical spectrum of disease. *Hepatology*. 1997;26(3 Suppl 1):15S-20S.
81. McCaughan GW, McGuinness PH, Bishop GA, Painter DM, Lien AS, Tulloch R et al. Clinical assessment and incidence of hepatitis C RNA in 50 consecutive RIBA-positive volunteer blood donors. *Med J Aust*. 1992;157(4):231-3.
82. Thimme R, Oldach D, Chang KM, Steiger C, Ray SC, Chisari FV. Determinants of viral clearance and persistence during acute hepatitis C virus infection. *J Exp Med*. 2001;194(10):1395-406.
83. Wasmuth JC. Hepatitis C: epidemiology, transmission and natural history. In: Mauss S, Berg T, Rockstroh J, Sarrazin C, Wedemeyer H. *Hepatology. A clinical textbook*. Dusseldorf: Flying Publisher; 2010. p. 19-30.
84. Farci P, Alter HJ, Shimoda A, Govindarajan S, Cheung LC, Melpolder JC, et al. Hepatitis C virus-associated fulminant hepatic failure. *N Engl J Med*. 1996;335(9):631-4.
85. Farci P, Alter HJ, Wong D, Miller RH, Shih JW, Jett B, et al. A long-term study of hepatitis C virus replication in non-A, non-B hepatitis. *N Engl J Med*. 1991;325(2):98-104.

86. Poynard T, Ratziu V, Benhamou Y, Opolon P, Cacoub P, Bedossa P. Natural history of HCV infection. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2000;14(2):211-28.
87. Sterling RK, Bralow S. Extrahepatic manifestations of hepatitis C virus. *Curr Gastroenterol Rep*. 2006;8(1):53-9.
88. Zignego AL, Craxi A. Extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection. *Clin Liver Dis* 2008;12(3):611-36, ix.
89. Corrao G, Aricò S. Independent and combined action of hepatitis C virus infection and alcohol consumption on the risk of symptomatic liver cirrhosis. *Hepatology*. 1998;27(4):914-9.
90. Freeman AJ, Dore GJ, Law MG, Thorpe M, Von Overbeck J, Lloyd AR, et al. Estimating progression to cirrhosis in chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology*. 2001;34(4):809-16.
91. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet*. 1997;349(9055):825-32.
92. Fattovich G, Giustina G, Degos F, Tremolada F, Diodati G, Almasio P, et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology*. 1997;112(2):463-72.
93. Backus LI, Boothroyd DB, Phillips BR, Belperio P, Halloran J, Mole LA. A sustained virologic response reduces risk of all-cause mortality in patients with hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9(6):509-16.e1.
94. Coverdale SA, Khan MH, Byth K, Lin R, Weltman M, George J, et al. Effects of interferon treatment response on liver complications of chronic hepatitis C: 9-year follow-up study. *Am J Gastroenterol*. 2004;99(4):636-44.
95. Marcellin P, Boyer N, Degott C, Martinot-Peignoux M, Duchatelle V, Giostra E, et al. Long-term histologic and viral changes in patients with chronic hepatitis C who responded to alpha interferon. *Liver*. 1994;14(6):302-7.
96. Martinot-Peignoux M, Boyer N, Pouteau M, Castelnau C, Giuily N, Duchatelle V, et al. Predictors of sustained response to alpha interferon therapy in chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 1998;29(2):214-23.
97. 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(21):1485-92.

98. Brasil. Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Resolução SS nº 25, de 02 de março de 2000. Aprova o Protocolo Técnico para tratamento de Hepatite Crônica C. Diário Oficial do Estado de São Paulo, de 10 de março de 2000.
99. Brasil. Ministério da Saúde. Sistema de Legislação da Saúde. Portaria MS/GM, nº 639 de 21 de junho de 2000. Aprova o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas - Hepatite viral crônica tipo C - Interferon + Ribavirina. Diário Oficial da União de 26 de junho de 2000.
100. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 1.318/GM, de 23 de julho de 2002. [lei na internet]. [acesso em 03 de agosto de 2011]. Disponível em: <http://dtr2001.saude.gov.br/sas/PORTARIAS/Port2002/Gm/GM-1318.htm>.
101. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Portaria nº 863 de 12 de novembro de 2002. Protocolo clínico e Diretrizes Terapêuticas da hepatite viral crônica C. [lei na internet]. [acesso em 16 de agosto de 2011]. Disponível em: <http://dtr2001.saude.gov.br/sas/PORTARIAS/PORT2002/PT-863.htm>.
102. Abuchowski A, McCoy JR, Palczuk NC, van Es T, Davis FF. Effect of covalent attachment of polyethylene glycol on immunogenicity and circulating life of bovine liver catalase. *J Biol Chem.* 1977;252(11):3582-6.
103. Harris JM, Chess RB. Effect of pegylation on pharmaceuticals. *Nat Rev Drug Discov.* 2003;2(3):214-21.
104. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeuzem S, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med.* 2011;364(13):1207-17.
105. Bellentani S, Tiribelli C. The spectrum of liver disease in the general population: lesson from Dionysos study. *J Hepatol.* 2001;35(4):531-7.
106. Deuffic S, Buffat L, Poynard T, Valleron AJ. Modeling the hepatitis C virus epidemic in France. *Hepatology.* 1999;29(5):1596-601.
107. Wiese M, Berr F, Lafrenz M, Porst H, Oesen U. Low frequency of cirrhosis in a hepatitis C (genotype 1b) single-source outbreak in germany: a 20-year multicenter study. *Hepatology.* 2000;32(1):91-6.
108. Sterling RK, Stravitz RT, Luketic VA, Sanyal AJ, Contos MJ, Mills AS, et al. A comparison of the spectrum of chronic hepatitis C virus between Caucasians and African Americans. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004;2(6):469-73.
109. Reddy KR, Hoofnagle JH, Tong MJ, Lee WM, Pockros P, Heathcote J, et al. Racial differences in responses to therapy with interferon in chronic hepatitis C. Consensus Interferon Study Group. *Hepatology.* 1999;30(3):787-93.

110. Conjeevaram HS, Fried MW, Jeffers LJ, Terrault NA, Wiley-Lucas TE, Afdhal N, et al. Peginterferon and ribavirin treatment in African American and Caucasian American patients with hepatitis C genotype 1. *Gastroenterology*. 2006;131(2):470-7.
111. Jonsson JR, Purdie DM, Clouston AD, Powell EE. Recognition of genetic factors influencing the progression of hepatitis C: potential for personalized therapy. *Mol Diagn Ther*. 2008;12(4):209-18.
112. Suppiah V, Moldovan M, Ahlenstiel G, Berg T, Weltman M, Abate ML, et al. IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon-alpha and ribavirin therapy. *Nat Genet*. 2009;41(10):1100-4.
113. Thomas DL, Thio CL, Martin MP, Qi Y, Ge D, O'Huigin C, et al. Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C. *Nature*. 2009;461(7265):798-801.
114. Chen JY, Lin CY, Wang CM, Lin YT, Kuo SN, Shiu CF, et al. IL28B genetic variations are associated with high sustained virological response (SVR) of interferon- α plus ribavirin therapy in Taiwanese chronic HCV infection. *Genes Immun*. 2011;12(4):300-9.
115. Larsson SC, Wolk A. Coffee consumption and risk of liver cancer: a meta-analysis. *Gastroenterology*. 2007;132(5):1740-5.
116. Freedman ND, Everhart JE, Lindsay KL, Ghany MG, Curto TM, Shiffman ML, et al. Coffee intake is associated with lower rates of liver disease progression in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2009;50(5):1360-9.
117. Freedman ND, Curto TM, Lindsay KL, Wright EC, Sinha R, Everhart JE; HALT-C TRIAL GROUP. Coffee consumption is associated with response to peginterferon and ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2011;140(7):1961-9.
118. Hisada M, Chatterjee N, Kalaylioglu Z, Battjes RJ, Goedert JJ. Hepatitis C virus load and survival among injection drug users in the United States. *Hepatology*. 2005;42(6):1446-52.
119. Puoti C, Stati T, Magrini A. Serum HCV RNA titer does not predict the severity of liver damage in HCV carriers with normal aminotransferase levels. *Liver*. 1999;19(2):104-9.
120. Adinolfi LE, Gambardella M, Andreana A, Tripodi MF, Utili R, Ruggiero G. Steatosis accelerates the progression of liver damage of chronic hepatitis C patients and correlates with specific HCV genotype and visceral obesity. *Hepatology*. 2001;33(6):1358-64.

121. Núñez M, Soriano V. Hepatitis C virus (HCV) genotypes and disease progression in HIV/HCV-coinfected patients. *J Infect Dis.* 2005;191(1):1-3.
122. Kuo G, Choo QL, Alter HJ, Gitnick GL, Redeker AG, Purcell RH, et al. An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. *Science.* 1989;244(4902):362-4.
123. Scott JD, Gretch DR. Molecular diagnostics of hepatitis C virus infection: a systematic review. *JAMA.* 2007;297(7):724-32.
124. Alter HJ. New kit on the block: evaluation of second-generation assays for detection of antibody to the hepatitis C virus. *Hepatology.* 1992;15(2):350-3.
125. Paranhos T. Teste grátis de hepatite C na rodoviária. *Correio Braziliense*, 18 de maio de 2011. [acesso em 14 de julho de 2011]. Disponível em: <http://www.correioweb.com.br/euestudante/noticias.php?id=19499>.
126. Brandão ABM, Fuchs SC, Silva MAA, Emer LF. Diagnóstico da hepatite C na prática médica: revisão de literatura [Diagnosing hepatitis C in clinical practice: a literature review]. *Rev Panam Salud Publica.* 2001;9(3):161-7.
127. Cheinquer H. Infecto-contagiosas/Epidemias. Uso e interpretação dos testes virológicos para hepatite C. [acesso em 14 de julho de 2011]. Disponível em: <http://www.drashirleydecampos.com.br/noticias/7104>.
128. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para hepatite viral C e coinfeções. Brasília: Ministério da Saúde; 2011. [acesso em 19 de julho de 2011]. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/protocolo_hepatite_c_julho_2011.pdf.
129. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol.* 2007;13(7):2436-41.
130. Hladik W, Kataaha P, Mermin J, Purdy M, Otekati G, Lackritz E, et al. Prevalence and screening cost of hepatitis C virus among Ugandan blood donors. *Trop Med Int Health.* 2006;11(6):951-4.
131. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 1.376, de 19 de novembro de 1993. Aprova alterações na Portaria nº 721/GM, de 09.08.89, que aprova Normas Técnicas para coleta, processamento e transfusão de sangue, componentes e derivados, e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, 02 de dezembro de 1993 [lei na internet]. [acesso em 03 de agosto de 2011]. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/legis/portarias/1376-93.pdf>.

132. Garcia FB, Moraes-Souza H. Não comparecimento de doadores inaptos sorológicos para repetição dos testes- o que fazer? [carta ao editor]. [Nonappearance of ineligible blood donors for follow-up testing: what should be done? [letter to editor]]. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2009;31(4):291-2.
133. Sutton AJ, Hope VD, Mathei C, Mravcik V, Sebakova H, Vallejo F, et al. A comparison between the force of infection estimates for blood-borne viruses in injecting drug user populations across the European Union: a modelling study. *J Viral Hepatitis.* 2008;15(11):809-16.
134. Soza A, Riquelme A, Arrese M. Routes of transmission of hepatitis C virus. *Ann Hepatol.* 2010;9 Suppl:33.
135. Danta M, Brown D, Bhagani S, Pybus OG, Sabin CA, Nelson M, et al. Recent epidemic of acute hepatitis C virus in HIV-positive men who have sex with men linked do high risk sexual behaviours. *AIDS.* 2007;21(8):983-91.
136. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites virais. Relatório técnico do estudo de prevalência de base populacional das infecções pelos vírus das hepatites A, B e C nas capitais do Brasil: dados preliminares. Recife: Ministério da Saúde; 2010.
137. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde – Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Boletim Epidemiológico – Hepatites Virais. 2010;I(1).
138. World Health Organization. Hepatitis C. Fact sheet. [acesso em 19 de julho 2011]. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en>.
139. Halliday J, Klenerman P, Barnes E. Vaccination for hepatitis C virus: closing in on an evasive target. *Expert Rev Vaccines.* 2011;10(5):659-72.
140. Armstrong GL, Wasley A, Simard EP, McQuillan GM, Kuhnert WL, Alter MJ. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1999 through 2002. *Ann Intern Med.* 2006;144(10):705-14.
141. Meffre C, Le Strat Y, Delarocque-Astagneau E, Dubois F, Antona D, Lemasson JM, et al. Prevalence of hepatitis B and hepatitis C vírus infections in France in 2004: social factors are important predictors after adjusting for known risk factors. *J Med Virol.* 2010;82(4):546-55.
142. Fusco M, Girardi E, Piselli P, Palombino R, Polesel J, Maione C, et al. Epidemiology of viral hepatitis infections in an area of southern Italy with high incidence rates of liver cancer. *Eur J Cancer.* 2008;44(6):847-53.
143. Te HS, Jensen DM. Epidemiology of hepatitis B and C viruses: a global overview. *Clin Liver Dis.* 2010;14(1):1-21, vii.

144. Zarife MA, Silva LK, Silva MB, Lopes GB, Barreto ML, Teixeira Mda G, et al. Prevalence of hepatitis C virus infection in north-eastern Brazil: a population-based study. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2006;100(7): 663-8.
145. Focaccia R, da Conceição OJ, Sette H Jr, Sabino E, Bassit L, Nitrini DR, et al. Estimated Prevalence of Viral Hepatitis in the General Population on the Municipality of São Paulo, Measured by a Serologic Survey of a Stratified, Randomized and Residence-Based Population. *Braz J Infect Dis.* 1998;2(6):269-84.
146. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 1.461/GM/MS de 22 de dezembro de 1999. Lista Nacional de Doenças de Notificação Compulsória. Diário Oficial da União de 23 de dezembro de 1999 [lei na internet]. [acesso em 03 de agosto de 2011].
Disponível em:
http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/iesus_vol9_1_lista.pdf
147. Sulkowski MS. Viral hepatitis and HIV coinfection. *J Hepatol.* 2008;48(2):353-67.
148. Kim JH, Psevdos G, Suh J, Sharp VL. Co-infection of hepatitis B and hepatitis C virus in human immunodeficiency virus-infected patients in New York City, United States. *World J Gastroenterol.* 2008;14(43):6689-93.
149. Singal AK, Anand BS. Management of hepatitis C virus infection in HIV/HCV co-infected patients: clinical review. *World J Gastroenterol.* 2009;15(30):3713-24.
150. Larsen C, Pialoux G, Salmon D, Antona D, Le Strat Y, Piroth L, et al. Prevalence of hepatitis C and hepatitis B infection in the HIV-infected population of France, 2004. *Euro Surveill.* 2008;13(22). pii:18888.
151. 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 antiretroviral therapy. *J Infect Dis.* 2005;192(6):992-1002.
152. Mendes-Corrêa MCJ, Barone, AA, Cavalheiro NP, Tengan, FM, Guastini, C. Prevalence of hepatitis B and C in the sera of patients with HIV infection in São Paulo, Brazil. *Rev Inst Med Trop São Paulo.* 2000;42(2):81-5.
153. Mello MLR, Silva MA, Alencar WK, Nastri ACSS, Onaga ET, Tancredi MV, et al. Sífilis, hepatite B(HVB), hepatite C (HVC) em pacientes portadores do HIV/aids do Centro de Referência e Treinamento (CRT) DST/AIDS da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. In: Anais do VIII Congresso da Sociedade Brasileira de DST, [pôster 335]; 18-21 maio 2011; Curitiba, BR.
154. Segurado AC, Braga P, Etzel A, Cardoso MR. Hepatitis C virus coinfection in a cohort of HIV-infected individuals from Santos, Brazil: seroprevalence and associated factors. *AIDS Patient Care STDS.* 2004;18(3):135-43.

155. Soto B, Sánchez-Quijano A, Rodrigo L, del Olmo JA, García-Bengoechea M, Hernández-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):1-5.
156. Rotman Y, Liang TJ. Coinfection with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus: virological, immunological, and clinical outcomes. *J Virol*. 2009;83(15):7366-74.
157. Graham CS, Baden LR, Yu E, Mrus JM, Carnie J, Heeren T, Koziel MJ. Influence of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2001;33(4):562-9.
158. Koziel MJ, Peters MG. Viral hepatitis in HIV infection. *N Engl J Med*. 2007;356(14):1445-54.
159. Soriano V, Vispo E, Martin-Carbonero L, Labarga P, Garcia-Samaniego J, Barreiro P. Management and therapy of chronic hepatitis C in HIV. *Curr Opin HIV AIDS*. 2007;2(6):482-8.
160. Amaral ISA, Sousa RCM, Móia LJMP, Barbosa MSB, Miranda ECBM, Conde SRSS, et al. Coinfecção provocada pelos vírus da imunodeficiência humana e hepatite C (HIV-1/HCV): uma casuística da Amazônia brasileira [Coinfection caused by the human immunodeficiency virus and hepatitis C virus (HIV-1/HCV): a case study in the Brazilian Amazon]. *Rev Pan-Amaz Saude*. 2010;1(2):137-42.
161. Gardenal RVC, Figueiró-Filho EA, Luft JL, Paula GLSA, Vidal FG, Turine Neto P, et al. Hepatite C e gestação: análise de fatores associados à transmissão vertical [Hepatitis C and pregnancy: an analysis of factors associated with vertical transmission]. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2011;44(3):43-7.
162. Merchante N, Girón-González JA, González-Serrano M, Torre-Cisneros J, García-García JA, Arizcorreta A, et al. Survival and prognostic factors of HIV-infected patients with HCV-related end-stage liver disease. *AIDS*. 2006;20(1):49-57.
163. Giordano TP, Kramer JR, Soucek J, Richardson P, El-Serag HB. Cirrhosis and hepatocellular carcinoma in HIV-infected veterans with and without the hepatitis C virus: a cohort study, 1992-2001. *Arch Intern Med*. 2004;164(21):2349-54.
164. 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(9244):1800-5.
165. Sulkowski MS, Moore RD, Mehta SH, Chaisson RE, Thomas DL. Hepatitis C and progression of HIV disease. *JAMA*. 2002;288(2):199-206.

166. Rockstroh JK, Konopnicki D, Soriano V, Kirk O, Antunes F, Knysz B, et al. Hepatitis B and hepatitis C in the EuroSIDA cohort: prevalence and effect on mortality, AIDS progression and response to HAART. 11th Conference on retroviruses and opportunistic infections [abstract 799]; 8-11 fev. 2004. San Francisco, CA, USA.
167. Verma S, Wang CH, Govindarajan S, Kanel G, Squires K, Bonacini M. Do type and duration of antiretroviral therapy attenuate liver fibrosis in HIV-hepatitis C virus-coinfected patients? *Clin Infect Dis*. 2006;42(2):262-70.
168. Benhamou Y, Di Martino V, Bochet M, Colombet G, Thibault V, Liou A, et al. Factors affecting liver fibrosis in human immunodeficiency virus-and hepatitis C virus-coinfected patients: impact of protease inhibitor therapy. *Hepatology*. 2001;34(2):283-7.
169. Bräu N, Salvatore M, Ríos-Bedoya CF, Fernández-Carbia A, Paronetto F, Rodríguez-Orengo JF, et al. Slower fibrosis progression in HIV/HCV-coinfected patients with successful HIV suppression using antiretroviral therapy. *J Hepatol*. 2006;44(1):47-55.
170. Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, Rockstroh JK, Lissen E, Gonzalez-García 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(5):438-50.
171. Brasil. Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Sinopse do Censo Demográfico 2010. [acesso em 14 de julho de 2011]. Disponível em: http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/censo2010/sinopse_tab_uf_pdf.shtm.
172. Kleibaum DG. Survival analysis: a self-learning text. Philadelphia: Springer; 1996.
173. Cox DR. Regression models and life tables. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)* [periódico na internet]. [acesso em 14 de julho de 2011] 1972;34(2):187-220. Disponível em: <http://www.jstor.org/pss/2985181>.
174. Marins JRP. Estudo de sobrevida dos pacientes de AIDS segundo escolaridade, co-infecção por hepatite C e tuberculose: coorte brasileira 1995-1996. [tese de doutorado]. Campinas: Faculdade d Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas; 2004.
175. Sullivan PS, Hanson DL, Teshale EH, Wotring LL, Brooks JR. Effect of hepatitis C infection on progression of HIV disease and early response to initial antiretroviral therapy. *AIDS*. 2006;20(8):1171-9.

176. Thein HH, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Natural history of hepatitis C virus infection in HIV-infected individuals and the impact of HIV in the era of highly active antiretroviral therapy: a meta-analysis. *AIDS*. 2008;22(15):1979-91.
177. Weis N, Lindhardt BO, Kronborg G, Hansen AB, Laursen AL, Christensen PB, et al. Impact of hepatitis C virus coinfection on response to highly active antiretroviral therapy and outcome in HIV-infected individuals: a nationwide cohort study. *Clin Infect Dis*. 2006;42(10):1481-7.
178. Merwat SN, Vierling JM. HIV infection and liver: the importance of HCV/HIV coinfection and drug- induced liver injury. *Clin Liver Dis*. 2011;15(1):131-52.
179. Bonacini M, Louie S, Bzowej N, Wohl AR. Survival in patients with HIV infection and viral hepatitis B or C: a cohort study. *AIDS*. 2004;18(15):2039-45.
180. Griffiths EC, Pedersen AB, Fenton A, Petchey OL. The nature and consequences of coinfection in humans. *J Infect*. 2011. [Epub ahead of print].
181. Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Importance of baseline prognostic factors with increasing time since initiation of highly active antiretroviral therapy: collaborative analysis of cohorts of HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007;46(5):607-15.
182. Nelson PK, Mathers BM, Cowie B, Hagan H, Des Jarlais D, Horyniak D, et al. Global epidemiology of hepatitis B and hepatitis C in people who inject drugs: results of systematic reviews. *Lancet*. 2011;378(9791):571-83.
183. Celentano DD, Vlahov D, Cohn S, Shadle VM, Obasango O, Moore RD. Self-reported antiretroviral therapy in injection drug users. *JAMA*. 1998;280(6):544-6.
184. Kalichman A. Debate on the paper by David Vlahov & David D. Celentano.. *Cad Saude Publica*. 2006;22(4):727-8.
185. Vogel M, Rockstroh JK. Liver disease: the effects of HIV and antiretroviral therapy and the implications for early antiretroviral therapy initiation. *Curr Opin HIV AIDS*. 2009;4(3):171-5.
186. 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(9397):1708-13.
187. Peters L, Mocroft A, Soriano V, Rockstroh JK, Losso M, Valerio L, et al. Hepatitis C virus coinfection does not influence the CD4 cell recovery in HIV-1-infected patients with maximum virologic suppression. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;50(5):457-63.

188. Nikolopoulos GK, Paraskevis D, Hatzitheodorou E, Moschidis Z, Sypsa V, Zavitsanos X, et al. Impact of hepatitis B virus infection on the progression of AIDS and mortality in HIV-infected individuals: a cohort study and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2009;48(12):1763-71.
189. Puoti M, Torti C, Bruno R, Filice G, Carosi G. Natural history of chronic hepatitis B in co-infected patients. *J Hepatol*. 2006;44(1 Suppl):S65-70.
190. Fernandes MD. Diferenciais de mortalidade segundo instrução: regiões metropolitanas- Brasil – 1970. In: *Anais do IV Encontro de Estudos Populacionais*, 1984. Águas de São Pedro, BR. São Paulo: Associação Brasileira de Estudos Populacionais, 1984. v2, p. 643-60.
191. Wood CH, Carvalho JAM. A demografia da desigualdade no Brasil [The demography of inequality in Brazil]. Rio de Janeiro: PNPE/IPEA; 1994.
192. Comissão Nacional sobre Determinantes Sociais de Saúde. Determinantes Sociais da Saúde ou Por que alguns grupos da população são mais saudáveis que outros? [acesso em 10 de julho de 2011]. Disponível em: www.determinantes.fiocruz.br.
193. Farias NSO. Mortalidade por AIDS e condições socioeconômicas no Município de São Paulo, 1994 a 1999 [tese de doutorado]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da USP; 2002.
194. Lazarus JV, Nielsen KK. HIV and people over 50 years old in Europe. *HIV Med*. 2010;11(7):479-81.
195. Holt-Lunstad J, Smith TB, Layton JB. Social relationships and mortality risk: a meta-analytic review. *PLoS Med*. 2010;7(7):e1000316.
196. Morgan D, Mahe C, Mayanja B, Okongo JM, Lubega R, Whitworth JA. HIV-1 infection in rural Africa: is there a difference in median time to AIDS and survival compared with that in industrialized countries? *AIDS*. 2002;16(4):597-603.
197. Mocroft A, Gill MJ, Davidson W, Phillips AN. Are there gender differences in starting protease inhibitors, HAART, and disease progression despite equal access to care? *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2000;24(5):475-82.
198. Taylor-Smith K, Tweya H, Harries A, Schoutene E, Jahn A. Gender differences in retention and survival on antiretroviral therapy of HIV-1 infected adults in Malawi. *Malawi Med J*. 2010;22(2):49-56.
199. Mugavero MJ, Castellano C, Edelman D, Hicks C. Late diagnosis of HIV infection: the role of age and sex. *Am J Med*. 2007;120(4):370-3.

200. Arnold M, Hsu L, Pipkin S, McFarland W, Rutherford GW. Race, place and AIDS: the role of socioeconomic context on racial disparities in treatment and survival in San Francisco. *Soc Sci Med*. 2009;69(1):121-8.
201. Woldemichael G, Christiansen D, Thomas S, Benbow N. Demographic characteristics and survival with AIDS: health disparities in Chicago, 1993-2001. *Am J Public Health*. 2009;99 Suppl 1:S118-23.
202. Taiwo BO, Li X, Palella F, Jacobson LP, Margolick JB, Detels R, et al. Higher risk of AIDS or death in patients with lower CD4 cell counts after virally suppressive HAART. *HIV Med*. 2009;10(10):657-60.
203. Lim JK, Fultz SL, Goulet JL, Conigliaro J, Bryant KJ, Gordo AJ, et al. Impact of Alcohol Abuse and Dependence on Liver Fibrosis in a Prospective Cohort of 6090 HIV+/HIV- U.S. Veterans. San Diego, CA. San Diego: Digestive Disease Week; 2008 [abstract W1050]; 17-22 may 2008; San Diego, CA.

APÊNDICES

APÊNDICE 1

INSTRUMENTO DE COMPILAÇÃO DE VARIÁVEIS DO ESTUDO

V0 ID N _____

V1 SEXO: __ 1= M; 2 = F; 9 = IG

V2 RAÇA/COR: __ 1 = BRANCA; 2 = PRETA; 3 = AMARELA; 4 = PARDA; 5 = VERMELHA/ÍNDIGENA; 9 = IG

V3 ESCOLA: __ 1 = NENHUMA; 2 = 1 a 3 anos; 3 = 4 a 7 anos; 4 = 8 a 11 anos; 5 = 12 anos; 9 = IG

V4 CAT EXPOSIÇÃO HIV: ____ 30 = HETERO; 10 = HOMO; 20 = BI; 1 = UDI; 50 = HEMOFILIA; 60 = TRANFUSÃO; 70 = ACIDENTE BIOLÓGICO; 90 = IG

V7 IDADE: ____

V8 CD4: ____ 1 = < 350; 2 = ≥350; 9 = IG

9 DT DIAG AIDS: ____/____/____

V10 DT DIAG HCV: ____/____/____

V11 HEPATITE B: ____ 1 = AGHBS R; 2 = AGHBS NR; 3 = INCONCLUSIVO; 9 = IGN

V12 EVOLUÇÃO: ____ 1 = VIVO; 2 = ÓBITO RELACIONA AIDS; 3 = ÓBITO OUTRO; 9 = IGN

V13 DT ÓBITO: ____/____/____

ANEXOS

Anexo 1

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
Coordenadoria de Controle de Doenças
Centro de Referência e Treinamento DST/Aids
Rua Santa Cruz, 81 – Vila Mariana - São Paulo – SP
CEP 04121-000 – Fone: 5087-9911

São Paulo, 23 de fevereiro de 2010.

Ofício CRT-DST/AIDS – CEP n.º 16/2010

PROTOCOLO CEP N.º 002/2010: "Análise do Prognóstico de Pacientes Coinfectados pelo Vírus da Hepatite C e HIV".

Parecer: **APROVADO**

Prezado Investigador,

Após a análise dos documentos do estudo, pelos membros deste Comitê, em reunião ordinária do dia 22 de fevereiro 2010, foi emitido parecer: **APROVADO**.

Conforme a Resolução CNS 196/96, solicitamos que sejam enviados relatórios anuais, a contar desta data, comunicando o CEP sobre o andamento do estudo.

Atenciosamente,

Eduardo Ronner Lagonegro
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa
CRT-DST/AIDS

Ilma. Sra.
Dra. Wong Kuen Alencar
Investigador Principal

Anexo 2

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – COEP/FSP

Universidade de São Paulo
Faculdade de Saúde Pública

OF.COEP/44/10

22 de março de 2010.

Prezado(a) Pesquisador(a) e Orientador(a),

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo – COEP/FSP, **analisou**, em sua **2.ª/10 Sessão Ordinária**, realizada em **19/03/2010**, de acordo com a Resolução n.º 196/96 do Conselho Nacional de Saúde – CNS e suas complementares, o protocolo de pesquisa n.º **2063**, intitulado **"ANÁLISE DO PROGNÓSTICO DE PACIENTES COINFECTADOS PELO VIRUS DA HEPATITE C E HIV"**, área temática **GRUPO III**, sob responsabilidade do(a) pesquisador(a) **Wong Kuen Alencar** e orientação do(a) Professor(a) **Paulo Schiavom Duarte**, considerando-o **APROVADO**.

Cabe lembrar que conforme Resolução acima mencionada, são deveres do (a) pesquisador (a): **1. Comunicar**, de imediato, qualquer alteração no projeto e aguardar manifestação deste CEP (Comitê de Ética em Pesquisa), para dar continuidade à pesquisa; **2. Manter sob sua guarda e em local seguro**, pelo prazo de 5 (cinco) anos, os dados da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP, no caso eventual auditoria; **3. Comunicar**, formalmente a este Comitê, quando do encerramento deste projeto; **4. Elaborar e apresentar relatórios parciais e final**; **5. Justificar**, perante o CEP, interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Atenciosamente,

Claudio Leone
Professor Titular
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa - COEP

Ilm.º Sr.
Prof. Dr. Paulo Schiavom Duarte
Departamento de Epidemiologia da FSP/USP

Anexo 3

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
Coordenadoria de Controle de Doenças
Centro de Referência e Treinamento DST/Aids
Rua Santa Cruz, 81 – Vila Mariana - São Paulo – SP
CEP 04121-000 – Fone: 5087-9911

São Paulo, 01 de junho de 2011.

Ofício CRT-DST/AIDS CEP nº 064/2011

PROTOCOLO CEP Nº 002/2010: "Análise do Prognóstico de Pacientes Coinfectados pelo Vírus da Hepatite C e HIV."

➤ Ref: Alteração do Título do Projeto para :

"Análise de Sobrevida de Pacientes Coinfectados HIV/HCV de um Centro de Referência em DST/AIDS no Município de São Paulo".

Prezada Senhora,

Após a análise do documento acima referido, pelos membros deste Comitê, em reunião ordinária do dia 23/05/2011, foi emitido parecer: **APROVADO**

Atenciosamente,

Eduardo Ronner Lagonegro
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa
CRT - DST/AIDS

Ilm^a Sra.
Dr^a Wong Kuen Alencar
Investigadora Principal

Comitê de Ética em Pesquisa - CEP
Fone/Fax: (11) 5087-9837
e-mail: cep@crt.saude.sp.gov.br

Anexo 4

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

Faculdade de Saúde Pública
Universidade de São Paulo

OF.COEP/260/11

2 de agosto de 2011.

Prezados pesquisador e orientador,

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo analisou, de acordo com a Resolução n.º 196/96 do Conselho Nacional de Saúde e suas complementares, o **adendo** ao protocolo de pesquisa n.º 2063, intitulado "ANÁLISE DO PROGNÓSTICO DE PACIENTES COINFECTADOS PELO VIRUS DA HEPATITE C E HIV", do grupo III, sob responsabilidade do pesquisador **Wong Kuen Alencar** e orientação do Professor **Paulo Schiavom Duarte**, que solicita a alteração do título do protocolo para "ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA DE COINFECTADOS PELO HIV/HCV DE UM CENTRO DE REFERÊNCIA EM DST/AIDS NO MUNICÍPIO DE SÃO PAULO", considerando-o **APROVADO "AD REFERENDUM"**.

Cabe lembrar que, de acordo com a Res. CNS 196/96, são deveres do(a) pesquisador(a): 1) Comunicar de imediato qualquer alteração no projeto e aguardar manifestação deste Comitê de Ética em Pesquisa para dar continuidade à pesquisa; 2) Manter sob sua guarda e em local seguro, pelo prazo de 5 (cinco) anos, os dados da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo COEP, no caso eventual auditoria; 3) Comunicar formalmente a este Comitê quando houver o encerramento da pesquisa; 4) Elaborar e apresentar relatórios parciais e final; 5) Justificar perante o COEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Atenciosamente,

Prof. Dr. Cláudio Leone

Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa - FSP/USP

Ilm.º Sr.
Prof. Dr. **Paulo Schiavom Duarte**
Departamento de Epidemiologia
Faculdade de Saúde Pública da USP

Av. Dr. Arnaldo, 715 – Cerqueira César – CEP 01246-904 – São Paulo – SP
Contato: (55 11) 3061 7779 | coep@fsp.usp.br | www.fsp.usp.br

Currículo Lattes do Prof. Dr. Paulo Duarte Schiavom Duarte

Paulo Schiavom Duarte

Graduado em Medicina pela Universidade de São Paulo (1993), com residência médica em Medicina Nuclear no Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (1998) e com doutorado em Ciências (área de concentração em Patologia) pela Universidade de São Paulo (2004). Atualmente desenvolve projetos de pesquisa na Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, onde é orientador do programa de pós-graduação em Epidemiologia. Tem experiência na área de Medicina, com ênfase em Medicina Nuclear, atuando principalmente nos seguintes temas: Epidemiologia Clínica Aplicada a Medicina Diagnóstica, Avaliação de Métodos Diagnósticos, Incorporação e Difusão de Tecnologia em Saúde.

(Texto informado pelo autor)

Última atualização do currículo em 02/05/2011

Endereço para acessar este CV:

<http://lattes.cnpq.br/4358433268346832>

**Certificado
pelo autor em
02/05/11**

Dados pessoais

Nome Paulo Schiavom Duarte

Nome em citações bibliográficas DUARTE, PS

Sexo Masculino

Endereço profissional FACULDADE DE SAÚDE PÚBLICA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO.
Avenida Dr. Arnaldo 715
Pinheiros
01246-904 - São Paulo, SP - Brasil
Telefone: (11) 30617764
URL da Homepage: e-mail: psduarte@usp.br ou psduarte@hotmail.com
Celular 8585-3735

Formação acadêmica/Titulação

2000 - 2004 Doutorado em Patologia (Conceito CAPES 6).
Universidade de São Paulo, USP, Brasil.
Título: Definição de conduta na investigação de doença coronária obstrutiva utilizando teoria de conjuntos fuzzy aplicada a dados clínico-epidemiológicos, ergométricos e cintilográficos, *Ano de Obtenção:* 2004.
Orientador: Júlio Cesar Pereira.
Palavras-chave: fuzzy; Coronariopatia; cintilografia; Epidemiologia; Teste Ergométrico.
Grande área: Ciências da Saúde / *Área:* Medicina / *Subárea:* Medicina Nuclear.
Grande área: Ciências da Saúde / *Área:* Medicina / *Subárea:* Clínica Médica

Currículo Lattes da aluna Wong Kuen Alencar

Wong Kuen Alencar

Possui graduação em Medicina pela Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (1982). Atualmente é médica infectologista do Centro de Referência e Treinamento DST/AIDS SP, do Programa Estadual de DST/AIDS, e clínica geral do pronto socorro da Prefeitura de Diadema, atua principalmente nos temas hepatites virais e doenças sexualmente transmissíveis.

(Texto informado pelo autor)

Última atualização do currículo em 07/10/2008

Endereço para acessar este CV:

<http://lattes.cnpq.br/9436857845591507>

Dados pessoais

Nome Wong Kuen Alencar

Nome em citações bibliográficas ALENCAR, W. K.

Sexo Feminino

Endereço profissional Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo.
Rua Santa Cruz 81
Vila Mariana
04121-000 - São Paulo, SP - Brasil
Telefone: (011) 5087-9911 Ramais: 9833 Fax: (011) 5087-9833
URL da Homepage: www.crt.saude.sp.gov.br

Formação acadêmica/Titulação

- 1983 - 1985** Especialização - Residência médica.
Instituto de Infectologia Emilio Ribas, IIER, Brasil. *Residência médica em:*
DOENÇAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS
Número do registro:
Bolsista do (a): FUNDAÇÃO DE DESENVOLVIMENTO ADMINISTRATIVO, FUNDAP, Brasil.
Palavras-chave: INFECTOLOGIA.
Grande área: Ciências da Saúde / *Área:* Medicina.
Setores de atividade: Saúde e Serviços Sociais.
- 2007** Especialização em andamento em Gestão Pública em Saúde.
FUNDAÇÃO DE DESENVOLVIMENTO ADMINISTRATIVO, FUNDAP, Brasil.
Título: em planejamento.
- 1995 - 1995** Especialização em Saúde Pública. (Carga Horária: 856h).
Universidade de São Paulo, USP, Brasil.
Título: DIAGNÓSTICO DE SAÚDE DO MUNICÍPIO DE CÂMBUI, SP.