

## **I. INTRODUÇÃO**

Os vírus da imunodeficiência humana (HIV) e da hepatite C (HCV) são responsáveis por epidemias que atingem todo o planeta (ALTER et al.,1999; COMBE et al., 2001).

Quando a co-infecção acontece, observa-se rápida progressão da hepatite para doença hepática crônica terminal e, naturalmente, com aumento da morbi-mortalidade (DODIG et al., 2001).

Daí a necessidade de estudos em portadores do HIV, a necessidade de maior atenção ao diagnóstico da associação de doenças e o sucesso no manuseio das drogas anti-retrovirais; deve-se também priorizar a busca de novos medicamentos eficazes no tratamento das duas doenças (ZILBERBERG et al.,1998; QUINTANA et al., 2003).

A epidemia causada pelo vírus da imunodeficiência humana iniciou-se em 1980 nos Estados Unidos da América com a infecção pelo HIV em homossexuais e em usuários de drogas endovenosas, seguida da epidemia do HCV no início dos anos 90. A co-infecção foi imediatamente denominada de terceira epidemia.

A infecção pelo HIV é endêmica em vários países da África Subsaariana e reclama intervenções rápidas.

Dados estatísticos da co-infecção na África Subsaariana são muito limitados, apesar da natureza endêmica do HIV e do aumento da prevalência dos portadores do HCV, na maioria dos casos sem fatores de risco identificados (NJOUOM et al.,2003; FILIPPINI et al., 2001).

A África Subsaariana tem os maiores índices de casos de HIV/AIDS do mundo. Possui, ainda, elevada prevalência de infecção pelo HCV. A co-existência de ambos os vírus que, apresentam a mesma forma de transmissão, agrava o problema e demanda medidas de emergência no continente africano.

Em Moçambique, segundo inquérito realizado em 2004, a prevalência da infecção pelo HIV foi de 16,2%. Há dados preliminares sobre a infecção em bancos de sangue. Encontraram-se doze vírgula três por cento (12,3%) dos homens e 15,4% das mulheres encontram-se infectados pelo HIV e 1,2% dos homens e 1% das mulheres pelo vírus da hepatite C (CUNHA, L. informação pessoal).

Um inquérito feito em 398 refugiados moçambicanos na Swazilândia, revelou que a prevalência de anticorpos anti-HCV foi de 0,3% (VAN RENSBURG et al., 1995).

No presente estudo, procuramos preencher este vazio e determinamos a prevalência da infecção pelo HCV em indivíduos HIV positivos que freqüentam uma clínica de doenças infecciosas e parasitárias. Determinamos também os dados demográficos e epidemiológicos associados.

## **II . REVISÃO DA LITERATURA**

## **2.1. A situação epidemiológica do HIV na África Subsaariana**

Os primeiros casos de HIV/AIDS na África Subsaariana foram diagnosticados em 1983 (BAILEY et al., 1983), poucos anos depois da descoberta da infecção nos Estados Unidos (AUVERT et al., 2001). No início dos anos 90 o continente africano emergiu como zona endêmica do HIV/AIDS (UNAIDS/WHO, 2003; DE COCK et al., 2001).

Dados da UNAIDS/WHO estimam uma prevalência do HIV de 7,5% - 8,5% na África Subsaariana, comparadas com prevalências de 0,2% - 0,6% no norte africano, 0,5% - 0,7% na América do Norte, cerca de 1% na América Latina e 0,3% na Europa.

Este cenário mantém-se atualmente, apesar de alguns países africanos, como, Kenia, Tanzania, Burundi, Burkina Fasso, Cotê D Ívoire, Gana e Zimbabwé terem mostrado queda progressiva da incidência do HIV (UNAIDS/WHO, 2006).

Em 2006, quase 2/3 das pessoas infectadas pelo HIV viviam na África Subsaariana. Os infectados estavam assim distribuídos: homens (11 milhões), mulheres (15 milhões) e crianças (3 milhões). Aproximadamente 2,8 milhões de adultos e crianças foram infectados em 2006; o que representa mais do que as outras regiões mundiais juntas (UNAIDS 2006).

Morreram em 2006, 2,1 milhões de pacientes com AIDS na África Subsaariana e, este número representa 72% das mortes globais por AIDS (WHO/UNAIDS, 2006).

Estudos publicados revelaram prevalências acima de 20% em sete países da África Subsaariana: Botswana (38,8%), Lesoto (31%), Namíbia (22,5%), África do Sul (20,1%), Swazilândia (33,4%), Zâmbia (21,5%) e Zimbabwé (33,7%) (UNAIDS/WHO. AIDS, 2006).

O sudeste africano mantém-se o epicentro da epidemia global do HIV: 32% das pessoas que vivem com o HIV no mundo vivem nesta região, e, 34% de todas mortes por Aids ocorrem aqui (UNAIDS/WHO. AIDS, 2006).

### **2.1.1 A epidemia do HIV em Moçambique**

Segundo o inquérito de 2004, realizado em Moçambique, a prevalência da infecção pelo HIV foi de 16,2%, sendo a região central a mais afetada, com prevalência de 20,4%, seguida da região sul com 18,1% e, por último, a região norte com 9,3% (Ministério de Saúde, Direção Nacional de Saúde, 2005). Prevê-se que, se até 2009, não houver intervenção eficaz, a prevalência da infecção atingirá 16,8% e, a seguir, estabilizar-se-á nestes níveis (MISAU, 2004).

A faixa etária dos 15 aos 49 anos é a mais afetada e compõe-se, predominantemente, de mulheres. Esta prevalência é 1,3 vezes maior que a prevalência entre os homens da mesma idade; e as mulheres tendem a infectar-se mais cedo do que os homens. Entre as mulheres da faixa etária dos 20 aos 24 anos a prevalência do HIV é cerca de três vezes superior à prevalência entre homens da mesma idade.

Nos grupos etários mais jovens, observou-se que as crianças com menos de 10 anos, em particular crianças com menos de 5 anos, apresentam taxas de prevalência baixa, em torno de 2%; e de 0% no grupo etário de 10 aos 14 anos. Isto é assim, por que a maioria das infecções se dá por transmissão vertical.

A principal via de infecção entre adultos parece ser através de relações sexuais não protegidas onde as mulheres são as mais vulneráveis. Estima-se que em 2002 havia 1,2 milhões de pessoas infectadas pelo HIV em todo o país, sendo: 70 mil crianças, 459 mil homens e 670 mil mulheres.

Em Moçambique, a cada dia, 500 pessoas são infectadas pelo vírus HIV, e 40% destas infecções ocorrem na região central do país, por ser a região mais populosa e com maior prevalência do HIV.

Se as coisas permanecerem como estão, 90 crianças devem adquirir a infecção a cada dia por transmissão vertical.

Em 2002, havia 83 mil novos casos de AIDS, em 2004, 104 mil, e em 2006, 135 mil; com tendência a aumentar. Segundo projeções dos serviços de saúde, o número de novos casos poderá atingir 178 mil em 2010 .

Em 2004, 97.000 pessoas morreram em decorrência da infecção pelo HIV, em Moçambique. A maioria (55%) das mortes ocorreu na região central do país. Em apenas 5 anos, de 1999 - 2003, 300 mil pessoas morreram de Aids e, nos próximos sete anos o número poderá triplicar no país. Em pouco tempo a síndrome da imunodeficiência adquirida tornou-se uma das três maiores causas de morbi-mortalidade no país depois da malária e da tuberculose.

Em 2004, 228 mil órfãos maternos (28% dos órfãos maternos em todo país) surgiram da morte dos pais pela doença. A proporção dos órfãos maternos devido à Aids tende a aumentar e, espera-se que em 2010 mais de 500 mil órfãos morrerão de Aids se não forem adotadas medidas dirigidas à prevenção e tratamento da doença.

No ano de 2010 estima-se que um em cada três óbitos será devido à síndrome da imunodeficiência adquirida. Num cenário com ausência de Aids, estima-se que a esperança de vida dos moçambicanos passe de 44 anos (1999) para 50 anos em 2010. Se a epidemia persistir, a longevidade dos moçambicanos deve diminuir em 14 anos. Atualmente, a esperança de vida é de 38,1 anos de idade na população infectada pelo HIV (Instituto Nacional de Estatística de Moçambique, 2005).

## **2.2. Introdução á co-infecção HIV-HCV**

### **I.2.1 Epidemiologia da co-infecção HIV-HCV**

Estima-se que 130 milhões de pessoas, ou seja, 3% da população mundial estejam infectadas pelo vírus da hepatite C (WHO, 1997). O HCV, identificado em 1989 por CHOO e colaboradores, é considerado atualmente o principal causador de doença hepática crônica em todo o mundo (ALTER et al., 1998).

De 40 milhões de pessoas que vivem com HIV no mundo, quatro a cinco milhões têm infecção crônica pelo vírus da hepatite C.

Na África Subsaariana a prevalência da infecção pelo vírus C da hepatite é de 5,3%; na África Central é de 6%, 2,4% no leste e oeste africanos e 1,6% no sul (WHO, 1997; MADHAVA et al., 2002). No Brasil, 1,4% a 2,6% da população encontra-se infectada pelo vírus da hepatite C (WHO, 1997; FOCACCIA et al., 1998).

Existem atualmente 600 mil portadores do HIV no Brasil (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2003). Desde o começo da epidemia, no início da década de 1980, até dezembro de 2002, 257.780 casos da síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA/AIDS) foram notificados ao Ministério da Saúde. Só no estado de Minas Gerais notificaram-se 15.438 casos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2003).

A prevalência da co-infecção varia de acordo com os fatores de risco para a co-infecção em cada população.

O fato de ambas as infecções compartilharem a mesma forma de transmissão (parenteral, sexual e vertical) faz com que a prevalência do HCV em pacientes infectados pelo HIV seja maior do que na população geral, variando de 3,5% a 94% dependendo dos fatores de risco

associados (ALTER et al.,1999; HAYASHI et al., 1991; QUAN et al., 1993; SABIN et al., 1997; VOGT et al., 1997; RICH et al., 1997; SHERMAN et al., 2002).

Nos Estados Unidos, da população de co-infectados, 60 - 90% são hemofílicos e 50 - 90% são usuários de drogas endovenosas (CDC, 1998).

Não existe estudo em Moçambique sobre a prevalência da infecção pelo vírus da hepatite C em pacientes portadores do HIV.

Porém, um estudo, feito em 2005, em banco de sangue da cidade de Maputo, com 1578 doadores de sangue entre 15 - 49 anos de idade, revelou que a prevalência da infecção em homens foi de 1,2% e em mulheres de 1,0%; os genótipos 1a, 1b, 3a e 5a, foram os mais encontrados (CUNHA, L. informação pessoal).

Estudos de prevalência da co-infecção em certos países da África Subsaariana mostram um perfil epidemiológico variado. AGWALE et al., (2004) avaliaram 146 portadores do HIV que tinham acesso à terapia anti-retroviral (TARV) na Nigéria e destes, 12 pacientes (8,2%) tinham anticorpos anti-HCV positivos.

Em Malawi, SUTCLIFFE et al., (2002), avaliaram dois grupos de homens profissionais do sexo: 279 HIV positivos e 280 HIV negativos. Nestes grupos, a soropositividade para o HCV foi de 12,7% e 10,0%, respectivamente.

AYELE et al., (2002) avaliaram 4593 mulheres grávidas e trabalhadoras do sexo sabidamente portadoras do HIV, em comunidade de Adis Ababa e destas, 2,9% das grávidas e 5,3% das trabalhadoras do sexo tinham anticorpos anti- HCV positivos.

COMBE et al., (2001) analisaram 2198 mulheres HIV positivas em clínicas ginecológicas de Abidjan e, destas, 3,3% tinham anticorpos anti-HCV no soro.

FORBI et al., (2007) testaram 180 pacientes HIV positivos na região norte e centro da Nigéria e encontraram 33 pacientes (18,3%) com anticorpos anti-HCV positivos no soro.

Alguns estudos mostram que a circuncisão masculina e feminina e outras práticas tradicionais que envolvem sangramento podem aumentar a transmissão do HIV e de outros vírus (HARLOW et al., 1998). A promiscuidade e a prostituição são os maiores comportamentos de risco na transmissão do HIV e de outras doenças de transmissão sexual na região (CLUMECK et al., 1985).

Estes estudos indicaram que a transmissão e a prevalência do HCV e do HIV na África Subsaariana têm que ser analisadas de acordo com hábitos culturais e tradicionais de cada comunidade. A auto-medicação como resultado do difícil acesso às unidades sanitárias, a ignorância, a pobreza, as crenças e práticas tradicionais contribuíram não só para as altas taxas de incidência do HIV/HCV na África Subsaariana como também constituem obstáculo na realização de outros procedimentos diagnósticos (CHIWUZIE et al., 1987; GEREN et al., 1995; GILLET et al., 2002).

A medicina tradicional é geralmente a primeira opção de tratamento e a medicina ortodoxa é considerada apenas quando a tradicional falha (GILLET et al., 2002).

No Brasil, em Belo Horizonte (MG), CARMO et al., (1998) estudaram 650 portadores do HIV e encontraram a presença de anticorpos anti-HCV (EIA-3.0) em 96 (14,8%). A co-infecção esteve associada ao sexo masculino, à AIDS, ao uso de drogas injetáveis, às hemotransfusões, à hemofilia e à infecção prévia pelo vírus da hepatite B.

TREITINGER et al., (2000) avaliaram em Florianópolis (SC) 95 portadores de HIV e, anticorpos anti-HCV (EIA-3.0) foram identificados em 52 pacientes (54,7%).

MENDES-CORREA et al. (2001) estudaram 1457 portadores do HIV, em São Paulo, e encontraram anticorpos anti-HCV em 258 pacientes (17,7%), dos quais 58,5% usavam drogas endovenosas, 16,3% eram parceiros sexuais de pacientes infectados pelo HIV, 8,9%

eram homossexuais masculinos, 4,7% tinham recebido transfusão sanguínea, 17,5% referiram promiscuidade sexual, 5,4% negaram qualquer fator de risco e 4,7% eram parceiros sexuais de usuários de drogas endovenosas.

CARMO et al., (2003) testaram em Belo Horizonte, 1618 portadores do HIV e destes, o anticorpo anti-HCV foi encontrado em 183 (11,3%).

Estes dados reforçam a grande importância da co-infecção, merecendo, portanto, a atenção dos profissionais de saúde e de pesquisadores com interesse no assunto.

### **2.2.1 Diversidade genética e distribuição do HCV**

A variação genética do HCV de acordo com a região geográfica pode influenciar no diagnóstico, na história natural, na conduta e tratamento dos pacientes infectados (BOZDAYI et al., 2004). A distribuição dos genótipos do HCV, na África Subsaariana, encontra-se pobremente documentada.

Alguns estudos sugerem grandes variações que vão desde o genótipo 1 ao genótipo 4. Para que se produzam vacinas e se determinem estratégias de tratamento é necessário estudar-se melhor a variabilidade genética da região, fato importante devido à descoberta de correlação entre as formas de transmissão, idade dos pacientes e o genótipo dos vírus (ROUDOT-THORAVAL et al., 1997).

No Brasil, há poucas publicações a respeito. Estudos feitos em São Paulo e Rio de Janeiro demonstraram a predominância dos genótipos de HCV 1, 3 e 2 (BASSIT et al., 1994; STUYVER et al., 1995).

CARMO et al., (1997) acompanharam 469 hemofílicos num banco de sangue da cidade de Belo Horizonte, Minas Gerais; destes, 44,7% (209/469) apresentavam anticorpos anti-HCV no soro. HCV RNA foi detectado em 116 pacientes (71,6%). Noventa e oito hemofílicos

(84,5%) tiveram genótipo 1; 10 (8,6%), 3; 3 (2,6%) 4; 1 (0,9%), 2; e genótipo não definido em 4 (3,4%).

Já em hemodialisados, no Brasil, o genótipos 1 e 2 foram os mais frequentes (OLIVEIRA et al., 1999a; BUSEK et al., 2002; de Paula Farah et al., 2007). Estes dados mostram que a distribuição dos genótipos do HCV em pacientes brasileiros anti-HCV positivos, é similar à encontrada na Europa e Estados Unidos, com uma maior prevalência geral dos genótipos 1 e 3 (SCHREIER et al., 1996).

### **2.2.2. O impacto do HIV na infecção pelo HCV**

Existem interações entre as duas infecções que condicionam particularidades na evolução das respectivas doenças, mas estas são mais evidentes e clinicamente relevantes no que respeita à influência da infecção pelo HIV na doença provocada pelo HCV (GREUB et al., 2000; PIROTH et al., 1998).

Estudos feitos por alguns autores sugerem que a evolução da hepatite C nos pacientes infectados pelo HIV é mais rápida com o desenvolvimento de fibrose mais precoce e com menor tempo de intervalo entre a aquisição do HCV e o aparecimento de cirrose hepática (EYSTER et al., 1993; ROCKSTROH et al., 1996).

O risco de progressão para doença hepática é 2,9 vezes maior nos HIV/HCV co-infectados que em pacientes mono-infectados e a progressão para cirrose ocorre em 15 - 25% dos co-infectados comparados a 3 - 6% nos mono-infectados (VERUCCHI et al., 2004; KHALILI et al., 2004).

Este processo, em geral, leva 20-30 anos nos HCV monoinfectados e é mais acelerado 6-10 anos nos co-infectados (CHUN et al., 2005). Admite-se ainda uma incidência mais elevada de carcinoma hepatocelular em idades mais jovens e com menos tempo de infecção pelo vírus C da hepatite e, quando se desenvolve cirrose, há um nível de progressão para

carcinoma hepatocelular de 1% a 4% ao ano (THOMAS et al., 2002; NELSON et al., 2005).

O tempo para evoluir para carcinoma hepatocelular se dá 10 anos mais cedo nos co-infectados (passa de 28 para 18 anos) (GARCIA-SAMANIEGO et al., 2001).

Fatores como abuso de álcool e a idade avançada aceleram a progressão para cirrose (SEEFF et al., 1997).

A carga viral da hepatite C se encontra em geral mais elevada nos doentes co-infectados (CRIBIER et al., 1995; EYSTER et al., 1994; SOTO et al., 1997) e parece correlacionar-se com o desenvolvimento de insuficiência hepática (ROCKSTROH et al., 1996) e com índices mais altos de mortalidade na co-infecção quando comparados aos pacientes mono-infectados por HCV (ROCKSTROH et al., 1996; BICA et al., 2001; PINEDA et al., 2005).

Contudo, vários estudos de pacientes em uso de anti-retrovirais sugerem que não há diferença na relação de mortalidade de pacientes co-infectados, comparada aos monoinfectados pelo HIV (ROCKSTROH et al., 2004).

A evolução clínica da hepatite C e da co-infecção com HIV é determinada pela imunodepressão associada ao HIV. A progressão da imunodepressão acelera o curso da hepatite C, fato demonstrado pela primeira vez em dados do estudo American Multicenter Hemophilia Cohort Study, no qual, 10% dos hemofílicos adultos co-infectados HIV/HCV desenvolviam falência hepática após 10 - 20 anos, mesmo antes do aparecimento de infecções oportunistas definidoras de Aids (EYSTER et al., 1993).

Progressão rápida da doença hepática foi encontrada particularmente em doentes com contagens de células T CD4+ abaixo de 100/ $\mu$ l. No grupo de doentes HIV negativos e com hepatite C não houve nenhum caso de falência hepática durante o mesmo período de observação. Neste grupo, o período de latência até o desenvolvimento de carcinoma hepatocelular é estimado em 30 - 40 anos (EYSTER et al., 1993).

Têm sido admitidas várias explicações patogênicas para esta influência negativa da infecção pelo HIV na evolução da infecção pelo vírus C, mas o mais importante parece ser a diminuição dos linfócitos T CD4+, que condiciona um déficit no sistema imunológico do hospedeiro prejudicando a defesa imune contra o vírus da hepatite C (ROCKSTROH et al, 2004).

Daí que a progressão mais acelerada da hepatite C se verifique principalmente quando a imunodeficiência se mostra mais avançada. ROCKSTROH et al., (2004) defendem ainda que o HIV exerça efeito citopatogênico sobre os hepatócitos ao facilitar a infecção dos mesmos. Por outro lado, já foi demonstrado o efeito benéfico da terapia anti-retroviral na reversão do mau prognóstico da hepatite C no contexto da infecção pelo HIV; provavelmente em decorrência da reconstituição imunológica que se dá após o tratamento bem sucedido (QURISHI et al., 2003).

O clareamento espontâneo do HCV ocorre em 15 - 20% dos casos descritos em mono-infectados comparado com 5-10% nos co-infectados (THOMAS et al., 2002; VERUCCHI et al., 2004).

### **2.2.3. O impacto do HCV na infecção pelo HIV**

Não se definiu ainda qual é o impacto da infecção pelo vírus C na progressão da infecção pelo HIV. Alguns autores identificaram a infecção pelo vírus C como fator de risco na progressão mais rápida da infecção pelo HIV para Aids e morte (GREUB et al., 2000; BACKUS et al., 2005; DE LUCA et al., 2005).

Os mesmos estudos mostraram que a progressão clínica para Aids em dois anos era de 6,6% nos HIV mono-infectados comparados a 9,7% nos pacientes co-infectados (GREUB et al., 2000).

Outros estudos revelaram que a hepatite C é um fator de mau prognóstico para progressão clínica e imunológica da Aids em pacientes com baixas contagens de células T CD4+ (PIROTH et al., 1998).

Este assunto encontra-se à espera de melhores estudos para que se forme opinião sobre o impacto do HCV sobre a infecção pelo HIV (SULKOWSKI et al., 2002).

#### **2.2.4. Tratamento da hepatite C em pacientes HIV-HCV co-infectados**

Estudos recentes nos Estados Unidos e Suíça revelaram que menos de 30% dos pacientes co-infectados com HIV/HCV são elegíveis para tratamento da hepatite C (FLEMING et al., 2003 ; RAUCH et al., 2005) e que, destes, apenas 10% são tratados (RAUCH et al., 2005; FULZ et al., 2003; HALL et al., 2004).

Esta baixa implementação do tratamento do HCV em HIV positivos explica o elevado crescimento da morbi-mortalidade por doença hepática crônica em pacientes com hepatite C (MARTIN-CARBONERO et al., 2001; PUOTI et al., 2000; ROSENTHAL et al., 2001; BICA et al., 2001).

Alinhamos a seguir o perfil dos melhores respondedores ao tratamento da hepatite C em co-infectados: 1. menos de 40 anos de idade; 2. genótipos 2 ou 3; 3. baixa carga do vírus C; 4. ausência de cirrose hepática; 5. níveis altos de ALT; 6. contagem elevada de células T CD4+ e carga viral baixa ou indetectável de HIV (PEREZ-OLMEDA et al., 2003; CHUNG et al., 2004; CARRAT et al., 2004; LAGUNO et al., 2004).

Em pacientes com contagem de células CD4 < 200 células/ $\mu$ l e com carga viral acima de 100 mil cópias/ml considera-se em primeiro lugar a supressão da replicação do HIV antes de se iniciar o tratamento do HCV (BRAU et al., 2005).

Apesar de alguns autores terem mostrado que pacientes com contagem de células TCD4+ baixas respondem menos ao tratamento (MAUSS et al., 1998; SORIANO et al., 1996), estes dados não foram confirmados por outros autores (TORRIANI et al., 2004).

Há consenso, porém, de que pacientes com contagem baixa de células TCD4+ toleram menos a terapia e tem maior risco de desenvolverem infecções oportunistas, já que o uso de interferon (IFN) promove a queda de linfócitos T CD4+ na corrente sanguínea (VENTO et al., 1993; PESCE et al., 1993).

Métodos histológicos não-invasivos (FibroScan, Fibro-test, FIB-4) e biópsia hepática são importantes na seleção dos candidatos ao tratamento da hepatite C (ZIOL et al., 2005; CASTERA et al., 2005; MYERS et al., 2003; STERLING et al., 2005).

Nos pacientes com alguma evidência de fibrose hepática o tratamento da hepatite C deve ser considerado prioritário e, pacientes com cirrose descompensada não devem ser tratados a menos que preencham requisitos para realização de transplante hepático (FORNS et al., 2003).

Em pacientes em tratamento anti-retroviral o tratamento do HCV não deve ser administrado antes da substituição da didanosina (ddI) por outra droga anti-retroviral devido ao risco de toxicidade mitocondrial, acidose láctica, pancreatite e cirrose descompensada (LAFEUILLADE et al., 2001; MORENO et al., 2004; MAUSS et al., 2004).

Se possível, a zidovudina (AZT) também deve ser evitada devido ao alto risco de anemia grave, quando associada à ribavirina (RBV).

Pacientes com história de distúrbios neuropsiquiátricos graves, consumidores de altas doses de álcool e usuários de drogas ilícitas geralmente são elegíveis ao tratamento e devem ser orientados pelo médico para programas de desintoxicação (SORIANO et al., 2004).

Em pacientes com distúrbios psiquiátricos leves o tratamento profilático com drogas anti-psiquiátricas deve ser avaliado para posterior início do tratamento da hepatite C (LAGUNO et al., 2004).

No presente estudo, avaliamos o perfil da infecção pelo vírus C em HIV positivos no Brasil e em Moçambique.

### **III. OBJETIVOS**

### **3.1 OBJETIVO GERAL**

Estudar a associação entre a infecção pelo vírus da hepatite C (HCV) e pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) em Moçambicanos e Brasileiros.

### **3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Definir a prevalência sorológica da infecção pelo vírus da hepatite C em pacientes HIV positivos atendidos em serviço de doenças infecciosas em Moçambique e no Brasil;
2. definir o perfil sócio-demográfico dos pacientes co-infectados dos dois países;
3. definir os fatores de risco para ambas as infecções;
4. definir o genótipo da hepatite C nos dois países;
5. definir o perfil dos pacientes co-infectados que apresentam contra-indicação ao tratamento da hepatite C.

#### **IV. PACIENTES E MÉTODOS**

#### **4.1. Histórico**

**Moçambique** é um país da costa oriental da África Austral, limitado a norte pela Zâmbia, pelo Malawi e pela Tanzânia, a leste pelo Canal de Moçambique e pelo Oceano Índico, a sul e oeste pela África do Sul e a oeste pela Suazilândia e pelo Zimbabwe. No Canal de Moçambique, o país tem vários vizinhos, nomeadamente as Comores, Madagáscar, a possessão francesa de Mayotte e o departamento também francês de Reunião e as suas dependências Juan de Nova, Bassas da Índia e Ilha Europa.

Moçambique foi colônia de Portugal desde o ano de 1500 e teve a sua independência em 1975. Faz parte da CPLP (Comunidade dos Países de Língua Portuguesa). Sua capital e maior cidade é Maputo (ver mais informações no Apendice ).

#### **4.2. Amostra**

Trata-se de estudo transversal realizado em Maputo, numa unidade de atendimento a doentes infectados pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), chamada Hospital de Dia, e em Belo Horizonte, no Centro de Treinamento e Referência Orestes Diniz, entre Novembro de 2006 e Julho de 2007.

Foram convidados a participar do estudo 300 moçambicanos e 300 brasileiros atendidos nas instituições dos 2 países, com idades variando entre 18 e 65 anos e com teste anti-HIV-1/2 EIA reativo.

#### **4.3. Locais do estudo**

A) Hospital de Dia do Hospital Central de Maputo (Figura 1). Principal centro de atendimento a pacientes vivendo com HIV/AIDS na cidade de Maputo. É também única referência nacional de tratamento quimioterápico a pacientes com Sarcoma de Kaposi, daí a explicação de grande número de pacientes com Kaposi estarem envolvidos no estudo.

B) Centro de Treinamento e Referência em Doenças Infecciosas e Parasitárias Orestes Diniz (CTR-DIP), referência pública do Estado de Minas Gerais no atendimento ambulatorial de Infectologia e, gerenciado sob convênio entre a Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) e a Secretaria Municipal de Saúde da Prefeitura Municipal de Belo Horizonte (PBH).



FIGURA 1. Hospital de Dia de Maputo (HDD)

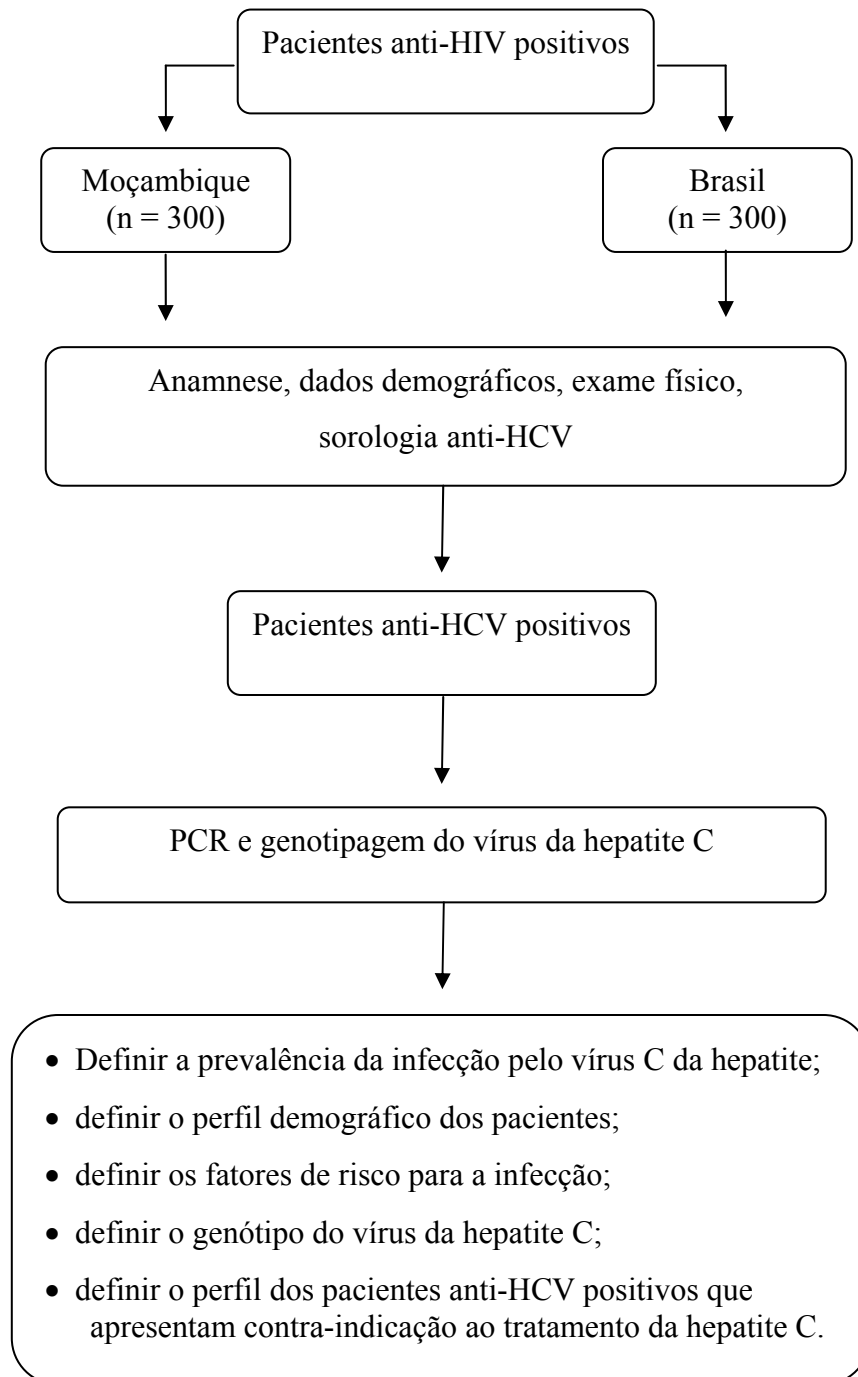
**FLUXOGRAMA DO ESTUDO**

FIGURA 2. Fluxograma do estudo

#### **4.4. Métodos**

##### **4.4.1. Anamnese**

Foi realizada através de questionário padronizado, aplicado por mim e pelas alunas de iniciação científica (Anexo 6).

Os dados colhidos foram codificados e digitados em banco eletrônico supervisionado por um pesquisador qualificado e incluíram características sócio-demográficas associadas à co-infecção. Questionou-se sobre o atual tratamento do HIV e o uso de outras drogas hepatotóxicas, exposição prévia a algum tipo de hepatite viral, passado de esquistossomose, ingestão de bebidas alcoólicas, transfusões de sangue e derivados, história da atividade sexual, uso de drogas ilícitas, presença de tatuagens, piercing, passado de tratamento dentário.

##### **4.4.2. Exame físico**

Todos os pacientes envolvidos foram submetidos a um único exame físico. Foram registrados dados de avaliação do estado geral, peso e feita avaliação cardio-respiratória sumária. No exame do abdômen, investigou-se a presença de circulação colateral, ascite e palpação do baço e do fígado.

##### **4.4.3. Colheita do sangue**

Obteve-se de cada paciente uma amostra de 10 mililitros de sangue por venopunção realizada por profissionais de saúde qualificados (Figura 3). O soro foi separado por centrifugação e armazenado a -20 graus C. O transporte do soro de Maputo até Belo Horizonte foi feito em caixas de isopor com gelo seco seguindo as recomendações universais de biossegurança para manuseio e transporte de materiais biológicos. Após a chegada a Belo Horizonte, as amostras foram novamente armazenadas a -20 graus até a realização da sorologia.



FIGURA 3. Colheita do sangue no Hospital de Dia, Maputo

#### **4.4.4. Exames laboratoriais**

Para determinação das prevalências da hepatite C em ambos os países, foi realizada a pesquisa de anticorpos anti-HCV pelo método AxSYM HCV 3.0, um ensaio imunoenzimático por Micropartículas (MEIA), num software do sistema AxSYM versão 3.60, no Laboratório central da Faculdade de Medicina da UFMG (Figura 4).

#### 4.4.4.1 Teoria da Operação

O AxSYM é um analisador de imunoensaio com acesso randômico e contínuo capaz de processar testes usando duas tecnologias, fluorescência polarizada (FPIA) e enzimaensaio por micropartículas (MEIA).

A operação usada foi o princípio de reações MEIA. Essa tecnologia usa uma suspensão de micropartículas, partículas de latex do tamanho de micras para medir a concentração da substância a ser medida. A área de superfície das micropartículas aumenta a cinética do ensaio e diminui seu tempo de incubação. Isto permite aos ensaios MEIA se completar em menor tempo do que outros imunoensaios.

No centro de amostras, reagentes e amostra para um ensaio específico são transferidos para a “Reaction Vessel”. Os reagentes e a amostra são então transferidos para o centro de processamento e lá incubados. Os reagentes e a amostra se ligam e a mistura da reação é transferida para fibra de vidro da matriz. A ligação irreversível das micropartículas faz com que o complexo imune fique retido à fibra de vidro enquanto a mistura da reação passa rapidamente pelos poros da matriz.

O conjugado ligado à fosfatase alcalina é adicionado à matriz da fibra de vidro antes da adição do substrato (4-Metil Umbelil Feril Fosfato-MUP). A enzima cataliza a hidrólise do MUP à MU. A quantidade de MU fluorescente na matriz é proporcional à concentração da substância na amostra analisada.



FIGURA 4- Aparelho software da AxSYM

O PCR e a genotipagem do vírus da hepatite C foram realizados pelo NUPAD (Núcleo de Pesquisa em Apoio Diagnóstico).

#### 4.4.4.2 Teste qualitativo para RNA do HCV

1. Preparação da amostra (extração de RNA): lise das partículas virais/precipitação do RNA, pela técnica de lise com isotiocianato de guanidina e purificação com isopropanol/etanol, agregado de um controle interno de RNA que será extraído junto com a amostra.
2. Transcrição reversa: efetuada com enzima rTth pol origina uma cadeia de cDNA complementar ao RNA viral em presença do iniciador KY78.
3. PCR: utiliza a mesma enzima rTth pol que também apresenta atividade de DNA polimerase. Utilização de primers KY78 (biotinilado) e KY80. É amplificado um segmento de 244 bp ligado a um resíduo de biotina.
4. Hibridização: adição do amplicon desnaturado a uma microplaca revestida com sondas específicas para a amostra (KY150) e o controle (SK535).
5. Detecção: adição de conjugado de avidina-peroxidase que é fixado aos resíduos de biotina. Adição de peróxido de hidrogênio/TMB. Reação de cor por oxidação da TMB na presença de peroxidase.
6. Leitura de absorbância da amostra e dos controles.

Expressão do resultado: Os resultados são expressos em UI/ml (Unidades Internacionais por ml) conforme padrão internacional (OMS).

O limite de sensibilidade do teste é de 50 UI/ml.

#### 4.4.4.3 Genotipagem do HCV

1. Preparação da amostra (extração de RNA): lise das partículas virais/precipitação do RNA.
2. Transcrição reversa: efetuada com enzima rTth pol origina uma cadeia de cDNA complementar ao RNA viral em presença do iniciador KY78.

3. PCR: utiliza a mesma enzima rTth pol que também apresenta atividade de DNA polimerase. Utilização de primers KY78 e KY80. É amplificado um segmento de 244 bp.
4. Purificação do produto de PCR: através de colunas tipo micro-spin ou precipitação com isopropanol/etanol
5. Quantificação: cálculo da massa de DNA obtida em cada amostra por eletroforese em gel de agarose a 2%.
6. Reação de seqüenciamento: Reação de seqüenciamento cíclico, utilizando um iniciador específico e dideoxinucleotídeos fluorescentes.
7. Detecção: por eletroforese capilar em seqüenciador automático (Figura 5).
8. Análise: análise das seqüências obtidas por alinhamento com seqüências padrão e pesquisa no GenBank (BLAST).



FIGURA 5. Sequenciador automático utilizado para a genotipagem

#### **4.5. Análise estatística**

Para o armazenamento das informações foi criado um banco de dados utilizando o programa EpiData versão 3.02, compatível com o pacote estatístico EPIINFO versão 3.3.2/2005. O teste *t* de *Student* foi utilizado para comparação das médias. O teste de *Bartlett* foi utilizado para analisar a variabilidade das medidas contínuas. O teste de *Kruskal-Wallis* foi utilizado para comparação das medianas no caso de medidas com grande variabilidade. O teste de *qui-quadrado* foi utilizado para avaliar a diferença entre proporções.

#### **4.6. Considerações éticas**

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética de ambos os países (Moçambique e Brasil), e pela Direção Nacional de Promoção da Saúde e controle das Doenças de Moçambique (Anexos 1, 2 e 3).

Todos os pacientes incluídos foram informados sobre os objetivos do estudo e consentiram por escrito em participar do mesmo (Anexos 4 e 5).

Os procedimentos (anamnese, exame físico, colheita e processamento das amostras) foram realizados em entidades hospitalares de ambos os países. A colheita de sangue não envolvia risco para os pacientes; fez-se em ambiente hospitalar por pessoal qualificado e usou-se material descartável seguindo normas de anti-sepsia antes da colheita.

Todas as informações obtidas dos prontuários médicos e exames laboratoriais foram mantidas em cadastro próprio, de acesso restrito aos pesquisadores, resguardados sobre os princípios de confidencialidade e privacidade. As informações obtidas neste estudo foram utilizadas exclusivamente para o cumprimento dos objetivos outrora citados.

**V.RESULTADOS**

Analisando os 600 pacientes moçambicanos e brasileiros, que participaram no estudo, verificou-se a predominância do sexo feminino em Moçambique (59%), e do sexo masculino no Brasil (55%). A média de idade em Moçambique e no Brasil foi de 39 e 41 anos, respectivamente. Todos os pacientes moçambicanos eram de raça negra, e, no Brasil 48% eram brancos, 35% eram negros e 18% tinham outras raças.

Quinze por cento dos moçambicanos eram analfabetos comparado com 7% dos brasileiros. Entre os moçambicanos e brasileiros, respectivamente, 2% e 20% tiveram contato com hepatites virais, 0% e 15% relataram passado de esquistossomose, 47% e 23% eram etilistas, 67% e 81% estavam em TARV, e, 17% e 15% receberam hemotransfusão. Todos os moçambicanos eram heterossexuais, e nenhum confessou uso de drogas ilícitas injetáveis. Dos brasileiros, 17% relataram atividade homossexual, 8% eram bissexuais, 75% heterossexuais e 22% usuários de drogas ilícitas injetáveis.

A média dos linfócitos TCD4+ encontrada nos pacientes dos dois países variou de 253 células/ $\mu$ l em Moçambique e 400 células/ $\mu$ l no Brasil (Tabela 1).

Tabela 1. Distribuição das características sócio-demográficas e fatores de risco para o HCV nos 600 pacientes moçambicanos e brasileiros em 2007

Características sócio-demográficas e fatores de risco	Moçambique	Brasil	Valor-p
	n (%)	n (%)	
Sexo			
Masculino	123 (41)	164 (55)	<0,01*
Feminino	177 (59)	136 (45)	
Média (± DP) idade	39 (± 10)	41 (±9)	<0,01**
Cor de pele			
Branca	0 (0)	141 (48)	<0,01*
Preta	300 (100)	103 (35)	
Outras	0 (0)	53 (18)	
Analfabetismo	42 (15)	20 (7)	0,01*
Contato anterior com hepatites virais	5 (2)	61 (20)	<0,01*
Passado de esquistossomose	0 (0)	46 (15)	<0,01*
História de alcoolismo	135 (47)	68 (23)	<0,01*
Paciente em TARV	200 (67)	238 (81)	<0,01*
Comorbidades associadas	132 (46)	111 (37)	0,04*
História de transfusão	50 (17)	43 (15)	0,46*
Opção sexual			
Homossexual	0 (0)	51 (17)	<0,01*
Bissexual	0 (0)	24 (8)	
Heterossexual	300 (100)	225 (75)	
Uso de drogas ilícitas injetáveis	0 (0)	67 (22)	<0,01*
Média de linfócitos TCD4+	253 (± 169)	400 (± 244)	<0,01**

\* Teste  $\chi^2$

\*\*Teste t-Student

Em Moçambique e no Brasil a presença do anticorpo anti-HCV-EIA-3.0 testada nos 300 pacientes elegidos em cada país, foi calculada em 15,7% e 10%, respectivamente (Gráfico 1).

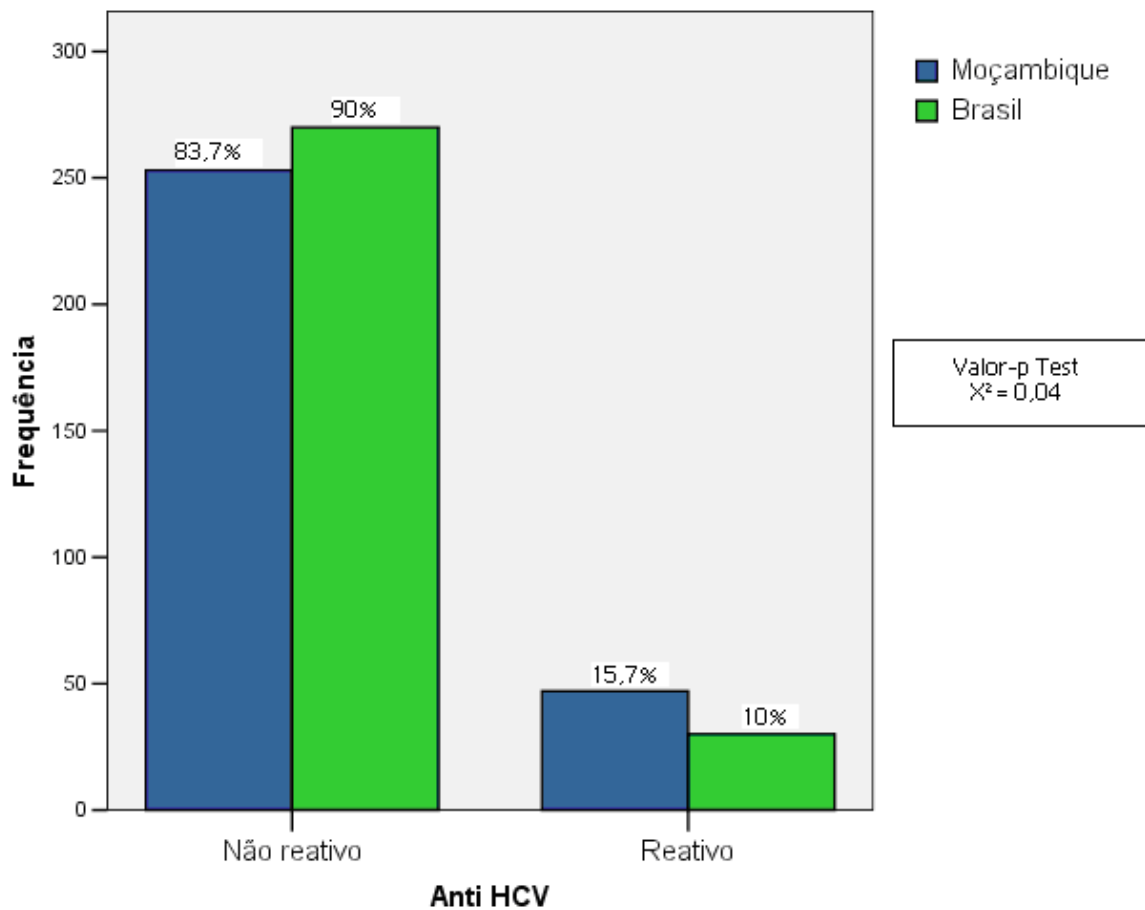


Gráfico 1. Prevalência de anticorpos anti-HCV em dois serviços de doenças infecciosas em Moçambique e Brasil em 2007

A análise descritiva da população co-infectada demonstrou predominância do sexo feminino em Moçambique, 53,2% contrariamente ao Brasil onde o sexo masculino foi o mais predominante (56,7%) (Gráfico 2).

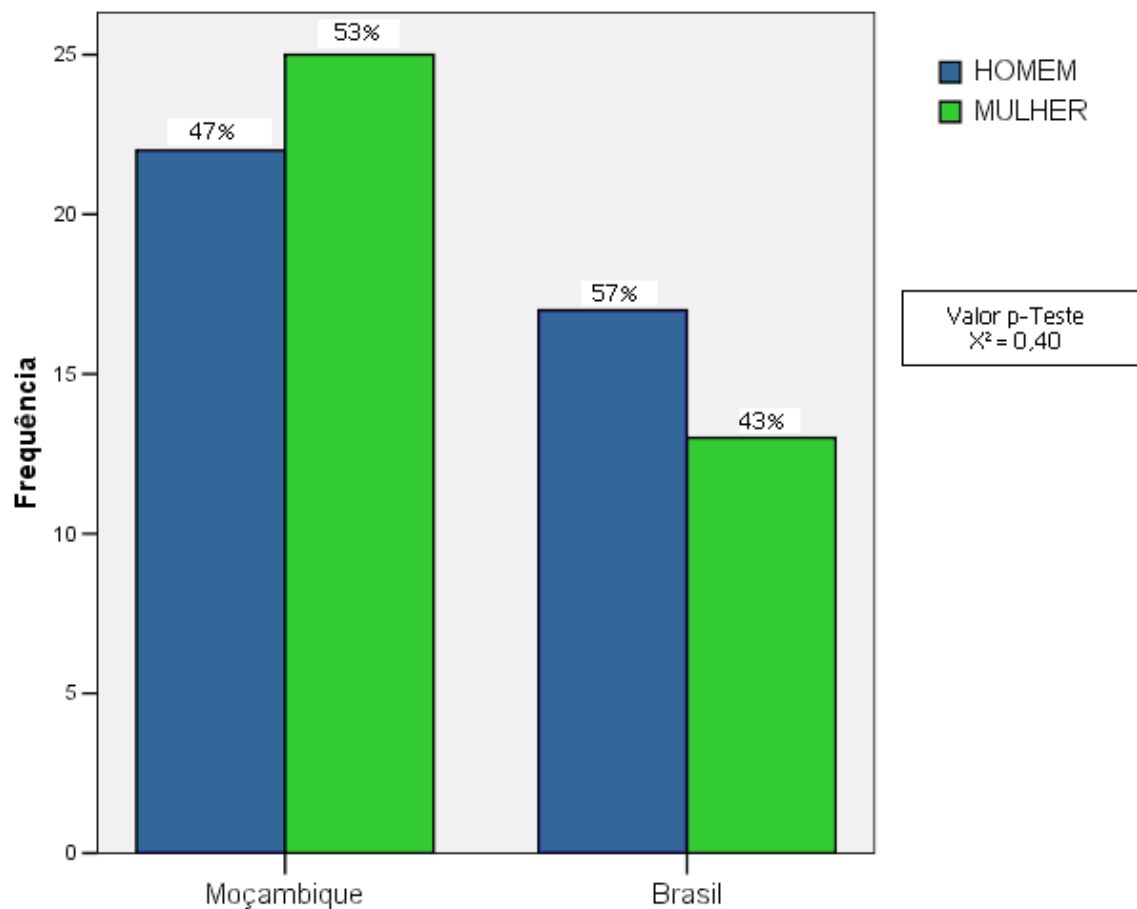


Gráfico 2. Distribuição de prevalência da co-infecção por sexo em Moçambique e Brasil em 2007

A idade média dos moçambicanos co-infectados foi de 37,9 anos e a mediana de 38 anos e nos brasileiros a média foi de 40,9 e a mediana de 42,5 anos.

Pouco mais da metade dos moçambicanos (57,4%), e 80% dos brasileiros co-infectados estavam em tratamento antiretroviral quando foi diagnosticada a hepatite C (Gráfico 3).

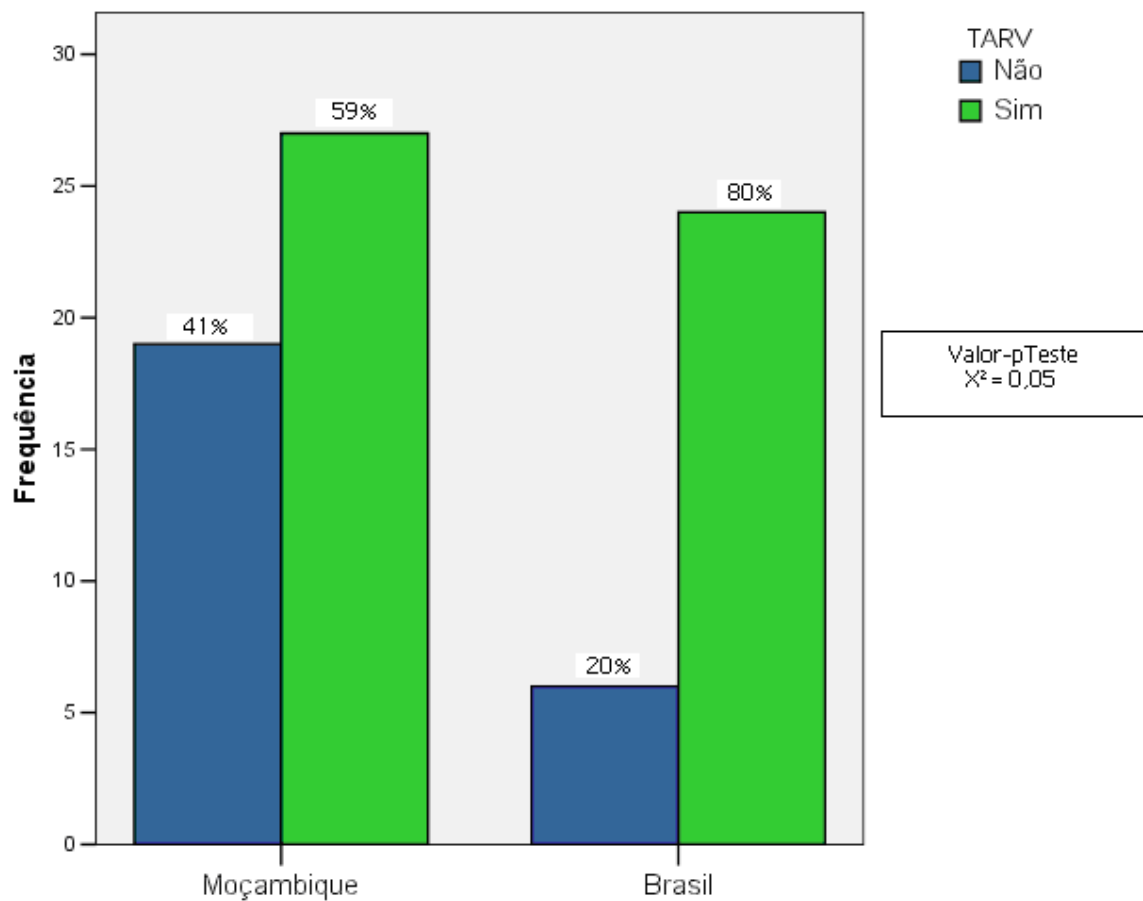


Gráfico 3. Percentual de moçambicanos e brasileiros em uso de antiretrovirais quando testados para o vírus da hepatite C, 2007.

A média dos linfócitos T CD4+ nos moçambicanos e brasileiros co-infectados foi de 156 células/ $\mu$ l e de 430,4 células / $\mu$ l respectivamente (Gráfico 4).

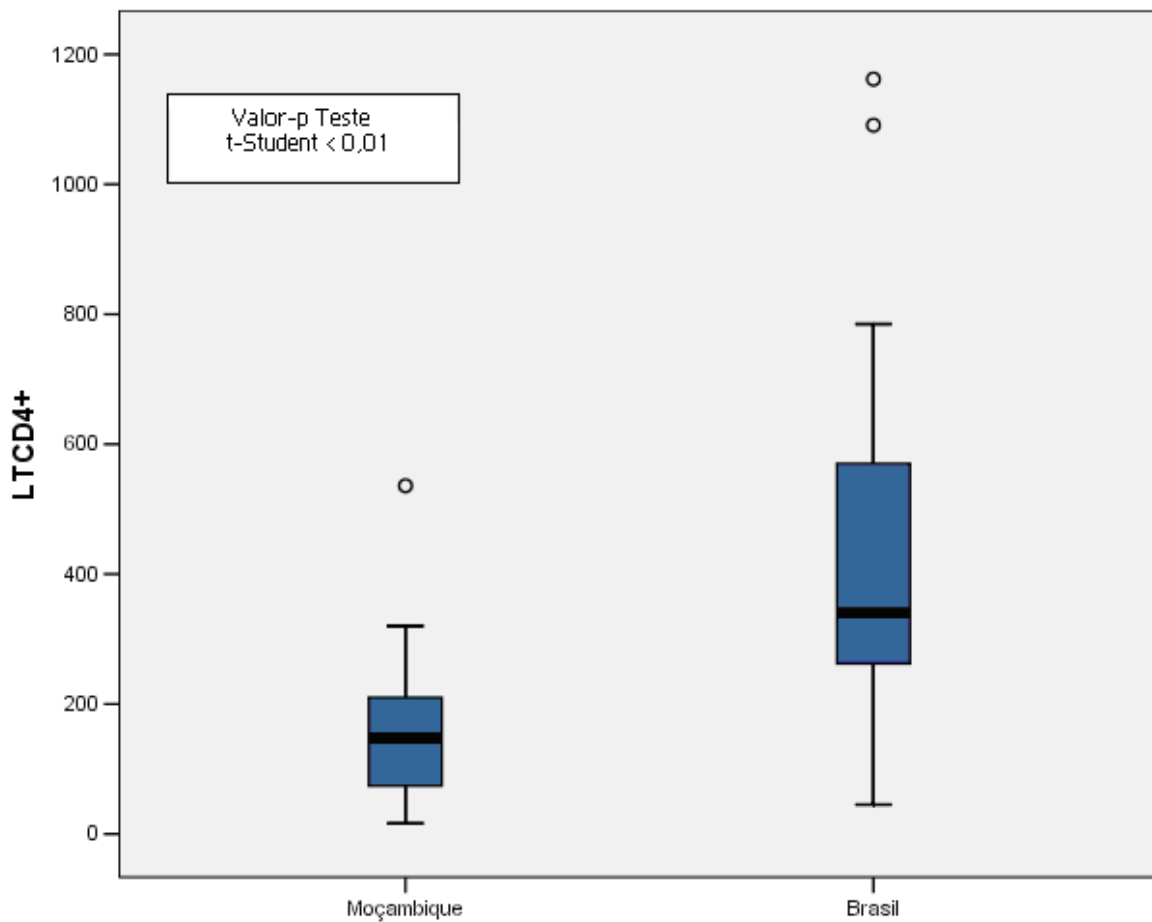


Gráfico 4. Média de linfócitos TCD<sub>4</sub>+ nos pacientes co-infectados moçambicanos e brasileiros, em 2007.

Em relação às patologias associadas à co-infecção, 31,9% dos moçambicanos estavam com tuberculose pulmonar, 22,7% tinham Sarcoma de Kaposi, 13,6% anemia grave de diversas causas, 13,6% manifestações cutâneas diversas e os restantes 18% tinham outras manifestações (Tabela 2).

Tabela 2. Distribuição das doenças associadas à co-infecção HIV/HCV em Moçambique em 2007

<b>Doença</b>	<b>n (%)</b>
Tuberculose pulmonar	7 (31,9)
Sarkoma de Kaposi	5 (22,7)
Anemia grave	3 (13,3)
Manifestação cutânea	3 (13,3)
Outras	4 (18,2)

Já na população brasileira co-infectada, 31,2% tinham sequelas de neurotoxoplasmose, 18,7% tuberculose pulmonar, 12,5% eram hipertensos, 12,5% diabéticos e os restantes 25% tinham outras doenças associadas (Tabela 3).

Tabela 3. Distribuição das doenças associadas à co-infecção HIV/HCV no Brasil em 2007

<b>Doença</b>	<b>n (%)</b>
Neurotoxoplasmose	5 (31,2)
Tuberculose pulmonar	3 (18,7)
Hipertensão arterial	2 (12,5)
Diabetes Mellitus	2 (12,5)
Outras	4 (25,0)

Analisando categoricamente a provável fonte de exposição ao HIV e HCV, por ordem de hierarquia exposicional, em Moçambique, todos os pacientes negaram o uso de drogas ilícitas injectáveis, 14,9% tinham feito hemotransusão; nenhum paciente relatou ter feito sexo com homem, todos referiram terem atividade sexual heterossexual e 8,5% referiram outras fontes de exposição (tatuagem, “piercing”, detenção e risco ocupacional).

Enquanto que no Brasil, 40% dos pacientes tiveram como provável fonte de exposição drogas ilícitas injectáveis, 20% receberam hemotransusão, 16,7% tiveram sexo com homens, 76,6% atividade heterossexual e 36,6% tiveram outras fontes de infecção (Tabela 4).

Tabela 4. Prevalência dos fatores de risco associados à co-infecção em Moçambique e no Brasil, em 2007

Fatores de risco	Moçambique	Brasil	Valor-p*
	N (%)	n (%)	
Usuários de drogas endovenosas	0 (0)	12 (40)	<0,01
Hemotransusão	7 (15)	6 (20)	0,54
Atividade homossexual	0 (0)	5 (17)	<0,01
Atividade heterossexual	47 (100)	23 (77)	<0,01
Outros	4 (9)	11 (37)	<0,01

\* Teste  $\chi^2$

Vinte e um (45%) dos pacientes moçambicanos e 7 (23%) dos pacientes brasileiros relataram história de alcoolismo (Gráfico 5).

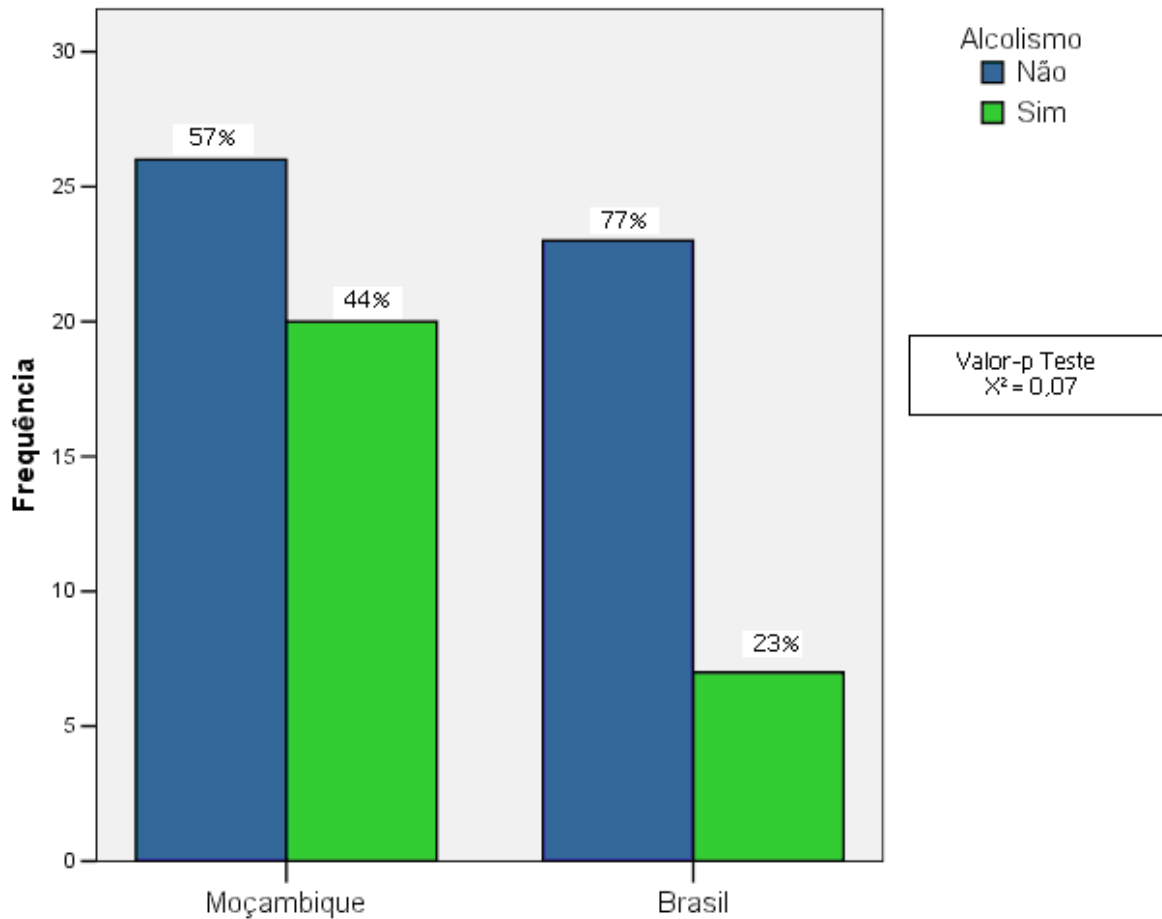


Gráfico 5. Prevalência de ingestão de álcool em moçambicanos e brasileiros co-infectados, em 2007.

Dos 47 pacientes moçambicanos com a sorologia anti-HCV positiva, 45 (96%) tiveram títulos de anticorpos anti-HCV entre um e dez, e 2 (4%), tiveram títulos acima de dez. Dos 30 pacientes brasileiros, 16 (53%) tiveram títulos de anticorpos anti-HCV entre um a dez e 14 (47%), tiveram títulos acima de dez (Tabela 5).

Tabela 5. Distribuição de títulos de anticorpos anti-HCV no soro dos moçambicanos e brasileiros testados para HCV em 2007.

Título HCV	Moçambique	Brasil	Valor-p*
	n (%)	n (%)	
1 a 10	45 (96)	16 (53)	<0,01
> 10	2 (4)	14 (47)	

\* Teste  $\chi^2$

O PCR foi positivo em 5 pacientes Moçambicanos, em 3 com título entre um a dez e nos 2 pacientes que tiveram títulos acima de 10, e os genótipos encontrados foram: genótipo 1 em 1 paciente, genótipo 2 em um, genótipo 4 em um e genótipo 5 em dois.

No Brasil, o PCR foi positivo em todos os 14 pacientes com título acima de dez e os genótipos encontrados foram: genótipo 1 em onze e genótipo 3 em três.

**VI. DISCUSSÃO**

A prevalência da co-infecção HIV-HCV em Moçambique foi de 15,7%, comparada com 10% no Brasil. Em Moçambique, a co-infecção foi mais frequente em mulheres com idade média de 37 anos, com contagem baixa de células TCD4+ e com títulos baixos de anticorpos anti-HCV. No Brasil, a co-infecção ocorreu em homens com idade média de 40 anos, com níveis mais altos de células TCD4+ e com títulos mais altos de anticorpos anti-HCV. Os nossos dados sugerem ter sido a relação heterossexual desprotegida a principal forma de aquisição da infecção da hepatite C em ambos os países. A tuberculose e o Sarkoma de Kaposi em Moçambique, e a neurotoxoplasmose e a tuberculose pulmonar no Brasil, também tiveram importante papel na associação com a co-infecção. Os genótipos encontrados em Moçambique foram os seguintes: 1, 2, 4 e 5 e no Brasil, os genótipo 1 e 3.

A prevalência da co-infecção em Moçambique foi relativamente superior à prevalência da co-infecção HIV-HCV em outros países da África Subsaariana, tais como Nigéria, Malawi, Etiópia e Costa do Marfim (AGWALE et al., 2004; STUCLIFFE et al., 2002; AYELE et al., 2002; COMBE et al., 2001).

No Brasil, a prevalência encontrada do anti-HCV de 10%, está muito próxima ao que foi encontrado em estudos de prevalência da co-infecção HIV/HCV feitos anteriormente (CARMO et al., 1998; MENDES-CORRÊA, 2001; CARMO et al., 2003) e significativamente superior à população brasileira em geral que varia de 1,4% a 2,6% (WHO, 1997; FOCCACCIA, 1998).

A co-infecção mostrou-se mais frequente em mulheres moçambicanas e homens brasileiros, sem significado estatístico. Isto deve-se ao fato de em Moçambique a Aids ter uma “cara feminina” onde a prevalência da infecção pelo HIV em mulheres em idade fértil é três vezes maior que em homens da mesma idade; a transmissão da hepatite C, neste grupo, deve se dar também predominantemente por via sexual (INE, 2004).

O acesso ao tratamento anti-retroviral (TARV) em Moçambique é limitado; apenas 10% da população infectada pelo HIV, tem acesso ao TARV, (INE/ MISAU, 2004) o que explica em parte, a baixa contagem dos linfócitos TCD4+ nos moçambicanos. O diagnóstico tardio

da doença poderia contribuir para a gravidade da doença. Nessas situações, os programas de educação e divulgação da Aids para a população devem ser implementados.

Em ambos os países a co-infecção esteve associada à transmissão hererossexual embora o uso de drogas tenha sido identificado, na literatura, como o fator de risco mais importante na determinação da transmissão da co-infecção, o que chama a atenção para a importância da transmissão sexual na co-infecção.

Apesar de nenhum paciente moçambicano ter relatado o uso de drogas e actividade homossexual, não se pode concluir que tal não ocorra. Por motivos culturais, em Moçambique é muito difícil obter-se do paciente a informação sobre a existência de relação sexual de homem com homem. Outro dado estranho é a informação de que nenhum paciente fazia uso de drogas ilícitas injetáveis e nos leva a concluir que houve omissão dos pacientes em informar sobre comportamentos de risco e ou dificuldade do examinador de obter tais dados. Por outro lado, é de realçar que os usuários de drogas injetáveis fazem parte de um grupo restrito com melhores condições sócio-econômicas, o que não acontece na população estudada, que na sua maioria tinha pouca ou nenhuma escolaridade e provinha de zonas rurais para se beneficiar do serviço de saúde gratuito oferecido pelo Hospital de Dia (HDD).

Como se sabe, o sarkoma de Kaposi está associado à transmissão do HIV pelo sexo anal, o que contradiz os relatos dos pacientes moçambicanos em relação à prática homossexual. Esta informação ocultada sobre a sexualidade nesta população pode ter influenciado no resultado da avaliação da prevalência deste fator de risco extremamente importante na transmissão da co-infecção HIV/HCV. É de referir que ainda existem muitos tabus e preconceitos sobre a homossexualidade em Moçambique.

Não podemos considerar que o sarkoma de Kaposi foi uma das doenças mais associadas à co-infecção em Moçambique pelo fato do HDD de Maputo ser o único centro de atendimento nacional para tratamento quimioterápico de sarkoma de Kaposi.

Para identificação do perfil dos pacientes que apresentariam contra-indicação ao tratamento do vírus da hepatite C foram usados os seguintes critérios: LTCD4+ < 200 células/ $\mu$ l, ingestão excessiva de bebidas alcoólicas e associação de outras doenças debilitantes. Dentre os moçambicanos co-infectados com os dois vírus, 25 (53%) tiveram linfócitos TCD4+ abaixo de 200 células/ $\mu$ l, 23 (49%) referiram ingestão de bebidas alcoólicas e 21 (45%) tinham outras doenças associadas. Na população brasileira co-infectada, 18 (60%) tiveram células TCD4+ abaixo de 200/ $\mu$ l, 7 (23%) ingeriam bebidas alcoólicas e 16 (53%) tinham associação doutras doenças.

Concluindo-se desta forma que dos pacientes moçambicanos e brasileiros co-infectados apenas 4 (8,5%) e 3 (10%) respectivamente, teriam indicação para tratamento da hepatite C (RAUCH et al., 2005; FULZ et al., 2003; HALL et al., 2004).

A proporção de títulos de anticorpos anti-HCV acima de dez foi significativamente maior nos brasileiros quando comparado aos moçambicanos. Os baixos títulos sorológicos dos anticorpos anti-HCV no soro dos moçambicanos (96%) e brasileiros (53%) pode ser explicado por diminuição dos anticorpos durante o transporte do soro de Moçambique ao Brasil. O armazenamento do soro dos pacientes moçambicanos e brasileiros no Brasil, a  $-20^{\circ}\text{C}$  em vez de a  $-70^{\circ}\text{C}$ , pode ter, pela mesma razão, aumentado o número de falsos negativos tanto na sorologia do anti-HCV como na confirmação pelo PCR. Porém pudemos mesmo assim, notar uma grande diferença dos genótipos encontrados nos dois países.

Outro viés não desprezível é que a avaliação realizada no estudo restringiu-se a apenas um centro de atendimento em cada país (HDD e CTR-DIP), o que torna impossível extrapolar estes dados para toda a população.

A utilização do teste imunoenzimático de terceira geração anti-HCV (EIA-3.0) minimiza a possibilidade de teste falso negativo, especialmente preocupante na população imunodeprimida pelo HIV (GEORGE et al., 2002; SARAH et al., 2002).

Os baixos títulos de anticorpos de anti-HCV encontrados em ambos os grupos podem ter influenciado no resultado da detecção do HCV-RNA feito por biologia molecular, fato

que não diminui a importância do estudo, pois, alerta-nos para estudos mais dirigidos sobre a grande variabilidade genética encontrada em Moçambique.

A prevalência elevada, os riscos acentuados de desenvolvimento de doença hepática crônica, com a significativa morbidade e mortalidade associadas, e a resposta insuficiente à terapêutica da hepatite C fazem desta co-infecção, atualmente, um dos problemas mais importantes dos doentes infectados pelo HIV. São sem dúvida, necessários novos desenvolvimentos nesta área, no sentido de se obter uma melhor abordagem e controle da co-infecção HIV/HCV nos dois países em estudo.

## VII. CONCLUSÕES

1. A prevalência da co-infecção HIV- HCV em moçambicanos e brasileiros foi de 15,7% e 10%, respectivamente.
2. Os genótipos encontrados em Moçambique foram 1, 2, 4 e 5 e no Brasil os genótipos 1 e 3.
3. A associação HIV/ HCV mostrou-se maior em mulheres moçambicanas do que em brasileiras, perfil semelhante a distribuição da infecção pelo HIV em Moçambique.
4. A contagem de células TCD4+ foi significativamente menor nos moçambicanos co-infectados provavelmente devido ao acesso restrito de anti-retrovirais em Moçambique e maior uso dos mesmos no Brasil.
5. A grande frequência de sarkoma de Kaposi em Moçambicanos levanta a possibilidade da prática de actividade homossexual, o que não combina com a informação obtida dos entrevistados.
6. Apenas 8,5% dos pacientes teriam indicação para o tratamento da hepatite C em Moçambique e 10% no Brasil. As contra-indicações mais frequentes foram: alcoolismo, contagem de linfócitos TCD4+ menor que 200 células/ $\mu$ l e a presença de doenças oportunistas graves associadas.
7. A transmissão parenteral da hepatite C, forma mais comum de transmissão da doença, não se confirmou no presente estudo. Não foi possível correlacionar o uso de drogas ilícitas injetáveis e de transfusão de sangue como fatores importantes de aquisição da infecção nos dois grupos. A qualidade dos dados obtidos durante a entrevista deve ser questionada.

## **VIII. PROPOSIÇÕES**

1. Vários fatores podem estar associados à alta prevalência da co-infecção em Moçambique, indicando a necessidade de se completar o estudo com investigação de hábitos culturais e práticas tradicionais do país.
2. A variabilidade genética (genótipos) do HCV pode influenciar no diagnóstico, história natural, conduta e tratamento dos pacientes. Porém, na África, é pobremente documentada, o que ressalta a importância de se estudar melhor a variabilidade genética da região em estudos posteriores.
3. É fortemente requerida a disponibilidade de tratamento anti-viral do HIV e do HCV em ambos os países.

## **IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

ALTER M. J. et al. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994. **N Engl J Med** ; 341: 556-62,1999.

AUVERT B. et al. Study Group on the Heterogeneity of HIV Epidemics in African Cities. Ecological and individual level analysis of risk factors for HIV infection in four urban populations in sub Saharan Africa with different levels of HIV infection. **AIDS** ; 15: S15-S30, 2001.

BACKUS LI. et al. Effects of hepatitis C virus coinfection on survival in veterans with HIV treated with highly active antiretroviral therapy. **J Acquir Immune Defic Syndr.** ;39:613-619,2005.

BAILEY A.C. Aggressive Kaposi sarcoma in Zambia, 1983. **Lancet** ; i: 1318-20, 1984.

BASSIT, L. et al. Anti-HCV, PCR positivity and HCV subtypes among screening positive blood donors from São Paulo, Brazil. **Transfusion** 34: S151 (Abstract),1994.

BICA I. et al. Increasing mortality due to end-stage liver disease in patients with HIV infection. **Clin Infect Dis** ;32:492–497,2001.

BOZDAYI A.M, Asian N, Bozdayi G et al. Molecular epidemiology of hepatitis B, C and D viruses in Turkish patients. **Arch Virol** ; 149 (11): 2115-29, 2004.

BRAU N. Treatment of chronic hepatitis C in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients in the era of pegylated interferon and ribavirin. **Semin Liver Dis** ;25:33–51,2005.

CARMO R.A. et al. Co-infecção HIV-HCV como factor determinante da morbidade da infecção pelo HIV e das respostas imunológica e virológica à terapia antiretroviral de alta potência. . Tese de doutorado (Curso de pós-graduação em medicina tropical, área de concentração medicina tropical) Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2003.

CARMO, R.A. et al. Hepatitis C virus infection among Brazilian hemophiliacs: a virological, clinical and epidemiological study. **Braz. J. Med. Biol. Res.** 35: 589-598.1410): 795-8, 2002.

CARRAT F. et al. Pegylated interferon alfa-2b vs standard interferon alfa-2b, plus ribavirin, for chronic hepatitis C in HIV-infected patients. **J Am Med Assoc**; 292:2839–2848, 2004.

CASTERA L. et al. Prospective comparison of transient elastography, fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. **Gastroenterology** ;128:343–350 ,2005.

CDC. Treating opportunistic infections among HIV-Infected adults and adolescents. **MMWR**;53(RR-15):49-53,2004.

CHOO et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-born non-A,non-B viral hepatitis genome. **Science**,v.244,p.359-362,1989.

CHUN S. et al. Treatment of hepatitis C virus/HIV coinfection. **Clin Liver Dis**; 9:525-533, 2005.

CHUNG R. et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin vs interferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-co-infected persons. **N Engl J Med**; 351:451–459, 2004.

CLUMECK N. et al. Heterosexual promiscuity among African patients with AIDS (Letter). **N Engl J Med** ; 313: 182,1985.

COMBE P, La Ruche G, Bonard D et al.; DYSCER-CI Study Group. Hepatitis B and C infections, human immunodeficiency virus and other sexually transmitted infections among women of childbearing age in Cote d'Ivoire, West Africa. **Trans R Soc Trop Med Hyg** ; 95 (5): 493-6, 2001.

DE COCK K.M. Epidemiology and the emergence of human immunodeficiency virus and acquired immune deficiency syndrome. **Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci** , 2001.

DE PAULA FARAH, K. et al. Hepatitis C, HCV genotypes and hepatic siderosis in patients with chronic renal failure on haemodialysis in Brazil. **Nephrol Dial Transplant**, Berlin, 2007.

DODIG M, Tavill AS. Hepatitis C and human immunodeficiency virus coinfections. **J Clin Gastroenterol** ; 33(5): 367-74, 2001.

DODIG M, Tavill AS. Hepatitis C and human immunodeficiency virus coinfections. **J Clin Gastroenterol**; 33(5):367-74, 2001.

DORRUCI, M. et al. Coinfection of hepatitis C virus with human immunodeficiency virus and progression to AIDS. **Journal of infectious Diseases**, v. 172, p. 1503-1508, 1995.

FRANÇA, J.L. et al. **Manual para normalização de publicações técnico-científicas**. Belo Horizonte: UFMG, 8a. edição, 2007.

FILIPPINI P, Coppola N, Scolastico C et al. Does HIV infection favor the sexual transmission of hepatitis C? **Sex Trans Dis** ; 28 (12): 725-9, 2001.

FLEMING C. et al. Hepatitis C virus and HIV co-infection in an urban population: low eligibility for interferon treatment. **Clin Infect Dis** ;36:97–100, 2003.

FORBI et al. The role of triple infection with hepatitis B virus, hepatitis C virus, and human immunodeficiency virus(HIV) type -1 on CD4 + lymphocyte levels in the highly HIV infected population in North-Central Nigeria. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, Vol. 102(4): 535-537, June 2007.

FORNS X. et al. Antiviral therapy of patients with decompensated cirrhosis to prevent recurrence of hepatitis C after liver transplantation. **J Hepatol** ;39:389–396, 2003.

FULTZ S. et al. Testing, referral, and treatment patterns for hepatitis C virus co-infection in a cohort of veterans with HIV infection. **Clin Infect Dis** ;36:1039–1046, 2003.

GARCIA-SAMANIEGO J. et al. Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients with chronic hepatitis C. **Am J Gastroenterol** ;196:179-83,2001.

GEBO , K.A. et al. Hospitalization rates differ by hepatitis C status in an urban HIV cohort. **Journal of Acquired Immune deficiency Syndromes**, v.34, p.165-173, 2003.

GEORGE, S.L. et al. Hepatitis C virus viremia in HIV-infected individuals with negative HCV antibody testes. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v.31, p. 154-162, 2002.

GREUB G. et al., Clinical progression, survival, and immune recovery during antiretroviral therapy in patients with HIV-1 and hepatitis C virus coinfection: The Swiss HIV Cohort Study. **Lancet** ;356:1800-5, 2000.

HALL C. et al. Hepatitis C virus infection in San Francisco's HIV-infected urban poor. **J Gen Intern Med** ;19:357–365, 2004.

HARLOW LL. et al. Women HIV sexual risk takers: related behaviors, interpersonal issues, and attitudes. **Womens Health** ; 4 (4): 407-39, 1998.

INSTITUTO NACIONAL DE ESTATÍSTICA, MOÇAMBIQUE. **Impacto demográfico do HIV/SIDA em Moçambique**, 2004.

KHALILI M. et al. Treatment of the hepatitis C virus in patients coinfecting with HIV. **Gastroenterol Clin N Am** ;33:479-496, 2004.

KLEIN, M.B. et al. The impact of hepatitis C virus coinfection on HIV progression before and after highly active antiretroviral therapy. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v.33, p.365-372, 2003.

LAFEUILLADE A, Hittinger G, Chapadaud S. Increased mitochondrial toxicity with ribavirin in HIV/HCV co-infection. **Lancet** ;357: 280–281,2001.

LAGUNO M. et al. Depressive symptoms after initiation of interferon therapy in HIV-infected patients with chronic hepatitis C. **Antiviral Ther** ;9: 905–909, 2004.

LAGUNO M. et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of HIV/HCV coinfecting patients. **AIDS** 18:F27–F36, 2004.

MADHAVA V. et al. Epidemiology of chronic hepatitis C virus infection in sub-Saharan Africa. **Lancet Infect Dis** ; 2 (5): 293-302, 2002.

MARTIN-CARBONERO L. et al. Increasing impact of chronic viral hepatitis on hospital admissions and mortality among HIV-infected patients. **AIDS Res Hum Retroviruses** ;17: 1467–1471,2001.

MAUSS S. et al. Response to treatment of chronic hepatitis C with interferon alpha in patients infected with HIV-1 is associated with higher CD4C cell count. **Infection** ;26:16–19, 1998.

MAUSS S. et al. Risk factors for hepatic decompensation in patients with HIV–HCV co-infection and liver cirrhosis during interferon-based therapy. **AIDS**; 18:F21–F25,2004.

MILLER MF. et al. Impact of Hepatitis C virus on immune restoration in HIV-infected patients who start highly active antiretroviral therapy: a meta-analysis. **Clin Infect Dis**; 41:713-20,2005.

MINISTÉRIO DE SAÚDE, BRASIL.**Boletim epidemiológico-Aids**, Brasília, Ano XV, n.1, 59 p.2002a.

MINISTÉRIO DE SAÚDE, BRASIL.**Boletim epidemiológico-Aids**, Brasília, Ano XVI, n.1, 48 p.2002b.

MINISTÉRIO DE SAÚDE, MOÇAMBIQUE. **Impacto demográfico do HIV/SIDA em Moçambique**, 2004.

MORENO A. et al. High rate of didanosine-related mitochondrial toxicity in HIV/HCV-co-infected patients receiving ribavirin. **Antiviral Ther** ;9:133–138,2004.

MYERS R. et al. Serum biochemical markers accurately predict liverfibrosis in HIV and hepatitis C virus co-infected patients. **AIDS**; 17:721–725,2003.

NELSON M. et al., Coinfection Guideline Committee. BHIVA guidelines on HIV and chronic hepatitis: coinfection with HIV and hepatitis C virus infection. **HIV Medicine** ;6:96-106,2005.

NJOUOM R, Pasquier C, Ayouba A et al. High rate of hepatitis C virus infection and predominance of genotype 4 among elderly inhabitants of a remote village of the rain forest of South Cameroon. **J Med Virol** ; 71 (2): 219-25,2003.

OLIVEIRA, G.C. et al. Hepatitis C virus genotypes in hemophiliacs in the State of Minas Gerais, Brazil. **Transfusion** 39: 1194-1199,1999.

OLIVEIRA, M.L. et al. Distribution of HCV genotypes among different exposure categories in Brazil. **Braz. J. Med. Biol. Res.** 32: 279-282, 1999.

PE´REZ-OLMEDA M. et al. Pegylated interferon alpha 2b plus ribavirin as therapy for chronic hepatitis C in HIV-infected patients. **AIDS** ;17: 1023–1028, 2003.

PESCE A. et al. Opportunistic infections and CD4 lymphocytopenia with interferon treatment in HIV-1 infected patients. **Lancet** , 341:1597,1993.

PINEDA JA, Romero-Gomez M, Diaz-Garcia F, et al. HIV coinfection shortens the survival of patients with hepatitis C virus-related decompensated cirrhosis **Hepatology**; 41:779-789, 2005.

PUOTI M. et al. Mortality for liver disease in patients with HIV-infection: a cohort study. **J Acquir Immun Defic Syndr** ;24:211–217, 2000.

QUINTANA M, Del Amo J, Barrasa A. et al. Progression of HIV infection and mortality by hepatitis C infection in patients with haemophilia over 20 years. **Haemophilia** ; 9 (5): 605-12, 2003.

RAUCH A. et al. Swiss HIV Cohort Study. Chronic hepatitis C in HIV-infected patients: low eligibility and applicability of therapy with pegylated interferon-alpha plus ribavirin. **J Acq Immun Def Syn** ;38:238–240, 2005.

ROCKSTROH JK, et al. HIV and hepatitis C virus co-infection. **Lancet Infect Dis**; 4:437-44, 2004.

ROSENTHAL E. et al. Mortality due to hepatitis C related liver disease in HIV infected patients in France (Mortavic 2001 study). **AIDS** ;17:1803–1809, 2003.

ROUDOT-THORAVAL F. et al. Epidemiological factors affecting the severity of hepatitis C virus related liver disease: a French survey of 6,664 patients. The Study Group for the Prevalence and the Epidemiology of Hepatitis C Virus. **Hepatology** ; 26: 48590,1997.

SANCHEZ-SOMOLINOS M. et al. Reduction in liver-related hospital admissions and deaths in HVC patients since year 2001. **Third international AIDS conference on HIV pathogenesis & treatment**, Rio de Janeiro; Abstract 286.

SARAH L. et al. Hepatitis C virus viremia in HIV-infected individuals with negative HCV antibody testes. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v.31, p. 154-162, 2002.

SCHREIER, E. et al. Genotypes of hepatitis C virus isolates from different parts of the world. **Arch. Virol.** 11 (Suppl): 185-193,1996.

SEEFF LB. Natural history of hepatitis C. **Hepatology** ;26:21s-28s, 1997.

SORIANO V. et al. Care of patients with hepatitis C and HIV co-infection: updated recommendations from the HIV–HCV International Panel. **AIDS** ;17:1–12, 2004.

SORIANO V. et al. Interferon alpha for the treatment of chronic hepatitis C in patients infected with HIV. Hepatitis-HIV Spanish Study Group. **Clin Infect Dis**;23:585–591, 1996.

SORIANO V. Treatment of chronic hepatitis C in HIV-positive individuals:selection of candidates.**J Hepatology** ;44(suppl 1):44-48, 2006.

STAPLES, C.T. et al. Hepatitis C in the HIV (human immunodeficiency virus) Atlanta V.A (veterans affairs medical center) cohort study (HAVACS): the effect of coinfection on survival. **Clinical Infectious Diseases**, v. 29, p. 150- 154, 1999.

STERLING R. et al. Can routine non-invasive tests predict liver histology in HIV/HCV coinfection? [abstract 120], 2005.

STUYVER, L. et al. Hepatitis C virus genotyping by means of 5'UR/core line probe assay and molecular analysis of untypeable samples. **Virus Res.** 38: 137-15 ,1995.

THOMAS DL. Hepatitis C and human immunodeficiency virus infection. **Hepatology** ; 36:S201-209, 2002.

TORRIANI F. et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. **N Engl J Med** ;351:438–450, 2004.

TREITINGER A. et al. Hepatitis B and hepatitis C prevalence among blood donors and HIV-1 infected patients in Florianopolis-Brazil. **Braz J Infect Dis** 4: 192-196, 2000.

UNAIDS/WHO. AIDS Epidemic Update. 2003.

UNAIDS/WHO. AIDS Epidemic Update. 2006

VAN RENSBURG et al. Prevalence of viral infections in Mozambican refugees in waziland.**East Afr Med J**; 72(9) :588-90, 1995.

VENTO S. et al. Rapid decline of CD4C cells after interferon treatment in HIV-1 infection. **Lancet** ;341:958–959, 1993.

VERUCCHI G. et al., Human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfection: epidemiology, natural history, therapeutic options and clinical management. **Infection** ;33:33-46, 2004 .

World Health Organization. Global prevalence of hepatitis C virus. **Wkly Epidemiol Rec** ; 46: 343,1997.

ZIOL M. et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. **Hepatology**;41: 48–54, 2005.

ZYLBERBERG H. et al. Rapidly evolving hepatitis C virus related cirrhosis in a human immunodeficiency virus infected patient receiving triple antiretroviral therapy. **Clin Infect Dis** ; 27: 12558, 1998.

**X. APENDICE E ANEXOS**