

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

ROSARIO QUIROGA FERRUFINO

**Prevalência e potenciais mecanismos de exposição à infecção pelo vírus
da hepatite C numa coorte de pacientes que vivem com HIV**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo, para obtenção do
título de Doutora em Ciências

Programa de Doenças Infecciosas e
Parasitárias

Orientadora: Profa. Dra. Maria Cássia Jacintho
Mendes-Correa

**São Paulo
2022**



ROSARIO QUIROGA FERRUFINO

Versão Original

**Prevalência e potenciais mecanismos de exposição à infecção pelo vírus
da hepatite C numa coorte de pacientes que vivem com HIV**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo, para obtenção do
título de Doutora em Ciências

Programa de Doenças Infecciosas e
Parasitárias

Orientadora: Profa. Dra. Maria Cássia Jacintho
Mendes-Correa

**São Paulo
2022**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Ferrufino, Rosario Quiroga

Prevalência e potenciais mecanismos de exposição à
infecção pelo vírus da hepatite C numa coorte de
pacientes que vivem com HIV / Rosario Quiroga
Ferrufino. -- São Paulo, 2022.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.

Programa de Doenças Infecciosas e Parasitárias.
Orientadora: Maria Cássia Jacintho Mendes Correa.

Descritores: 1.Síndrome de imunodeficiência
adquirida 2.Antígenos CD4 3.HIV 4.Hepacivirus
5.Infecções 6.Doenças transmissíveis 7.Vírus
8.Transmissão

USP/FM/DBD-449/22

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

*Para meus queridos pais Maria Edilia e José Luís,
Para meu querido esposo Rafael,
Para minhas queridas irmãs Marianela, Patrícia e Angélica,
Para meu querido filho Pedro.*

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela luz da sua presença na minha vida.

A Rafael, meu querido esposo, sempre me desafiando a fazer e dar o melhor, e por sua companhia em cada momento.

A meus queridos pais Maria Edilia e José Luís, os quais, com seu exemplo, me ensinaram que tudo que vale a pena, sempre, é resultado de uma batalha que se ganha com esforço e dedicação.

A minhas queridas irmãs Marianela, Patrícia e Angélica, pelo apoio e pela presença constante mesmo na distância.

A meu filho Pedro, pela alegria que trouxe a minha vida.

À professora Maria Cassia, por ser minha orientadora neste trabalho, pelos seus valiosos ensinamentos e pela dedicação na procura da excelência.

À professora Ana Luiza Bierrenbach, pelas contribuições no desenvolvimento deste projeto.

Aos professores, Aluísio Augusto Cotrim Segurado, Ana Marli C. Sartori, Silvia Figueiredo Costa, Gerusa Maria Figueiredo, Paulo Abrão Ferreira, que participaram da Comissão Examinadora de meu Exame de Qualificação, cujas brilhantes contribuições foram de grande valia.

A meus colegas de trabalho no Seap, cada uma das anotações nos prontuários foi muito importante.

Ao pessoal da enfermagem do Seap, sempre disponível para brindar seu apoio desinteressado no momento oportuno.

Ao pessoal do administrativo do Seap, sem a paciência na procura e na disponibilização dos prontuários nada teria sido possível.

A meus amigos do SCJH do HGP Danila, Juliana, Braulio, Jessica e Allan, pela ajuda desinteressada quando necessária.

“E conhecereis a verdade e a verdade vos libertará”.

João 8:32

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. *Diretrizes para apresentação de dissertações e teses da USP: parte IV (Vancouver) / Sistema Integrado de Bibliotecas da USP*; Vânia Martins Bueno de Oliveira Funaro, coordenadora; Maria Claudia Pestana; Maria Cristina Cavarette Dziabas; Eliana Maria Garcia; Maria Fatima dos Santos, Maria Marta Nascimento; Suely Campos Cardoso. 3a ed. ed. amp. mod. São Paulo: SIBI/USP. 2016. (Caderno de estudos).

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

RESUMO

Ferrufino RQ. Prevalência e potenciais mecanismos de exposição à infecção pelo vírus da hepatite C numa coorte de pacientes que vivem com HIV [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2022.

A doença causada pelo vírus da hepatite C (HCV) é hoje uma das principais causas de morbimortalidade entre os pacientes que vivem com HIV/Aids em todo o mundo. Estima-se que mudanças no padrão de aquisição da infecção por esse vírus entre pessoas que vivem com HIV/Aids no Brasil , na última década, estejam ocorrendo. A maior parte delas associada a estratégias de saúde pública instauradas no Brasil, nos últimos anos. Levando-se em consideração as metas da Organização Mundial da Saúde (OMS), no sentido de atingirmos a eliminação da infecção pelo HCV em nível global até 2030, nos propusemos a estudar as características clínicas e epidemiológicas da população de coinfectados HIV-HCV na atualidade. Acreditamos que estas informações possam auxiliar no dimensionamento e nas diretrizes das estratégias de enfrentamento dessas infecções em nosso país e, dessa forma, fornecer subsídios que auxiliem a eliminação da infecção pelo HCV na população que vive com HIV/Aids, em nosso país, em consonância com as metas mundiais propostas pela OMS. Método: Desenho: Estudo epidemiológico observacional transversal e retrospectivo, de uma coorte de pacientes que vivem com HIV/Aids, atendidos entre janeiro e dezembro de 2017, no Serviço de Extensão ao Atendimento de Pacientes HIV/AIDS, da Divisão de Doenças Infecciosas e Parasitárias, do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (SEAP). Procedimentos: 1) identificação de pacientes coinfectados HIV-HCV entre os pacientes infectados pelo HIV; 2) coleta de dados clínicos e epidemiológicos a partir de prontuários médicos desses pacientes, seguindo-se questionário previamente elaborado; 3) análise dos dados: a) Para análise da evolução do comportamento dos mecanismos de transmissão do VHC ao longo do tempo, analisamos os mecanismos de exposição segundo uma divisão do tempo em três períodos distintos: antes de 2000, entre 2001 até 2009, e após 2010, levando-se em consideração a data da provável infecção por este vírus; b) identificação dos pacientes que adquiriram infecção pelo HCV a partir de janeiro de 2015, identificados como soroconversores recentes; c) análise da frequência e dos fatores associados ao clareamento espontâneo entre os indivíduos soroconversores recentes; e d) análise estatística dos dados. Resultados: Entre 3.143 pacientes infectados pelo HIV analisados, 362 (11,5%) pacientes foram identificados como coinfectados HIV-HCV. Com relação aos mecanismos de exposição, o mecanismo de exposição sexual esteve presente em 172 (47,5%) pacientes; o mecanismo associado a uso drogas injetáveis (UDI) ilícitas, em 86 (23,8%) pacientes. Todos os indivíduos cujo mecanismo de infecção esteve associado às UDI ilícitas relataram aquisição dessa infecção antes de 2010. O mecanismo de exposição sexual esteve presente em todos os períodos analisados, a saber: antes do ano 2000, entre 2001-2009, e após o ano de 2010, ocorrendo em 23,4%, 65,9%, e 63,8% dos casos, respectivamente. Da mesma forma, o mecanismo sexual foi o principal mecanismo de exposição (68,7%) ao HCV entre os pacientes infectados pelo HIV, soroconversores recentes (após 2015) a esse vírus. O clareamento espontâneo do HCV nestes pacientes soroconversores recentes foi de 47,9%. Em análise multivariada, encontrou-se uma associação significativa entre clareamento viral espontâneo do HCV e elevado nível de células T CD4+ no momento de diagnóstico pelo HCV. Conclusões: Importantes modificações nos mecanismos de exposição ao HCV entre as pessoas que vivem com HIV/Aids, no município de São Paulo, têm sido observadas nos últimos anos. Nossos resultados sugerem que, no Brasil, particularmente no município de São Paulo, na atualidade, o principal mecanismo de exposição ao HCV entre os indivíduos que

vivem com HIV/Aids seja o mecanismo sexual. Entre pessoas que vivem com HIV/Aids, particularmente HSH, a contagem de células T CD4+, no momento da infecção pelo HCV, parece ser um fator determinante para a ocorrência ou não do clareamento espontâneo desta infecção.

Descritores: Síndrome de Imunodeficiência Adquirida; Antígenos CD4; HIV; Hepacivírus; Infecções; Doenças transmissíveis; Vírus; Transmissão.

ABSTRACT

Ferruffino RQ. Prevalence and potential mechanisms of exposure to hepatitis C virus infection in a cohort of patients living with HIV [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2022.

Hepatitis C virus (HCV) is currently one of the main causes of morbimortality among patients with HIV/AIDS worldwide. Estimates of the last decade point to changes in the patterns of virus infection among patients affected by HIV/AIDS living in Brazil. Most of the changes are associated with public health strategies implemented in Brazil in the last years. Taking into account the world Health Organization goals of achieving worldwide eradication of HCV until 2030, we set out to study the clinical and epidemiological characteristics of HIV-HCV coinfecting population in the present. We believe this information can help dimension and guide strategies for combating these infections in our country and therefore aid in eliminating HCV infection in the population affected by HIV/AIDS in our country in accordance with the goals proposed by the WHO. Methods: Design: cross-sectional, observational, retrospective, epidemiological study in a cohort of patients with HIV/AIDS who were outpatients of Serviço de Extensão ao Atendimento de Pacientes HIV/AIDS (SEAP) of the Division of Infectious and Parasitary Diseases, Hospital das Clinicas, Medical School, University of Sao Paulo between January, 2017 and December, 2017. Procedures: 1) identification of patients coinfecting by HIV-HCV among patients with HIV; 2) collection of clinical and epidemiological data from medical records of those patients by means of questionnaire; 3) data analysis: to analyze the transmission mechanisms over time, we analyzed the exposure mechanism's in three distinct periods: before 2000, between 2001 and 2009, and after 2010; we took into account the likely date of HCV infection; b) identification of patients who acquired HCV infection since January 2015 and were identified as recent seroconverters; c) analysis of the frequency and factors associated with spontaneous clearance among recent seroconverters; d) statistical analysis. Results: Among 3,143 patients infected by HIV, 362 (11.5%) patients were identified as coinfecting with HCV. Regarding the exposure mechanisms, sexual exposure was present in 172 (47.5%) of the patients; illicit intravenous drug use (IDU) was present in 86 (23.8%) of the patients. All patients who had infection mechanism associated with illicit IDU reported being infected before 2010. The mechanism of sexual exposure was present in all analyzed periods: before 2000 in 23.4% of the cases, between 2001 and 2009 in 65.9% of the cases, and starting in 2010 in 63.8% of the patients. Similarly, the sexual mechanism was the main mechanism of exposure (68.7%) to HCV among patients infected by HIV who were recent seroconverters to HCV (conversion starting in 2015). The HCV spontaneous clearance in recent seroconverters was 47.9%. In a multivariate analysis, there was a significant association between spontaneous viral clearance and high CD4 cell count during HCV diagnosis. Conclusion: In the last years, there have been important changes in the mechanism of HCV exposure in patients with HIV/AIDS in the city of Sao Paulo. Our results suggest that in Brazil, particularly in Sao Paulo, the current main mechanism of HCV exposure among patients with HIV/AIDS is sexual. Among patients with HIV/AIDS, especially among men who have sex with men, the CD4 count at the time of HCV infection could be a decisive factor for the occurrence or not of spontaneous clearance of HCV infection.

Descriptors: Acquired immunodeficiency syndrome; CD4 antigens; HIV; Hepacivirus; Infections; Communicable diseases; Virus; Transmission.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Grupos analisados segundo “Critérios de Inclusão”	36
Figura 2 -	Delimitação da população e principais resultados encontrados no estudo de 2017	42

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Hierarquia para definição do mecanismo principal de exposição à infecção pelo HCV SEAP , São Paulo, 2017	34
Tabela 2 -	Principais características demográficas, clínicas, e laboratoriais dos pacientes coinfectados HIV-HCV SEAP, São Paulo, 2017.....	44
Tabela 3 -	Potenciais mecanismos de exposição à infecção pelo HCV entre os pacientes coinfectados HIV-HCV, SEAP, São Paulo, 2017.....	44
Tabela 4 -	Principais frequências dos mecanismos de exposição à infecção pelo HCV nos pacientes coinfectados HIV-HCV, SEAP, São Paulo , 2017.....	45
Tabela 5 -	Potenciais mecanismos de exposição à infecção pelo HCV nos pacientes coinfectados HIV-HCV segundo o sexo, SEAP, São Paulo, 2017.....	45
Tabela 6 -	Potenciais Mecanismos de Exposição à infecção pelo HCV nos pacientes coinfectados HIV-HCV segundo o genótipo, SEAP, São Paulo, 2017	46
Tabela 7 -	Potenciais mecanismos de exposição à infecção pelo HCV entre os pacientes coinfectados HIV-HCV agrupados por períodos. SEAP, São Paulo, 2017	47
Tabela 8 -	Mecanismos de exposição ao HCV entre os pacientes que vivem com HIV combinados agrupados por períodos. SEAP, São Paulo 2017.....	47
Tabela 9 -	Genótipos do HCV entre os pacientes coinfectados HIV-HCV agrupados por períodos. SEAP, São Paulo 2017	48
Tabela 10 -	Análise dos mecanismos de transmissão do HCV entre os pacientes com HIV nos estudos de 2017 e 1996	49
Tabela 11 -	Principais características demográficas dos pacientes soroconversores recentes para HCV entre os pacientes coinfectados, SEAP, São Paulo, 2017.....	50
Tabela 12 -	Potenciais mecanismos de exposição à infecção pelo HCV nos pacientes coinfectados HIV-HCV caracterizados como soroconversores recentes, SEAP, São Paulo, 2017	51
Tabela 13 -	Potenciais mecanismos de exposição à infecção pelo HCV entre os pacientes coinfectados HIV-HCV caracterizados como soroconversores recentes, segundo o sexo. SEAP, São Paulo, 2017	51
Tabela 14 -	Potenciais mecanismos de exposição à infecção pelo HCV entre os pacientes coinfectados HIV-HCV caracterizados como soroconversores recentes, segundo o genótipo. SEAP, São Paulo, 2017	52
Tabela 15 -	Descrição do clareamento espontâneo nos pacientes soroconversores recentes para HCV coinfectados HIV-HCV segundo as características de interesse e resultado das análises não ajustadas. SEAP, São Paulo 2017.....	53

Tabela 16 -	Fatores associados ao clareamento espontâneo segundo modelo de regressão logística.....	55
--------------------	---	----

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1	Comparação da prevalência dos pacientes coinfectados HCV-HIV nos estudos de 2017 e 1996. SEAP, São Paulo, 2017 43
------------------	---

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

CV	Carga Viral
DAAS	Drogas Antivirais de Ação Direta
DP	Desvio Padrão
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
EV	Endovenoso
HCV	Vírus da Hepatite C
HBV	Vírus da Hepatite B
HCMED	Plataforma Eletrônica de Registro do Laboratório Central do HC-FMUSP
HC-FMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de São Paulo
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HSH	Homem que faz Sexo com Homem
IC	Intervalo de confiança
ISTs	Infeções Sexualmente Transmissíveis
Nº	Número
NA	Não avaliado
NAT	Testagem do Ácido Nucleico viral
MÁX	Máximo
MÍN	Mínimo
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	<i>Odds Ratio</i>
PCR	<i>Polimerase Chain Reaction</i>
RNA	Acido Ribonucleico
RVS	Resposta Viroológica Sustentada
SEAP	Serviço de Extensão ao Atendimento de Pacientes que vivem com HIV
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
TGO	Transaminase oxalacética
TGP	Transaminase oxalacética
UDI	Usuários de Drogas Ilícitas
UNODC	<i>United Nations Office on Drugs and Crime</i>
UNAIDS	<i>Joint United Nations Programme on HIV and AIDS</i>
VS.	<i>Versus</i>
X	Vezes

LISTA DE SÍMBOLOS

$\%$	Porcentagem
$<$	Menor
\pm	Mais ou menos
\geq	Maior ou igual

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	18
1.1	O vírus da hepatite C (HCV)	18
1.2	Manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento da hepatite C	18
1.3	Epidemiologia da hepatite C.....	20
1.4	Epidemiologia da coinfeção HIV-HCV	21
1.5	Mecanismos de transmissão do HCV.....	23
1.5.1	Transfusão de sangue e transmissão de doenças infecciosas.....	25
1.5.2	Uso de drogas endovenosas e transmissão do HCV	26
2	JUSTIFICATIVA	28
3	OBJETIVOS	30
3.1	Objetivo geral.....	30
3.2	Objetivos específicos	30
4	MÉTODOS	32
4.1	Desenho do estudo.....	32
4.2	População de estudo	32
4.3	Definições.....	32
4.4	Procedimentos do estudo.....	35
4.4.1	CrITÉRIOS de inclusão	35
4.4.2	CrITÉRIOS de exclusão.....	36
5	RESULTADOS	42
5.1	Prevalência da infecção pelo vírus da hepatite C entre os pacientes que vivem com HIV no estudo de 2017	42
5.2	Caracterização demográfica e clínica dos pacientes coinfectado HIV-HCV	43
5.3	Análise dos potenciais mecanismos de exposição à infecção pelo HCV entre os pacientes coinfectados HIV-HCV.....	44
5.4	Análise das possíveis modificações nos potenciais mecanismos de exposição do HCV entre os pacientes coinfectados HIV-HCV ao longo do tempo	46
5.5	Análise das principais características clínicas e epidemiológicas dos pacientes coinfectados HIV-HCV, caracterizados como soroconversores recentes para HCV	49
5.6	Análise dos potenciais mecanismos de exposição à infecção pelo HCV nos pacientes coinfectados HIV-HCV caracterizados como soroconversores recentes	51
6	DISCUSSÃO	57

6	CONCLUSÕES.....	64
	REFERÊNCIAS	66
	ANEXOS	76
	ANEXO A – Formulário de coleta de dados.....	76
	APÊNDICES.....	78
	APÊNDICE A – Comprovante de submissão do artigo referente à Tese	78
	APÊNDICE B – Artigo aguardando publicação	80
	APÊNDICE C – Artigo usado para comparação dos resultados.....	86

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

1.1 O vírus da hepatite C (HCV)

O HCV, inicialmente conhecido como vírus da hepatite não A não B, foi identificado em 1989¹. Trata-se de vírus hepatotrópico, RNA, envelopado, pertencente à família *Flaviviridae*, gênero *Hepacivirus*. Ele é constituído por dez proteínas, que incluem as proteínas estruturais: core, E1 e E2, e as proteínas não estruturais: p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A e NS5B. A proteína do core envolve o genoma viral e está associada à modulação imune e a potencial oncogênico. As proteínas E1 e E2 estão associadas a receptores de entrada e envolvem a partícula viral, a proteína p7 tem uma função protetora do virion contra acidificação durante a maturação viral, as proteínas NS2, NS3 e NS4A constituem as proteases virais, a proteína NS4B é a helicase, a proteína NS5A faz parte do complexo de replicação viral, e, finalmente, a NS5B é uma RNA polimerase dependente do RNA viral. Assim também tem sido descrita a proteína F, a qual foi associada com processos de inibição de apoptose e imunorregulação².

O HCV pode coexistir com outros vírus, como o vírus da imunodeficiência humana [HIV], determinando a coinfeção HIV-HCV, o que pode mudar o curso natural da história da infecção pelo HCV³⁻⁶.

O estudo da genômica viral permitiu identificar 7 diferentes genótipos e entre 18 a 67 subtipos do HCV⁷ com distribuição variável segundo a região geográfica avaliada⁸.

1.2 Manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento da hepatite C

A principal manifestação clínica da infecção pelo vírus do HCV é caracterizada por seu envolvimento hepático, e esse vírus pode ser responsável por manifestações clínicas agudas ou crônicas⁹. Assim, também manifestações extra-hepáticas têm sido associadas a essa infecção⁹.

Após 2 a 26 semanas do período de incubação, segue-se a fase aguda da doença, que pode durar de 1 a 3 semanas, sendo, geralmente, assintomática. Formas sintomáticas dessa doença são raras e o envolvimento hepático fulminante é um evento extremamente incomum nessa fase da doença⁹. Clareamento viral espontâneo do HCV pode acontecer entre 20% a 50% dos indivíduos, com a remissão completa da doença⁹. Alguns fatores foram associados à maior probabilidade de clareamento viral espontâneo, assim como, o sexo feminino, na

presença de baixa carga viral do HCV em que a doença pode ser controlada pela imunidade celular mediada por linfócitos T CD8, em indivíduos HSH não UDI ilícitas, entre indivíduos não infectados pelo HIV, na presença de hepatite C aguda, em indivíduos HIV sob terapia antirretroviral, em pacientes coinfetados pelo HBV, na presença de polimorfismos da IL28B¹⁰⁻¹³. Dessa forma, em 50 a 80% dos pacientes, o clareamento espontâneo não acontece, e o indivíduo entra na fase crônica, na qual pode permanecer por anos sem apresentar nenhum sintoma⁹. Sem tratamento, os pacientes mono infectados por esse vírus podem evoluir para doença hepática crônica e cirrose, em média, cerca de 20 anos após a infecção aguda⁹.

De forma geral, é no indivíduo com diagnóstico de doença hepática avançada que surgem as principais manifestações clínicas. Estas manifestações, geralmente, estão associadas à hipertensão portal, e manifestam-se como hemorragia digestiva alta, ascite, peritonite bacteriana espontânea e trombose das veias hepáticas⁹. Finalmente, a evolução para hepatocarcinoma pode se apresentar na fase crônica de evolução dessa doença⁹. Progressão acelerada da doença hepática parece estar associada a diversos fatores, como: sexo masculino, idade maior que 40 anos, uso de álcool, obesidade, presença de comorbidades metabólicas, e coinfeção com HBV e HIV^{5,14}. Manifestações extra-hepáticas do vírus da hepatite C podem também ocorrer em qualquer momento da infecção pelo HCV e não estão obrigatoriamente associadas às formas avançadas da doença hepática⁹.

A coinfeção HIV- HCV parece estar associada à maior carga viral do HCV, e a uma rápida progressão para doença hepática crônica⁵. Durante muitos anos, principalmente após a introdução do tratamento para a infecção por HIV em 1990, essa doença foi considerada a principal causa de morbidade e mortalidade entre os pacientes que vivem com HIV¹⁵.

O diagnóstico da infecção pelo HCV é, normalmente, realizado em duas etapas: a primeira consiste na detecção dos anticorpos contra o HCV [anti-HCV]. Nessa etapa, testes imunoenzimáticos [ELISA] e de quimiluminescência podem ser utilizados⁹. Após a determinação de um teste positivo, se procede à segunda etapa, que consiste na determinação de doença ativa mediante a detecção do HCV-RNA por meio de testes quantitativos ou qualitativos, a maior parte desses testes utiliza a tecnologia de testagem do ácido nucleico viral [NAT], que, quando positivo, determina a infecção pelo HCV⁹.

O objetivo do tratamento do HCV é a obtenção da resposta virológica sustentada [RVS], o que significa a manutenção da carga viral indetectável doze semanas após o tratamento e, como consequência, a interrupção da evolução da doença hepática crônica e suas consequências⁹. Esse tratamento, no passado, era realizado com terapias baseadas no uso de combinações de interferon e ribavirina. Tais esquemas eram associados a diversos eventos

adversos que limitavam seu uso⁹. Essas medicações foram amplamente utilizadas no tratamento da infecção pelo HCV e as taxas de RVS atingidas eram consideradas subótimas, variando de 38 a 50%⁹.

Em 2013, após a aprovação das primeiras drogas antivirais de ação direta [DAAS], o panorama do tratamento da infecção pelo HCV mudou significativamente, possibilitando, posteriormente, o uso da terapia conhecida como “terapia livre de interferon”, diminuindo para quase nenhuma a ocorrência de efeitos adversos associados às medicações e às interações medicamentosas, assim como, permitindo atingir-se taxas de RVS em torno de 95-100%^{9,16}.

1.3 Epidemiologia da hepatite C

A prevalência da infecção pelo HCV tem uma variabilidade regional, a depender de características históricas, das políticas públicas e da presença ou não de fatores de risco em diferentes regiões¹⁷.

Segundo dados da Organização Mundial da Saúde [OMS], em 2019, globalmente, cerca de 58 milhões de pessoas estão infectadas pelo HCV¹⁸. A distribuição da doença é variável entre as diferentes regiões geográficas, conforme já mencionado, há 15 milhões de infectados pelo HCV na região do Mediterrâneo Oriental, 14 milhões nas regiões da Europa e no Pacífico Ocidental, 11 milhões na África, 10 milhões no Sudeste asiático e 7 milhões nas Américas¹⁹.

Recente estudo epidemiológico sugere que a prevalência da infecção pelo HCV vem diminuindo desde 2005 em todo o mundo, possivelmente, devido à introdução dos novos tratamentos específicos e de ação direta para essa doença e devido às políticas públicas instituídas para diminuição da transmissão do HCV^{17,19}.

No Brasil, a prevalência estimada da infecção pelo HCV foi de 0,53%, num estudo de modelagem matemática, o que corresponderia a cerca de 650.000 pessoas cronicamente infectadas pelo vírus²⁰.

No Boletim Epidemiológico do Ministério da Saúde de 2021, foram apresentadas as taxas de detecção do HCV por região administrativa de notificação por 100 mil habitantes entre 1999 e 2020. A maior prevalência foi atribuída para a região Sudeste com 58,9 casos por 100 mil habitantes, seguida pela região Sul com 27,5 casos, regiões com menores taxas apresentadas foram a Nordeste com 6,5 casos, a Centro-Oeste com 3,6 casos e a Norte com 3,5 casos por 100 mil habitantes²¹. E, no que concerne as capitais brasileiras, em 2020, a cidade de Porto Alegre apresentou a maior taxa de detecção com 47,2 casos por 100 mil

habitantes, seguida pela cidade de Curitiba, Boa Vista e São Paulo com 11,9; 11,0; 9,6 casos por 100 mil habitantes, respectivamente. A capital com a menor taxa de detecção foi Macapá com 0,8 casos por 100 mil habitantes²¹. Com relação à distribuição por sexo e grupo etário, no boletim de 2020, a maior taxa de detecção foi observada nos indivíduos entre 55 e 59 anos, alcançando 34,5 casos por 100 mil habitantes entre os homens e de 19,7 entre as mulheres²¹.

Globalmente, o genótipo 1 é o de maior prevalência e corresponde entre 46 a 49,1% de todas as infecções pelo HCV, seguido pelo genótipo 3 entre 17,9 e 22%, genótipos 4 entre 12-16,8% e genótipo 2 entre 11-12% genótipo 6 e 5 correspondendo a menos do 5%, com 2% e 1%, respectivamente^{8,22}. Os genótipos 4 e 5 encontram-se na sua maior proporção nos países de baixa renda⁸. A distribuição geográfica dos genótipos também varia segundo a região avaliada, a saber: o genótipo 1 predomina com 53-71% na Austrália, Europa, América Latina e América do Norte. Já o genótipo 3 ocorre em 40% dos casos na Ásia e o genótipo 4, com 71%, é o mais frequente no Norte da África e no Oriente Médio^{8,22}.

No Brasil, prevalece o genótipo 1 com 71,3%, seguido pelo genótipo 3, que corresponde a 24,4% de casos²⁰.

Segundo um estudo realizado em 2005, existe também uma variabilidade genotípica em cada região do país, porém, em todas as regiões, o genótipo 1 ainda é o de maior prevalência, principalmente na região Norte²³. O genótipo 3 parece ser mais prevalente na região Sul, o genótipo 2 parece também ser mais frequente nas regiões do Centro-Oeste, especialmente no estado do Mato Grosso. Já os genótipos 4 e 5 são, mais raramente, descritos no Brasil²³.

1.4 Epidemiologia da coinfeção HIV-HCV

Por apresentarem vias de transmissão compartilhadas, muitos pacientes infectados pelo HIV encontram-se também coinfectados pelo HCV¹⁵. Segundo a OMS, em 2015, dos 36,7 milhões de pessoas que viviam com HIV, 2,3 milhões também estavam infectadas pelo HCV¹⁹. Entre esses indivíduos, o uso de drogas injetáveis parece ser o mecanismo de aquisição mais frequente, atingindo até 1,36 milhões de pessoas (82,4% dos coinfectados HIV- HCV) seguido pelos homens que fazem sexo com homens (HSH) em 6,4% dos casos¹⁹. É importante também mencionar que estes mecanismos têm variação regional; em locais nos quais o uso de drogas endovenosas tem maior prevalência este mecanismo parece ser o mecanismo principal de aquisição do HCV.

No Brasil, diferentes estudos têm avaliado a prevalência da coinfeção em diferentes regiões do país. Um dos primeiros estudos que avaliaram essa questão foi realizado pelo

nosso grupo, no serviço de atendimento a pacientes com HIV [SEAP] na cidade de São Paulo no ano de 1996. Esse estudo avaliou 1457 pacientes que viviam com HIV, e a soroprevalência relatada para a coinfeção por HCV, na ocasião, foi de 17,7%²⁴.

Em 2013, Kuehlkamp et al. realizaram uma revisão bibliográfica avaliando estudos brasileiros relativos à prevalência de HCV entre pessoas que vivem com HIV no Brasil. Foram analisados 40 estudos, publicados entre 2001 e 2010, e observaram grande variação das taxas de soroprevalência. Segundo os autores, as taxas da coinfeção HIV- HCV variaram de 3,3% a 82,4%, com uma média nacional de 20,3%²⁵. Assim, também em 2016, Tengan et al., em uma revisão sistemática sobre o tema, avaliaram 23 estudos publicados de 1992 a 2014 na América Latina e no Caribe, e observaram uma prevalência média nacional da coinfeção de 18,9%²⁶.

De forma geral, os dados nacionais apontam para menor prevalência da coinfeção nos estados do Norte e Nordeste. Por exemplo, na cidade de Recife, em 2003, a prevalência da infecção pelo HCV nos pacientes que vivem com HIV foi de 4,1%²⁷. Na região amazônica, em estudo realizado também em 2003, observou-se prevalência da coinfeção de 5% (28). Enquanto na cidade de Manaus, avaliando-se a prevalência da coinfeção HIV- HCV com base nas notificações realizadas no SINAN entre os anos 2000 e 2007, observou-se taxa de coinfeção de 4,42%²⁹.

Cabe ressaltar, contudo, que as taxas de prevalência da coinfeção dependem das categorias de exposição das populações estudadas. Assim, por exemplo, na cidade de São Paulo, em 2003, entre pessoas vivendo com HIV e com antecedente de uso de drogas endovenosas ilícitas, a prevalência da coinfeção HIV-HCV foi de 83%³⁰.

Observamos, portanto, uma grande variação das taxas de prevalência da coinfeção nas diferentes regiões estudadas. É importante mencionar, também, que muitos desses estudos foram realizados em épocas distintas. Portanto, seria plausível supor-se que as variações observadas nos diferentes estudos poderiam refletir não só as diferentes características socioculturais regionais relacionadas aos mecanismos de transmissão dessa infecção, mas, também, modificações do comportamento da epidemia ao longo do tempo.

Estudos recentes, publicados após 2013, avaliando a taxa de prevalência da coinfeção HIV-HCV, em nosso país, são escassos e, de forma geral, estimam taxas de coinfeção inferiores a 10%³¹.

Dados do Ministério da Saúde do Brasil revelaram que, entre pessoas notificadas com diagnóstico de hepatite C, a porcentagem de pessoas infectadas pelo HIV em 2020 foi de

6,8%²¹. Essa taxa vem diminuindo, progressivamente, ao longo dos anos desde 2007, quando era de 14%³².

1.5 Mecanismos de transmissão do HCV

Os mecanismos de transmissão do HCV tendem a variar segundo as características populacionais e culturais de determinada região e, também, variam ao longo do tempo.

Historicamente, a transmissão do vírus da hepatite C, em todo o mundo, esteve associada à via parenteral. A utilização de sangue contaminado, em doações de sangue, durante muito tempo, foi o principal mecanismo de transmissão dessa infecção em todo o mundo. A identificação do vírus em 1989 e a obrigatoriedade da triagem sorológica de candidatos a doadores de sangue para esse agente, entre outros fatores, diminuiu de forma expressiva a transmissão do HCV, e, em consequência, de acordo com a OMS, a incidência dessa infecção em várias partes do mundo¹⁹.

O compartilhamento de agulhas e outros instrumentos contaminados, por exemplo, entre usuários de drogas injetáveis, ou mesmo a transmissão em ambientes hospitalares por meio de instrumentos contaminados têm sido também associados ao risco de aquisição dessa infecção¹⁹.

Eventualmente, práticas como tatuagem, acupuntura ou *piercing* também têm sido associadas à transmissão. Transmissão materno-fetal, intrafamiliar horizontal ou por meio de doação de órgãos são, também, conhecidamente capazes de transmitir o vírus da hepatite C, embora menos frequentes³³.

A possível aquisição sexual do HCV tem sido mencionada por diferentes autores há muitos anos na literatura. No entanto, somente após o ano 2000, a partir do relato de um surto epidêmico de hepatite C entre HSH, na Austrália, é que tal forma de transmissão recebeu maior atenção dos pesquisadores. Após essa primeira descrição, outros surtos de transmissão sexual entre pessoas vivendo com HIV e HSH foram descritos em diferentes partes do mundo. Acredita-se que o mecanismo de transmissão envolvido nesses casos seja através da mucosa e não parenteral. A transmissão parece estar associada a práticas sexuais como *fisting*, sexo em grupo ou pelo uso intranasal ou retal de drogas³⁴.

Outros fatores, como a presença de outras infecções sexualmente transmissíveis [ISTs], o uso de drogas recreacionais (*chemsex*) e a prática de relacionamento sexual anal sem preservativo também têm sido associados a maior risco de transmissão dessa infecção entre HSH vivendo com HIV³⁵⁻⁴⁰.

Conforme acima mencionado, a OMS destaca que diferentes estudos apontam para redução da incidência da infecção pelo HCV nos últimos anos¹⁹.

As medidas de segurança em relação ao sangue transfundido parecem ter tido importante impacto na redução de novos casos em algumas regiões. Outras medidas de segurança em ambiente hospitalar também parecem ter contribuído para essa redução em outras regiões¹⁹. Além do tratamento com Interferon e Peg-interferon, a introdução de medicamentos de ação direta altamente efetivos, resultando em taxas de resposta virológica sustentada superior a 95%, também tem contribuído para esse cenário de queda da transmissão do HCV no mundo¹⁹.

No entanto, ações de melhoria na segurança em ambiente hospitalar não são universais. Da mesma forma, práticas, hábitos e costumes regionais parecem manter a cadeia de transmissão desse vírus em várias regiões do mundo¹⁹. Dessa forma, a OMS estima que, em 2015, cerca de 1,75 milhões de novos casos tenham ocorrido, com uma taxa de incidência de 23,7 casos por 100.000 habitantes¹⁹. Ainda de acordo com a OMS, as transfusões de sangue não configuram mais como elo importante na cadeia de transmissão da infecção pelo HCV nos dias de hoje, e outros procedimentos realizados em ambientes de assistência à saúde como: endoscopias, injeções e hemodiálise, assim como, o uso de drogas injetáveis ilícitas, figuram como as principais causas de transmissão do HCV em todo o mundo^{18,19}.

A região do Mediterrâneo Oriental figura entre as regiões com maiores incidências dessa infecção, com uma taxa de 62,5 casos por 100.000 habitantes. Nessa região, as práticas inseguras no ambiente de atendimento à saúde parecem ser a maior causa de transmissão¹⁹.

Entre as pessoas vivendo com HIV, vários estudos publicados até o ano 2000 revelavam que a coinfeção HIV-HCV ocorria com maior frequência entre os usuários de drogas endovenosas e entre os pacientes hemofílicos infectados pelo HIV⁴¹. Ainda de acordo com tais estudos, a coinfeção predominava entre os pacientes de baixa renda, afroamericanos e hispânicos⁴¹. Da mesma forma, a prevalência da infecção pelo HCV entre homens que fazem sexo com homens [HSH] e heterossexuais vivendo com HIV não usuários de drogas endovenosas, apesar de mencionada, não era considerada como mecanismo importante do ponto de vista da cadeia epidemiológica de transmissão^{15,41,42}. Também, nosso grupo, em estudo previamente citado, realizado em 1996, já sugeria que determinadas práticas sexuais pareciam estar fortemente associadas à transmissão do HCV entre pessoas que viviam com HIV²⁴.

Em resumo, o uso de drogas injetáveis ainda é considerado, nos dias atuais, o mecanismo de transmissão mais comum e eficiente de transmissão do HCV, entre os indivíduos que vivem com HIV, principalmente em regiões como o Leste Europeu e Ásia Central¹⁹.

É importante mencionar, também, que, em nosso país, nos últimos anos temos assistido a uma importante modificação no padrão de transmissão da infecção pelo HIV⁴³. Dados do Ministério da Saúde do Brasil registrados no SINAM entre 2007 e 2021 sobre a detecção de HIV em maiores de 13 anos entre os homens, 52,1% dos casos ocorreram na categoria de exposição homossexual ou bissexual⁴³. Nesse período, o uso de drogas injetáveis como mecanismo na transmissão do HIV apresentou uma queda de 5,0% para 1,3% no sexo masculino e, no sexo feminino, de 1,9% para 0,9% entre 2009 e 2021, respectivamente⁴³. É bastante plausível supor-se que tais modificações no padrão de transmissão da infecção pelo HIV em nosso meio devam ter tido importante impacto na cadeia de transmissão da infecção pelo HCV nesses indivíduos.

1.5.1 Transfusão de sangue e transmissão de doenças infecciosas

A obrigatoriedade da triagem laboratorial de candidatos a doadores de sangue, visando prevenir a propagação de doenças no Brasil, foi estabelecida pela Lei Federal Nº 7.649 de 25 de janeiro de 1988, incluindo-se, à época, testes para Hepatite B, Sífilis, Doença de Chagas, Malária, e HIV⁴⁴.

Após a identificação do HCV, incorporou-se, em 1990, a triagem para os anticorpos anti-HCV. Em 1999, inicia-se a testagem de ácido nucleico [NAT] para o RNA do HIV e HCV⁴⁵. Todas essas estratégias contribuíram para a virtual eliminação da transmissão transfusional dessas doenças seja pela transfusão de sangue seja de seus hemocomponentes⁴⁵. Após a implementação do NAT, o risco estimado de transmissão do HCV e do HIV é de 1:1,2 milhões e 1:1,5 milhões de procedimentos hemoterápicos, respectivamente⁴⁶.

A testagem obrigatória para hepatite C foi incluída pela Portaria Nº 1376, de 19 de novembro de 1993⁴⁷. A estratégia NAT passou a ser obrigatória em todos os bancos de sangue no Brasil após a edição do Decreto Nº 262 do Ministério da Saúde. No entanto, diferentes questões levaram à revogação dessa medida. Posteriormente, retomou-se a implantação gradativa da estratégia NAT em todos os bancos de sangue, finalmente estabelecida pela Portaria Nº 112, de 29 de janeiro de 2004⁴⁸.

1.5.2 Uso de drogas endovenosas e transmissão do HCV

Segundo relatório mundial de drogas de 2021, a junta da UNODC (*United Nations Office on Drugs and Crime*), OMS e UNAIDS (*Joint United Nations Programme on HIV and AIDS*), estima-se que, em 2019, 11,2 milhões de pessoas eram usuários de drogas endovenosas, e que este grupo de pessoas apresentam um maior risco para a aquisição de HIV e HCV⁴⁹. Segundo o relatório de 2017 da OMS, 23% das 1,5 novas infecções pelo HCV têm sido associadas ao uso de drogas endovenosas¹⁹. Globalmente, estima-se que 82,9% dos usuários de drogas injetáveis usam opioides, 33,0% utilizam drogas estimulantes injetáveis e 27,9% têm idade inferior a 25 anos⁵⁰.

Conforme previamente mencionado, o uso de drogas injetáveis, em algumas regiões do mundo, ainda representa o principal mecanismo de transmissão do HCV, assim como, do HIV⁵¹. A China contribui com o maior número de pessoas que fazem uso de drogas endovenosas globalmente⁵¹. Dessa forma, uma metanálise realizada em algumas das principais cidades chinesas evidenciou prevalência da infecção pelo HCV entre usuários de drogas de 71,6%⁵¹. Assim, também nos Estados Unidos, na Austrália, e na Europa Ocidental e Oriental, uso de drogas endovenosas constitui, na atualidade, o principal mecanismo de transmissão do HCV⁵⁰.

Nos Estados Unidos, a epidemia da infecção pelo HCV acomete, preferencialmente, a população usuária de drogas endovenosas com características específicas: menores de 24 anos, brancos, residentes em centros não urbanos e com antecedentes de uso de opioides orais prévio ao uso de heroína⁵². A incidência estimada de infecção pelo HCV nessa população naquele país é de 40 por 100 pessoas ano⁵².

No Brasil, a soroprevalência estimada da infecção pelo HCV entre usuários e ex-usuários de drogas foi determinada entre 35,6% e 29,8%, respectivamente, em estudo realizado em 2010 em Salvador, Bahia⁵³. Corroborando esses dados, em estudo publicado em 2009, observou-se significativo declínio na prevalência da infecção pelo HCV entre usuários de drogas endovenosas, que passou de 75% em 1994 para 20,6% em 2001. De acordo com os autores, isto foi associado à diminuição da utilização de drogas endovenosas e compartilhamento de instrumentos no mesmo período⁵⁴.

2 JUSTIFICATIVA

2 JUSTIFICATIVA

Conforme acima descrito, nos últimos anos, têm sido observadas importantes mudanças no padrão de transmissão da hepatite C entre pessoas que vivem com HIV em todo o mundo. Todavia, poucos dados são relatados em nosso país acerca do tema.

Acreditamos que fatores como redução do uso de drogas injetáveis ilícitas no Brasil possam ter contribuído para diminuir a prevalência da infecção pelo HCV entre as pessoas que vivem com HIV/Aids, e que, eventualmente, outros mecanismos de transmissão, como, por exemplo, a transmissão sexual, possam ter um papel mais relevante na manutenção da cadeia de transmissão deste vírus em nosso meio nos dias atuais.

No sentido de contribuir para o aprimoramento desse conhecimento, realizamos o presente estudo. Foi nosso objetivo avaliar a prevalência atual da infecção pelo HCV entre pessoas que vivem com HIV, em um serviço especializado de atendimento a essas pessoas, na cidade de São Paulo nos dias atuais. Procuramos, também, identificar eventuais mudanças nos mecanismos de exposição do HCV entre esses indivíduos ao longo do tempo. E, por fim, pretendemos avaliar as características epidemiológicas dos indivíduos que vivem com HIV infectados pelo HCV que adquiriram a infecção pelo HCV recentemente.

Acreditamos que tais informações sejam importantes para melhor atender às necessidades específicas dessa população, e possam, particularmente, nos auxiliar a estabelecer intervenções necessárias no sentido de se prevenir a aquisição do vírus da hepatite C nesse grupo de pacientes.

3 OBJETIVOS

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Avaliar a prevalência, potenciais mecanismos de exposição e as principais características clínicas e epidemiológicas da infecção pelo HCV numa coorte de pacientes que vivem com HIV, num centro de referência da cidade de São Paulo.

3.2 Objetivos específicos

- Avaliar a prevalência e as características clínicas atuais da coinfeção HIV-HCV entre os pacientes em seguimento atendidos entre janeiro de 2017 e dezembro de 2017;
- Avaliar possíveis modificações nos mecanismos de exposição à infecção pelo HCV, ao longo do tempo, nos pacientes em seguimento atendidos no ano de 2017;
- Descrever as características clínicas, demográficas dos pacientes que vivem com HIV, identificados como soroconversores recentes no estudo de 2017, definidos como pacientes que adquiriram a infecção pelo HCV a partir de janeiro de 2015;
- Descrever os potenciais mecanismos de exposição à infecção pelo HCV entre indivíduos que vivem com HIV identificados como soroconversores recentes para HCV;
- Avaliar a taxa de clareamento espontâneo e fatores associados a este evento entre os soroconversores recentes.

4 MÉTODOS

4 MÉTODOS

4.1 Desenho do estudo

Estudo epidemiológico observacional transversal e retrospectivo de pacientes que estavam em seguimento ambulatorial no ano de 2017.

4.2 População de estudo

Todos os participantes incluídos foram procedentes do SEAP, Serviço de Extensão ao Atendimento de Pacientes HIV/Aids, da Divisão de Doenças Infecciosas e Parasitárias, do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Esse ambulatório funciona como uma unidade de serviço para o atendimento prioritário de pacientes infectados pelo HIV, no qual são acompanhados cerca de 3000 anualmente.

Como parte do protocolo de avaliação ambulatorial de rotina desses participantes, realiza-se sorologia para hepatites A, B e C ao início do atendimento ambulatorial e, para aqueles com sorologia negativa, procede-se a indicação de vacina para Hepatite B e A. Para os pacientes com sorologia negativa para hepatite C, repete-se a sorologia anualmente, seguindo-se as diretrizes específicas propostas pelo Ministério da Saúde do Brasil para esse fim.

4.3 Definições

• Infecção pelo HCV

Presença de anti-HCV reagente ou HCV-RNA detectável, seguindo-se as recomendações do Ministério da Saúde do Brasil⁵⁵.

• Infecção pelo HIV

Presença de exames laboratoriais reagentes para HIV, sejam testes rápidos, seja Elisa, seja *Western-Blot*, seguindo-se as recomendações do Ministério da Saúde do Brasil⁵⁶.

- **Paciente soroconversor recente para hepatite C**

Foram considerados soroconversores recentes pacientes que adquiriram a infecção pelo HCV a partir de janeiro de 2015 com alguma sorologia não reagente nos últimos 5 anos prévios ao diagnóstico do HCV.

- **Clareamento espontâneo**

Foi definida como a documentação de, pelo menos, dois resultados não reagentes para RNA-VHC, por técnica de polimerase *chain reaction* (PCR), consecutivos, coletados durante um período mínimo de 12 meses entre eles, após a comprovação de infecção pelo HCV prévia, na ausência de tratamento prévio para hepatite C⁵⁷.

- **Data da provável da infecção pelo HCV**

Neste estudo, a definição da data provável de infecção variou de acordo com o fator de exposição relatado:

- 1) Em pacientes soroconversores recentes, foi considerada a data da primeira sorologia positiva identificada no prontuário médico durante o seguimento ambulatorial;
- 2) Em pacientes que apresentaram sorologia positiva na primeira consulta, foram consideradas as seguintes situações:
 - a) para os pacientes cujo mecanismo de exposição fosse associado ao uso de drogas endovenosas ilícitas (UDI), considerou-se como data da provável infecção o primeiro ano no qual o indivíduo esteve exposto a este mecanismo. Por exemplo: se o paciente relatasse UDI entre 1982 e 1985, a data provável da infecção considerada seria 1982;
 - b) no caso do mecanismo de exposição à transfusão sanguínea, foram considerados, dentro dessa categoria, apenas indivíduos que relatassem recebimento de sangue e derivados antes de 1993;
 - c) na presença de qualquer outro mecanismo de exposição ao HCV, a data da primeira consulta no ambulatório foi considerada a data da provável infecção pelo HCV.

• Mecanismos de exposição

Os diferentes mecanismos de exposição analisados neste estudo foram detalhados no item 4.4 Variáveis de interesse do estudo: variáveis de exposição, descrito a seguir.

Para fins do estudo: Quando o paciente referia diferentes fatores de exposição concomitantes, com o objetivo de tentar classificar um “mecanismo de exposição principal, definimos um critério hierárquico de exposições, levando-se em consideração dados de literatura que definem a plausibilidade biológica e riscos de exposição⁵⁸, de modo que constituíssemos categorias mutuamente excludentes, como apresentado na Tabela 1.

Tabela 1 - Hierarquia para definição do mecanismo principal de exposição à infecção pelo HCV SEAP, São Paulo, 2017

Mecanismos
1° - Uso de drogas endovenosas
2° - Transfusão sanguínea
3° - Uso de drogas inaladas
4° - Transmissão sexual [paciente HSH, presença de múltiplos parceiros, parceiro sexual HIV ou HCV positivo]
5° - Ignorados [aqueles cuja informação não estivesse disponível no momento do estudo]

1. Uso de drogas endovenosas ilícitas

Para qualquer indivíduo com antecedentes de uso de drogas endovenosas ilícitas, mesmo quando relatava qualquer outro mecanismo de transmissão concomitante, determinava-se como fator de transmissão principal o uso de drogas endovenosas ilícitas.

2. Antecedente de transfusão de sangue

Na sequência, para qualquer indivíduo com antecedentes de transfusão de sangue antes de 1993, determinava-se esse fator de transmissão principal, mesmo na presença de outros fatores de exposição, com exceção do uso de drogas endovenosas.

3. Uso de drogas inaladas

Da mesma forma, o uso de drogas inaladas só era considerado como fator principal na ausência de antecedentes de uso de drogas endovenosas e transfusão de sangue. Seguindo esse raciocínio, para considerar o mecanismo como exposição sexual, o paciente não teria antecedentes de uso de drogas endovenosas, transfusão sanguínea ou uso de drogas inaladas.

4. Mecanismo de transmissão sexual foi definido quando o paciente referia qualquer uma das seguintes condições: paciente do sexo masculino que relatava prática sexual com indivíduos do mesmo sexo (HSH), antecedente de múltiplos parceiros sexuais, ou antecedente de relacionamento sexual com parceiro infectado por HIV ou HCV, na ausência de antecedentes de transfusão de sangue, uso de drogas ilícitas endovenosas ou uso de drogas inaladas.

5. Todos aqueles cujas informações sobre os mecanismos de exposição não estivessem disponíveis no prontuário foram considerados como mecanismo de exposição ignorado.

4.4 Procedimentos do estudo

4.4.1 Critérios de inclusão

No sentido de se avaliar os diferentes desfechos propostos, a população de estudo foi composta por pacientes em seguimento clínico no SEAP do HC-FMUSP nas seguintes populações:

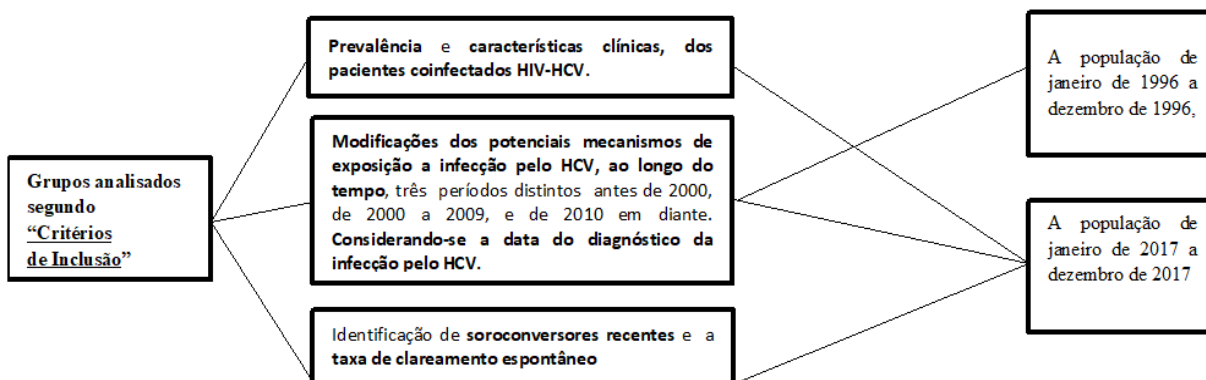
- Para avaliar a **prevalência** e as **características clínicas** atuais dos pacientes coinfectados HIV-HCV nesse serviço de referência, a população de estudo foi composta por pacientes sem seguimento que tinham consulta agendada no SEAP do HC- FMUSP no período compreendido entre janeiro de 2017 a dezembro de 2017;
- Para avaliar **possíveis modificações dos potenciais mecanismos de exposição à infecção pelo HCV**, ao longo do tempo, nessa coorte, foram avaliados três períodos distintos: antes do ano 2000, 2000 a 2009, e após o ano de 2010, levando-se em consideração a data do diagnóstico da provável infecção pelo HCV. A população incluída nesta análise foi composta por pacientes que tinham consulta agendada no SEAP do HC- FMUSP no período compreendido entre janeiro de 2017 a dezembro de 2017;
- Ainda para avaliar **possíveis modificações dos potenciais mecanismos de exposição à infecção pelo HCV**, compararam-se os mecanismos de exposição observados em pacientes que tinham consulta agendada no SEAP do HC- FMUSP no período compreendido entre janeiro de 2017 a dezembro de 2017, aos dados relativos aos mecanismos de transmissão do HCV identificados em estudo anterior,

analisando-se a mesma coorte, realizada entre janeiro de 1996 a dezembro de 1996²⁴;

- Para descrever as **características clínicas e demográficas e os principais mecanismos de exposição dos pacientes soroconvertidos recentes**, foram incluídos os pacientes com sorologia para HCV reagentes a partir de 2015, com uma sorologia não reagente, em qualquer momento, nos últimos cinco anos prévios ao diagnóstico do HCV. A população incluída para essa investigação foi composta por pacientes que tinham consulta agendada no SEAP do HC- FMUSP no período compreendido entre janeiro de 2017 a dezembro de 2017;
- Para descrever as taxas de clareamento espontâneo e seus fatores associados, foram analisados os pacientes considerados soroconvertidos recentes, acima descritos.

Na Figura 1, abaixo, encontram-se esquematizados os grupos analisados segundo critérios de inclusão, conforme anteriormente descrito.

Figura 1 - Grupos analisados segundo “Critérios de Inclusão”



Fonte: De autoria própria.

4.4.2 Critérios de exclusão

- Pacientes cujas informações não estivessem disponíveis para consulta nos prontuários clínicos.
- **Coleta de dados:** Os pacientes foram inicialmente identificados a partir da obtenção de uma lista de todos os pacientes com consulta agendada no SEAP no período compreendido entre janeiro e dezembro de 2017, fornecida pelo Serviço de Estatística da Divisão de Arquivos Médicos do HCFMUSP. A partir dessa lista de pacientes, foram procuradas no HCMED (plataforma eletrônica de registro do

Laboratório Central do Hospital das Clínicas da FMUSP), pelo registro médico de cada paciente, informações sobre resultados de exames usados para o diagnóstico de infecção pelo HCV, como, por exemplo: sorologia para pesquisa de HCV, RNA-HCV, genotipagem para HCV ou relatório anatomopatológico de biopsia hepática, com o intuito de identificar qualquer exame que pudesse indicar a coinfeção HIV-HCV. Caso nenhum desses exames fosse encontrado nos bancos eletrônicos, realizou-se busca em prontuários físicos dos pacientes em questão. Uma vez identificados os pacientes coinfectados HIV-HCV, foi realizada uma segunda avaliação, desta vez, diretamente no prontuário físico de cada paciente identificado como coinfectado, buscando-se informações para preenchimento de formulário de coleta de dados, elaborado, especificamente, para a pesquisa (Anexo A), contendo questões relativas a potenciais mecanismos de exposição à infecção pelo HCV e às condições clínicas dos pacientes. Os dados foram coletados em planilha Excel. Ao final do levantamento, foi possível analisar o banco de dados exportando-o para *software* de análise estatística.

- **Variáveis de interesse do estudo:** Para avaliar as características demográficas, epidemiológicas e clínicas dos pacientes coinfectados HIV-HCV atendidos no ano de 2017, foram consideradas as seguintes características:
 - **Características demográficas**
 - 1- Idade;
 - 2- Sexo.
 - **Características de exposição**
 1. Transfusão de sangue ou hemocomponentes relacionados a potenciais mecanismos de exposição à infecção pelo HCV prévia à 1993;
 2. Uso de drogas ilícitas endovenosas (injetáveis);
 3. Uso drogas inaladas;
 4. Transmissão sexual definido como: paciente que se referia como homem que faz sexo com homem (HSH); antecedente de múltiplos parceiros sexuais; antecedente de relacionamento sexual com parceiro infectado por HIV ou HCV;
 5. Outros: acidente com material biológico, acupuntura, tatuagem, piercing, etc.;

6. Aqueles cujas informações sobre os potenciais mecanismos de exposição à infecção pelo HCV não estivesse descrita no prontuário foram classificados como ignorados.
- **Dados relativos ao HIV**
 1. Data do diagnóstico do HIV em pacientes caracterizados como soroconversores recentes;
 2. Nadir do CD4 em pacientes soroconversores recentes;
 3. Carga viral do HIV no momento do diagnóstico do HCV;
 4. CD4 no momento do diagnóstico do HCV;
 5. Presença de doenças oportunistas associadas ao HIV.
 - **Dados relativos ao diagnóstico de hepatite C e à condição clínica atual da doença hepática**
 1. Genótipo do HCV;
 2. Detecção plasmática de RNA-VHC por *Polymerase Chain Reaction*;
 3. Data e resultados de todas as sorologias para HCV durante o período de seguimento (obtidas do prontuário clínico por sistema de registro de exames laboratoriais HCMED);
 4. Presença de sinais e sintomas presentes no momento ou próximas à data provável do diagnóstico do HCV (sintomas e alteração de enzimas hepáticas);
 5. Dados relativos à gravidade da doença hepática [presença ou ausência de cirrose hepática];
 6. Necessidade ou não de tratamento medicamentoso dos casos de infecção recente e seu desfecho.
 - **Dados relativos ao atendimento ambulatorial**
 1. Data da primeira consulta ambulatorial no SEAP e do diagnóstico da infecção pelo HCV.
 - **Dados relativos à presença de outras doenças transmissíveis.**
 1. Dados relativos a sorologias para Hepatite B: anti-HBc, AgHBs e anti-HBs durante o seguimento ambulatorial;
 2. Dados relativos a diagnóstico de Sífilis: teste treponêmico reagente ou não reagente durante o seguimento ambulatorial;
 3. Presença de comorbidades que demandem alguma intervenção medicamentosa antes do diagnóstico do HCV.

- **Análise de dados**

- Inicialmente; numa primeira parte do projeto: procedeu-se à análise descritiva dos dados de interesse. Os resumos das variáveis foram apresentados como média \pm desvio padrão (DP) ou mediana, e p25-p75 para variáveis quantitativas, conforme apropriado, e em frequência absoluta (n) e porcentagem (%) para variáveis categóricas;
- Para a comparação das frequências entre grupos, foram utilizados o teste Exato de Fisher ou o teste do Qui-quadrado de Pearson, conforme apropriado. Para análise da tendência ao longo do tempo, foi utilizado o teste do Qui-quadrado para tendência;
- Para a comparação das variáveis contínuas entre grupos foram utilizados o teste t de Student, precedido de teste para igualdade de variâncias, ou teste de Wilcoxon-Mann-Whitney, conforme apropriado;
- Para as prevalências, foi apresentado o intervalo de confiança 95% binomial;
- Para a análise de tendência do aumento da proporção da transmissão por mecanismo sexual (em contraposição ao não sexual), foi utilizado o teste de Qui-quadrado de tendência, de acordo com metodologia proposta pelo *software* STATA e disponível em <https://www.stata.com/support/faqs/statistics/test-for-trend/>;
- Ao longo de toda a análise, foi adotado o nível de significância estatística 5%;
- A análise dos dados foi realizada utilizando-se o *software* STATA versão 15.1, (StataCorp, USA).
- Para a análise dos soroconversores recentes, as variáveis qualitativas foram descritas como frequências absolutas e relativas, e as variáveis quantitativas foram descritas como medidas de resumo para cada paciente. A cura espontânea foi analisada de acordo com cada variável qualitativa e os testes de associação usados foram o teste de Qui-quadrado e os testes exatos (teste Exato de Fisher ou o teste de razão de verossimilhança), as variáveis quantitativas foram descritas de acordo com a cura espontânea e comparadas usando o teste de T de Student ou o teste de Mann Whitney;
- A regressão logística bivariada foi usada para estimar o Odds Ratio (OR) com 95% de intervalo de confiança para a cura espontânea, para cada variável com significância estatística na análise bivariada, foi usada a regressão logística

multivariada para identificar variáveis com influência direta independente na cura espontânea;

- A análise foi realizada usando o *software* IBM-SPSS para Windows versão 22.0 e tabulado usando o *software* Microsoft-Excel 2010, os testes foram descritos com um nível de significância estatística de 5%.

- **Aspectos éticos:** O presente estudo faz parte de investigação mais abrangente denominada: “Avaliação das características demográficas e clínicas de uma coorte de pacientes com diagnóstico de hepatite C crônica em um serviço de referência no Estado de São Paulo”, aprovado pela CAPPesq do HC-FMUSP sob o N°. CAAE: 37392414.5.0000.0068.

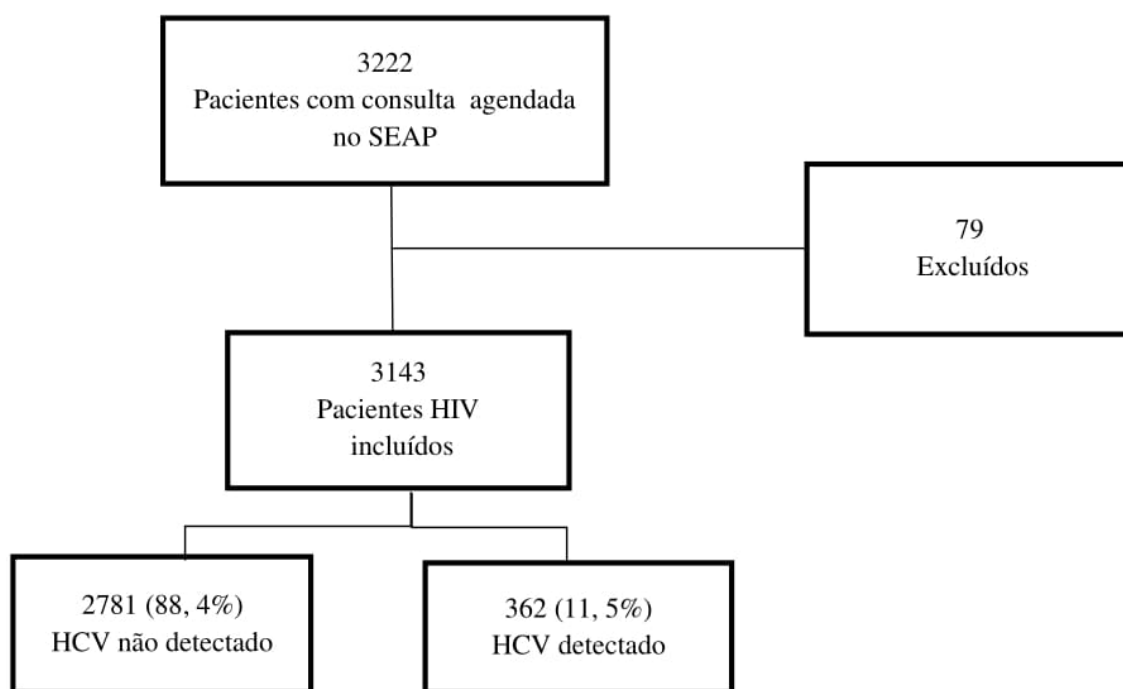
5 RESULTADOS

5 RESULTADOS

Inicialmente, foram identificados 3.222 pacientes elegíveis para o estudo, atendidos no SEAP entre o 1º de janeiro e 31 de dezembro de 2017.

Destes, 79 foram excluídos pelos seguintes motivos: 62 pacientes eram soronegativos para infecção pelo HIV e, portanto, monoinfectados pelo HCV, 17 não tinham informação sobre sorologia para HCV disponível no prontuário.

Figura 2 - Delimitação da população e principais resultados encontrados no estudo de 2017



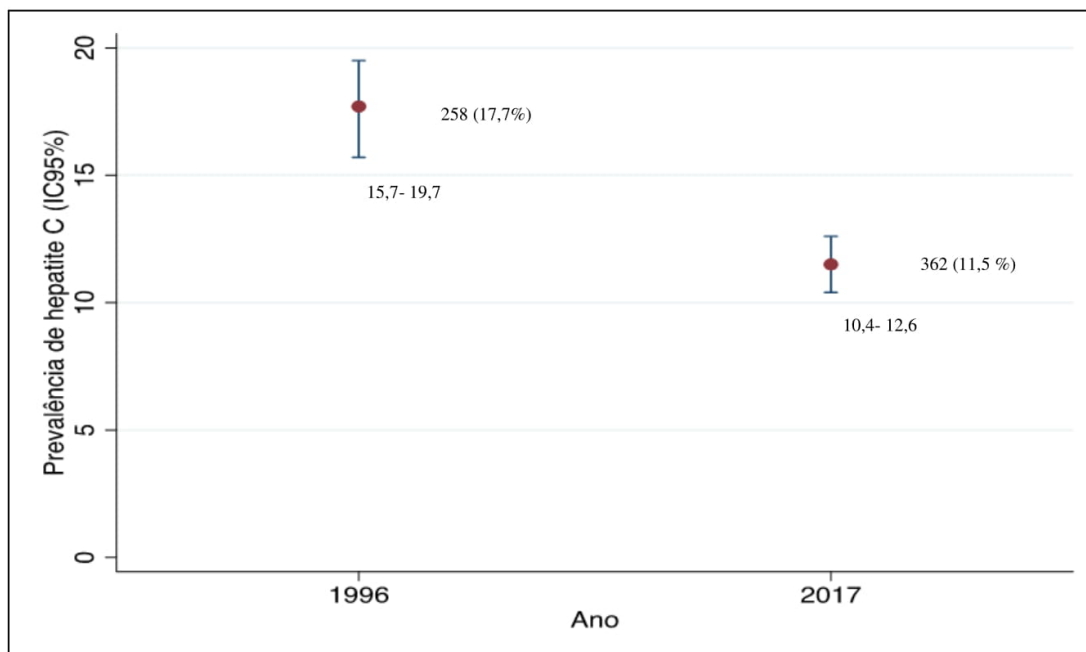
Fonte: De autoria própria.

5.1 Prevalência da infecção pelo vírus da hepatite C entre os pacientes que vivem com HIV no estudo de 2017

Dentre os 3143 pacientes, foram identificados 362 (11,5%) pacientes com diagnóstico de coinfeção pelo HCV-HIV.

No Gráfico, a seguir, são apresentados os dados comparativos da taxa de prevalência da coinfeção HCV-HIV observada no presente estudo, em comparação com a prevalência encontrada na mesma coorte, atendida no ano de 1996²⁴.

Gráfico 1 - Comparação da prevalência dos pacientes coinfectedos HCV-HIV nos estudos de 2017 e 1996. SEAP, São Paulo, 2017



Fonte: De autoria própria.

5.2 Caracterização demográfica e clínica dos pacientes coinfectedos HIV-HCV

Dentre os 362 pacientes coinfecção HIV-HCV, 256 (70,7%) eram do sexo masculino (70,7%) com idades variando entre 23 e 73 anos, média de idade de 37anos com desvio padrão de ± 11 anos com relação à data provável de infecção pelo HCV.

Do total, 305 pacientes apresentavam RNA-HCV indetectável e 57 pacientes apresentaram RNA-HCV detectável. Entre os motivos encontrados entre os pacientes com RNA-HCV detectável até o momento da revisão dos prontuários, encontraram-se os seguintes motivos: pacientes aguardando tratamento no momento da avaliação, e falha na adesão ao seguimento ambulatorial.

Com relação às características clínicas relativas à doença crônica associada à infecção pelo HCV, 79 pacientes (21,8%) foram identificados como cirróticos.

A caracterização genotípica da infecção pelo HCV pôde ser obtida em 235 (64,9%). O genótipo 1 esteve presente em 167 (71,0%) pacientes, o genótipo 2 em 4 (1,7%) pacientes, em 45 (19,1%) pacientes, o genótipo 3 foi identificado e, finalmente, o genótipo 4 foi detectado em 17 (7,2%) pacientes.

Na Tabela 2, encontra-se o resumo das características clínicas, demográficas e laboratoriais dos pacientes coinfectedos HIV-HCV.

Tabela 2 - Principais características demográficas, clínicas, e laboratoriais dos pacientes coinfectados HIV-HCV SEAP, São Paulo, 2017

Características da População	Frequência N°/ (%)
População de estudo	
Pacientes	3143
Prevalência de HIV-HCV	362 (11.5)
Sexo	
Masculino	256 (70.7)
Feminino	106 (29.3)
Idade	
Média (DP)	37 ± 11
Doença hepática avançada	79 (21.8)
Pacientes com identificação do Genótipo	235 (64.1)
Genótipo 1	167 (71)
Genótipo 2	4 (1.7)
Genótipo 3	45 (19.1)
Genótipo 4	17 (7.2)
RNA-HCV não detectável	305
RNA-HCV não detectável com tratamento	194 (63.6)
RNA-HCV não detectável sem tratamento	111 (36.3)
RNA-HCV reagente	57
RNA-HCV detectável com tratamento prévio	21 (36.8)
RNA-HCV detectável sem tratamento prévio	36 (63.1)

5.3 Análise dos potenciais mecanismos de exposição à infecção pelo HCV entre os pacientes coinfectados HIV-HCV

A distribuição dos potenciais mecanismos de exposição entre os 362 pacientes identificados pode ser observada na Tabela 3. Com base na análise hierárquica proposta para este estudo, o principal mecanismo de exposição identificado foi o mecanismo sexual, relatado por 172 (47,5%) pacientes.

Tabela 3 - Potenciais mecanismos de exposição à infecção pelo HCV entre os pacientes coinfectados HIV-HCV, SEAP, São Paulo, 2017

Mecanismos de Exposição	Frequência N°/ (%)
Drogas endovenosas	86 (23,7)
Transfusão sanguínea	10 (2,8)
Drogas inaladas	67 (18,5)
Sexual	172 (47,5)
Ignorado	27 (7,4)
TOTAL	362 (100)

Na Tabela 4 são apresentadas as frequências das combinações dos mecanismos de transmissão tomando em consideração a hierarquia da Tabela 1 previamente mencionada, visto que um paciente apresentou, em várias oportunidades, mais de um mecanismo.

Tabela 4 - Principais frequências dos mecanismos de exposição à infecção pelo HCV nos pacientes coinfectados HIV-HCV, SEAP, São Paulo, 2017

Mecanismos de transmissão	Frequência N°/(%)
1	11 (3,0)
1,2,3,4	1 (0,3)
1,3	19 (5,2)
1,3,4	44 (12,2)
1,4	11 (3,0)
2	5 (1,4)
2,3	1 (0,3)
2,3,4	2 (0,5)
2,4	2 (0,5)
3	9 (2,4)
3,4	58 (16,0)
4	171 (47,2)
4,5	1 (0,3)
5	27 (7,4)

*1= drogas endovenosas, 2= transfusão sanguínea 3= drogas inaladas 4= transmissão sexual 5= outros

Na Tabelas 5, apresentamos uma descrição dos potenciais mecanismos de exposição à infecção pelo HCV segundo o sexo.

Tabela 5 - Potenciais mecanismos de exposição à infecção pelo HCV nos pacientes coinfectados HIV-HCV segundo o sexo, SEAP, São Paulo, 2017

Sexo	Drogas EV (%)	Transfusão (%)	Drogas Inaladas (%)	Sexual (%)	Ignorados (%)	TOTAL
F	9 (8,4)	2 (1,8)	16 (15,1)	71 (66,9)	8 (7,5)	106 (100)
M	77 (30,0)	8 (3,1)	51 (19,9)	101 (39,4)	19 (7,4)	256 (100)
TOTAL						362 (100)

1= drogas endovenosas, 2= transfusão sanguínea 3= drogas inaladas 4= transmissão sexual 5= outros.

A distribuição dos genótipos em relação ao mecanismo de exposição está apresentada na Tabela 6. A distribuição dos genótipos entre aqueles com mecanismo de exposição sexual foi diferente quando comparados com aqueles com mecanismo de exposição associado ao uso

de drogas endovenosas ($p=0.03$). Porém, quando comparada a distribuição dos genótipos entre aqueles com mecanismo de exposição sexual e todos os mecanismos, não foi observada uma diferença estatisticamente significativa ($p=0,121$).

Tabela 6 - Potenciais Mecanismos de Exposição à infecção pelo HCV nos pacientes coinfectados HIV-HCV segundo o genótipo, SEAP, São Paulo, 2017

Genótipo	Drogas EV (%)	Transfusão (%)	Drogas inaladas (%)	Sexual (%)	Ignorado (%)	TOTAL
1	41 (66,1)	7 (87,5)	33 (70,2)	74 (71,8)	13 (86,7)	168 (71,4)
2	2 (3,2)	-	-	2 (2)	-	4 (1,7)
3	18 (29)	1 (12,5)	9 (19,1)	16 (15,5)	2(13,3)	46 (20)
4	1 (1,6)	-	5 (10,6)	11 (10,6)	-	17 (7,2)
TOTAL	62	8	47	103	15	235 (100)

^a $p < 0.03$ (IDU vs. sexual exposure); ^b $p = 0.121$ (sexual vs. non-sexual exposure)

5.4 Análise das possíveis modificações nos potenciais mecanismos de exposição do HCV entre os pacientes coinfectados HIV-HCV ao longo do tempo

Considerando os pacientes em seguimento com consulta agendada em 2017 e a data provável da infecção pelo HCV (agrupada em três períodos: antes do ano 2000, entre 2000 e 2009, e após o ano 2010), sobre os mecanismos de exposição, podemos considerar: O mecanismo de exposição associado ao uso de drogas endovenosas 84 (97,6%) esteve presente no período antes do ano 2000, já os restantes 2 (2,3%) relataram exposição a este mecanismo no período compreendido entre os anos 2000 e 2009.

Entre os pacientes cujo mecanismo de exposição ao HCV foi o mecanismo sexual, 43 (25%) apresentaram este mecanismo no período antes do ano 2000, 62 (36%) no período entre 2000 e 2009 e 67(39%) no período após o ano de 2010. Dos 105 pacientes apresentados no período de 2010, o mecanismo associado ao uso de drogas inaladas e o mecanismo de exposição sexual foram os únicos mecanismos de exposição identificados com 27 (25,7%) e 67 (63,8%), respectivamente.

Observou-se uma tendência de aumento no mecanismo de exposição sexual em oposição a não sexual do primeiro ao segundo período, de 26,4% no período antes do ano 2000 para 65,9% no período entre 2000 e 2009 com diferença estatisticamente significativa ($p < 0.001$), porém este incremento não teve diferencia significativa entre o segundo e terceiro

período analisado ($p=0.751$). O detalhe da análise dos mecanismos de exposição ao HCV por períodos encontra-se na Tabela 7.

Tabela 7 - Potenciais mecanismos de exposição à infecção pelo HCV entre os pacientes coinfectados HIV-HCV agrupados por períodos. SEAP, São Paulo, 2017

Mecanismos	< 2000 (%)	2000-2009 (%)	≥ 2010 (%)
Drogas EV	84 (51.5)	2 (2.1)	0 (0)
Transusão	10 (6.1)	0 (0)	0 (0)
Drogas Inaladas	20 (12.3)	20 (21.3)	27 (25.7)
Sexual	43 (26.4) ^a	62 (65.9) ^b	67 (63.8)
Ignorados	6 (3.7)	10 (10.6)	11 (10.5)
TOTAL	163 (100)	94(100)	105 (100)

^a $p < 0.001$ (<2000 vs. entre 2000 and 2009); ^b $p = 0.750$ (entre 2000 and 2009 vs. ≥2010)

A Tabela 8 apresenta os mecanismos de exposição ao HCV combinados agrupados por períodos. Observamos a presença do mecanismo de exposição sexual mesmo quando ele não foi considerado o mecanismo de exposição principal. A combinação dos mecanismos de uso de drogas inaladas e exposição sexual aumentou do primeiro para o segundo período ($p=0,09$), mas se manteve estável do segundo para o terceiro período.

Tabela 8 - Mecanismos de exposição ao HCV entre os pacientes que vivem com HIV combinados agrupados por períodos. SEAP, São Paulo 2017

Mecanismos combinados	< 2000 (%)	2000-2009 (%)	≥ 2010 (%)	TOTAL (%)
Sexual	43 (26.4)	62 (66.0)	67 (63.8)	172 (47.5)
Drogas inaladas/Sexual	19 (11.7) ^a	18 (19.1) ^b	21 (20.0)	58 (16.0)
Drogas EV/Drogas Inaladas/Sexual	43 (26.4)	1 (1.1)	0 (0)	44 (12.2)
Drogas EV/Drogas Inaladas	18 (11.0)	1 (1.1)	0 (0)	19 (5.2)
Drogas EV	11 (6.8)	0 (0)	0 (0)	11 (3)
Drogas EV/Sexual	11 (6.8)	0 (0)	0 (0)	11 (3)
Drogas Inaladas	1 (0.6)	2 (2.1)	6 (5.7)	9 (2.4)
Transusão	5 (3.0)	0 (0)	0 (0)	5 (1.4)
Transusão/Sexual	3 (1.8)	0 (0)	0 (0)	3 (0.8)
Transusão/Drogas Inaladas/Sexual	2 (1.2)	0 (0)	0 (0)	2 (0.6)
Drogas EV/Transusão/Drogas Inaladas/Sexual	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)	1 (0.3)
Ignorados	6 (3.7)	10 (10.5)	11 (10.5)	27 (7.5)
TOTAL	163	94	105	362

^a $p < 0.09$ (<2000 vs. between 2000 and 2009); ^b $p = 0.880$ (between 2000 and 2009 vs. >2010)

A distribuição dos genótipos agrupados por períodos encontra-se descrita na Tabela 9. O genótipo 1 é o genótipo de maior prevalência em todos os períodos. O genótipo 3 apresenta uma diminuição ao longo do tempo (teste de tendência $p < 0,001$). O genótipo 4 não era frequente nos primeiros dois períodos, porém, no terceiro período de 2010 em diante, é o segundo genótipo mais prevalente. Houve um incremento entre os pacientes que não tiveram o genótipo identificado ao longo do tempo (teste de tendência $p=0,008$). Entre os 127 pacientes sem avaliação do genótipo, 106 tinham PCR-HCV negativo sem história de tratamento, e 18 tinham PCR-HCV negativo com história de tratamento prévio; em 3 pacientes, os genótipos não estavam disponíveis.

Tabela 9 - Genótipos do HCV entre os pacientes coinfectados HIV-HCV agrupados por períodos. SEAP, São Paulo 2017

Genótipo HCV	< 2000 (%)	2000-2009 (%)	≥ 2010 (%)	
1	80 (49.1)	46 (48.9)	42 (40)	
2	3 (1.8)	1 (1.1)	0 (0)	
3	32 (19.6)	10 (10.6)	4 (3.8)	
4	2 (1.2)	0 (0)	15 (14,2)	
Ignorado	46 (28.2)	37 (39.4)	44 (41,9)	
TOTAL	163	94	105	362

Na Tabela 10, observa-se a análise comparando os potenciais mecanismos de exposição à infecção pelo HCV entre os pacientes coinfectados HCV-HIV nos estudos de 1996 e 2017 realizados no nosso centro. Como no estudo de 1996 não se tinha a pergunta sobre o uso de drogas inaladas, para possibilitar essa comparação, os pacientes com esse mecanismo da coorte de 2017 foram classificados na categoria de “outros”. O incremento da proporção da transmissão sexual em relação aos demais mecanismos foi estatisticamente significativo ($P < 0,001$).

Tabela 10 - Análise dos mecanismos de transmissão do HCV entre os pacientes com HIV nos estudos de 2017 e 1996

Mecanismos	1996 (%)	2017 (%)
Drogas EV	151 (58,5)	86 (23,7)
Transfusão	11 (4,3)	10 (2,8)
Sexual	82 (31,8)	172 (47,5)
Outros *	0	67 (18,5)
Indefinidos	14 (5,4)	27 (7,4)
TOTAL	258 (100)	362 (100)

*outros: material biológico, drogas inaladas.

5.5 Análise das principais características clínicas e epidemiológicas dos pacientes coinfectados HIV-HCV, caracterizados como soroconversores recentes para HCV

Na Tabela 11, foram apresentadas as principais características dos pacientes caracterizados como soroconversores recentes entre os pacientes coinfectados HCV-HIV. No período analisado, foram caracterizados 48 pacientes como soroconversores, foram considerados soroconversores recentes pacientes que adquiriram a infecção pelo HCV a partir de janeiro de 2015, com alguma sorologia não reagente nos últimos 5 anos (entre janeiro de 2010 e janeiro de 2015).

Entre os 48 pacientes, 30 (62,5%) pacientes relatavam ser HSH, 5 (10,4%) pacientes tiveram relatado relacionamento bissexual, 12 (25%) pacientes relatavam serem heterossexuais, e, finalmente, em 1 (2%) paciente, não foi possível avaliar pela análise do prontuário. Com relação à data provável do diagnóstico, evidenciamos que, dos 48 pacientes, em 39, o motivo principal para solicitar a sorologia para HCV foi controle de rotina, nos restantes 9 pacientes, o aumento de enzimas hepáticas foi o motivo mais frequente para solicitação de sorologias, observamos, também, que algum sinal ou sintoma esteve presente em 22 dos 48 pacientes e que o diagnóstico de Sífilis foi realizado concomitante ao diagnóstico de HCV em 22 pacientes dos 48. Destacamos a presença de clareamento espontâneo em 23 (47,9%) dos 48 pacientes.

Tabela 11 - Principais características demográficas dos pacientes sorosconvertidos recentes para HCV entre os pacientes coinfectados, SEAP, São Paulo, 2017

VARIÁVEL	DESCRIÇÃO (N= 48)
Idade provável HIV(anos)	
Média ± DP	31,2 ± 8,3
Mediana (mín.; máx.)	30,5 (19; 53)
Idade provável HCV (anos)	
Média ± DP	46,7 ± 10,5
Mediana (mín.; máx.)	48 (23; 73)
Sexo n (%)	
Feminino	8 (16,7)
Masculino	40 (83,3)
Tempo entre diagnóstico de HIV e HCV (anos)	
Média ± DP	15,6 ± 7,4
Mediana (mín.; máx.)	17,5 (0,9; 27,8)
CD4 do diagnóstico HIV	
Média ± DP	364,7 ± 271,6
Mediana (mín.; máx.)	318,5 (9; 1199)
CD4 do diagnóstico HIV, n (%)	
≥ 200	36 (75)
< 200	12(25)
Número de comorbidades e doenças oportunistas, prévias ao DX de HCV	
Média ± DP	3,48 ± 1,82
Mediana (mín.; máx.)	3 (0; 8)
CD4 do diagnóstico HCV	
Média ± DP	753,2 ± 297,9
mediana (mín.; máx.,)	729,5 (120; 1537)
CD4 do diagnóstico HCV, n (%)	
≥ 200	46 (95,8)
< 200	2 (4, 2)
CV de HIV no diagnóstico de HCV, n (%)	
Não detectada	41 (85,4)
Detectada	7 (14,6)
TGO no diagnóstico de HCV, n (%)	
Média ± DP	2,98 ± 6,48
mediana (mín.; máx.)	0 (0;32)
Classificação TGO, n(%)	
< 3X alteração	37 (77,1)
3 a 5 X alteração	4 (8,3)
> 5X alteração	7 (14,6)
TGP no diagnóstico de HCV, n (%)	
Média ± DP	4,4 ± 7,76
mediana (mín.; máx.)	1 (0; 32)
Classificação TGP, n(%)	
< 3X alteração	31 (64,6)
3 a 5 X alteração	6 (12,5)
> 5X alteração	11 (22,9)
Antecedentes de doença hepática Crônica, n (%)*	
Não	44 (93,6)
Sim	3 (6,4)
Cura espontânea, n (%)	
Não	25 (52,1)
Sim	23 (47,9)

5.6 Análise dos potenciais mecanismos de exposição à infecção pelo HCV nos pacientes coinfectados HIV-HCV caracterizados como soroconversores recentes

A distribuição dos potenciais mecanismos de exposição à infecção pelo HCV entre esses 48 pacientes pode ser observada na Tabela 12.

Tabela 12 - Potenciais mecanismos de exposição à infecção pelo HCV nos pacientes coinfectados HIV-HCV caracterizados como soroconversores recentes, SEAP, São Paulo, 2017

Mecanismos de transmissão	Frequência N°/(%)
Drogas inaladas	12 (25)
Sexual	33 (68,7)
Indefinidos	3 (6,2)
TOTAL	48 (100)

Nas Tabelas 13 e 14, podemos observar os mecanismos de transmissão dos soroconversores recentes segundo o sexo e o genótipo, sendo importante ressaltar que, em 29 indivíduos dos 48, o genótipo não foi identificado. Vinte e três (23) dos 29 pacientes tinham um PCR não detectável na época do diagnóstico, razão pela qual não foi possível identificar o genótipo. Os restantes 6 pacientes não tinham genótipo disponível na época do estudo.

Tabela 13 - Potenciais mecanismos de exposição à infecção pelo HCV entre os pacientes coinfectados HIV-HCV caracterizados como soroconversores recentes, segundo o sexo. SEAP, São Paulo, 2017

Sexo	Drogas Inaladas (%)	Sexual (%)	Ignorados (%)	Total (%)
F	-	8 (100)	-	8 (16,6)
M	12 (30)	25 (62,5)	3 (7,5)	40 (83,33)
TOTAL	12 (25)	33 (68,7)	3 (6,2)	48 (100)

Tabela 14 - Potenciais mecanismos de exposição à infecção pelo HCV entre os pacientes coinfectados HIV-HCV caracterizados como soroconversores recentes, segundo o genótipo. SEAP, São Paulo, 2017

Genótipo	Drogas inaladas (%)	Sexual (%)	Ignorado (%)	TOTAL (%)
1	5 (45,4)	6 (54,5)	-	11 (22,9)
2	-	-	-	-
3	1 (50)	1 (50)	-	2 (4,2)
4	2 (33,3)	4 (66,6)	-	6 (12,5)
Ignorado	4 (13,7)	22 (75,8)	3 (10,3)	29 (60,4)
TOTAL	12 (25)	33 (68,7)	3 (6,25)	48 (100)

*NA: não avaliado++++++

A Tabela 15 mostra que, isoladamente, pacientes do sexo feminino apresentaram estatisticamente maior frequência de cura espontânea que pacientes do sexo masculino ($p = 0,020$). Pacientes que apresentaram cura espontânea apresentaram estatisticamente maior CD4, no momento do diagnóstico do HCV, que pacientes que não apresentaram cura espontânea ($p = 0,006$). O número de vezes de alteração menor do que 3 vezes no TGO e TGP, no momento do diagnóstico de HCV, nos pacientes com clareamento espontâneo teve significância estatística ($p < 0,001$).

Tabela 15 - Descrição do clareamento espontâneo nos pacientes soroconversores recentes para HCV coinfectados HIV-HCV segundo as características de interesse e resultado das análises não ajustadas. SEAP, São Paulo 2017

VARIÁVEL	CURA ESPONTÂNEA		OR	IC (95%)		P
	Não	Sim		Inferior	Superior	
IDADE PROVÁVEL HIV(ANOS)			1,013	0,945	1,086	0,725**
MÉDIA± DP	30,8 ± 8,8	31,7± 7,9				
MEDIANA (MÍN.; MÁX.)	28 (19; 53)	33 (19; 51)				
IDADE PROVÁVEL HCV(ANOS)			1,038	0,98	1,1	0,203**
MÉDIA± DP	44,8 ± 10	48,7 ± 11				
MEDIANA (MÍN.; MÁX.)	45 (28; 73)	50 (23; 71)				
SEXO N(%)						0,020*
FEMININO	1 (12,5)	7 (87,5)	10,5	1,18	93,7	
MASCULINO	24 (60)	16 (40)	1,00			
TEMPO ENTRE DIAGNÓSTICO DE HIV E HCV (ANOS)			1,064	0,979	1,155	0,167£
MÉDIA± DP	14,1 ± 7,5	17,2 ± 7				
MEDIANA (MÍN. ;MÁX.)	14,6 (0,9; 25,8)	19,1 (1,9; 27,8)				
CD4 DO DIAGNÓSTICO HIV			1,000	0,997	1,002	0,628£
MÉDIA± DP	379,1 ± 274,7	348,9 ±273,4				
MEDIANA (MÍN.; MÁX.)	326 (11; 1122)	317 (9; 1199)				
CD4 DO DIAGNÓSTICO HIV, N (%)						0,404
≥ 200	20 (55,6)	16 (44,4)	1,00			
<200	5 (41,7)	7 (58,3)	1,75	0,47	6,57	
NÚMERO DE COMORBIDADES			1,052	0,768	1,441	0,809£
MÉDIA± DP	3,4 ± 1,63	3,57 ± 2,04				
MEDIANA (MÍN.;MÁX)	3 (1;8)	3 (0; 8)				
CD4 DO DIAGNÓSTICO HCV			1,004	1,001	1,007	0,006£
MÉDIA± DP	629,8± 229,3	887,4 ± 310,1				
MEDIANA (MÍN.;MÁX)	620 (120; 1139)	834 (464; 1537)				

continua

Tabela 15 - Descrição do clareamento espontâneo nos pacientes sorosconvertidos recentes para HCV coinfectados HIV-HCV segundo as características de interesse e resultado das análises não ajustadas. SEAP, São Paulo 2017 conclusão

VARIÁVEL	CURA ESPONTÂNEA		OR	IC (95%)		P
	Não	Sim		Inferior	Superior	
CD4 DO DIAGNÓSTICO HCV, N (%)						0,490*
≥ 200	23 (50)	23 (50)	1,00			
<200	2 (100)	0 (0)	&			
CV DE HIV NO DIAGNÓSTICO DE HCV, N (%)						0,419*
NÃO DETECTADA	20 (48,8)	21 (51,2)	1,00			
DETECTADA	5 (71,4)	2 (28,6)	0,38	0,07	2,19	
TGO NO DIAGNÓSTICO DE HCV, N (%)			0,974	0,888	1,069	<0,001 £
MÉDIA± DP	3,48 ± 4,75	2,43 ± 8,03				
MEDIANA (MÍN.;MÁX)	2 (0; 18)	0 (0;32)				
CLASSIFICAÇÃO TGO, N(%)						0,024#
<3X ALTERAÇÃO	16 (43,2)	21 (56,8)	3,28	0,56	19,15	
3 A 5 X ALTERAÇÃO	4 (100)	0 (0)	&			
>5X ALTERAÇÃO	5 (71,4)	2 (28,6)	1,00			
TGP NO DIAGNÓSTICO DE HCV, N (%)			0,942	0,863	1,029	<0,001£
MÉDIA± DP	5,88 ± 6,7	2,78 ± 8,62				
MEDIANA (MIN.;MÁX)	3 (0; 23)	0 (0; 32)				
CLASSIFICAÇÃO TGP, N(%)						<0,001#
<3X ALTERAÇÃO	10 (32,3)	21 (67,7)	9,45	1,71	52,1	
3 A 5 X ALTERAÇÃO	6 (100)	0 (0)	&			
>5X ALTERAÇÃO	9 (81,8)	2 (18,2)	1,00			
ANTECEDENTES DE DOENÇA HEPÁTICA CRÔNICA, N (%)						0,234*
NÃO	21 (47,7)	23 (52,3)	1,00			
SIM	3 (100)	0 (0)	&			

Teste Qui-quadrado; *teste Exato de Fisher; # teste da razão de verossimilhanças; **teste t-Student; £ teste Mann Whitney; & Não é possível estimar.

Na Tabela 16, observamos que, independentemente das demais características avaliadas, apenas a contagem de células T CD4+ no momento do diagnóstico da infecção pelo HCV esteve estatisticamente associada ao clareamento espontâneo ($p = 0,025$), segundo modelo de regressão logística, sendo que, a cada aumento de 100 unidades na contagem de células T CD4+ ao diagnóstico de HCV, observava-se aumento de 4,5% na chance de clareamento espontâneo da infecção pelo HCV na casuística analisada.

Tabela 16 - Fatores associados ao clareamento espontâneo segundo modelo de regressão logística

VARIÁVEL	OR	IC (95%)		P
		Inferior	Superior	
Sexo (feminino)	2,83	0,26	31,28	0,395
Cd4 do diagnóstico HCV	1,45	1,05	2,01	0,025
TGO no diagnóstico HCV (X alteração)	4,57	0,9	23,29	0,067
TGP no diagnóstico HCV (X alteração)	0,27	0,07	1,05	0,059

Regressão Logística Múltipla (*Full Model*)

6 DISCUSSÃO

6 DISCUSSÃO

No presente estudo, nos propusemos a avaliar a prevalência e potenciais mecanismos de exposição ao HCV ao longo do tempo, numa coorte de pessoas que vivem com HIV/Aids, num centro de referência a atendimento a esses indivíduos na cidade de São Paulo.

Dentre 3.143 indivíduos vivendo com HIV/Aids, em seguimento ambulatorial entre janeiro e dezembro de 2017, foram identificadas 362 (11,5%) pessoas coinfectadas pelo HCV. Com relação às principais características clínicas e demográficas, o sexo masculino foi o de maior prevalência (70,7%), a média da idade com relação ao diagnóstico do HCV foi de 37 anos, foi evidenciada doença hepática crônica avançada em 79 pacientes (21,8%) e o genótipo de maior prevalência foi o genótipo 1 (71%). Dentre as 362 pessoas coinfectadas HIV-HCV, o principal mecanismo associado à infecção pelo HCV relatado foi o mecanismo de transmissão sexual, sendo identificado em 172 (47,5%) indivíduos. UDI foi identificado entre 86 (23,8%) pessoas, sendo importante ressaltar, porém, que, em todos esses casos, a provável data de infecção pelo HCV relatada por este mecanismo ocorreu antes de 2010.

Quando avaliamos a evolução dos mecanismos de exposição relatados, ao longo do tempo, observamos que a taxa de frequência do mecanismo de exposição sexual aumentou ao longo do tempo, sendo observada em 23,4%, 65,9%, e 63,8% dos casos, quando se analisaram os seguintes períodos: antes do ano 2000, entre 2001-2009, e após o ano de 2010, respectivamente. Observamos, portanto, um aumento significativo da relevância epidemiológica desse mecanismo entre o primeiro e o segundo período ($p < 0.001$), porém este incremento não teve diferença significativa entre o segundo e terceiro período analisados ($p = 0.751$). Da mesma forma, quando comparamos os mecanismos de exposição encontrados entre o estudo realizado no nosso centro em 1996²⁴ e os resultados do nosso estudo, observamos que houve um incremento da proporção do mecanismo de exposição sexual em relação aos demais mecanismos ($P < 0,001$).

Com relação à distribuição dos genótipos ao longo do tempo, embora o genótipo 1 seja o de maior prevalência em todos os períodos analisados, pudemos observar um aumento na prevalência do genótipo 4 do HCV, tornando-se o segundo genótipo mais relevante no período após o ano de 2010. Na literatura, determinados genótipos mostraram maior associação com determinados mecanismos de exposição. O genótipo 4 do HCV já foi associado, por alguns autores, ao mecanismo de exposição sexual^{59,60}. Tal associação poderia explicar o aumento da prevalência do genótipo 4 do HCV após o período de 2010 em nosso estudo, cujo principal mecanismo de exposição foi o sexual.

Da mesma forma, no nosso estudo, encontramos uma diminuição da prevalência do genótipo 3 do HCV ao longo do tempo (teste de tendência $p < 0,001$). Visto que o genótipo 3 do HCV já foi associado ao uso de drogas endovenosas ilícitas^{61,62}, esta diminuição de sua prevalência, conforme observado em nosso estudo, poderia estar associada ao declínio do uso de drogas endovenosas ilícitas como mecanismo de exposição à infecção pelo HCV também observada em nosso estudo, no mesmo período.

Quando analisamos especificamente aqueles casos de hepatite C, de aquisição mais recentes, identificados como *soroconversores recentes*, o mecanismo de transmissão sexual confirmou-se como o mais frequente, ocorrendo em 68,7% dos 48 casos analisados. A taxa de clareamento espontâneo do HCV nestes indivíduos foi alta e ocorreu em 47,9% dos casos. Em análise multivariada, observamos uma associação significativa entre a ocorrência de clareamento viral espontâneo do HCV e elevado nível de células T CD4+ no momento de diagnóstico do HCV.

Nossos dados revelaram que, na atualidade, cerca de 11,5% dos indivíduos que vivem com HIV/Aids apresentaram coinfeção pelo HCV. Esses dados revelam uma significativa queda de 17,7% (IC 15.7- 19.7) para 11,5% (IC 10.4- 12.6), quando, há 20 anos atrás, avaliamos a frequência da coinfeção na mesma coorte²⁴. Outros autores, avaliando a taxa da coinfeção em outros centros do Brasil em estudos realizados, também, há, pelo menos, 10 anos, revelam taxas mais elevadas de coinfeção e que variavam entre 18,9 % a 23%^{25,26}.

Chama a atenção, também, o fato de que, nesta mesma casuística, há 20 anos, o UDI era relatado por 58,5% dos coinfectados. Nossos dados atualizados revelaram que apenas 23,8% relatavam esse mesmo mecanismo de exposição e ainda com a ressalva de que, em todos os casos, a data provável de infecção se deu antes de 2010.

Na literatura internacional, o mecanismo de transmissão sexual associado à infecção pelo HCV tem sido relatado com maior ênfase a partir dos anos 2000, principalmente entre indivíduos HSH, que vivem com HIV⁶³⁻⁶⁹. Nossos achados confirmam o relatado nesses diferentes estudos. Em nossa casuística, a frequência desse mecanismo de transmissão aumentou ao longo do tempo, estando presente em todos os períodos de tempo analisados, conforme já comentado acima. Entre os soroconversores recentes, ou seja, aqueles com infecção confirmada após 2015, o mecanismo sexual foi o principal mecanismo de exposição (68,7%) relatado em nossa coorte.

Todos esses dados em conjunto revelam uma modificação profunda dos mecanismos de transmissão da hepatite C neste grupo de indivíduos.

No Brasil, classicamente, a via parenteral (transfusão sanguínea e uso de drogas endovenosas ilícitas) tem sido relatada como a principal via associada à aquisição da infecção pelo HCV na população geral e nos pacientes que vivem com HIV²¹.

No entanto, melhorias na qualidade e segurança do sangue transfundido nas últimas décadas, por meio da testagem obrigatória para a presença do HCV em bancos de sangue a partir de 1993 no Brasil e mudanças no padrão de uso de drogas ilícitas, podem ter contribuído para que a via parenteral não seja mais a principal via de aquisição do HCV no Brasil^{70,71}.

Dados recentes, que analisam o uso de drogas endovenosas (UDI), no Brasil, entre pessoas de 12 a 65 anos, revelam que essa prática ocorre em apenas cerca de 0,4% dos indivíduos entrevistados⁷². Ainda segundo o “*Terceiro Levantamento Nacional sobre Uso de Drogas pela População Brasileira*”, a principal droga consumida pelos indivíduos entre 12 e 65 anos é a maconha, seguida pela cocaína na forma inalada e fumada (crack)⁷². Comparada com as outras drogas, o crack é uma droga barata, de fácil aquisição e que, rapidamente, leva à drogadição⁷². Embora seja incomum no nosso meio, conforme revelam os dados acima mencionados, o uso de cocaína injetável entre UDI tem sido documentada em alguns estudos realizados entre UDI em algumas regiões da Amazônia Brasileira^{73,74}.

É plausível se supor, portanto, que os dados observados em nosso estudo sejam o reflexo das mudanças na qualidade dos produtos derivados do sangue oferecidos nos bancos de sangue do Brasil, assim como, das mudanças que aconteceram no padrão de uso das drogas ilícitas pela população brasileira nos últimos anos.

É importante também mencionar que, em nosso estudo, o mecanismo de exposição sexual como modo de aquisição do HCV esteve presente de forma constante ao longo do tempo. Porém, o elevado uso de UDI neste grupo, em épocas anteriores à atual, pode ter mascarado a real importância epidemiológica deste mecanismo de exposição na população que vive com HIV, seja em nosso serviço seja em outros centros dedicados ao atendimento dessa população.

Ainda sobre o mecanismo de exposição sexual, é importante ressaltar que determinados comportamentos de risco entre alguns grupos de HSH possam estar associados ao aumento do risco de exposição ao HCV nesta população quando comparada com a população em geral. A literatura demonstra que determinadas práticas e hábitos, comuns em alguns grupos de HSH, estão associados ao aumento de exposição ao HCV nesta população, tais como uso de aplicativos que facilitam os encontros sexuais casuais, uso de drogas recreacionais para incrementar o prazer sexual (*chemsex*) e o sexo anal com múltiplos parceiros^{66-69,75}.

A investigação relativa aos casos de hepatite C de aquisição mais recente em nossa casuística (soroconversores recentes) nos deu a possibilidade de avaliarmos o quadro clínico dos indivíduos no momento da infecção aguda pelo HCV. A maior parte dos casos não apresentou nenhum sintoma clínico, de acordo com a análise dos prontuários. Dentre os 48 casos de soroconversores recentes, somente em 7 pacientes foi possível identificar a presença de sintomas leves ou moderados associados à infecção aguda pelo HCV. Estes dados reforçam a dificuldade em diagnosticarmos, na *vida real*, a infecção aguda pelo HCV por causa da sua apresentação frequentemente assintomática. Devido a estes fatores, ressaltamos a importância de realizarmos testes diagnósticos para essa infecção, na rotina assistencial dessa população, em indivíduos vulneráveis a essa infecção, no sentido de podermos identificar, com maior rapidez, a presença da infecção pelo HCV nestes indivíduos.

Assim, também, no nosso estudo, foi possível identificar uma elevada taxa de clareamento espontâneo do HCV (47,9%) entre os 48 indivíduos HIV que soroconverteram para HCV recentemente.

Este resultado está em concordância com os achados na literatura sobre o tema e que revelam taxas de clareamento espontâneo que variam entre 11% e 49%^{12,76-80}.

Dados de uma metanálise recente sugerem que as taxas de clareamento espontâneo podem variar de acordo com a combinação de vários fatores, sejam demográficos, sejam clínicos, sejam comportamentais⁸¹. Esta mesma metanálise revelou que a taxa do clareamento espontâneo aumenta ao longo do tempo, sendo observada em 19,8%, 27,9%, 36,1% e 37,1% dos indivíduos quando acompanhados por 3, 6, 12 e 24 meses após a infecção aguda por esse vírus, respectivamente⁸¹.

Outros estudos revelam taxas mais baixas de clareamento viral espontâneo, em média, em 25% dos casos⁸². As variações observadas nas taxas de clareamento espontâneo nos diferentes estudos poderiam estar relacionadas à heterogeneidade das populações estudadas e, principalmente, ao tempo de observação e acompanhamento das coortes analisadas^{13,81-85}. Portanto, é plausível se supor que a elevada taxa de clareamento espontâneo observada em nossa casuística possa estar associada ao longo tempo de seguimento dos pacientes em nossa casuística após a infecção pelo HCV. É importante comentar a esse respeito que, em nosso país, até recentemente, a liberação dos medicamentos de ação direta para o tratamento da hepatite C podia levar até seis meses após a prescrição do referido medicamento. Este fator, durante muito tempo, foi impeditivo da rápida obtenção do medicamento após a sua prescrição.

Diferentes estudos já identificaram e investigaram os seguintes fatores como **não preditores** do clareamento espontâneo do VHC: sexo masculino, idade acima de 40 anos, raça negra, coinfeção com o HIV, não estar infectado pelo HBV, não estar infectado pelo genótipo 1 do HCV, não apresentar sintomas no momento da infecção pelo HCV e antecedente de UDI^{13,81-85}. Por outro lado, polimorfismos no gene da interleucina-28 têm sido associados fortemente com clareamento viral espontâneo do HCV^{13,81-85}.

Em nossa coorte, a maior parte dos indivíduos que apresentou clareamento espontâneo era HSH, e teve o mecanismo de exposição sexual como principal mecanismo de aquisição do HCV. Outros autores já identificaram, em estudos anteriores, associação de clareamento espontâneo e o mecanismo de exposição sexual^{77,86}. Algumas teorias têm sido aventadas para justificar tal associação. De acordo com alguns autores, a carga viral envolvida nos inóculos, por meio dos diferentes mecanismos de transmissão (mucosa *versus* parenteral), poderia justificar a diferença nas taxas de clareamento espontâneo observadas⁸⁶. Dessa forma, supõe-se que, na transmissão sexual, por meio das mucosas, o inóculo viral seja menor, quando comparado com o inóculo viral injetado diretamente na circulação sanguínea, através do UDI⁸⁶.

Já outros autores postulam que indivíduos com exposições frequentes ao HCV, através das mucosas poderiam desenvolver mecanismos imunológicos locais de proteção, de forma rápida e efetiva, sendo capazes de prevenir novas reinfecções e/ou desencadear uma resposta imunológica capaz de neutralizar o vírus, levando a clareamento espontâneo de forma mais frequente, do que naqueles indivíduos sem antecedentes de exposições frequentes a esse vírus⁸⁶. Dessa forma, exposições frequentes ao HCV aumentariam a imunidade específica contra o HCV⁸⁷. Em estudos em chimpanzés e humanos, já foram observadas situações de reinfecções seguidas de clareamento espontâneo do HCV⁸⁷, em que rápido controle da replicação viral e elevada taxa de clareamento viral espontâneo foram observados, sugerindo-se, nesses casos, imunidade parcial protetora⁸⁷.

Quando avaliamos as variáveis associadas ao clareamento espontâneo, observamos que, em análise multivariada, o nível elevado de células T CD4+ no momento da infecção pelo HCV esteve fortemente associado ao clareamento viral espontâneo. Este resultado reforça os postulados de diferentes estudos sobre a importância das células T CD4+ no controle da infecção pelo HCV⁸⁷. Da mesma forma, vários estudos têm demonstrado que o controle da reinfecção possa estar associado com a magnitude da resposta imune-específica ao HCV⁸⁷⁻⁹⁰.

É importante, também, comentarmos algumas limitações de nosso estudo. Primeiramente, em relação às altas taxas de clareamento espontâneo observadas, pelo fato de

ser um estudo meramente observacional retrospectivo, não foi possível analisar questões específicas, tais como: a presença ou não do polimorfismo da IL28 nos pacientes sorosconvertidos recentes com clareamento viral espontâneo, devido à ausência de amostras sanguíneas.

Em segundo lugar, em relação à avaliação da evolução dos fatores de exposição ao HCV ao longo do tempo, nosso estudo foi realizado em apenas um centro de referência, na cidade de São Paulo. Portanto, os dados obtidos poderiam não refletir a realidade de outros centros ou regiões do Brasil nos quais indivíduos que vivem com HIV/Aids são acompanhados.

O Ministério de Saúde no Brasil, nos últimos anos, tem estabelecido importantes estratégias e dedicado grandes esforços voltados ao amplo tratamento e diagnóstico da infecção pelo HCV em toda a população, especialmente para a população que vive com HIV/Aids.

Pensamos que os dados epidemiológicos observados em nosso estudo possam contribuir para o delineamento das estratégias de intervenção nesses grupos de pacientes, principalmente os grupos mais vulneráveis à infecção pelo HCV, em particular, aqueles que vivem com HIV/Aids.

A identificação de populações vulneráveis ao HCV e os mecanismos preferenciais de transmissão de infecção poderiam auxiliar nas ações de intervenção nestas populações.

Pensamos que os achados de nosso estudo poderiam ser utilizados como alerta aos centros de testagem e para aconselhamento de ISTs, de forma a sugerir a inclusão de programas e políticas direcionadas a diminuir práticas sexuais de risco, com a promoção do sexo seguro nas populações vulneráveis, assim como, a testagem regular do HCV e outras infecções sexualmente transmissíveis (ISTs) nestas mesmas populações. Acreditamos que estas intervenções possam reforçar e direcionar adequadas estratégias de saúde pública no sentido que possam atender às necessidades da população no caminho ao controle e à eliminação da infecção HCV nos pacientes que vivem com HIV no Brasil, seguindo as metas da OMS para eliminação da infecção pelo HCV.

7 CONCLUSÕES

6 CONCLUSÕES

Importantes modificações nos mecanismos de exposição ao HCV entre as pessoas que vivem com HIV/Aids no município de São Paulo têm sido observadas nos últimos anos. Nossos resultados sugerem que, no Brasil, particularmente no município de São Paulo, na atualidade, o principal mecanismo de exposição ao HCV entre os indivíduos que vivem com HIV/Aids seja o mecanismo sexual. Entre pessoas que vivem com HIV/Aids, particularmente HSH, a contagem de células T CD4+, no momento da infecção pelo HCV, parece ser um fator determinante para a ocorrência ou não do clareamento espontâneo desta infecção.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

1. Choo Q-L, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA Clone Derived from a Blood-Borne Non-A, Non-B Viral Hepatitis Genome. *Science*. 1989 Apr 21;244(4902):359-62. doi: 10.1126/science.2523562.
2. Kim CW, Chang KM. Hepatitis C virus: virology and life cycle., *Clinical and molecular hepatology*. Clin Mol Hepatol. 2013 Mar;19(1):17-25. doi: 10.3350/cmh.2013.19.1.17.
3. Ghany MG, Leissinger C, Lagier R, Sanchez-Pescador R, Lok AS. Effect of Human Immunodeficiency Virus Infection on hepatitis C virus infection in hemophiliacs. *Dig Dis Sci*. 1996 Jun;41(6):1265-72. doi: 10.1007/BF02088247.
4. Thomas DL, Shih JW, Alter HJ, Vlahov D, Cohn S, Hoover DR, Cheung L, Nelson KE. Effect of human immunodeficiency virus on hepatitis C virus infection among injecting drug users. *J Infect Dis*. 1996 Oct;174(4):690-5. doi: 10.1093/infdis/174.4.690.
5. Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V, Charlotte F, Azria F, Coutellier A, Vidaud M, Bricaire F, Opolon P, Katlama C, Poynard T. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. *Hepatology*. 1999;30(4):1054-8. doi: 10.1002/hep.510300409.
6. Ranin J, Salemovic D, Brmbolic B, Marinkovic J, Boricic I, Pesic PI, Zerjav S, Stanojevic M, Jevtovic D. Comparison of demographic, epidemiological, immunological, and clinical characteristics of patients with HIV mono-infection versus patients co-infected with HCV or/and HBV: a Serbian Cohort Study. *Curr HIV Res*. 2018;16(3):222-30. doi: 10.2174/1570162X16666180717115614.
7. Smith DB, Bukh J, Kuiken C, Muerhoff AS, Rice CM, Stapleton JT, Simmonds P. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: Updated criteria and genotype assignment web resource. *Hepatology*. 2014 Jan;59(1):318-27. doi: 10.1002/hep.26744.
8. Petruzzello A, Marigliano S, Loquercio G, Cozzolino A, Cacciapuoti C. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: an up-date of the distribution and circulation of hepatitis C virus genotypes. *World J Gastroenterol*. 2016 Sep 14;22(34):7824-40. doi: 10.3748/wjg.v22.i34.7824.
9. Bragg DA, Crawl A, Manlove E. Hepatitis C: a new era. *Prim Care*. 2017 Dec;44(4):631-642. doi: 10.1016/j.pop.2017.07.006
10. Micallef JM, Kaldor JM, Dore GJ. Spontaneous viral clearance following acute hepatitis C infection: A systematic review of longitudinal studies. *J Viral Hepat*. 2006 Jan;13(1):34-41. doi: 10.1111/j.1365-2893.2005.00651.x.
11. Alberti A, Chemello L, Benvegna LB. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol*. 1999;31(1):17-24. doi.org/10.1016/S0168-8278(99)80369-9.

12. Seaberg EC, Witt MD, Jacobson LP, Detels R, Rinaldo CR, Margolick JB, Young S, Phair JP, Thio CL. Spontaneous clearance of the hepatitis C virus among men who have sex with men. *Clin Infect Dis*. 2015 Nov 1;61(9):1381-8. doi: 10.1093/cid/civ562.
13. van den Berg CH, Grady BP, Schinkel J, van de Laar T, Molenkamp R, van Houdt R, Coutinho RA, van Baarle D, Prins M. Female sex and IL28B, a synergism for spontaneous viral clearance in hepatitis C virus (HCV) seroconverters from a community-based cohort. *PLoS One*. 2011;6(11):e27555. doi: 10.1371/journal.pone.0027555.
14. Fattovich G, Zagni I, Scattolini C. Natural History of Hepatitis B and Prognostic Factors of Disease Progression. *Manag Patients with Viral Hepat*. Paris.2004;203–20.
15. Taylor LE, Swan T, Mayer KH. HIV coinfection with hepatitis C virus: evolving epidemiology and treatment paradigms. *Clin Infect Dis*. 2012 Jul;55 Suppl 1(Suppl 1):S33-42. doi: 10.1093/cid/cis367.
16. Falade-Nwulia O, Sulkowski MS. Hepatitis C virus treatment: simplifying the simple and optimizing the difficult. *J Infect Dis*. 2020 Nov 27;222(Suppl 9):S745-S757. doi: 10.1093/infdis/jiaa534.
17. Petruzzello A, Marigliano S, Loquercio G, Cozzolino A, Cacciapuoti C. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: an up-date of the distribution and circulation of hepatitis C virus genotypes. *World J Gastroenterol*. 2016 Sep 14;22(34):7824-40. doi: 10.3748/wjg.v22.i34.7824.
18. World Health Organization. Global progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections. 2021. Geneva: World Health Organization; 2021. 32p. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/342813/9789240030992-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
19. World Health Organization. Global hepatitis report 2017. Geneva: World Health Organization; 2017. 83p. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255016/9789241565455-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
20. Benzaken AS, Girade R, Catapan E, Pereira GFM, Almeida EC, Vivaldini S, Fernandes N, Razavi H, Schmelzer J, Ferraz ML, Ferreira PRA, Pessoa MG, Martinelli A, Souto FJD, Walsh N, Mendes-Correa MC. Hepatitis C disease burden and strategies for elimination by 2030 in Brazil. A mathematical modeling approach. *Braz J Infect Dis*. 2019 May-Jun;23(3):182-190. doi: 10.1016/j.bjid.2019.04.010.
21. Brasil, Ministério da Saúde. Boletim epidemiológico: hepatites virais 2021. Número Especial; Julho 2021;1-80. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/especiais/2021/boletim-epidemiologico-de-hepatite-2021.pdf>.
22. Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2014 Nov;61(1 Suppl):S45-57. doi: 10.1016/j.jhep.2014.07.027.

23. Campiotto S, Pinho JRR, Carrilho FJ, Da Silva LC, Souto FJD, Spinelli V, Pereira LM, Coelho HS, Silva AO, Fonseca JC, Rosa H, Lacet CM, Bernardini AP. Geographic distribution of hepatitis C virus genotypes in Brazil. *J Med Biol Res.* 2005 Jan;38(1):41-9. doi: 10.1590/s0100-879x2005000100007.
24. Cássia M, Mendes-Corrêa J, Barone AA, Guastini C. Hepatitis c virus seroprevalence and risk factors among patients with hiv infection., *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2001 Jan-Feb;43(1):15-9. doi: 10.1590/s0036-46652001000100003.
25. Kuehlkamp VM, Schuelter-Trevisol F. Prevalence of human immunodeficiency virus/hepatitis C virus co-infection in Brazil and associated factors: a review. Vol. 17, *Braz J Infect Dis.* 2013. p. 455–63. doi 10.1016/j.bjid.2012.10.023.
26. Tengan FM, Ibrahim KY, Dantas BP, Manchiero C, Magri MC, Bernardo WM. Seroprevalence of hepatitis C virus among people living with HIV/AIDS in Latin America and the Caribbean: a systematic review. *BMC Infect Dis.* 2016 Nov 9;16(1). doi 10.1186/s12879-016-1988-y.
27. Carvalho HPF, Silva ANMR, Melo HRM, Coêlho MRCD. Artigo original prevalência do anti-hcv em pacientes soropositivos para o hiv 1 prevalence of anti-hcv among hiv seropositive patients. *Rev Paraense Med.* 2006;20(2):11-3.
28. Silva W, Braga M, Da Costa Castilho M, Cristina I, Santos V, Moura MAS, Segurado AUC. Low prevalence of hepatitis B virus, hepatitis D virus and hepatitis C virus among patients with human immunodeficiency virus or acquired immunodeficiency syndrome in the Brazilian Amazon basin. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2006 Nov-Dec;39(6):519-22. doi: 10.1590/s0037-86822006000600001.
29. Victoria MB, Da F, Victoria S, Torres KL, Kashima S, Covas DT, Malheiro A. Epidemiology of HIV/HCV coinfection in patients cared for at the Tropical Medicine Foundation of Amazonas. *Braz J Infect Dis.* 2010 Mar-Apr;14(2):135-40. doi: 10.1590/s1413-86702010000200004.
30. Marchesini AM, Prá-Baldi ZP, Mesquita F, Bueno R, Buchalla CM. Hepatites B e C em usuários de drogas injetáveis vivendo com HIV em São Paulo, Brasil., *Rev Saude Publica.* 2007 Dec;41(Suppl 2):57-63. doi: 10.1590/s0034-89102007000900010.
31. Freitas SZ, Teles SA, Lorenzo PC, Puga MAM, Tanaka TSO, Thomaz DY, Martins RMB, Druzian AF, Lindenberg ASC, Torres MS, Pereira AS, Villar LM, Lampe E, Motta-Castro ARC. Coinfecção HIV e HCV: Prevalência, fatores associados e caracterização dos genótipos na Região Centro-Oeste do Brasil. *Rev Inst Med Trop São Paulo.* 2014;56(6):517-24.
32. Brasil, Ministério da Saúde do Brasil. Boletim Epidemiológico Hepatites Virais 2018. Boletim Epidemiológico. 2018;49(31). 72p. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/boletim_epidemiologico/hepatites_virais_2018.pdf.
33. Lee MH, Yang HI, Yuan Y, L'Italien G, Chen CJ. Epidemiology and natural history of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol.* 2014 Jul 28;20(28):9270-80. doi: 10.3748/wjg.v20.i28.9270.

34. Danta M, Brown D, Bhagani S. Recent epidemic of acute hepatitis C virus in HIV-positive men who have sex with men linked to high-risk sexual behaviours. *AIDS*. 2007 May;21(8):983–91. doi: 10.1097/QAD.0b013e3281053a0c.
35. Frieden TR, Harold Jaffe DW, Stephens JW, Thacker SB, Zaza S. Centers for Disease Control and Prevention MMWR. Antiviral Agents for the Treatment and Chemoprophylaxis of Influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2011;60(1). 28p. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr6001.pdf>.
36. Apers L, Vanden Berghe W, De Wit S, Kabeya K, Callens S, Buyze J, Kenyon C, Florence E, Buvé A. Risk factors for HCV acquisition among HIV-positive MSM in Belgium. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2015 Apr 15;68(5):585-93. doi: 10.1097/QAI.0000000000000528.
37. Nishijima T, Shimbo T, Komatsu H, Hamada Y, Gatanaga H, Oka S. Incidence and risk factors for incident Hepatitis C infection among men who have sex with men with HIV-1 infection in a large urban HIV clinic in Tokyo. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014 Feb 1;65(2):213-7. doi: 10.1097/QAI.0000000000000044.
38. Schmidt AJ, Rockstroh JK, Vogel M, An der Heiden M, Baillot A, Krznicar I, Radun D. Trouble with bleeding: risk factors for acute hepatitis C among HIV-positive gay men from Germany--a case-control study. *PLoS One*. 2011 Mar 8;6(3):e17781. doi: 10.1371/journal.pone.0017781.
39. Vanhommerig JW, Lambers FA, Schinkel J, Geskus RB, Arends JE, van de Laar TJ, Lauw FN, Brinkman K, Gras L, Rijnders BJ, van der Meer JT, Prins M; MOSAIC (MSM Observational Study of Acute Infection With Hepatitis C) Study Group, van der Meer JT, Molenkamp R, Mutschelknauss M, Nobel HE, Reesink HW, Schinkel J, van der Valk M, van den Berk GE, Brinkman K, Kwa D, van der Meche N, Toonen A, Vos D, van Broekhuizen M, Lauw FN, Mulder JW, Arends JE, van Kessel A, de Kroon I, Boonstra A, van der Ende ME, Hulleger S, Rijnders BJ, van de Laar TJ, Gras L, Smit C, Lambers FA, Prins M, Vanhommerig JW, van der Veldt W. Risk Factors for Sexual Transmission of Hepatitis C Virus Among Human Immunodeficiency Virus-Infected Men Who Have Sex With Men: A Case-Control Study. *Open Forum Infect Dis*. 2015 Aug 6;2(3):ofv115. doi: 10.1093/ofid/ofv115.
40. Witt MD, Seaberg EC, Darilay A, Young S, Badri S, Rinaldo CR, Jacobson LP, Detels R, Thio CL. Incident hepatitis C virus infection in men who have sex with men: a prospective cohort analysis, 1984-2011. *Clin Infect Dis*. 2013 Jul;57(1):77-84. doi: 10.1093/cid/cit197.
41. Sherman KE, Rouster SD, Chung RT, Rajicic N. Hepatitis C Virus Prevalence among Patients infected with Human Immunodeficiency Virus: a cross-sectional analysis of the US Adult AIDS Clinical Trials Group. *Clin Infect Dis*. 2002 Mar 15;34(6):831-7. doi: 10.1086/339042.
42. Strader DB. Coinfection with HIV and hepatitis C Virus in injection drug users and minority populations. *Clin Infect Dis*. 2005 Jul 1;41(Suppl 1):S7-13. doi: 10.1086/429489.

43. Brasil, Ministerio da Saude. Boletim Epidemiológico HIV/Aids 2021. Secretaria Vigilância em Saúde. 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/especiais/2021/boletim-epidemiologico-especial-hiv-aids-2021.pdf>.
44. Brasil, Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria nº 158, de 04 de fevereiro de 2016. Redefine o regulamento técnico de procedimentos hemoterápicos. Brasil: Diário Oficial de União, de 05 de fevereiro de 2016. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2016/prt0158_04_02_2016.html.
45. Busch MP, Kleinman SH, Nemo GJ. Current and emerging infectious risks of blood transfusions. *JAMA*. 2003 Feb 26;289(8):959-62. doi: 10.1001/jama.289.8.959.
46. Dean CL, Wade J, Roback JD. Transfusion-transmitted infections: an update on product screening, diagnostic techniques, and the path ahead. *J Clin Microbiol*. 2018 Jun 25;56(7):e00352-18. doi: 10.1128/JCM.00352-18.
47. 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. Brasil: Diário Oficial da União, de 02 de dezembro de 1993. Disponível em: http://redsang.ial.sp.gov.br/site/docs_leis/ps/ps29.pdf.
48. Kameda K, Corrêa MCDV, Cassier M. The introduction of nucleic acid tests (NAT) for blood screening in the Brazilian public healthcare system: Technological arrangements for the nationalization of the “Brazilian nat.” *Physis*. 2018 Jan 1;28(1):e280108. Doi: 10.1590/S0103-73312018280108.
49. United Nations Office on Drugs and Crime. Global overview : drug demand supply. Vienna: United Nations Publication. 2021. 109p. Available from: https://www.unodc.org/res/wdr2021/field/WDR21_Booklet_2.pdf.
50. Degenhardt L, Peacock A, Colledge S, Leung J, Grebely J, Vickerman P, Stone J, Cunningham EB, Trickey A, Dumchev K, Lynskey M, Griffiths P, Mattick RP, Hickman M, Larney S. Global prevalence of injecting drug use and sociodemographic characteristics and prevalence of HIV, HBV, and HCV in people who inject drugs: a multistage systematic review. *Lancet Glob Health*. 2017 Dec;5(12):e1192-207. doi: 10.1016/S2214-109X(17)30375-3.
51. Bao Y, Larney S, Peacock A, Colledge S, Grebely J, Hickman M, Degenhardt L, Leung J. Prevalence of HIV, HCV and HBV infection and sociodemographic characteristics of people who inject drugs in China: A systematic review and meta-analysis. *Int J Drug Policy*. 2019 Aug;70:87-93. doi: 10.1016/j.drugpo.2019.05.005.
52. Klevens RM, Hu DJ, Jiles R, Holmberg SD. Evolving epidemiology of hepatitis C virus in the United States., *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. *Clin Infect Dis*. 2012 Jul;55 Suppl 1(Suppl 1):S3-9. doi: 10.1093/cid/cis393.

53. Silva MBS, Andrade TMA, Silva LK, Rodart IF, Lopes GB, Carmo TMA, Zarife MAS, Dourado I, Reis MG. Prevalence and genotypes of hepatitis C virus among injecting drug users from Salvador-BA, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2010 May;105(3):299-303. doi: 10.1590/s0074-02762010000300009
54. Oliveira ML, Yoshida CF, Telles PR, Hacker MA, Oliveira SA, Miguel JC, do O KM, Bastos FI. Trends in HCV prevalence, risk factors and distribution of viral genotypes in injecting drug users: Findings from two cross-sectional studies. *Epidemiol Infect*. 2009 Jul;137(7):970-9. doi: 10.1017/S0950268808001970.
55. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para hepatite C e coinfeções. Brasília: Ministério da Saúde, 2019. Disponível em: http://www.vs.saude.ms.gov.br/wp-content/uploads/2019/06/pcdt_hepatite_c_03_2019_web.pdf
56. Brasil, Ministério da Saúde do Brasil. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Manual técnico para o diagnóstico da infecção pelo HIV em adultos e crianças. Brasília: Ministério da Saúde, 4ª ed. 2018. Disponível em: https://www.gov.br/aids/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/2018/manual_tecnico_hiv_27_11_2018_web.pdf.
57. American Association for the Study of Liver Diseases. HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C - ©2014-2022. Available from: https://www.hcvguidelines.org/sites/default/files/full-guidance-pdf/AASLD-IDSA_HCVGuidance_October_24_2022.pdf.
58. Alter MJ. The epidemiology of acute and chronic hepatitis C. *Clin Liver Dis*. 1997 Nov;1(3):559-68. doi: 10.1016/s1089-3261(05)70321-4.
59. Kartashev V, Döring M, Nieto L, Coletta E, Kaiser R, Sierra S. New findings in HCV genotype distribution in selected West European, Russian and Israeli regions. *J Clin Virol*. 2016 Aug;81:82-9. doi: 10.1016/j.jcv.2016.05.010.
60. Kamal SM, Nasser IA. Reviews hepatitis C genotype 4: what we know and what we don't yet know. *Hepatology*. 2008 Apr;47(4):1371-83. doi: 10.1002/hep.22127
61. Robaey G, Bielen R, Azar DG, Razavi H, Nevens F. Global genotype distribution of hepatitis C viral infection among people who inject drugs. *J Hepatol*. 2016 Dec;65(6):1094-1103. doi: 10.1016/j.jhep.2016.07.042.
62. Pawlotsky JM, Tsakiris L, Roudot-Thoraval F, Pellet C, Stuyver L, Duval J, Dhumeaux D. Relationship between hepatitis C virus genotypes and sources of infection in patients with chronic hepatitis C. *J Infect Dis*. 1995 Jun;171(6):1607-10. doi: 10.1093/infdis/171.6.1607.
63. Wang CC, Krantz E, Klarquist J, Krows M, McBride L, Scott EP, Shaw-Stiffel T, Weston SJ, Thiede H, Wald A, Rosen HR. Acute hepatitis C in a contemporary US cohort: modes of acquisition and factors influencing viral clearance. *J Infect Dis*. 2007 Nov 15;196(10):1474-82. doi: 10.1086/522608.

64. Marx MA, Murugavel KG, Tarwater PM, SriKrishnan AK, Thomas DL, Solomon S, Celentano DD. Association of hepatitis C virus infection with sexual exposure in southern India. *Clin Infect Dis*. 2003 Aug 15;37(4):514-20. doi: 10.1086/376639.
65. Luetkemeyer A, Hare CB, Stansell J, Tien PC, Charlesbois E, Lum P, Havlir D, Peters M. Clinical presentation and course of acute hepatitis C infection in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006 Jan 1;41(1):31-6. doi: 10.1097/01.qai.0000191281.77954.27.
66. Matthews GV, Hellard M, Kaldor J, Lloyd A, Dore GJ. Further evidence of HCV sexual transmission among HIV-positive men who have sex with men: response to Danta et al. *AIDS*. 2007 Oct 1;21(15):2112-3. doi: 10.1097/QAD.0b013e3282ef3873.
67. Serpaggi J, Chaix ML, Batisse D, Dupont C, Vallet-Pichard A, Fontaine H, Viard JP, Piketty C, Rouveix E, Rouzioux C, Weiss L, Pol S. Sexually transmitted acute infection with a clustered genotype 4 hepatitis C virus in HIV-1-infected men and inefficacy of early antiviral therapy. *AIDS*. 2006 Jan 9;20(2):233-40. doi: 10.1097/01.aids.0000200541.40633.56.
68. van de Laar TJ, van der Bij AK, Prins M, Bruisten SM, Brinkman K, Ruys TA, van der Meer JT, de Vries HJ, Mulder JW, van Agtmael M, Jurriaans S, Wolthers KC, Coutinho RA. Increase in HCV incidence among men who have sex with men in Amsterdam most likely caused by sexual transmission. *J Infect Dis*. 2007 Jul 15;196(2):230-8. doi: 10.1086/518796.
69. van de Laar T, Pybus O, Bruisten S, Brown D, Nelson M, Bhagani S, Vogel M, Baumgarten A, Chaix ML, Fisher M, Gotz H, Matthews GV, Neifer S, White P, Rawlinson W, Pol S, Rockstroh J, Coutinho R, Dore GJ, Dusheiko GM, Danta M. Evidence of a large, international network of HCV transmission in HIV-positive men who have sex with men. *Gastroenterology*. 2009 May;136(5):1609-17. doi: 10.1053/j.gastro.2009.02.006.
70. Brasil, Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Hospitalar e de Urgência. Implantação e rotina dos testes de ácidos nucleicos (NAT) em serviços de hemoterapia – manual operacional. 1ª ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2013. 80 p. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/implantacao_rotina_acidos_nucleicos_manual.pdf.
71. Vieira PCM, Lamarão LM, Amaral CEM, Corrêa ASM, de Lima MSM, Barile KADS, de Almeida KLD, Sortica VA, Kayath AS, Burbano RMR. Residual risk of transmission of human immunodeficiency virus and hepatitis C virus infections by blood transfusion in northern Brazil. *Transfusion*. 2017 Aug;57(8):1968-1976. doi: 10.1111/trf.14146.
72. Fundação Oswaldo Cruz. Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica em Saúde. III levantamento nacional sobre o uso de drogas pela População Brasileira . Vol. 7. Rio de Janeiro: FIOCRUZ. 2017. 528p. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/34614>.

73. Silva FQ, Santos FJA, Andrade AP, Pacheco SDB, Fischer B, Pinho JRR, Lemos JAR, Oliveira-Filho AB. Hepatitis C virus infection among illicit drug users in an archipelago of the Amazon. *Arch Virol*. 2018 Mar;163(3):617-22. doi: 10.1007/s00705-017-3656-y.
74. Oliveira-Filho AB, Santos FJA, Silva FQ, Raiol NC, Costa CCS, Piauiense JNF, Martins LC, Cardoso YMN, Di Miceli JFF, Resque RL, Silva-Oliveira GC, Pinheiro LML, Machado LFA, Pinho JRR, Lemos JAR, Kupek E, Fischer B. Hepatitis C virus infection status and associated factors among a multi-site sample of people who used illicit drugs in the Amazon region. *BMC Infect Dis*. 2019 Jul 17;19(1):634. doi: 10.1186/s12879-019-4270-2.
75. Kaplan-Lewis E, Fierer DS. Acute HCV in HIV-Infected MSM: modes of acquisition, liver fibrosis, and treatment. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2015 Sep;12(3):317-25. doi: 10.1007/s11904-015-0279-3.
76. Thomas DL, Astemborski J, Rai RM, Anania FA, Schaeffer M, Galai N, Nolt K, Nelson KE, Strathdee SA, Johnson L, Laeyendecker O, Boitnott J, Wilson LE, Vlahov D. The natural history of hepatitis C virus infection: host, viral, and environmental factors. *JAMA*. 2000 Jul 26;284(4):450-6. doi: 10.1001/jama.284.4.450.
77. Soriano V, Mocroft A, Rockstroh J, Ledergerber B, Knysz B, Chaplinskas S, Peters L, Karlsson A, Katlama C, Toro C, Kupfer B, Vogel M, Lundgren J; EuroSIDA Study Group. Spontaneous viral clearance, viral load, and genotype distribution of hepatitis C virus (HCV) in HIV-infected patients with anti-HCV antibodies in Europe. *J Infect Dis*. 2008 Nov 1;198(9):1337-44. doi: 10.1086/592171.
78. Danta M, Semmo N, Fabris P, Brown D, Pybus OG, Sabin CA, Bhagani S, Emery VC, Dusheiko GM, Klenerman P. Impact of HIV on host-virus interactions during early hepatitis C virus infection. *J Infect Dis*. 2008 Jun 1;197(11):1558-66.
79. Kenny-Walsh E. Clinical outcomes after hepatitis C infection from contaminated anti-D immune globulin. Irish Hepatology Research Group. *N Engl J Med*. 1999 Apr 22;340(16):1228-33. doi: 10.1056/NEJM199904223401602
80. Wiese M, Grüngreiff K, Güthoff W, Lafrenz M, Oesen U, Porst H; East German Hepatitis C Study Group. Outcome in a hepatitis C (genotype 1b) single source outbreak in Germany - a 25-year multicenter study. *J Hepatol*. 2005 Oct;43(4):590-8. doi: 10.1016/j.jhep.2005.04.007.
81. Aisyah DN, Shallcross L, Hully AJ, O'Brien A, Hayward A. Assessing hepatitis C spontaneous clearance and understanding associated factors-A systematic review and meta-analysis. *J Viral Hepat*. 2018 Jun;25(6):680-698. doi: 10.1111/jvh.12866.
82. Grebely J, Prins M, Hellard M, Cox AL, Osburn WO, Lauer G, Page K, Lloyd AR, Dore GJ; International Collaboration of Incident HIV and Hepatitis C in Injecting Cohorts (InC3). Hepatitis C virus clearance, reinfection, and persistence, with insights from studies of injecting drug users: towards a vaccine. *Lancet Infect Dis*. 2012 May;12(5):408-14. doi: 10.1016/S1473-3099(12)70010-5.

83. Thomas DL, Thio CL, Martin MP, Qi Y, Ge D, O'Huigin C, Kidd J, Kidd K, Khakoo SI, Alexander G, Goedert JJ, Kirk GD, Donfield SM, Rosen HR, Tobler LH, Busch MP, McHutchison JG, Goldstein DB, Carrington M. Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus. *Nature*. 2009 Oct 8;461(7265):798-801. doi: 10.1038/nature08463.
84. Lemon SM. Induction and evasion of innate antiviral responses by hepatitis C virus. *J Biol Chem*. 2010 Jul 23;285(30):22741-7. doi: 10.1074/jbc.R109.099556.
85. Tillmann HL, Thompson AJ, Patel K, Wiese M, Tenckhoff H, Nischalke HD, Lokhnygina Y, Kullig U, Göbel U, Capka E, Wiegand J, Schiefke I, Güthoff W, Grüngreiff K, König I, Spengler U, McCarthy J, Shianna KV, Goldstein DB, McHutchison JG, Timm J, Nattermann J; German Anti-D Study Group. A polymorphism near IL28B is associated with spontaneous clearance of acute hepatitis C virus and jaundice. *Gastroenterology*. 2010 Nov;139(5):1586-92. doi: 10.1053/j.gastro.2010.07.005.
86. Shores NJ, Maida I, Soriano V, Núñez M. Sexual transmission is associated with spontaneous HCV clearance in HIV-infected patients. *J Hepatol*. 2008 Sep;49(3):323-8. doi: 10.1016/j.jhep.2008.04.010.
87. Matthews GV, Grebely J, Dore GJ. The role of re-infection in determining rates of spontaneous clearance after hepatitis C exposure. *J Hepatol*. 2008 Sep;49(3):305-7. doi: 10.1016/j.jhep.2008.06.005.
88. Nascimbeni M, Mizukoshi E, Bosmann M, Major ME, Mihalik K, Rice CM, Feinstone SM, Rehermann B. Kinetics of CD4+ and CD8+ memory T-cell responses during hepatitis C virus rechallenge of previously recovered chimpanzees. *J Virol*. 2003 Apr;77(8):4781-93. doi: 10.1128/jvi.77.8.4781-4793.2003.
89. Shoukry NH, Grakoui A, Houghton M, Chien DY, Ghrayeb J, Reimann KA, Walker CM. Memory CD8+ T cells are required for protection from persistent hepatitis C virus infection. *J Exp Med*. 2003 Jun 16;197(12):1645-55. doi: 10.1084/jem.20030239.
90. Grakoui A, Shoukry NH, Woollard DJ, Han JH, Hanson HL, Ghrayeb J, Murthy KK, Rice CM, Walker CM. HCV persistence and immune evasion in the absence of memory T cell help. *Science*. 2003 Oct 24;302(5645):659-62. doi: 10.1126/science.1088774.

ANEXOS**ANEXO A – Formulário de coleta de dados****Avaliação da Prevalência e mecanismos de transmissão do vírus das hepatites C numa coorte de pacientes que vivem com HIV****1 - Variáveis relacionadas ao paciente:**

Matrícula: _____

Nome: _____

Data de Nascimento: _____

Sexo: () M () F

2 - Variáveis epidemiológicas relacionadas ao mecanismo de transmissão

Preferência sexual: heterossexual () homossexual () bissexual ()

Antecedentes de múltiplos parceiros sexuais ()

Parceiro sexual soropositivo ()

Parceiro sexual usuário de drogas ()

Uso de drogas: endovenosas () inaladas ()

Antecedentes de transfusão de sangue antes de 1993 ()

Acidente com material biológico ()

Outros* ()

Nessa categoria foram incluídos os casos nos quais não foi possível identificar o mecanismo envolvido e também tatuagem, acupuntura e piercing.

3 – Variáveis relativas ao vírus da hepatite c e a condição clínica atual da doença hepática.

Sorologias para hepatite C Data _____ Reagente () Não reagente ()

Último PCR _____ log

Genótipo: 1 () 2 () 3 () 4 () 5 () 6 ()

Diagnóstico clínico de cirrose/hipertensão portal*: Sim () Não ()

Tratamento: Sim () Não () RVS: Sim () Não ()

Presença de comorbidades outras que necessitem de intervenção medicamentosa previas ao diagnóstico de HCV: Sim () Não ()

Número de comorbidades apresentadas por cada indivíduo.

Motivo de solicitação da Sorologia para HCV

Presença de sinais e sintomas no momento do diagnóstico do HCV: Sim () Não ()

Diagnóstico de alguma DST no momento do Diagnóstico do HCV: Sim () Não ()

Aumento de enzimas hepáticas TGO ou TGP em número de vezes

3 – Variáveis relativas ao atendimento ambulatorial

Data da primeira consulta _____

4 – Variáveis relativas ao HIV

Data do diagnóstico de HIV

Nadir de CD4

Presença de doenças oportunistas

CD4 no momento do diagnóstico do HCV

Carga viral do HIV no momento do Diagnóstico do HCV

APÊNDICES

APÊNDICES

APÊNDICE A – Comprovante de submissão do artigo referente à Tese

09/11/2022 14:54

Gmail - [Viruses] Manuscript ID: viruses-2016618 - Submission Received



rosario quiroga <qf.charito@gmail.com>

[Viruses] Manuscript ID: viruses-2016618 - Submission Received**Editorial Office** <viruses@mdpi.com>

22 de octubre de 2022, 16:07

Responder a: viruses@mdpi.com

Para: Maria Cássia Jacintho Mendes Correa <cassiamc@uol.com.br>

Cc: Rosario Queiroga Ferrufino <qf.charito@gmail.com>, Camila Rodrigues <cabtu@uol.com.br>, Gerusa Maria Figueiredo <gfigueiredo@usp.br>, Daniel Gleison <daniel.gleison@hc.fm.usp.br>, Silvia Yapura Jaldin <silvia.yapura@hc.fm.usp.br>, Maria Laura Mariano Matos <mlmmatos2@yahoo.com.br>, Steven Sol Witkin <switkin@med.cornell.edu>

Dear Professor Mendes-Correa,

Thank you very much for uploading the following manuscript to the MDPI submission system. One of our editors will be in touch with you soon.

Journal name: Viruses

Manuscript ID: viruses-2016618

Type of manuscript: Article

Title: Factors associated with spontaneous clearance of recently acquired hepatitis C virus among HIV-positive men in Brazil

Authors: Rosario Queiroga Ferrufino, Camila Rodrigues, Gerusa Maria Figueiredo, Daniel Gleison, Silvia Yapura Jaldin, Maria Laura Mariano Matos, Steven Sol Witkin, Maria Cássia Jacintho Mendes-Correa *

Received: 22 October 2022

E-mails: qf.charito@gmail.com, cabtu@uol.com.br, gfigueiredo@usp.br, daniel.gleison@hc.fm.usp.br, silvia.yapura@hc.fm.usp.br, mlmmatos2@yahoo.com.br, switkin@med.cornell.edu, cassiamc@uol.com.brSubmitted to section: Human Virology and Viral Diseases, https://www.mdpi.com/journal/viruses/sections/Human_Virology_Viral_Diseases

Acute and Chronic Viral Hepatitis

https://www.mdpi.com/journal/viruses/special_issues/acute_chronic_hepatitis

You can follow progress of your manuscript at the following link (login required):

https://susy.mdpi.com/user/manuscripts/review_info/20e5366b32187e572d44ced4efbfe454

The following points were confirmed during submission:

1. Viruses is an open access journal with publishing fees of 2400 CHF for an accepted paper (see <https://www.mdpi.com/about/apc/> for details). This manuscript, if accepted, will be published under an open access Creative Commons CC BY license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), and I agree to pay the Article Processing Charges as described on the journal webpage (<https://www.mdpi.com/journal/viruses/apc>). See <https://www.mdpi.com/about/openaccess> for more information about open access publishing.

Please note that you may be entitled to a discount if you have previously received a discount code or if your institute is participating in the MDPI Institutional Open Access Program (IOAP), for more information see <https://www.mdpi.com/about/ioap>. If you have been granted any other special discounts for your submission, please contact the Viruses editorial office.

2. I understand that:

a. If previously published material is reproduced in my manuscript, I will provide proof that I have obtained the necessary copyright permission. (Please refer to the Rights & Permissions website: <https://www.mdpi.com/authors/rights>).

b. My manuscript is submitted on the understanding that it has not been published in or submitted to another peer-reviewed journal. Exceptions to this rule are papers containing material disclosed at conferences. I confirm that I will inform the journal editorial office if this is the case for my manuscript. I confirm that all authors are familiar with and agree with submission of the contents of the manuscript. The journal editorial office

09/11/2022 14:54

Gmail - [Viruses] Manuscript ID: viruses-2016618 - Submission Received

reserves the right to contact all authors to confirm this in case of doubt. I will provide email addresses for all authors and an institutional e-mail address for at least one of the co-authors, and specify the name, address and e-mail for invoicing purposes.

If you have any questions, please do not hesitate to contact the Viruses editorial office at viruses@mdpi.com

Kind regards,
Viruses Editorial Office
St. Alban-Anlage 66, 4052 Basel, Switzerland
E-Mail: viruses@mdpi.com
Tel. +41 61 683 77 34
Fax: +41 61 302 89 18

*** This is an automatically generated email ***

APÊNDICE B – Artigo aguardando publicação

AID-2021-0197-ver9-Ferrufino_1P-new.3d 11/12/22 8:51pm Page 1

AIDS RESEARCH AND HUMAN RETROVIRUSES
Volume 00, Number 00, 2022
© Mary Ann Liebert, Inc.
DOI: 10.1089/aid.2021.0197

AID-2021-0197-ver9-Ferrufino_1P
Type: research-article

FULL MANUSCRIPT

Open camera or QR reader and
scan code to access this article
and other resources online.



The Changing Epidemiology of Hepatitis C Virus Acquisition Among HIV-Infected Individuals in Brazil

Rosario Quiroga Ferrufino,¹ Ana Luiza Bierrenbach,² Camila Rodrigues,³ Gerusa Maria Figueiredo,^{4,5}
Daniel Gleison,³ Sílvia Yapura,³ Maria Laura Mariano de Matos,¹ Ricardo Vasconcelos,³
Steven Witkin,^{1,4,6} and Maria Cássia Mendes-Correa^{1,4}

Abstract

Identification of mechanisms of hepatitis C virus (HCV) acquisition among HIV-infected people is critical for prevention guidance. The aim of this study was to investigate risk factors for HCV infection and variations in HCV genotype distribution in a cohort of HIV-HCV coinfecting patients in Brazil. This was a cross-sectional observational epidemiological study of a cohort of HIV-HCV coinfecting individuals seen at a referral center for HIV-infected patients in the city of São Paulo between January and December 2017. The time of HCV acquisition, as determined by chart review, was categorized as before 2000, between 2000 and 2009, and from 2010 onward. HCV genotypes were determined by gene amplification and analysis. Among 3,143 HIV-infected individuals analyzed, 362 (11.5%) were HCV-HIV coinfecting. Overall, the reported modes of HCV acquisition were sexual exposure in 172 (47.5%), injection drug use (IDU) in 86 (23.8%), use of inhaled drugs in 67 (18.5%) and blood transfusion in 10 (2.8%) individuals. All individuals who acquired HCV after IDU became infected before 2010. HCV acquisition by sexual contact was reported by 26.4%, 65.9%, and 63.8% of patients before 2000, between 2000 and 2009, and from 2010, respectively. There was an increase ($p < .001$) in the proportion of cases due to sexual transmission from the period before 2000 (26.4%) to between 2000 and 2009 (65.9%). There was no corresponding increase from 2000 and 2009 to after 2010 ($p = .751$). HCV genotype 1 was most prevalent at all time periods. The genotype 3 frequency decreased over time (test for trend $p < .001$), whereas genotype 4, extremely uncommon before 2010, became the second most prevalent genotype from 2010 onward. In HIV-infected individuals in São Paulo, Brazil, sexual transmission has replaced IDU as the most frequent mode of HCV acquisition.

Keywords: hepatitis C, HIV, coinfection, epidemiology, transmission

Introduction

ACCORDING TO DATA from the World Health Organization (WHO), of the 36.7 million people living with HIV, 2.3 million are also infected with hepatitis C virus (HCV).¹ Several studies published up to the year 2000 indicated that

HCV-HIV coinfection occurred most frequently in injection drug users (IDU) and HIV-infected hemophiliac patients.² Sexual transmission of HCV between men who have sex with men (MSM) and heterosexuals living with HIV who were not IDU, although mentioned, was not considered an important mechanism in the epidemiological chain of HCV

¹Faculdade de Medicina, Departamento de Molestias Infecciosas e Parasitárias, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil.

²Instituto de Ensino e Pesquisa, Hospital Sírio-Libanês, São Paulo, Brazil.

³Faculdade de Medicina, Hospital das Clínicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil.

⁴Faculdade de Medicina, Instituto de Medicina Tropical, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil.

⁵Faculdade de Medicina, Departamento de Medicina Preventiva, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil.

⁶Weill Cornell Medicine, New York, New York, USA.

transmission.²⁻⁴ Since 2000, there has been a marked increase in the prevalence of acute HCV infection in HIV-positive MSM in Europe, the USA, Australia,⁵⁻⁹ and HCV infection in this group has emerged as a worldwide epidemic.¹⁰ However, according to the WHO, IDU still is the most frequent mechanism of exposure to HCV, reaching up to 1.36 million people (82.4% of HCV-HIV coinfections) followed by MSM in 6.4% of cases.¹

In contrast to the situation in other parts of the world, only very limited recent data are available concerning the epidemiology of HCV/HIV coinfection in Brazil. In 2016, in a systematic review, Tengan et al estimated the seroprevalence of HCV among people living with HIV in Brazil. According to their data the seroprevalence of HCV in this population was ~18.9%.¹¹ Brazil has ~700,000 people with chronic HCV infection and ~25,000 cases of people living with HIV/AIDS have been identified every year since 2007.^{12,13} In Brazil, the pattern of HIV transmission has changed in recent years.¹³ The use of IDU as a transmission mechanism for this virus has decreased from 6.2% to 1.4% in males and from 2.2% to 1.2% in females, between 2007 and 2019.¹³ It is plausible that such changes in the pattern of HIV transmission could also impact the mode of HCV acquisition in this population.

This study sought to determine the prevalence of HCV infection in a cohort of HIV-infected individuals seen at a reference center in the city of Sao Paulo, Brazil, describe the demographic and clinical characteristics of this population, and delineate changes in the modes of HCV acquisition and the HCV genotype distribution in this cohort for the past 20 years.

Materials and Methods

Study design

Cross-sectional observational epidemiological study with data collected retrospectively from a patient cohort evaluated between January and December 2017.

Study population

The individuals analyzed were those registered at the AIDS Outpatient Clinic of the Division of Infectious Diseases, at Hospital das Clínicas, School of Medicine at the University of São Paulo.

Hepatitis C definition

HCV infection was defined as the detection of anti-HCV antibody and HCV RNA using commercial tests registered and approved by the Brazilian Ministry of Health. The HCV genotype was determined using direct sequence analysis of the 5' noncoding region with the VERSANT HCV Genotype 2.0 assay (Siemens Healthcare Diagnostics Division, Tarrytown, NY, USA).

Data collection

Participants were identified from a list of patients with an appointment scheduled between January and December 2017. All clinical and epidemiological data were extracted from an electronic database routinely prepared at the admission of the patient at the institution. Once the HCV-HIV coinfecting cohort was identified, the database was utilized to obtain date of diagnosis of HCV infection, HCV genotype, sex, age, sexual

orientation, and mechanisms of acquisition of HCV. The inclusion criterion was HCV/HIV coinfecting individuals who had a scheduled appointment at the AIDS Outpatient Clinic between January 2017 and December 2017. The exclusion criterion was any patient with missing information in their charts.

The probable date of HCV acquisition was defined as the date of the first positive HCV serology in the medical record. For individuals with a history of blood transfusion, the probable date of infection was before 1993, the year in which blood banks began to strictly test for HCV. For individuals with a history of illicit IDUs, the probable date of infection was the individual's first reported use of illicit IDUs.¹⁴

When individuals reported more than one possible mode of HCV acquisition, we chose to define a prioritization order among them, according to biological plausibility.^{15,16} Thus, injecting drug use always prevailed over a history of blood transfusion or sexual transmission. Individuals were considered to have had a sexual exposure acquisition only if they denied IDU and blood transfusions. Acquisition by sexual exposure was defined when at least one of the following conditions was present: MSM, history of multiple sexual partners, or history of sexual relationship with a partner infected with HIV or HCV.

Dates of HCV infection were divided into three time periods: before 2000, between 2000 and 2009, and from 2010 onward. The period before 2000 was chosen since it represented the time when HCV infection in MSM HIV patients was not yet prominent. The other two time periods were chosen to allow for any progression or diminution in modes of exposure to be identified. Before the year 2000, patient group encompassed subjects evaluated from 1985 to 1999.

Ethics

The study was approved by the local ethics committee (Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HC FMUSP -Cappesq, Protocol No. CAAE: 37392414.5.0000.0068). Written informed consent from participants was deemed not to be necessary.

Data analysis

Continuous variables were analyzed as mean \pm standard deviation (SD) and categorical variables as absolute frequency (*n*) and percentage (%). For comparison between groups, chi-square or Fisher's exact tests were used, as appropriate. For analysis of proportions over time, the chi-square test for trends was used. The 5% statistical significance level was adopted. Data analysis was performed using STATA software version 15.1 (StataCorp, USA).

Results

Between January and December 2017, 3,222 patients had a scheduled appointment at the AIDS Outpatient Clinic. Of these, 79 patients were excluded due to lack of clinical data. Thus, 3,143 patients were included in the study. The prevalence of HCV-HIV coinfection was 11.5% (362 individuals), 70.7% of whom were males. The mean age of patients in relation to the probable date of infection was 37 years (± 11 years).

Overall, the reported modes of HCV acquisition were as follows: sexual exposure in 172 (47.5%), IDU in 86 (23.8%), use of inhaled drugs in 67 (18.5%), and history of blood transfusion in 10 (2.8%) individuals.

HEPATITIS C AMONG HIV PATIENTS

3

TABLE 1. MECHANISMS OF HEPATITIS C VIRUS ACQUISITION AMONG HIV-INFECTED INDIVIDUALS OVER TIME

Mechanism	Years		
	<Year 2000 (N=163), n (%)	2000–2009 (N=94), n (%)	>Year 2010 (N=105), n (%)
Intravenous drugs	84 (51.5)	2 (2.1)	0 (0)
Transfusion	10 (6.1)	0 (0)	0 (0)
Inhaled drugs	20 (12.3)	20 (21.3)	27 (25.7)
Sexual exposure	43 (26.4) ^a	62 (65.9) ^b	67 (63.8)
Unavailable	6 (3.7)	10 (10.6)	11 (10.5)

^a*p* < .001 (<2000 vs. between 2000 and 2009).
^b*p* = .750 (between 2000 and 2009 vs. >2010).

Regarding sexual orientation, 30 (8.2%) were bisexual, 87 (24%) homosexual, 236 (65.1%) heterosexual, and in 9 (2.4%) the data were absent from the medical records.

Table 1 presents the mechanisms of acquisition of HCV infection among HCV-HIV coinfecting patients, grouped by time periods when transmission most likely occurred. Of those whose acquisition was by IDU, 84 (97.6%) occurred before 2000; the remaining two IDU subjects were infected between 2000 and 2009. In patients who acquired HCV by sexual exposure, 43 (25%) was before 2000, 62 (36%) between 2000 and 2009 and 67 (39%) from 2010 onward. Of the 105 individuals identified in the period from 2010 onward, the only mechanisms identified were the use of inhaled drugs in 27 (25.7%) and sexual exposure in 67 (63.8%). In 11 (10.5%) individuals, it was not possible to identify the mechanism of exposure from the medical records.

There was an increase (*p* < .001) in the proportion of cases due to sexual transmission from the period <2000 (26.4%) to between 2000 and 2009 (65.9%). There was no corresponding increase from the period in between 2000 and 2009 and the subsequent period of >2010 (*p* = .751).

Table 2 shows the combined exposure mechanisms reported by patients by time period. In most of the cases sexual exposure occurred, even if it was not considered the main mechanism of infection. Of 362 individuals, 138 (38.1%) had

more than one exposure mechanism. The combined mechanism of inhaled drugs and sexual exposure increased from the first period to the second one (*p* = .09) but remained stable from the second to the last one (*p* = .880), similar to the pattern observed for those that reported only the sexual exposure mechanism.

Table 3 shows the HCV genotype distribution over time. Genotype 1 was most prevalent in each time period. The prevalence of genotype 3 decreased over time (test for trend *p* < .001). Genotype 4 was practically nonexistent in the first two time periods and then became the second most prevalent genotype from 2010 onward. There was an increase in cases that did not have genotyping results over time, from 28.2% in the first period to 39.4% in the second and 44.8% in the third (test for trend *p* = .008). Among the 130 patients with non-identified genotypes, 106 were PCR-negative without a history of previous HCV treatment, 17 were PCR-negative with a prior specific HCV treatment, and genotype results were not available in seven patients.

The HCV genotype distribution according to exposure mechanisms, irrespective of time period is shown in Appendix Table A1. The genotype distribution in those who acquired HCV by sexual exposure was different from those who became HCV positive by IDU (*p* = .03). However, when comparing the genotype distribution for those that acquired HCV by sexual exposure with acquisition by all other mechanisms, the observed differences did not reach statistical significance (*p* = .121).

Discussion

In this study, we assessed the rate and mechanisms of HCV acquisition as well as HCV genotype distribution in a cohort of HIV-positive individuals followed up for a 20-year time period. The prevalence of HCV coinfection in this cohort of HIV-positive individuals significantly decreased from 17.7% 20 years ago to 11.5% after 2010.¹⁷ This finding parallels data from the Ministry of Health regarding the decrease in IDU-induced HIV transmission in Brazil for the past 12 years¹⁸ and in part highlights the effectiveness of public health campaigns to reduce the risk of contracting these infections.

TABLE 2. COMBINED MECHANISMS OF HEPATITIS C VIRUS ACQUISITION AMONG HIV-INFECTED INDIVIDUALS GROUPED BY TIME PERIODS

Combined mechanisms	<2000 (%) (N=163)	2000–2009 (%) (N=94)	>2010 (%) (N=105)	Total (N=362)
Sexual exposure	43 (26.4)	62 (66.0)	67 (63.8)	172 (47.5)
Inhaled drugs/sexual exposure	19 (11.7) ^a	18 (19.1) ^b	21 (20.0)	58 (16.0)
IDU/inhaled drugs/sexual exposure	43 (26.4)	1 (1.1)	0 (0)	44 (12.2)
Not known	6 (3.7)	10 (10.5)	11 (10.5)	27 (7.5)
IDU/inhaled drugs	18 (11.0)	1 (1.1)	0 (0)	19 (5.2)
IDU	11 (6.8)	0 (0)	0 (0)	11 (3)
IDU/sexual exposure	11 (6.8)	0 (0)	0 (0)	11 (3)
Inhaled drugs	1 (0.6)	2 (2.1)	6 (5.7)	9 (2.4)
Transfusion	5 (3.0)	0 (0)	0 (0)	5 (1.4)
Transfusion/sexual exposure	3 (1.8)	0 (0)	0 (0)	3 (0.8)
Transfusion/inhaled drugs/sexual	2 (1.2)	0 (0)	0 (0)	2 (0.6)
IDU/transfusion/inhaled drugs/sexual	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)	1 (0.3)

^a*p* < .09 (<2000 vs. between 2000 and 2009).
^b*p* = .880 (between 2000 and 2009 vs. >2010).

TABLE 3. HEPATITIS C VIRUS GENOTYPE DISTRIBUTION AMONG HCV-HIV COINFECTED PATIENTS, GROUPED BY PERIODS, SÃO PAULO, 2017

HCV genotype	2000–			Total (N=362)
	<2000 (%) (N=163)	2009 (%) (N=94)	>2010 (%) (N=105)	
1	80 (49.1)	46 (48.9)	40 (38.1)	166 (45.9)
2	3 (1.9)	1 (1.1)	0 (0)	4 (1.1)
3	32 (19.6)	10 (10.6)	4 (3.8)	46 (12.7)
4	2 (1.2)	0 (0)	14 (13.3)	16 (4.4)
Not available	46 (28.2)	37 (39.4)	47 (44.8)	130 (35.9)

HCV, hepatitis C virus.

An important factor to be considered is that large changes have taken place in Brazil’s illicit drug market in the past decade, affecting the structure, profile, and modes of distribution of illicit drugs in this country. According to the Third National Survey of Alcohol and Drugs by Brazil’s National Institute for Public Policy Research on Alcohol and Other Drugs (2019), marijuana is the most consumed illicit drug in Brazil followed by snorted or smoked cocaine (crack) among the general population 12–65 years old. Compared with other drugs, crack is cheap, readily available, very addictive, and highly marketable.¹⁹

Nowadays, the prevalence of intravenous (IV) drug use is relatively rare in Brazil, occurring in 0.4% of persons 12–65 years of age during their lifetime. In the past the IV route was a more prevalent mechanism of illicit drug consumption.¹⁹ Owing to shared mechanisms of transmission of HCV and HIV, it is plausible that these changes in the mechanism of illicit drug usage also had an impact on the prevalence and modes of transmission of both infections, in concert with an enhanced public health campaign to increase awareness of reducing potential exposure to these viruses.

In our study, the main mechanism of HCV acquisition among individuals living with HIV was by sexual exposure. This mode of HCV transmission has been reported in several studies worldwide from the 2000s onward, predominantly in HIV-positive MSM individuals. Our findings are in accordance with these different studies.

However, it is important to comment that the observed decrease in IDU-related HCV transmission (after 2000) might mask a constant level of HCV sexual transmission that may have occurred during all periods of observation in our cohort. HCV sexual transmission was reported in each time period. Before 2000, it occurred in 25% of all cases. It is reasonable to suppose that both the effectiveness of public campaigns in reducing the risk of transmission of infections and the changes observed in the pattern of distribution and usage of illicit drugs in Brazil may have contributed to the observed general decrease in HCV-infected individuals. These factors likely contributed to a relative rise in the proportion of HCV cases due to sexual transmission in our cohort.

It is also plausible that specific lifestyle practices of MSM contributed to the observed rise in HCV sexual transmission cases in this group as compared with the general population. High-risk practices among a subpopulation of these individuals, such as anal intercourse with an increased number of sexual partners, recreational drug use to enhance sexual

pleasure along with the widespread use of smartphone Apps, and online “hooking-up” sites to further increase the availability of casual sexual encounters, could contribute for this situation.^{6–10} Intestinal mucosal epithelial cell damage and release of pro-inflammatory cytokines due to chronic HIV infection likely enhances HCV acquisition among MSM.²⁰ Also, the concentration of HCV-specific T lymphocytes may be reduced in immunosuppressed HIV-infected individuals, contributing to an inadequate anti-HCV response.²⁰

Regarding HCV genotype distribution, previous studies have associated HCV genotype 4 infection with sexual acquisition.^{21,22} The increased prevalence of genotype 4 from 2010 onward observed in our study is consistent with our finding of enhanced acquisition of HCV by sexual exposure during this time period. In contrast, the prevalence of genotype 3 decreased over time (test for trend $p < .001$). This is likely associated with the decline in IDU over time, as previous studies have associated HCV genotype 3 infection with this mode of transmission.^{23–25}

We acknowledge limitations in our study. An observational study necessarily limits data acquisition to findings contained in the medical record and may be incomplete. Also, as in all retrospective studies, recall bias may have had an impact on the ability of included individuals to accurately remember prior exposures. In addition, this investigation utilized files from only a single reference center. Thus, the observed findings may not be reflective of parameters of individuals in centers in other regions of Brazil and elsewhere.

However, these limitations are typical of this type of investigation, and we believe they do not negate the value and relevance of the results presented. Our study utilized a large cohort of HIV and HCV coinfecting individuals and, as such, provides novel and relevant information on HCV transmission in Brazil. The Brazilian Ministry of Health, in line with the goal of the WHO to eliminate HCV as a global health threat by 2030, has outlined a national strategy to achieve this objective. Our findings are of value in re-evaluating public health strategies to minimize HCV acquisition and transmission in populations living with HIV/AIDS.

Conclusions

Changes in the frequency of mechanisms of HCV acquisition in individuals living with HIV in Sao Paulo, Brazil for the past 20 years highlight that sexual exposure is now the major means of HCV transmission in this population.

Authors’ Contributions

Conceptualization, writing and review, and supervision by M.C.M.-C. and R.Q.F. Data curation by C.R., D.G., S.Y., M.L.M.d.M., R.V., and G.M.F. Formal analysis by M.C.M.-C., A.L.B., and S.W. Funding acquisition by M.C.M.-C.

Author Disclosure Statement

No competing financial interests exist.

Funding Information

This study was supported by an unrestricted grant from Gilead Sciences. The funding sources did not have any involvement in the preparation of the article, analysis, or interpretation of data.

HEPATITIS C AMONG HIV PATIENTS

5

References

- World Health Organization (WHO). Global Hepatitis Report 2017. Geneva.
- Sherman KE, Rouster SD, Chung RT, et al. Hepatitis C virus prevalence among patients infected with human immunodeficiency virus: A cross-sectional analysis of the US adult AIDS Clinical Trials Group. *Clin Infect Dis* 2002; 34(6):831–837; doi: 10.1086/339042
- Taylor LE, Swan T, Mayer KH. HIV coinfection with hepatitis C virus: Evolving epidemiology and treatment paradigms. *Clin Infect Dis* 2012;55(Suppl 1):S33–S42; doi: 10.1093/cid/cis367
- Strader DB. Coinfection with HIV and hepatitis C virus in injection drug users and minority populations. *Clin Infect Dis* 2005;41(Suppl 1):S7–S13; doi: 10.1086/429489
- Luetkemeyer A, Hare CB, Stansell J, et al. Clinical presentation and course of acute hepatitis C infection in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 41(1):31–36; doi: 10.1097/01.qai.0000191281.77954.27
- Matthews GV, Hellard M, Kaldor J, et al. Further evidence of HCV sexual transmission among HIV-positive men who have sex with men: Response to Danta et al. *AIDS* 2007; 21(15):2112–2113; doi: 10.1097/QAD.0b013e3282ef3873
- Serpaggi J, Chaix ML, Batisse D, et al. Sexually transmitted acute infection with a clustered genotype 4 hepatitis C virus in HIV-1-infected men and inefficacy of early antiviral therapy. *AIDS* 2006;20(2):233–240; doi: 10.1097/01.aids.0000200541.40633.56
- Van de Laar TJ, van der Bij AK, Prins M, et al. Increase in HCV incidence among men who have sex with men in Amsterdam most likely caused by sexual transmission. *J Infect Dis* 2007;196(2):230–238; doi: 10.1086/518796
- Van de Laar T, Pybus O, Bruisten S, et al. Evidence of a large, international network of HCV transmission in HIV-positive men who have sex with men. *Gastroenterology* 2009;136(5):1609–1617; doi: 10.1053/j.gastro.2009.02.006
- Kaplan-Lewis E, Fierer DS. Acute HCV in HIV-infected MSM: Modes of acquisition, liver fibrosis, and treatment. *Curr HIV/AIDS Rep* 2015;12(3):317–325; doi: 10.1007/s11904-015-0279-3
- Tengan FM, Ibrahim KY, Dantas BP, et al. Seroprevalence of hepatitis C virus among people living with HIV/AIDS in Latin America and the Caribbean: A systematic review. *BMC Infect Dis* 2016;16(1):663.
- Benzaken AS, Girade R, Catapan E, et al. Hepatitis C disease burden and strategies for elimination by 2030 in Brazil. A mathematical modeling approach. *Braz J Infect Dis* 2019;23(3):182–190.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Boletim Epidemiológico HIV/Aids. Número Especial. Brasília: Ministério da Saúde; 2021. Available from: www.gov.br/saude/pt-br [Last accessed: July 18, 2022].
- Garfein RS, Vlahov D, Galai N, et al. Viral infections in short-term injection drug users: The prevalence of the hepatitis C, hepatitis B, human immunodeficiency, and human T-lymphotropic viruses. *Am J Public Health* 1996; 86(5):655–661; doi: 10.2105/ajph.86.5.655
- Soza A, Riquelme A, Arrese M. Routes of transmission of hepatitis C virus. *Ann Hepatol* 2010;9(Suppl):33.
- Macías J, Palacios RB, Claro E, et al. High prevalence of hepatitis C virus infection among noninjecting drug users: Association with sharing the inhalation implements of crack. *Liver Int* 2008;28(6):781–786; doi: 10.1111/j.1478-3231.2008.01688.x
- Mendes-Corrêa MC, Barone AA, Cavalheiro Nd, et al. Prevalence of hepatitis B and C in the sera of patients with HIV infection in São Paulo, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2000;42(2):81–85; doi: 10.1590/s0036-4665200000200004
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Prevenção e Controle das IST do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Boletim Epidemiológico Hepatites Virais; 2020.
- ARCA: III Levantamento Nacional sobre o uso de drogas pela população brasileira (fiocruz.br). Available from: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/34614>
- Ng SC, Gazzard B. Advances in sexually transmitted infections of the gastrointestinal tract. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009;6(10):592–607; doi: 10.1038/nrgastro.2009.143
- Kartashev V, Döring M, Nieto L, et al. HCV EuResist Study group. New findings in HCV genotype distribution in selected West European, Russian and Israeli regions. *J Clin Virol* 2016;81:82–89; doi: 10.1016/j.jcv.2016.05.010
- Kamal SM, Nasser IA. Hepatitis C genotype 4: What we know and what we don't yet know. *Hepatology* 2008;47(4):1371–1383; doi: 10.1002/hep.22127
- Pawlotsky JM, Tsakiris L, Roudot-Thoraval F, et al. Relationship between hepatitis C virus genotypes and sources of infection in patients with chronic hepatitis C. *J Infect Dis* 1995;171:1607–1610.
- Robaey G, Bielen R, Azar DG, et al. Global genotype distribution of hepatitis C viral infection among people who inject drugs. *J Hepatol* 2016;65(6):1094–1103; doi: 10.1016/j.jhep.2016.07.042
- Germer JJ, Mandrekar JN, Bendel JL, et al. Hepatitis C virus genotypes in clinical specimens tested at a national reference testing laboratory in the United States. *J Clin Microbiol* 2011;49(8):3040–3043; doi: 10.1128/JCM.00457-11

Address correspondence to:

Maria Cássia Mendes-Correa

Departamento de Molestias Infeciosas e Parasitárias

Faculdade de Medicina

Universidade de São Paulo

Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, n. 470

São Paulo 05403-000

Brazil

E-mail: cassiamc@uol.com.br

(Appendix follows →)

Appendix

APPENDIX TABLE A1. HEPATITIS C VIRUS GENOTYPES IN HCV-HIV COINFECTED INDIVIDUALS, GROUPED BY MECHANISMS OF HEPATITIS C VIRUS ACQUISITION

<i>Genotype</i>	<i>IDU^a</i> (N=62)	<i>Transfusion</i> (N=8)	<i>Inhaled drugs</i> (N=46)	<i>Sexual exposure</i> (N=101)	<i>Unknown</i> (N=15)	<i>Total</i> (N=217)
1	41 (66.1)	7 (87.5)	33 (71.7)	72 (71.3)	13 (86.7)	153 (70.5)
2	2 (3.2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	4 (1.8)
3	18 (29)	1 (12.5)	9 (19.6)	16 (15.8)	2 (13.3)	44 (20.3)
4	1 (1.6)	0 (0)	4 (8.7)	11 (10.9)	0 (0)	16 (7.3)

^a*p* < .03 (IDU vs. sexual exposure).^b*p* = .121 (sexual vs. nonsexual exposure).
IDU.

APÊNDICE C – Artigo utilizado para comparação dos resultados

Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo
43 (1): 15-19, January-February, 2001.

HEPATITIS C VIRUS SEROPREVALENCE AND RISK FACTORS AMONG PATIENTS WITH HIV INFECTION

Maria Cássia J. MENDES-CORRÊA(1), Antonio Alci BARONE(2) & Cristina GUASTINI(3)

SUMMARY

The objective of this study was to evaluate the prevalence and risk factors associated with HCV infection in a group of HIV seropositive patients. We analyzed the medical records of 1,457 patients. All patients were tested for HCV infection by third generation ELISA. Whenever possible, a sample of the positive patients was also tested for HCV by PCR. HCV positive patients were analyzed according to their risk factors for both infections. The prevalence of anti-HCV positive patients was 17.7% (258 patients). Eighty-two (82) of these patients were also tested by PCR and 81 were positive for HCV virus (98%). One hundred fifty-one (58.5%) were intravenous drug users (IDU); 42 (16.3%) were sexual partners of HIV patients; 23 (8.9%) were homosexual males; 12 (4.7%) had received blood transfusion; 61 (17.5%) had promiscuous sexual habits; 14 (5.4%) denied any risk factor; 12 (4.7%) were sexual partners of IDU. Two hundred four patients mentioned only one risk factor. Among them, 28 (10.9%) were sexual partners of HIV-positive patients. Although intravenous drug use was the most important risk factor for co-infection, sexual transmission seemed to contribute to the high HCV seroprevalence in this group of patients.

KEYWORDS: HIV-HCV; Viral Hepatitis; Epidemiology; Seroprevalence; Brazil

INTRODUCTION

Hepatitis C virus (HCV) and HIV share the same parenteral, sexual and vertical routes of transmission. Hepatitis C is primarily spread by parenteral or blood borne exposures, such as transfusion of blood products or intravenous drug use. Sexual transmission, however, can occur, occupational exposures have been reported, and perinatal transmission has been documented. This common epidemiology explains the high frequency of combined infections by this virus and HIV.

Hepatitis C virus (HCV) infection occurs throughout Brazil and until the recent introduction of serological tests for HCV, the prevalence of this infection was not known. The use of screening assays for HCV in blood banks has uncovered a large population of asymptomatic carriers. Among blood donors the prevalence of antibody to HCV (anti-HCV) varies between 0.84% to 3.4% in different parts of Brazil. In São Paulo, where this study was conducted, the prevalence of antibody to HCV in blood donors is 0.84%².

Populational studies on the prevalence of virus C infection are not common in Brazil. Three different studies have shown it to vary between 0 to 3%^{5,10,16}. Patients co-infected with both HIV and HCV have a higher risk of progression to chronic liver disease than those infected with HCV

alone^{15,17,19}. However, little is known about the effect of co-infection on the progression of HIV disease^{4,14,21}.

Limited information is available about hepatitis C virus infection in patients with HIV infection in Brazil^{11,12}. This study was designed as part of a protocol of treatment of patients with chronic hepatitis C and HIV infections in our department. The objective was to evaluate: 1) the prevalence of HCV, 2) the risk factors and the association among them, in a group of HIV/HCV patients, followed at our institution from January to December, 1996.

PATIENTS AND METHODS

This study was conducted at an AIDS Outpatient Clinic, which belongs to the Department of Infectious Diseases, São Paulo University School of Medicine.

From January 1996 through December 1996, 1457 patients (1009 male, 448 female), were attended at the AIDS Outpatient Clinic and were tested for HCV infection.

Laboratory data was extracted from a data base used in the follow up of these patients.

This work was supported by grants from Fundação Zerbini, São Paulo. Presented in part at the 38th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Diego, California, U.S.A., 1998.

(1) AIDS Outpatient Clinic, Hospital das Clínicas, School of Medicine, Infectious Diseases Department, University of São Paulo, SP, Brazil.

(2) Hospital das Clínicas, School of Medicine, Infectious Diseases Department, University of São Paulo. Laboratório de Investigação Médica em Hepatites (LIM-47), School of Medicine, University of São Paulo, SP, Brazil.

(3) AIDS Outpatient Clinic, Hospital das Clínicas, School of Medicine, Infectious Diseases Department, University of São Paulo, SP, Brazil.

Correspondence to: Maria Cassia Jacintho Mendes Corrêa, Praça Vicentina de Carvalho 84, 05447-050 São Paulo, SP, Brazil. tel: 5511-91622498, 5511-38199242 Fax: 5511-30821555, 5511-30851755, e-mail: cassiamc@uol.com.br

MENDES-CORRÊA, M.C.J.; BARONE, A.A. & GUASTINI, C. - Hepatitis C virus seroprevalence and risk factors among patients with HIV infection. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo*, 43(1): 15-19, 2001.

Tests for anti-HCV were done by ELISA (Abbott HCV EIA second generation and third generation) according to the manufacturer's instructions. HCV RNA was investigated by the "nested" polymerase chain reaction (PCR) using two sets of oligonucleotide primers derived from 5' non-coding region. All serologic studies were performed at the Central Laboratory of Hospital das Clínicas.

PCR tests were performed at the Laboratório de Investigação Médica em Hepatites da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Medical records from 258 patients, co-infected by HIV and HCV were reviewed.

Demographic data, risk behaviors and clinical information were obtained from medical records and the data base used in follow up of these patients. Ninety five out of these 258 patients were also interviewed by one of the authors, comprising questions involving identification, demographic characteristics, AIDS/hepatitis knowledge, AIDS treatment, risk factors (use of intravenous illegal drugs, blood transfusion, sexual behavior, possible sexual contact with someone seropositive for either HIV or HCV, use of inhaled drugs, body piercing, tattooing). When answering the questions, the patients were asked about their sexual habits and could choose between the following categories: heterosexual, bisexual, male or female homosexual. All patients were also asked about the frequency of their sexual practice. Sexual promiscuity was defined as more than two different sexual partners during the last six months.

Statistical analysis of risk factors was performed using correspondence analysis technique⁸. This is an exploratory multivariate analysis that represents each level of categorical variables in a two-dimensional plan. The association between two factors may be interpreted by the size of the angles formed between vectors from the origin to each point. The smaller the angle between two levels of different factors, the stronger is the association between them.

RESULTS

The estimated prevalence of anti-HCV antibodies among the 1,457 patients tested for HCV was 17.7% with 95% confidence interval of [15.8%; 19.8%]. Among the 258 anti-HCV positive patients, 82 were also tested by HCV-RNA by "nested" polymerase chain reaction ("nested" PCR) and 81 were positive for HCV virus (98%).

Two hundred and two (82.2%) anti-HCV positive patients were male

and age varied from 20 to 61 years, with mean of 34.08 and standard-deviation of 7.19 years.

The frequency of each risk factor in these patients can be seen on Table 1.

One single factor was mentioned by 204 (79.1%) patients; two combined factors, by 51 (19.8%) patients and three combined factors, by 3 (1.2%) patients.

Among those patients who mentioned only one risk factor: 106 (41.1%) were intravenous drug users; 29 (11.2%) had more than 2 sexual partners; 28 (10.9%) were sexual partners of HIV patients (without any other risk factor for HCV); 14 (5.4%) were homosexual males; 7 (2.7%) were sexual partners of intravenous drug users; 6 (2.3%) had received blood transfusion and 14 (5.4%) denied any of the risk factors cited above. Table 2 shows the associations of risk factors.

Through correspondence analysis it was possible to infer which risk factors were more associated to each other. Figure 1 shows the vectors representing the positive status of each risk factor. It may be observed that the vectors representing the risk factors *sexual partner of HIV seropositive patients* and *sexual partner of intravenous drug users*, have small angles between them, indicating association between these risk factors.

DISCUSSION

The prevalence of antibodies to HCV in HIV infected patients varies according to the risk factor for HCV and HIV infection and to the serological assay used. Among HIV/hemophiliacs the prevalence of anti-HCV varies between 60% to 95%, and, among HIV/IDU, it may be around 70%¹⁹.

The prevalence of anti-HCV may also be underestimated by fluctuations or spontaneous disappearance of antibodies to HCV in HIV seropositive patients. WOOLEY *et al.*²⁰ found out that 18 out of 52 HIV-positive patients, negative for anti-HCV, had HCV-RNA in plasma by polymerase chain reaction test.

Our study has shown that among 1,457 HIV-infected patients, 17.7% were co-infected by HCV. This seroprevalence is much higher than the prevalence among blood donors or the seroprevalence obtained through populational studies in Brazil. Such high seroprevalence is easy to understand when we analyze the epidemiology of HIV infection in Brazil.

Table 1
Prevalence and 95% confidence interval of each risk factor

Risk Factor	N	prevalence	95% confidence interval
Intravenous drug users	151	58.5%	[52.2 ; 64.6]
Promiscuous sexual habits	61	23.6%	[18.6 ; 29.3]
Sexual partners of HIV seropositive patients	42	16.3%	[12.0 ; 21.4]
Homosexual males	23	8.9%	[5.7 ; 13.1]
Received blood transfusion	12	4.7%	[2.4 ; 8.0]
Sexual partners of intravenous drug users	12	4.7%	[2.4 ; 8.0]
Denied any of the risk factors listed above	14	5.4%	[3.0 ; 8.9]

MENDES-CORRÊA, M.C.J.; BARONE, A.A. & GUASTINI, C. - Hepatitis C virus seroprevalence and risk factors among patients with HIV infection. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo*, 43(1): 15-19, 2001.

Table 2
Frequency of patients mentioning association among 2 or 3 risk factors

Risk factor 1	Risk factor 2	Risk factor 3	N	% [#]
Intravenous drug users	Sexual partners of HIV+		9	3.5%
Intravenous drug users	Homosexual males		5	1.9%
Intravenous drug users	Promiscuous sexual habits		26	10.1%
Intravenous drug users	Sexual partners of IDU		2	0.8%
Sexual partners of HIV+	Homosexual males		1	0.4%
Sexual partners of HIV+	Sexual partners of IDU		3	1.2%
Sexual partners of HIV+	Received blood transfusion		1	0.4%
Homosexual males	Received blood transfusion		1	0.4%
Received blood transfusion	Promiscuous sexual habits		3	1.2%
Intravenous drug users	Homosexual males	Promiscuous sexual habits	2	0.8%
Intravenous drug users	Received blood transfusion	Promiscuous sexual habits	1	0.4%

#: percentage over 258 patients; pts: patients; IDU: intravenous drug users

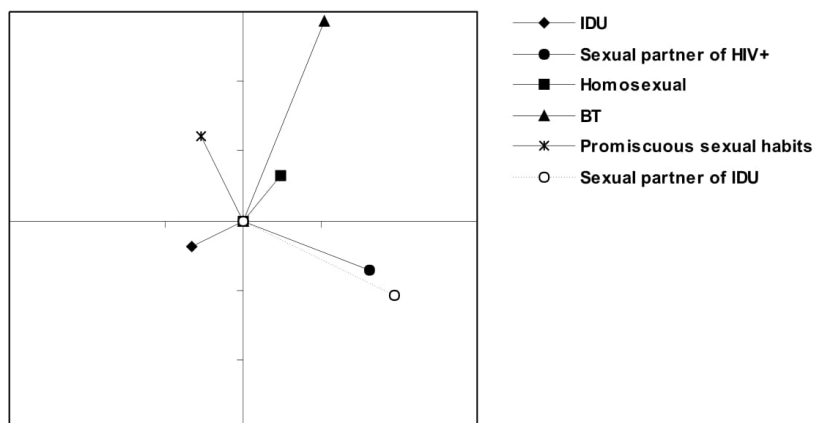


Fig. 1 - Correspondence analysis of HIV risk factors. Each vector represents the presence of one risk factor. The categories of absence of each risk factor were not represented in this figure .

An evolving pattern in the epidemiology of this infection has become evident in most countries of the Americas, including Brazil. Substantial differences in the distribution of cases, according to exposure category, have been noted in the present decade when compared to the early 1980s. Initially, the epidemic predominated in the male homosexuals or bisexuals, hemophiliacs and others who had received blood products. However, within the past few years, there has been an increase of HIV among IDUs and heterosexuals¹⁸.

The first registered case of HIV infection in an intravenous drug user in Brazil was in 1982. This category is responsible at present for about 20% of accumulated AIDS cases in this country⁷.

In Brazil, the HIV epidemics among cocaine injectors, and more recently among heroin injectors, are compounded by the association of crack cocaine use and the practice of unsafe sexual behaviors. HCV

infection is more rapidly acquired after initiation of intravenous drug use than other viral infections (hepatitis B virus and HIV). Also, rates of HCV infection among young intravenous drug users are four times higher than rates of HIV infection. More rapid acquisition of HCV infection compared with other viral infections among IDUs is likely to be caused by high prevalence of chronic HCV infection among IDUs, which results in a greater likelihood of exposure to an HCV infected person³.

Intravenous drug use was the most frequent risk factor involved in our study, which is in agreement with the epidemiology for HIV infection observed in Brazil, as exposed above.

It was also very interesting to observe that the second largest risk factor for HCV acquisition (16.3%) was being a sexual partner of an HIV seropositive person.

MENDES-CORRÊA, M.C.J.; BARONE, A.A. & GUASTINI, C. - Hepatitis C virus seroprevalence and risk factors among patients with HIV infection. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo*, 43(1): 15-19, 2001.

Among the patients who mentioned only one risk factor, 28 out of 204 (10.9%) were sexual partners of HIV-positive patients and denied any other risk factor for HIV/HCV infection. The proportion of the different risk factors involved in the groups analyzed was maintained.

Through correspondence analysis it was also possible to infer an association between the risk factors: *sexual partner of HIV seropositive patients and sexual partner of intravenous drug users*. This association could easily be explained by the fact that these groups may have similar exposures and are frequently compounded by the same persons.

Sexual transmission of HCV has been a matter of important controversy in literature. Case-control studies have reported an association between exposure to a sex contact with a history of hepatitis or exposure to multiple sex partners and the acquisition of hepatitis C.

In contrast, a low prevalence of HCV infection has been reported by different studies of long term spouses of patients with chronic HCV infection. The average prevalence of HCV infection in this situation is 1.5% (range: 0% to 4.4%)³.

Although there are important differences among different studies on this subject, there are sufficient data to indicate that sexual transmission of HCV may occur, but that this virus is probably inefficiently spread through this route.

A more precise way to examine the issue of sexual transmission is to test the monogamous sexual partners of HCV-infected individuals. LISSEN *et al.*⁹ examined 147 such heterosexual partners, who denied intravenous drug use or blood transfusion. According to this study the anti-HCV prevalence in stable heterosexual partners of HCV/HIV index cases was 2.2 times higher than in stable heterosexual partners of index cases reactive for anti-HCV only (9.2% vs. 4.1%).

Among partners of hemophilic co-infected with HCV/HIV, BRETTTLER *et al.* reported an average prevalence of HCV infection of 3%¹.

EYSTER *et al.* also studied female sexual partners of anti-HCV positive hemophiliacs⁵. According to this study, female sexual partners of anti-HCV positive hemophiliacs were found to be at four times greater risk of acquiring HCV if the hemophiliac was co-infected with HIV.

Our study has shown a significant proportion of HCV/HIV patients who mentioned, as their only risk factor, the fact of being sexual partners of HIV-positive patients.

Although we do not know the HCV status of those HIV partners, it is possible that most of them were probably HCV positive, as well. It would be interesting to suppose that HIV infection could increase the chances of sexual HCV transmission.

Some studies have suggested that the level of HCV viremia is higher in HIV-infected patients when compared to HIV-negative patients¹⁹. Higher HCV replication is suggested by the more frequent vertical transmission of HCV to newborns from HIV-infected mothers than from HIV-negative mothers. In HIV-negative mothers the risk of transmission is clearly related to the level of viremia¹³.

Eighty-two of our 258 anti-HCV positive patients were tested by HCV-RNA by "nested" PCR and 81 were positive (98%). This data could suggest that patients with HIV and HCV are more likely to have active HCV infections with persistent viremia.

It is possible that sexual transmission of HCV could be enhanced in HIV-positive patients due to higher HCV viremia and also due to more active HCV infection with persistent viremia.

RESUMO

Prevalência e fatores de risco da hepatite C em pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana

O objetivo do presente estudo foi avaliar a prevalência e os fatores de risco associados à infecção pelo vírus da hepatite C (VHC) em um grupo de pacientes soropositivos para o HIV. Analisamos os prontuários médicos de 1.457 pacientes. O diagnóstico laboratorial de infecção pelo VHC foi feito utilizando-se ELISA de terceira geração. Uma parte dos pacientes soropositivos para VHC foram também submetidos à realização de PCR. Os pacientes soropositivos para VHC foram analisados em relação aos fatores de risco para ambas as infecções. A prevalência de pacientes soropositivos para VHC foi de 17,7% (258 pacientes). 82 desses pacientes foram testados para VHC por PCR e 81 (98%) apresentaram-se com resultado positivo. 151 (58,5%) referiram uso de drogas endovenosas (UDE), 42 (16,3%) eram parceiros sexuais de pacientes infectados pelo HIV, 23 (8,9%) eram homossexuais masculinos, 12 (4,7%) tinham recebido transfusão sanguínea, 61 (17,5%) referiram promiscuidade sexual, 14 (5,4%) negaram qualquer fator de risco, 12 (4,7%) eram parceiros sexuais de UDE. 204 pacientes referiram apenas um fator de risco, 51 referiram dois diferentes fatores de risco e três referiram três diferentes fatores de risco. Entre os pacientes que referiram apenas um fator de risco, 28 em 204 (10,9%) eram parceiros sexuais de pacientes infectados pelo HIV. Embora o uso de drogas endovenosas tenha sido o fator de risco mais importante na determinação da co-infecção, a transmissão sexual parece ter contribuído para a alta soroprevalência do VHC nesse grupo de pacientes.

ACKNOWLEDGMENT

We thank Dr. Maria Aparecida Shikanai Yasuda, Professor of Infectious Diseases, School of Medicine, University of São Paulo. We also thank Professor David Uip, Chief, AIDS Outpatient Clinic, University of São Paulo.

REFERENCES

- BRETTTLER, D.B.; MANNUCCI, P.M.; GRINGERI, A. *et al.* - The low risk of hepatitis C virus transmission among sexual partners of hepatitis C-infected hemophilic males: an international, multicenter study. *Blood*, **80**: 540-543, 1992.
- CARRILHO, F.J. & MENDES CORRÊA, M.C.J. - The magnitude of hepatitis B and C in Latin America. In: SCHINAZI, R.F.; SOMMADOSSI, J.P. & THOMAS, H.C., ed. *Therapies for viral hepatitis*. London, International Medical Press, 1998. p.25-34.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION - Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV-related chronic disease. *M.M.W.R.*, **47**: 1-39, 1998.

MENDES-CORRÊA, M.C.J.; BARONE, A.A. & GUASTINI, C. - Hepatitis C virus seroprevalence and risk factors among patients with HIV infection. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo*, 43(1): 15-19, 2001.

4. DORRUCI, M.; PEZZOTTI, P.; PHILLIPS, A.N.; LEPRI, A.C. & REZZA, G. - Coinfection of hepatitis C virus with the human immunodeficiency virus and progression to AIDS. Italian seroconversion study. *J. infect. Dis.*, **172**: 1503-1508, 1995.
5. EYSTER, M.E.; ALTER, H.J.; ALEDORT, L.M. *et al.* - Heterosexual co-transmission of hepatitis C virus (HCV) and human immunodeficiency virus (HIV). *Ann. intern. Med.*, **115**: 764-768, 1991.
6. FOCACCIA, R. - **Prevalência das hepatites virais A, B, C e E. Estimativa de prevalência na população geral da cidade de São Paulo, medida por marcadores séricos, em amostragem populacional estratificada com sorteio aleatório e coleta domiciliar.** São Paulo, 1998. (Tese de Livre Docência - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo).
7. FONSECA, M.G.P. & CASTILHO, E.A. - Os casos de AIDS entre usuários de drogas injetáveis. Brasil, 1980-1997. *Semana Epidemiológica* - 23 a 25, junho/agosto. *Bol. Epidem. AIDS*, **10**(3): 6-14, 1997.
8. GREENACRE, M.J. - **Theory and applications of correspondence analysis.** London, Academic Press, 1984.
9. LISSEN, E.; ALTER, H.J. & ABAD, M.A. - Hepatitis C virus infection among sexually promiscuous groups and the heterosexual partners of hepatitis C virus infected index cases. *Europ. J. clin. Microbiol. infect. Dis.*, **12**: 827-831, 1993.
10. MARTINS, R.M.B.; PORTO S.O.B.; VANDERBORGHT, B.O.M. *et al.* - Short report: prevalence of hepatitis C viral antibody among Brazilian children, adolescents, and street youths. *Amer. J. trop. Med. Hyg.*, **53**: 654-655, 1995.
11. MENDES CORRÊA, M.C.J.; DUARTE, M.I.S.; GUASTINI, C. *et al.* - Hepatitis C in patients with the immunodeficiency virus. In: CONFERENCE ON RETROVIRUS AND OPPORTUNISTIC INFECTIONS, 5., Chicago, 1998. **Abstract**, p. 494.
12. MENDES CORRÊA, M.C.J. - Hepatitis C in patients with the immunodeficiency virus, in São Paulo, Brazil. In: ANNUAL MEETING OF THE INFECTIOUS DISEASES SOCIETY OF AMERICA, 36., Denver, 1998. **Abstract**, p. 412.
13. OHTO, H.; TERAZAWA, S.; SASAKI, N. *et al.* - Transmission of hepatitis C virus from mother to infants. The vertical transmission of hepatitis C virus collaborative study group. *New Engl. J. Med.*, **330**: 744-750, 1994.
14. PIROTH, L.; DUONG, M.; QUANTIN, C. *et al.* - Does hepatitis C virus co-infection accelerate clinical and immunological evolution of HIV-infected patients? *AIDS*, **12**: 381-388, 1998.
15. SABIN, C.A.; TELFER, P.; PHILLIPS, N.A.; BHAGANI, S. & LEE, C.A. - The association between hepatitis C virus genotype and human immunodeficiency virus disease progression in a cohort of hemophilic men. *J. infect. Dis.*, **175**: 164-168, 1997.
16. SILVA, L.; PARANA, R.; MOTA, E. *et al.* - Prevalence of hepatitis C virus in urban and rural population of Northeast Brazil: pilot study. *Arq. Gastroent.*, **32**: 168-171, 1995.
17. SOTO, B.; SANCHEZ-QUIJANO, A.; RODRIGO, L. *et al.* - Human immunodeficiency virus infection modifies the natural history of chronic parenterally-acquired hepatitis C with an unusually rapid progression to cirrhosis. *J. Hepat.*, **26**: 1-5, 1997.
18. SZWARCZALD, C.L.; BASTOS, F.I. & CASTILHO, E.A. - The dynamics of the AIDS epidemic in Brazil: a space-time analysis in the period 1987-1995. *Braz. J. infect. Dis.*, **2**: 175-186, 1998.
19. ZYLBERBERG, H. & POL, S. - Reciprocal interactions between human immunodeficiency virus and hepatitis C virus infections. *Clin. infect. Dis.*, **23**: 1117-1125, 1996.
20. WOOLEY, I.; VALDEZ, H.; HORSCH, A. *et al.* - Prevalence of unrecognized hepatitis B and C infections in AIDS patients with abnormal liver function tests. In: CONFERENCE ON RETROVIRUS AND OPPORTUNISTIC INFECTIONS, 6., Chicago, 1999. **Abstract**, p. 189.
21. WRIGHT, T.; HOLLANDER, H.; PU, X. *et al.* - Hepatitis C in HIV-infected patients with and without AIDS: prevalence and relationship to patient survival. *Hepatology*, **20**: 1152-1155, 1994.

Received: 17 August 2000
Accepted: 31 October 2000