

SILVANO BARBOSA DE OLIVEIRA

**ESTUDO DE COINFECÇÃO DE HIV/AIDS COM AS HEPATITES
VIRAIS B E C NO BRASIL NO PERÍODO DE 1999 A 2010**

BRASÍLIA, 2013

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

**ESTUDO DE COINFECÇÃO DE HIV/AIDS COM AS HEPATITES
VIRAIS B E C NO BRASIL NO PERÍODO DE 1999 A 2010**

Dissertação apresentada como requisito parcial para a obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

Orientador: Prof. Dr. Edgar Merchán Hamann

Co-Orientadora: Prof^a Dra. Leila Denise Alves
Ferreira Amorim

BRASÍLIA, 2013

SILVANO BARBOSA DE OLIVEIRA

**ESTUDO DE COINFECÇÃO DE HIV/AIDS COM AS HEPATITES
VIRAIS B E C NO BRASIL NO PERÍODO DE 1999 A 2010**

Dissertação apresentada como requisito parcial para a obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

Aprovada em 13 de março de 2013

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Edgar Merchán Hamann - (presidente)
Universidade de Brasília

Dr. Dirceu Bartolomeu Greco
Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais

Prof^a. Dra. Maria Margarita Urdaneta Gutierrez
Universidade de Brasília

Prof. Dr. Mauro Niskier Sanchez
Universidade de Brasília

Aos meus pais, esposa e irmãos, minhas fontes de força e inspiração.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof. Dr. Edgar Merchán Hamann, pela paciência e apoio na realização deste trabalho e pela oportunidade de crescimento profissional.

A minha co-orientadora e amiga, Leila Denise Alves Ferreira Amorim, pelo constante apoio e atenção na realização e execução do trabalho, e por ser um grande exemplo pessoal e profissional.

Aos meus pais, Antônio Germano de Oliveira Neto e Sônia Maria de Jesus Barbosa, pelo amor, apoio e incentivo, pelo exemplo de vida e, principalmente, pela educação que me proporcionaram.

À minha amada esposa, Emanuelle Bezerra de Oliveira, pela paciência e incentivo nas horas em que estive desmotivado, e por sempre me lembrar da importância deste trabalho.

Aos meus irmãos, por me apoiarem sempre que precisei, e por demonstrarem orgulho sobre minhas conquistas.

Ao meu chefe, Gerson Fernando Mendes Pereira, pelo apoio na decisão de ingresso no programa de mestrado, na execução deste trabalho, liberação para cursar as disciplinas e disponibilização das bases de dados.

Aos meus colegas do Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais, em especial a Alessandro Cunha, Bernadete Moreira, Ronaldo Coelho, Thiago Amorim e Juliana Givisiez, que muitas vezes me ajudaram na revisão do texto, no levantamento bibliográfico e opinaram nas análises que realizei.

RESUMO

Introdução – No Brasil estima-se que 0,6% da população de 15 a 49 anos vive com o HIV/aids. Nas capitais estima-se que 0,4% e 1,4% da população de 10 a 69 anos apresentam marcadores de infecção pelos vírus das hepatites B e C, respectivamente. A interação entre os vírus das hepatites B e C com o HIV aumenta a chance de progressão para doença hepática grave e conseqüentemente ao óbito. **Objetivos** – Estimar a prevalência, descrever o perfil epidemiológico e estimar o tempo de sobrevivência dos casos de aids coinfectados por HBV HCV no Brasil. **Métodos** – Os registros de aids foram obtidos do Sistema de Informação de Agravos de Notificação e do Sistema de Controle de Exames Laboratoriais. A coinfeção com as hepatites virais (B e C) foi obtida pelo relacionamento dos casos de aids com os casos de hepatites virais. A informação dos óbitos foi extraída pelo Sistema de Informação de Mortalidade, onde estes registros foram relacionados com a base de dados dos coinfectados. Todos os relacionamentos das bases de dados foram realizados no ReLink III, utilizando o método probabilístico e, tendo como campos de comparação as variáveis referentes ao nome do paciente, nome da mãe e data de nascimento. Os modelos de regressão logística e de Cox foram utilizados para identificar fatores associados aos desfechos coinfeção e óbito, respectivamente. **Resultados** – Entre 1999 e 2010 foram notificados 370.672 casos de aids, desses 3.724 (1,0%) foram identificados como coinfectados com HBV e 5.932 (1,6%) como coinfectados com HCV. A chance de coinfeção aumenta com a idade, chegando a ser 3 vezes maior entre coinfectados com HBV com 45 anos ou mais, quando comparados com pacientes com até 24 anos de idade; entre os coinfectados com HCV a chance é 12 vezes maior. A categoria "usuário de drogas injetáveis" apresentou chance de coinfeção aumentada de duas a seis vezes para HBV e HCV, respectivamente, quando comparada com a categoria sexual; e o risco de morte aumentado em 70,8% quando comparada com outras categorias. Os pacientes de aids da raça "pretos e pardos" apresentam o risco de morte elevado, sendo aumentado em

13,8% e 28,1% para os coinfectados com HBV e HCV, respectivamente.

Conclusões – A categoria "usuário de drogas injetáveis" é uma das principais formas de exposição para infecção pelo HCV e HIV, o que ajuda explicar a elevada chance de coinfeção por estes vírus entre indivíduos expostos por esta categoria. Entre os coinfectados com aids e HBV o uso de drogas injetáveis não representa a principal categoria de exposição, no entanto, apresenta menor probabilidade de sobrevivência e elevado risco de morte quando comparada com outras categorias. Estratégias probabilísticas de relacionamento de bases de dados são úteis quando o interesse é obter informações unificadas de diferentes fontes e não se dispõe de campos unívocos. Neste estudo foi possível avaliar um importante do quadro de coinfeção dos casos de aids com HBV e HCV no Brasil utilizando notificações desses agravos, sem a necessidade de realizar pesquisa de soroprevalência e coorte de sobrevida.

Palavras chaves: AIDS, Hepatites Virais B e C, coinfeção, relacionamento de bancos de dados, sobrevida.

ABSTRACT

Introduction – In Brazil it is estimated that 0.6% of the population aged 15 to 49 years is living with HIV/AIDS. In major cities in Brazil it is estimated that 0.4% and 1.4% of the population aged 10 a 69 years have the infection marker for hepatitis B and C, respectively. The interaction between the hepatitis B and C viruses with HIV amplifies the chance of developing severe liver diseases and consequently to death. **Objectives** – To estimate the prevalence, to describe the epidemiological profile and to estimate the survival time of individuals with AIDS coinfecting with HBV and HCV in Brazil. **Methods** – AIDS cases were obtained from the "*Sistema de Informação de Agravos de Notificação*" and the "*Sistema de Controle de Exames Laboratoriais*". Coinfection was identified through probabilistic record linkage of the AIDS cases with hepatitis viral (B and C) from Sinan's notifications. Death's information was obtained from "*Sistema de Informação de Mortalidade*" and was linked to coinfection data. All probabilistic records linkages were performed using the RecLink III software. Logistic and Cox regression models were used to identify factors associated to coinfection and death, respectively. **Results** – Between 1999 and 2010, 370,672 AIDS cases were reported, of which 3,724 (1.0%) were identified as HBV coinfections and 5,932 (1.6%) as HCV coinfections. The chance of coinfection increases with age, it is 3 times higher in aged 45 and older individuals coinfecting with HBV than patients aged 24 and younger; the chance is 12 times higher among those coinfecting with HCV. The chance for coinfections increases 2- to 6-fold for HBV and HCV, respectively, for the "injecting drugs users" (IDU) category compared to sexual exposure; and the IDU have 70.8% higher a risk of dying when compared to other exposure categories. Individuals with AIDS referring skin color "black and brown" have higher risk of dying, and also increased chance of coinfection; i.e. about 13.8% and 28.1% higher chances to HBV and HCV coinfections, respectively. **Conclusions** – The IDU category is one of the main forms of HCV and HIV transmissions, which help explain the higher chance of coinfection in patients of this category. On the other hand, among individuals with AIDS coinfecting with HBV, the IDU category isn't the main form of transmission, although this group

presents higher risk of death compared to other exposure categories. Strategies of probabilistic record linkage applied to databases are useful when the purpose is to obtain unified information from various data sources. This study permitted an important evaluation of cases of AIDS with HBV and HCV coinfecting in Brazil by the use of reported cases, without the need to conduct seroprevalence research and survival cohort.

Key words: AIDS, viral hepatitis B and C, coinfection, probabilistic record database linkage, survival.

LISTA DE FIGURAS

- | | | |
|-----------------|--|----|
| Figura 1 | Taxa de coinfeção: (A) aids e HBV, (B) aids e HCV, por estado e ano de diagnóstico. Brasil, 2000 a 2010. | 41 |
| Figura 2 | Sobrevida estimada para coinfectados segundo variáveis epidemiológicas. Brasil, 2000 e 2010. | 56 |

LISTA DE TABELAS

| | | |
|-----------------|--|----|
| Tabela 1 | Distribuição dos casos de aids mono e coinfectados por HBV e HCV e modelo de regressão logística segundo variáveis sócio demográficas. Brasil, 1999 a 2010. | 42 |
| Tabela 2 | Distribuição dos casos coinfectados HIV/aids por HBV e HCV e modelo de regressão logística segundo categorias de exposição e tempo da infecção. Brasil, 1999 a 2010. | 43 |
| Tabela 3 | Distribuição dos casos de aids coinfectados segundo variáveis epidemiológicas. Brasil, 2000 a 2010. | 57 |
| Tabela 4 | Teste de Wilcoxon para comparação de curvas de sobrevida segundo variáveis epidemiológicas. Brasil, 2000 a 2010. | 58 |
| Tabela 5 | Modelo de regressão de Cox estratificado segundo tipo de infecção. Brasil, 2000 a 2010. | 58 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|--------|---|
| Aids | Síndrome da Imunodeficiência Adquirida |
| DST | Doenças Sexualmente Transmissíveis |
| HAART | Terapia Antirretroviral de Alta Efetividade |
| HBV | Hepatite Viral B |
| HCV | Hepatite Viral C |
| HIV | Vírus da Imunodeficiência Humana |
| HR | Hazard Ratio |
| HSH | Homens que Fazem Sexo com Homens |
| MS | Ministério da Saúde |
| OMS | Organização Mundial de Saúde |
| OR | Odds Ratio |
| Siclom | Sistema de Controle Logístico de Medicamentos |
| SIM | Sistema de Informação de Mortalidade |
| Sinan | Sistema de Informação de Agravos de Notificação |
| Siscel | Sistema de Controle de Exames Laboratoriais |
| SUS | Sistema Único de Saúde |
| TV | Transmissão Vertical |
| UDI | Usuários de Drogas Injetáveis |
| TARV | Terapia antirretroviral |

SUMÁRIO

| | | |
|----------|---|-----------|
| 1 | INTRODUÇÃO | 14 |
| 1.1 | HIV E AIDS | 14 |
| 1.2 | HEPATITES VIRAIS | 16 |
| 1.3 | COINFECÇÃO HIV/AIDS E HEPATITES VIRAIS | 17 |
| 2 | OBJETIVOS | 19 |
| 2.1 | OBJETIVOS GERAIS | 19 |
| 2.2 | OBJETIVOS ESPECÍFICOS | 19 |
| 3 | MATERIAIS E MÉTODOS | 20 |
| 3.1 | TIPO DE ESTUDO | 20 |
| 3.2 | ASPECTOS ÉTICOS | 20 |
| 3.3 | SELEÇÃO DOS DADOS | 21 |
| 3.4 | PREPARAÇÃO DOS DADOS | 22 |
| 3.5 | CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO | 24 |
| 3.6 | ANÁLISE DOS DADOS | 25 |
| 4 | RESULTADOS | 27 |
| 4.1 | ARTIGO 1 - HIV/AIDS COINFECTION WITH THE HEPATITIS B AND C VIRUSES IN BRAZIL | 28 |
| 4.2 | ARTIGO 2 - SOBREVIDA DOS PACIENTES COINFECTADOS COM HIV/AIDS E HEPATITES VIRAIS NO BRASIL | 44 |
| 5 | CONCLUSÃO | 59 |
| 6 | REFERÊNCIAS | 61 |
| | ANEXO 1 - PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA | 64 |

1. INTRODUÇÃO

As doenças sexualmente transmissíveis (DST) estão entre os agravos à saúde mais comuns no mundo inteiro e têm apresentado aumento da morbidade e da mortalidade. Em 2005, a Organização Mundial de Saúde (OMS) estimou 448 milhões de novos casos de DST curáveis (sífilis, gonorreia, clamídia e tricomoníase) ocorrendo anualmente no mundo entre adultos de 15 a 49 anos. Entre as consequências destes agravos estão a infertilidade, abortos prematuros, doenças congênitas e aumento do risco para infecção pelo HIV¹.

Em geral, as DST são transmitidas pelo contato sexual, mas também podem ser transmitidas da mãe para o filho (transmissão vertical) e por contato com sangue. Existem mais de trinta tipos diferentes de DST, e estas são agrupadas segundo o tipo do agente infeccioso (bactéria, vírus e parasitas)^{1,2}.

A maioria das DST apresenta episódios agudos com possibilidade de cura, entretanto existem outras que se apresentam também na forma crônica, dentre as quais se destacam o herpes genital (HSV-2), as infecções pelo papilomavirus humano (HPV), a hepatite B (HBV), a hepatite C (HCV) e a infecção pelo HIV, todas causadas por vírus^{2,3}.

1.1 HIV E AIDS

A infecção pelo HIV apresenta caráter pandêmico e de alta gravidade, o que a torna um dos maiores problemas de saúde pública da atualidade. No ano de 2011, a Organização Mundial de Saúde (OMS) estimou 34 milhões de pessoas infectadas pelo vírus HIV, 8 milhões de pessoas em tratamento para o HIV e 1,7 milhões de mortes por aids^{4,5}. Na América Latina e Caribe, em 2011, foram estimados 1,4

milhões de pessoas vivendo com HIV, um aumento de 17% quando comparado com 2001 e, 83 mil novas infecções em 2011, mostrando uma redução de 11% quando comparado com 2001⁵. No Brasil, o Ministério da Saúde (MS) estimou em 2004, 630 mil pessoas vivendo com o HIV com idade de 15 a 49 anos, indicando uma prevalência de 0,6% nesta população^{4,5}.

A aids, doença que corresponde à progressão da infecção pelo HIV, surgiu no Brasil no início da década de oitenta, principalmente, nos estados de São Paulo e Rio de Janeiro, acometendo em sua maioria homens homossexuais e bissexuais. Entre os anos 80 e 90 os casos de infecção pelo HIV progrediam rapidamente para óbito, o que fez reduzir significativamente a esperança de vida da população. Neste período a aids foi tida como a principal causa de mortalidade entre adultos jovens, com coeficientes de mortalidade e letalidade apresentando tendências fortemente ascendentes^{4,6,7,8}.

A terapia antirretroviral de alta efetividade (HAART) surgiu na década de noventa e, com isso, as manifestações clínicas provenientes da infecção pelo HIV passaram a ser controladas, trazendo assim uma melhoria no cenário da mortalidade devida a aids, que apresentou uma redução de casos com evolução rápida ao óbito. O aumento na sobrevida dos pacientes com aids se deu principalmente devido a disponibilização ampla desses medicamentos, que no Brasil e nos Estados Unidos, se iniciou em 1996^{6,7,8,9}.

A implantação da HAART implicou em mudanças no perfil da epidemia de aids, na qual as pessoas infectadas com HIV passaram a viver mais tempo e se expuserem a outros agravos, como por exemplo, a tuberculose, a diabetes, as hepatites virais dos tipos B (HBV) e C (HCV), entre outras. A coinfeção com outros agravos tem sido corresponsável pela dificuldade na redução da morbimortalidade por HIV^{7,10,11,12}.

1.2 HEPATITES VIRAIS

As hepatites são inflamações causadas no fígado e podem ser de diferentes tipos, dependendo do agente etiológico, sendo as mais comuns aquelas causadas pelos vírus do tipo A (HAV), B (HBV) e C (HCV)¹³. A importância das hepatites virais no âmbito da saúde pública é notória em virtude do número de indivíduos acometidos e das complicações advindas da infecção^{13,14}. Pessoas infectadas pelo vírus das hepatites B e C correm o risco da doença evoluir e causar danos mais graves ao fígado como cirrose e câncer^{14,15,16,17}. A evolução das hepatites varia conforme o tipo de vírus e hospedeiros, no caso das hepatites B e C podem apresentar tanto formas agudas, quanto crônicas de infecção, que ocorrem quando a doença persiste no organismo por mais de seis meses^{13,14,15}. No caso da infecção pelo HBV, de 5% a 10% das infecções em adultos se tornam crônicas. Caso a infecção ocorra por transmissão vertical, a probabilidade de cronificação do HBV entre os recém-nascidos de gestantes com replicação do vírus é de 70% a 90%, e entre 10% a 40% nos casos sem evidências de replicação do vírus. Entre os menores de cinco anos, a probabilidade de cronificação do HBV varia de 70% a 90%^{13,15}. A infecção crônica pelo HCV ocorre entre 70% a 85% dos casos, variando segundo fatores como, idade, sexo e estado imune. Entre os portadores crônicos do HCV, 25% a 33% evolui para formas histológicas graves em 20 anos^{13,15}.

As hepatites virais apresentam também diferentes modos de transmissão e estão relacionados diretamente ao tipo do agente etiológico. No caso do HBV a transmissão se faz principalmente por via sexual. A transmissão vertical também apresenta relevante frequência na transmissão do HBV^{13,14,15}. A transmissão do HCV ocorre principalmente por via parenteral e em indivíduos expostos a transfusão de sangue ou hemoderivados antes de 1993, usuários de drogas injetáveis ou indivíduos que compartilham objetos perfuro cortantes. A transmissão do HCV por via sexual é pouco frequente, ocorre em menos de 3% dos casos^{13,15}.

Estimativas da OMS apontam que, no mundo, existem aproximadamente 2 bilhões de pessoas infectadas pelo HBV, 350 milhões de portadores crônicos e 600 mil óbitos esperados por ano em consequência da doença¹⁶. Para a hepatite viral C estimam-se de 3 a 4 milhões de pessoas infectadas por ano no mundo, 130 a 170 milhões de pessoas portadoras crônicas da HCV com risco de evoluir para cirrose hepática ou câncer de fígado. São estimadas ainda cerca de 350 mil mortes por ano devido à doença do fígado provocada pela HCV¹⁷. Estimativas apontam que o Egito (22%), Paquistão (4,8%) e China (3,2%) são os países com maiores prevalências de infecção crônica pela hepatite C¹⁴. No Brasil, estudo de soroprevalência nacional apontou que a prevalência para o anti-HCV nas capitais é de 1,4% (IC 95% 1,1%-1,6%) e a prevalência para o marcador de contato da hepatite B (anti-HBc total) é 7,4%, sendo 0,4% para o marcador de infecção aguda para hepatite B (HBsAg) nas pessoas de 10 a 69 anos¹⁸. A distribuição das hepatites virais é universal, entretanto, a magnitude dos diferentes tipos varia por região. No Brasil, também há grande variação regional na prevalência de cada um dos agentes etiológicos. O estudo de soroprevalência nacional também mostrou que as maiores taxas de prevalência de hepatites B (10,9% anti-HBc; 0,6% - HBsAg) e hepatite C (2,1% - anti-HCV) são encontradas na região Norte do país¹⁸.

1.3 COINFECÇÃO HIV/AIDS E HEPATITES VIRAIS

Os vírus das hepatites B, C e o HIV compartilham as principais formas de transmissão, destacando-se as categorias sexual, sanguínea e vertical (mãe para o filho)^{19,20}. As infecções por estes vírus apresentam uma interação dinâmica, potencializando-se mutuamente, acarretando maior morbidade e mortalidade dos pacientes coinfectados^{19,20,21}. Os indivíduos infectados pelo HIV com infecção aguda pela hepatite B apresentam entre cinco e seis vezes maior risco de se tornarem portadores crônicos da HBV, além de terem aumentado o risco de desenvolverem doença hepática grave, evoluindo para óbito^{19,21,22}.

Segundo Soriano e colaboradores (2005), a prevalência de coinfectados por HIV e hepatites B e C varia de acordo com as regiões devido aos diferentes modos de transmissão²². Na América do Norte e na Europa mais da metade dos homossexuais infectados por HIV apresentam evidência de infecção passada por HBV e de 5 a 10% apresentam infecção ativa do HBV²². Em Botswana, a prevalência de pacientes com HIV e infecção ativa do HBV foi de 5,3% e com HIV e marcador de contato com o HCV foi de 0,8%²³. Estudos clínicos realizados no Brasil mostram que, entre os pacientes infectados por HIV, cerca de 6% apresentam infecção ativa para o HBV, enquanto que entre 5% a 18% apresentam contato com o vírus da hepatite C^{19,20,24}.

A infecção pelo HIV acelera o curso da doença do fígado causada pelos vírus das hepatites B e C, em particular naqueles pacientes com maior deficiência imune^{19,23}. Dessa forma, pacientes coinfectados apresentam desfechos mais graves do que aqueles monoinfectados, por exemplo, os coinfectados HIV/HCV apresentam progressão mais rápida para fibrose, sendo que o risco da transmissão vertical aumenta de 6,0% para 20,0% e da transmissão sexual aumenta para até 3,0%^{20,23,25,26}. Entre os coinfectados por HIV/HBV a infecção pelo HBV é mais severa, com casos de cirroses e hepato carcinoma mais agressivos. Nesta situação o risco de cirrose é aumentado em 4,2 vezes, com aumento da letalidade e, em alguns casos, ocorre até a reativação do vírus da hepatite B^{21,22,24,26}.

As doenças hepáticas têm sido consideradas uma das causas emergentes em relação aos óbitos por HIV/aids. Alguns estudos mostram que o risco de mortalidade por doenças do fígado é duas a três vezes maior entre os coinfectados do que entre os monoinfectados^{19,21,23,25,28}.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVOS GERAIS

- Estimar a prevalência de coinfeção HIV/HBV e HIV/HCV entre os casos de aids notificados no Brasil de 1999 a 2010
- Estimar o tempo de sobrevida dos pacientes com diagnóstico de aids coinfectados com hepatites virais B e C no período de 2000 a 2010.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever o perfil epidemiológico dos casos coinfectados no período de 1999 a 2010.
- Identificar fatores de risco à sobrevida dos pacientes com diagnóstico de aids coinfectados com as hepatites virais B e C no período de 2000 a 2010.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo epidemiológico descritivo, com reconstrução de uma coorte de prognósticos, de abrangência nacional tendo como base dados secundários disponibilizados pelas notificações dos sistemas oficiais do Brasil, utilizando a abordagem descritiva como forma de observação de perfis epidemiológicos dos coinfectados.

3.2 ASPECTOS ÉTICOS

O projeto foi submetido à apreciação do Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde, para viabilização de acesso aos bancos de dados referentes às notificações de aids e hepatites virais e declarações de óbito.

Por se tratar de estudo que necessita de dados que contêm informações de identificação individual dos pacientes com diagnóstico de aids e hepatites virais para relacionar os dados entre si, este estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília, conforme preconiza a Resolução CNS 196/96, que normatiza pesquisas envolvendo seres humanos, onde o pesquisador garantiu a confidencialidade dos indivíduos registrados nos sistemas de informação, e só deu início ao processo de preparação

dos dados após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa sob o parecer número 019/2012 (Anexo 1).

As informações individuais dos pacientes foram utilizadas somente para combinar os bancos de dados. Ao final dos procedimentos de retirada de duplicidade e relacionamento entre as bases foram excluídas permanentemente estas informações, restando somente as de caráter epidemiológico.

3.3 SELEÇÃO DOS DADOS

Neste estudo considerou-se os dados de todos pacientes portadores do HIV, notificados como pacientes de aids, que atendem aos critérios de definição de caso provenientes de diferentes fontes de informações, incluindo o Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan), o Sistema de Controle de Exames Laboratoriais (Siscel) e o Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (Siclom).

Para os dados de aids notificados pelo Sinan foram considerados os casos em crianças e adultos desde 1999 até 2010. No Siscel/Siclom, como os sistemas foram desenvolvidos a partir de 2000, foram selecionados os registros dos pacientes no período de 2000 até 2010 que atenderam aos seguintes critérios: (i) contagem de linfócitos TCD4+ abaixo da faixa específica para idade e carga viral detectável; (ii) contagem de linfócitos TCD4+ abaixo da faixa específica para idade e uso de medicamento registrado no Siclom; (iii) contagem de linfócitos TCD4+ abaixo da faixa específica para idade, carga viral detectável e uso de medicamento. Os valores de linfócitos TCD4+ considerados baixos são específicos para cada idade, sendo: (i) menor de 1.500 células/mm³ para menores de 1 ano; (ii) menor de 1.000 células/mm³ para crianças com idade entre 1 e 5 anos; (iii) menor de 500 células/mm³ para crianças com idade entre 6 e 12 anos; (iv) menor de 350 células/mm³ para indivíduos com idade igual ou superior a 13 anos²⁹.

Os casos referentes à hepatite viral dos tipos B e C foram obtidos das notificações do Sinan no período de 1999 até 2010, onde foram considerados casos de hepatite B aqueles que apresentaram pelo menos um dos seguintes marcadores sorológicos reagentes: HBsAg, Anti-HBc IgM ou HBeAg; e para hepatite C aqueles com os marcadores anti-HCV reagente e HCV-RNA detectável².

As informações de óbito dos pacientes coinfectados foram obtidas pelas declarações de óbito do Sistema de Informação de Mortalidade (SIM). Diante da não disponibilidade das informações nominais dos óbitos no ano de 1999, foram selecionados aqueles do período de 2000 a 2011.

3.4 PREPARAÇÃO DOS DADOS

Cada base de dados utilizada foi submetida ao processo de retirada de duplicidades utilizando a metodologia do software RecLink III. As probabilidades de acerto e erro empregadas nos processos de retirada de duplicidade e relacionamento foram obtidas a partir da combinação das opções “gera matriz” e “parâmetros”, conforme sugerido pelos autores do software^{30,31}.

Para os procedimentos de retirada de duplicidades e relacionamento das bases referentes aos casos de aids foram utilizados como campos de blocagem as variáveis referentes ao sexo e aos códigos fonéticos (*soundex*) do primeiro e último nomes do paciente (gerados pelo processo de padronização), combinados em cinco passos: (i) *soundex* do primeiro e último nomes do paciente e sexo; (ii) *soundex* do primeiro e último nomes do paciente; (iii) *soundex* do primeiro nome do paciente e sexo; (iv) *soundex* do último nome do paciente e sexo; (v) *soundex* do primeiro e último nomes do paciente e sexo. As variáveis de comparação utilizadas foram: nome do paciente (probabilidade de acerto 98%, probabilidade de erro de 0,0011% e limiar = 85%), nome da mãe (probabilidade de acerto 74%, probabilidade de erro de

0,0046% e limiar = 85%) e data de nascimento (probabilidade de acerto 98%, probabilidade de erro de 2,356% e limiar = 65%)^{30,31,32,33}.

Para os casos de hepatites B e C, o procedimento de retirada de duplicidades e relacionamento foi aplicado considerando como campos de blocagem as variáveis referentes ao sexo, ao município de residência e aos códigos fonéticos (*soundex*) do primeiro e último nomes do paciente (gerados pelo processo de padronização). A combinação dos campos de blocagem foi realizada de maneira similar aos dados de aids, com exceção ao município de residência que também foi incluído em cada passo. As variáveis de comparação utilizadas foram: nome do paciente (probabilidade de acerto 99,98%, probabilidade de erro de 0,0005% e limiar = 85%), nome da mãe (probabilidade de acerto 55,63%, probabilidade de erro de 0,0013% e limiar = 85%) e data de nascimento (probabilidade de acerto 90,88%, probabilidade de erro de 2,5279% e limiar = 65%)³⁴.

Os procedimentos de preparação das bases de aids e hepatites B e C descritos são desenvolvidos pelo Núcleo de Vigilância Epidemiológica do Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais - Ministério da Saúde e executados com frequência anual^{32,34}.

Os casos de aids e hepatites B e C foram relacionados para estimar a prevalência de coinfeção dos casos de aids com cada hepatite viral (B e C). As variáveis de comparação utilizadas para este relacionamento foram: nome do paciente (probabilidade de acerto 98,18%, probabilidade de erro de 0,0010% e limiar = 85%), nome da mãe (probabilidade de acerto 67,81%, probabilidade de erro de 0,0038% e limiar = 85%) e data de nascimento (probabilidade de acerto 96,48%, probabilidade de erro de 2,1685% e limiar = 65%). Todos os pares de registros identificados pelo software foram submetidos à revisão manual com o intuito de captar os verdadeiros coinfectados, de modo a expressar a real coinfeção entre estes dados. A revisão manual foi realizada no software ReLink III utilizando como critérios de desempate as semelhanças nos campos nome do paciente, nome da mãe, data de nascimento, endereço e município de residência.

Os óbitos do SIM foram relacionados com os registros de aids com a intenção de obter a informação de data do óbito e causa de morte desses pacientes. Os campos utilizados para comparação foram as variáveis referentes ao nome do

paciente (probabilidade de acerto 98%, probabilidade de erro de 0,0011% e limiar = 85%), nome da mãe (probabilidade de acerto 74%, probabilidade de erro de 0,0046% e limiar = 85%) e data de nascimento (probabilidade de acerto 98%, probabilidade de erro de 2,356% e limiar = 65%).

3.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Da base de dados de aids, de 1999 a 2010, contendo a informação de coinfeção pelas hepatites B e C, foram excluídos 11 registros que não apresentavam informação do município de residência, 901 que não possuíam data de nascimento e 47 com data de nascimento inconsistente, restando 370.672 casos de aids (99,7%) na base de dados final.

Devido ao elevado volume de registros de óbitos contidos no SIM e, conseqüentemente às limitações computacionais para execução dos relacionamentos entre as bases utilizando o RecLink III, os óbitos utilizados para relacionar foram aqueles cuja causa básica e associada foi devido ao HIV/aids e também os óbitos classificados nos seguintes capítulos: algumas doenças infecciosas e parasitárias, neoplasias, doenças do aparelho circulatório e doenças do aparelho respiratório. Os óbitos classificados nestes capítulos representam 56,5% de toda a base de mortalidade nacional e aproximadamente 100% das causas associadas aos 121.830 óbitos por HIV/aids no período de 2000 a 2011.

Para a análise de sobrevivência foram excluídos 2.923 registros que tinham alguma informação ignorada referente às variáveis raça/cor, escolaridade e categoria de exposição. Além de 175 registros que estavam coinfectados com HBV e HCV simultaneamente. Restando 5.313 registros na base final.

3.6 ANÁLISE DOS DADOS

Para a análise de prevalência e estimativa de chances de coinfeção utilizando o modelo de regressão logística, os dados foram relacionados utilizando o programa RecLink versão III, manipulados no SPSS® versão 18 e analisados no R versão 2.15.2. As variáveis utilizadas neste análise foram: sexo, faixa etária, região de residência, raça/cor, escolaridade e categoria de exposição, todas referentes aos casos de aids. As categorias de exposição "heterossexual", "homossexual" e "bissexual" foram reagrupadas na categoria "transmissão sexual", enquanto as categorias "transfusão" e "hemofílico" foram reagrupadas em "transmissão sanguínea", a categoria "usuários de drogas injetáveis" permaneceu inalterada.

A variável referente à sequência de surgimento da coinfeção foi classificada como: hepatite B ou C detectada antes do HIV/aids; hepatite B ou C detectada depois do HIV/aids; ou ambos detectados simultaneamente, onde foi considerada como simultânea aquelas com diferença de até duas semanas.

A data da coinfeção foi definida pela data do diagnóstico da última infecção. O coeficiente de incidência de coinfeção foi definido pela divisão entre o número de novos casos de coinfeção (aids com hepatites virais B ou C) e a população total residente de um determinado local e ano.

O modelo de regressão logística foi utilizado para estimar a chance dos pacientes serem coinfectados segundo variáveis sócio-demográficas. Este modelo também foi usado para quantificar a associação entre a sequência de surgimento da coinfeção (detecção de HBV ou HCV antes ou depois do diagnóstico da aids) e as covariáveis sexo, faixa etária, região de residência, raça/cor, escolaridade e categoria de exposição. A medida de associação apresentada é a odds ratio (OR), com correspondentes intervalos de 95% de confiança.

A análise para descrever o perfil dos coinfectados e identificar fatores de risco associados às coinfeções foram realizadas separadamente para cada tipo de coinfeção (aids com as hepatites B ou C).

Para descrever a sobrevida dos pacientes coinfectedados utilizou-se como tempo de sobrevida a diferença entre a data da coinfeção e a data do óbito. A falha foi definida pelo desfecho "óbito em decorrência da aids" e a censura definida pelos "óbitos por outras causas" e também aqueles indivíduos que permaneceram vivos até o último dia do ano de 2011.

As variáveis referentes à raça (correspondente ao reagrupamento das categorias preto e pardo), escolaridade (em três níveis: menor de 3 anos, de 4 a 7 anos e 8 anos ou mais de estudos) e categoria de exposição (uso de drogas injetáveis versus outras) foram obtidas pela notificação dos casos de aids no Sinan. A informação de histórico de HAART atual foi obtida pelo Siclom, considerando-se arbitrariamente o tratamento ocorrido no período de mais ou menos três meses da data da coinfeção.

A sobrevida dos pacientes coinfectedados, segundo variáveis epidemiológicas, foi estimada utilizando o método de Kaplan-Meier e a comparação entre os grupos foi feita através do teste não paramétrico de Wilcoxon, considerando 5% como nível de significância. Para a análise multivariada foi utilizado o modelo de regressão de Cox. A medida de associação apresentada no modelo de Cox é a *hazard ratio* (HR), com os respectivos intervalos de confiança de 95%. O diagnóstico do modelo de Cox foi realizado com base na análise de resíduos de *Schoenfeld, Martingale e deviance*³⁵.

A análise de sobrevida foi realizada utilizando os dados das coinfeções agregados, ou seja, um único banco de dados contendo a informação de ambas as coinfeções. E para o modelo de regressão de Cox foi realizada análise estratificada segundo o tipo da coinfeção.

4. RESULTADOS

Este trabalho foi separado segundo os objetivos gerais, o qual resultou na definição de dois artigos intitulados de "HIV/AIDS COINFECTION WITH THE HEPATITIS B AND C VIRUSES IN BRAZIL" e " SOBREVIDA DOS PACIENTES COINFECTADOS COM HIV/AIDS E HEPATITES VIRAIS NO BRASIL" que foram submetidos nas revistas Saúde Pública da Fiocruz e Panamericana de Saúde - OPAS, respectivamente. Os dois artigos estão apresentados nas sessões seguintes.

4.1 ARTIGO 1 - HIV/AIDS COINFECTION WITH THE HEPATITIS B AND C VIRUSES IN BRAZIL

HIV/AIDS Coinfection with the Hepatitis B and C Viruses in Brazil

Silvano Barbosa de Oliveira^{I,II}, Edgar Merchán Hamann^I, Leila Denise Alves Ferreira Amorim^{III}

I University of Brasília - UNB, Brasília, Brazil

II Department of STD, AIDS and Viral Hepatitis - Ministry of Health, Brazil

III Federal University of Bahia - UFBA, Salvador, Brazil

ABSTRACT

OBJECTIVE: The purpose of this study is to estimate the prevalence of HIV/HBV and HIV/HCV coinfections among AIDS cases reported in Brazil, as well as to describe the epidemiological profile of these cases. **METHODS:** Coinfection was identified through probabilistic record linkage of the data of all patients carrying the HIV virus recorded as AIDS patients and of those patients reported as carriers of Hepatitis B or C virus (HBV and HCV) in various databases from the Brazilian Health Ministry from 1999 to 2010. The procedure was done using Reclink III software. **RESULTS:** Between 1999 and 2010, 370,672 AIDS cases were reported, of which 3,724 (1.0%) were identified as HIV/HBV coinfections. In 2000 and 2010, the highest coefficient of incidence of HIV/AIDS coinfection with HBV occurred in the Brazilian state of Amapá. With regard to HIV/AIDS and HCV coinfections, the highest coefficients of incidence were observed in the states of São Paulo (2.6 per 100,000 inhabitants), Santa Catarina (1.9), and Rio Grande do Sul (1.4). HIV-infected patients from the Southeast and Central West regions had a 33% and 49% higher chance, respectively, of having HIV/HBV coinfections than patients in the Northern region, whereas HCV/HIV coinfection was less likely in the Northern region than in other regions, in contrast with the Southeast and Southern regions where the chance

increased at least 8-fold. **DISCUSSION:** The main form of hepatitis C transmission is contact with contaminated blood, and this mechanism is also one of the principal forms of HIV transmission, this can explain the significant chance of coinfection in this category. The findings of this study can be useful for planning activities of the Brazilian epidemiologic surveillance agencies, as well as to guide prevalence and incidence studies to obtain more detailed data to improve understanding of the HBV/HIV and HCV/HIV coinfections.

Key words: AIDS, viral hepatitis B and C, coinfection, notifiable disease, probabilistic record/database linkage.

INTRODUCTION

Sexually transmitted diseases (STDs) are among the most common diseases in the world and have shown increase in morbidity and mortality. Among the consequences of these illnesses are infertility, miscarriages and congenital diseases. Most STDs present acute episodes and can be cured; others, however, are chronic and among these, genital herpes (HSV-2), human papillomavirus (HPV), hepatitis B (HBV), hepatitis C (HCV) and HIV infection stand out, all caused by viruses¹⁻³.

HIV infection has a pandemic aspect and is extremely severe, being one of the most important health problems currently. In 2011, the World Health Organization (WHO) estimated that there were 34 million people infected with HIV, 8 million in treatment for HIV and 1.7 million deaths caused by AIDS⁴. During the same period, in Latin America, it was estimated that there were 1.4 million AIDS cases⁴. In Brazil, a 2004 study estimated that there were 630,000 people living with HIV/AIDS, a prevalence of 0.6% in the population between 15 to 49 years of age^{4,5}.

Hepatitis viruses, on the other hand, cause liver infections of different types, depending on the etiologic agent, the most common being the type A (HAV), B

(HBV), and C (HCV) viruses². The importance of viral hepatitis in public health is well known due to the large number of infected individuals and the complications caused by the infection^{6,7}. WHO estimates point out that, worldwide, there are approximately 2 billion people infected by HBV, 350 million chronic carriers, and 600,000 deaths annually as a result of this disease^{6,7}. It is estimated that, worldwide, 3 to 4 million people are infected with hepatitis C annually, and 130 to 170 million people are chronic carriers of HCV with the risk of evolving it into liver cirrhosis or liver cancer. It is estimated that there are 350,000 deaths per year due to liver diseases caused by HCV⁸. Estimates show that Egypt (22%), Pakistan (4.8%), and China (3.2%) have the highest prevalence of chronic infection by hepatitis C⁸. In Brazil, a national seroprevalence study showed that the prevalence of anti-HCV in major cities is 1.4% (CI 95%, 1.1-1.6%) and the prevalence of the hepatitis B surface marker (total anti-HBc) is 7.4%, of which 0.4% is the acute infection marker for hepatitis B (HBsAg) in people between the ages of 10 and 69 years⁹. This study also showed that the highest prevalence rates for hepatitis B (10.9% anti-HBc; 0.6% HBsAg) and hepatitis C (2.1%, anti-HCV) were found in the North region of Brazil⁹. People infected with hepatitis B and C have the risk of having the disease evolved, causing severe damage to the liver such as cirrhosis and cancer¹⁰⁻¹². The evolution of hepatitis varies according to the type of virus and the host. In the case of hepatitis B and C, acute forms may present, as well as chronic infections (when the disease remains in the organism for more than six months)^{2,6}.

Hepatitis B and C viruses and the HIV virus share the most important forms of transmission, in particular sexual, by blood, and vertical (mother to child) transmission. Infections by these viruses present a dynamic interaction, amplifying each other and leading to greater morbidity and mortality in coinfecting patients. HIV-infected individuals who also develop acute hepatitis B are 5 to 6 times more likely to become chronic carriers of HBV and are also at higher risk of developing severe liver diseases that may result in death¹⁰⁻¹².

The HIV accelerates the evolution of liver diseases caused by hepatitis B and C, especially in patients with greater immune deficiencies. Thus, coinfecting patients suffer more severe consequences than mono-infected patients. For example, HIV/HCV coinfecting individuals show a faster progression of fibrosis, the risk of vertical transmission increases from 6.0% to 20.0%, and the risk of sexual

transmission increases to 3.0%. Among HIV/HBV coinfecting individuals, the infection is more severe and causes more aggressive cases of cirrhosis and liver cancer. In this situation, the risk of cirrhosis increases 4.2-fold, mortality also increases, and, in some cases, the hepatitis B virus can be reactivated¹⁰⁻¹³.

According to Soriano and collaborators (2005), the prevalence of patients coinfecting with HIV/AIDS and hepatitis B and C varies worldwide because of the different forms of transmission. In North America and Europe, more than half of HIV-infected homosexual individuals show evidence of HBV infection and 5-10% are positive for HBsAg¹². In Botswana, the proportion of HIV/AIDS-infected patients who were positive for HBsAg was 5.3% and for anti-HCV, 0.8%¹³. Clinical studies conducted in Brazil show that, among HIV/AIDS-infected individuals, about 6% were positive for HBsAg, while anti-HCV positivity varies from 5 to 18%^{5,10,11}.

The main purpose of this study is to estimate the prevalence of HIV/HBV and HIV/HCV coinfections among AIDS cases in Brazil, as well as to describe the epidemiological profile of these cases.

MATERIAL AND METHODS

This study examined the data of all HIV-positive patients who were reported as AIDS patients in Brazil and who met the criteria that define an AIDS case. Data was obtained from various sources of information, including the Notifiable Diseases Information System (*Sistema de Informação de Agravos de Notificação: Sinan*), the Laboratory Tests Control System (*Sistema de Controle de Exames Laboratoriais: Siscel*), and Medication Logistics Control System (*Sistema de Controle Logístico de Medicamentos: Siclom*), which are databases of the Brazilian Ministry of Health. Sinan is Brazil's national system for compulsory notification and investigation of diseases. Siscel and Siclom are systems developed by the Department of STDs, AIDS and Viral Hepatitis of the Brazilian Ministry of Health to manage laboratory tests

of T-CD4 cell counts and viral loads and for dispensing drugs for treatment of HIV/AIDS patients.

AIDS cases in children and adults from 1999 to 2010 were obtained from the Sinan database. From the Siscel and Siclom databases, the patients' records within the period of 2000 to 2010 that met the following criteria were selected: (i) TCD4+ cell count less than specific value for the age and detectable viral load; (ii) TCD4+ cell count less than specific value for the age and use of medication registered in Siclom; (iii) TCD4+ cell count less than specific value for the age, detectable viral load, and use of medication. The specific value for TCD4+ cell counts are specific to each age group: (i) less than 1,500 cells/mm³ for children under 1 year of age; (ii) less than 1,000 cells/mm³ for children between 1 and 5 years of age; (iii) less than 500 cells/mm³ for children between 6 and 12 years of age; and (iv) less than 350 cells/mm³ for individuals aged 13 and above¹⁴.

Cases of viral hepatitis B and C were obtained from Sinan's notifications for the period 1999 to 2010. For hepatitis B, cases that presented at least one of the following serum markers were considered: HBsAg, Anti-HBc IgM, or HBeAg; and for hepatitis C, those with the following markers were considered: anti-HCV and HCV-RNA².

Each database was processed for duplicate removal using the ReLink III methodology . The probabilities of a correct match or an error during the process for duplicate removal and record linkage are obtained through combination of the options "generate matrix" and "parameters" ^{15,16}. For the procedures for duplicate removal and record linkages from the AIDS databases, we used, as block fields, variables related to gender and phonetic coding (soundex) of the first and last names of the patient (generated by the standardization process), combined in five steps: (i) *soundex* of the first and last names of the patient and gender; (ii) *soundex* of the first and last names of the patient; (iii) *soundex* of the first name of the patient and gender; (iv) *soundex* of the last name of the patient and gender; (v) *soundex* of the first and last names of the patient and gender. The comparison variables used were: name of patient (matching probability 98%, error probability of 0.0011%, threshold 85%), mother's name (matching probability 74%, error probability 0.0046%, threshold

85%), and birth date (matching probability 98%, error probability 2.356%, threshold 65%)¹⁵⁻¹⁸.

For the procedures for duplicate removal and record linkages from the databases relative to hepatitis B and C cases, we used, as block fields, variables related to gender, city of residence, and phonetic coding (soundex) of the first and last names of the patient (generated by the standardization process). The combination of blocking fields was performed similarly to the AIDS cases, with the exception that the city of residence was also included in each step. The comparison variables used were: name of patient (matching probability 99.98%, error probability 0.0005%, threshold 85%), mother' name (matching probability 55.63%, error probability 0.0013%, threshold 85%), and birth date (matching probability 90.88%, error probability 2.5279%, threshold 65%)¹⁹.

The procedures used to prepare the AIDS and hepatitis B and C databases that are described here were developed by the Epidemiological Surveillance Unit of the Department of STDs, AIDS and Viral Hepatitis in the Brazilian Ministry of Health, and are performed annually^{17,19}.

The AIDS and hepatitis B and C cases were used to estimate the prevalence of coinfections. The variables used were: name of patient (matching probability 98.18%, error probability 0.0010%, threshold 85%), mother' name (matching probability 67.81%, error probability 0.0038%, threshold 85%), and birth date (matching probability 96.48%, error probability 2.1685%, threshold 65%). All pairs identified by the software were examined manually in order to determine actual coinfection cases in the data. Manual scrutiny was performed using RecLink III, and tie-breaking criteria considering the similarities in the fields "name of patient," "mother's name," "birth date," "address," and "city of residence."

The database initially contained 371,631 AIDS cases between 1999 and 2010. Eleven records that did not contain information about the city of residence, 901 records that did not contain the birth date, and 47 with inconsistent birth date were excluded, bringing the final total to 370,672 AIDS cases (99.7%).

To prevalence analysis and estimate the chance of coinfection were used the following variables: gender, age, residence region, race/color, schooling and

category of exposure. The variable “category of exposure” (related to AIDS) used in the analysis was extracted from the Sinan database. The categories “heterosexual,” “homosexual,” and “bisexual” were regrouped under the category “sexual transmission,” while the categories “transfusion” and “hemophiliac” were regrouped under “blood transmission.”

The historical and geographical nature of AIDS cases coinfecting with HBV and HCV in Brazil is described. A logistic regression model was used to estimate the chance of patients being coinfecting depending on certain socio-demographic variables. This model was also used to quantify the association between the emergence sequence of the coinfection (detection of HBV or HCV before or after diagnosis of AIDS) and the covariates, for this analysis, cases of simultaneous diagnosis were excluded. The measure of association presented is the *odds ratio* (OR), with corresponding confidence intervals of 95%. Separate analyses were conducted for HIV/HBV and HIV/HCV coinfections.

The emergence sequence of the coinfection is classified as: hepatitis B or C detected before AIDS, hepatitis B or C detected after AIDS, or both detected simultaneously. Infections detected within a maximum period of two weeks of each other were considered simultaneous.

The coinfection date was defined by the diagnostic date of the last infection. The coinfection incidence rate was defined as the quotient between the number of new cases of coinfection (AIDS with viral hepatitis B or C) and the total population for a specific place and year.

The individual information about the patients with AIDS and viral hepatitis were used only to identify the prevalence and the confidentiality was guaranteed. This study was submitted to the Research Ethics Committee of the Faculty of Health Sciences in the University of Brasília and followed the technical standards established by this committee (Annex I).

RESULTS

In Brazil, 370,672 AIDS cases were reported in the period of 1999 to 2010, 86.3% of which were registered in the Sinan database and 13.7% in the Siscel and Siclom databases. Globally, 50.7% of these notifications came from the Southeast region, followed by the South (22.9%), Northeast (14.5%), Central West (6.2%), and North (5.7%). AIDS patients are, on average, 43 years old (median = 43 years), and 24.2% of them have 4 to 7 years of schooling. Most of these patients are male (61.0%), white (35.9%), and fall into the category of sexual exposure (64.9%).

Record linkages of the AIDS and viral hepatitis B and C databases allowed detection of 3,724 AIDS cases coinfecting with HBV and 5,932 coinfecting with HCV. Thus, we observed that 1.0% and 1.6%, respectively, of the AIDS cases presented HBV and HCV coinfections during the period 1999 to 2010.

The incidence rates of AIDS case coinfecting with HBV and HCV, by Brazilian states, are presented in Figure 1. We verified that the state of Amapá presented the largest incidence rate of AIDS cases coinfecting with HBV and that, in at least nine other states, there were no cases of AIDS and HBV coinfections in 2000 and 2010. In relation to AIDS cases coinfecting with HCV, the largest incidence rates are observed in the states of São Paulo (2.6 per 100,000 inhabitants), Santa Catarina (1.9 per 100,000 inhabitants), and Rio Grande do Sul (1.4 per 100,000 inhabitants) in 2000. In 2010, the incidence rates decreased nationwide, with the largest numbers in the states of Santa Catarina (0.6 per 100,000 inhabitants) and Rio Grande do Sul (0.7 per 100,000 inhabitants).

Table 1 shows that HIV/AIDS-infected individuals (coinfecting and non-coinfecting) are mostly male. It is also notable that 81.0% and 73.7%, respectively, of HBV and HCV-coinfecting individuals are male. As described before, women are less likely to become coinfecting than men (HBV/AIDS: OR 0.39, 95% CI=0.35–0.42; HCV/AIDS: OR 0.78, 95% CI=0.73–0.83). The chance of coinfection increases with age; it is 3 times higher in older individuals coinfecting with HBV than patients aged 24 and younger; among those coinfecting with HCV, the chance can be up to 12 times higher.

The socio-demographic distribution of individuals coinfecting with hepatitis B (Table 1) shows that the Southeast region has 57.1% of all cases, followed by the South (23.2%), and the Central West (7.7%) regions. Among those coinfecting with hepatitis C, the Southeast region has 65.9% of all cases, also followed by the South (28.5%). According to distribution by race/color, most patients are white: 43.8% and 48.2%, respectively, of HBV and HCV coinfecting individuals. With regard to schooling, most individuals coinfecting with HBV have had at least 8 years of formal education (32.9%) and, among those coinfecting with HCV, 34.6% have had 4–7 years.

The results obtained through adjusting the logistic regression model show that the North region is more likely to have AIDS cases coinfecting with HBV than the Northeast. However, the Southeast and the Central West regions have 33% and 49% higher chances, respectively, than the North region. The chance of AIDS cases with HCV is lower in the North than in the other regions and, again, in the Southeast and South, chances of coinfections are, respectively, 10 and 8 times greater. In relation to schooling, patients with at least 8 years of formal education are 26% more likely to have AIDS cases with HBV when compared to patients with no schooling. Among the patients with AIDS coinfecting with HCV, the chance of coinfection increases with more years of schooling – up to twice as high (Table 1).

Most cases fell into the category of exposure to AIDS through sexual activity (homosexual, bisexual, and heterosexual), followed by injecting drug users (IDUs). The percentage of blood exposure is below 1% for all coinfecting individuals (Table 1). However, the chance for coinfections increases 2- to 6-fold for HBV and HCV, respectively, when the IDU category is compared with sexual exposure.

The distribution of coinfections according to socio-demographic variables (comparing the order of HBV diagnosis – before or after the diagnosis of AIDS) follows the same pattern, except in relation to schooling. With regard to the category of exposure, the chance of getting diagnosed first with AIDS is almost two times greater among IDUs compared to those in the sexual exposure category. On the other hand, among individuals coinfecting with HCV, patients in the IDU exposure category have a decreased chance of acquiring HCV after AIDS when compared to the sexual exposure category. Individuals from the Southeast and South regions are

more likely to get infected first by AIDS and then by HBV than those from the North region. (Table 2).

DISCUSSION

For this study, we used positive cases of hepatitis B and C recorded in the Sinan database which, according to estimates from the National Survey of Viral Hepatitis, is capable of capturing about 20% and 6%, respectively, of cases of hepatitis B (with HBsAg marker) and hepatitis C (with anti-HCV marker). Therefore, the estimates of coinfection may be underestimated^{6,7,12}. This study reflects the time of the initial diagnosis of AIDS coinfections with HBC or HCV and does not represent the actual time the infections occurred because viral hepatitis B and C can be asymptomatic^{6,7,15,16}.

On the other hand, this study permitted an important evaluation of AIDS cases coinfecting with HBV and HCV in Brazil utilizing information obtained via merging secondary databases from the Ministry of Health, without the need to conduct seroprevalence research. The procedures considered in this study also permitted fast execution of data analysis, besides being financially viable. Furthermore, it allowed the description of the epidemiologic profile of individuals with AIDS coinfecting with HBV and HVC in recent years in Brazil, as well as the identification of potential risk factors associated with these coinfections.

Studies have shown that the prevalence and incidence of AIDS in the population is higher among men than women with approximately two cases infected men for each woman. Similar results were found in this study in relation to hepatitis B and C infections, helping to explain why more than 80% of coinfecting individuals are male^{1,3,4,17}. However, the percentages of AIDS and HBV or HCV coinfection obtained through the notifiable diseases information systems were smaller than those observed in a 2006 study conducted in the Brazilian Amazon, which showed a prevalence of AIDS patients coinfecting with chronic hepatitis B of 6.4% and with

hepatitis C of 5.0%⁵. In another study conducted in São Paulo, 5.7% of AIDS patients were positive for HBsAg and 17.7% for anti-HCV¹⁰. One of the reasons for these differences is that these studies were conducted in locations where the HIV and hepatitis B and C viruses have higher circulation and, consequently, higher prevalences. Also, in relation to HCV, the method used in the present study included only cases simultaneously positive for anti-HCV and HCV-RNA markers, reducing the coinfection rates since only half of the reported cases with positive results for the anti-HCV reagent were also positive for the HCV-RNA reagent.

In relation to the temporal distribution of the diagnoses of HBV/HIV and HCV/HIV coinfections, it is important to emphasize that the time of diagnosis does not coincide with the time of infection, which in most cases is unknown. It is also relevant to point out that, in the present study, the diagnosis of HIV/AIDS is based on the criteria used for notifiable AIDS cases, as aforementioned. It is conceivable that operational changes in the surveillance of viral hepatitis in Brazil, such the 2002 implementation of the National Program for the Prevention and Control of Viral Hepatitis, may have resulted in higher sensitivity in capturing cases. On the other hand, policies encouraging HIV testing (such as the “Get to Know” Campaign) have also increased detection of HIV infections, decreasing the time between infection and diagnosis.

The main source of infection by hepatitis B and HIV is sexual, which is also observed in coinfecting patients, especially men who have sex with men, a category that corresponds to 32% of all coinfections among males. The main form of hepatitis C transmission is contact with contaminated blood, and this mechanism is also one of the main forms of HIV transmission^{19,20}. This explains the significant presence of drug users among the coinfecting (38.1%).

The findings of this study might be useful for planning activities of the Brazilian epidemiologic surveillance agencies, as well as to encourage prevalence and incidence studies to obtain more detailed data to improve understanding of the HBV/HIV and HCV/HIV coinfections.

REFERENCES

1. Rodrigues-Junior, A.L., Castilho, E.A. A epidemia da AIDS no Brasil, 1991-2000: Descrição espaço temporal [The AIDS epidemic in Brazil, 1991-2000: A temporal spatial description]. *Rev. Soc. Med. Trop.*, 37(4): 312-317, 2004.
2. Ministério da Saúde. *Guia de Vigilância Epidemiológica [Epidemiological Surveillance Manual]*. Brasília: Ministério da Saúde, 2005.
3. Ministério da Saúde. *Prevalências e frequências relativas de doenças sexualmente transmissíveis em populações selecionadas de seis capitais brasileiras [Prevalences and relative frequencies of sexually transmitted diseases in selected populations from six Brazilian capital cities]*. Brasília: Ministério da Saúde, 2008.
4. World Health Organization. *AIDS Epidemic Update 2011*. Geneva: WHO, 2012.
5. Braga, W.S.M, Castilho, M.C., Santos, I.C.V., Moura, M.A.S., Segurado, A.C. Low prevalence of hepatitis B virus, hepatitis D virus and hepatitis virus among patients with human immunodeficiency virus or acquired immunodeficiency syndrome in the Brazilian Amazon basin. *Rev. Soc. Med. Trop.*, 39(6): 519-522, 2006.
6. Fonseca, J.C.F. História natural da hepatite crônica B [Natural history of chronic hepatitis B]. *Rev. Soc. Med. Trop.*, 40(6): 672-677, 2007.
7. World Health Organization. *Hepatitis B. Fact Sheet No. 204*. Geneva, Switzerland: WHO, 2012.
8. World Health Organization. *Hepatitis C. Fact Sheet No. 164*. Geneva, Switzerland: WHO, 2012.
9. Lopes, E.P.A, Silva, A.E., Sette Junior, H., Guimarães, R.X., Ferraz, M.L. Autoantibodies before, during and after administration of recombinant interferon-a for chronic viral hepatitis. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, 37(5): 455-460, 1995.
10. Corrêa, M.C.J.M, Barone, A.A., Cavalheiro, N.P., Tengan, F.M., Guastini, C. Prevalence of hepatitis B and C in the sera of patients with HIV infection in São Paulo, Brasil. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, 42(2): 81-85, 2000.

11. Amaral, I.S.A., Almeida, M.L., Alves, F.T., Mória, L.J.M.P., Conde, S.R.S.S. Epidemiologia de pacientes coinfectados HIV/HCV atendidos na Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará [Epidemiology of HIV/HCV coinfectated patients attended at the Santa Casa de Misericórdia Foundation of Pará]. *Rev. Para. Med.*, 21(1): 15-24, 2007.
12. Soriano, V., Puoti, M., Bonacini, M. Care of patients with chronic hepatitis B and HIV coinfection: Recommendations from an HIV-HBV international panel. *AIDS*, 19: 221-240, 2005.
13. Patel, P.P., Davis, S., Tolle, M., Mabikwa, V., Anabwani, G. Prevalence of hepatitis B and hepatitis C coinfections in an adult HIV centre population in Gaborone, Botswana. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 85(2): 390-394, 2011.
14. Ministério da Saúde. *Critérios de definição de casos de aids em adultos e crianças [Criteria for defining AIDS cases in adults and children]*. Brasília: Ministério da Saúde, 2005.
15. Camargo, Jr., K.R., Coeli, C.M. RecLink: aplicativo para o relacionamento de bases de dados, implementando o método probabilistic record linkage [RecLink: application for relating data bases, implementing the probabilistic record linkage method]. *Cad. Saúde Colet.*, 16(2): 439-447, 2000.
16. Junger, W.L. Estimação de parâmetros em relacionamento probabilístico de bancos de dados: uma aplicação do algoritmo EM para o RecLink [Estimating parameters in probabilistic linkage of databases: An application of the EM algorithm for RecLink]. *Cad. Saúde Colet.*, 2006; 14(2): 225-232.
17. Ministério da Saúde. *Boletim Epidemiológico Aids e DST [AIDS and STD Epidemiological Bulletin]*. Brasília: Ministério da Saúde, 2011.
18. Lucena, F.F.A., Fonseca, M.G.P., Sousa, A.I.A., Coeli, C.M. O relacionamento de bancos de dados na implementação da vigilância da aids. Relacionamento de dados e vigilância da Aids [Relating databases in the implementation of AIDS surveillance. Record linking and AIDS surveillance]. *Cad. Saúde Colet.*, 14(2): 305-312, 2006.
19. Ministério da Saúde. *Boletim Epidemiológico Hepatites Virais [Viral Hepatitis Epidemiological Bulletin]*. Brasília; Ministério da Saúde: 2011.

Table 1. Distribution of AIDS cases mono and coinfecting with HBV and HCV and model logistic regression, by socio-demographic variables, in Brazil, 1999 to 2010*

| Variables | Not Coinfected | | Coinfected with HBV | | OR (adjusted) | CI95% OR (adjusted) | Coinfected with HCV | | OR (adjusted) | CI95% OR (adjusted) |
|---------------------------------|----------------|------|---------------------|------|------------------|------------------------|---------------------|------|------------------|------------------------|
| | n | % | n | % | | | n | % | | |
| Total | 361,325 | 100 | 3,724 | 100 | | | 5,932 | 100 | | |
| Region of Residence | | | | | | | | | | |
| North | 20,816 | 5.8 | 165 | 4.4 | 1.00 | | 30 | 0.5 | 1.00 | |
| Northeast | 53,467 | 14.8 | 282 | 7.6 | 0.66 | 0.54 – 0.80 | 123 | 2.1 | 1.51 | 1.01 – 2.25 |
| Southeast | 182,116 | 50.4 | 2,127 | 57.1 | 1.33 | 1.11 – 1.56 | 3,908 | 65.9 | 9.79 | 6.83 – 14.05 |
| South | 82,281 | 22.8 | 864 | 23.2 | 1.15 | 0.97 – 1.37 | 1,691 | 28.5 | 7.85 | 5.46 – 11.29 |
| Mid West | 22,645 | 6.3 | 286 | 7.7 | 1.49 | 1.22 – 1.80 | 180 | 3.0 | 4.15 | 2.82 – 6.12 |
| Age Group | | | | | | | | | | |
| Under 25 years of age | 17,202 | 4.8 | 33 | 0.9 | 1.00 | | 16 | 0.2 | 1.00 | |
| 25 to 34 years of age | 62,149 | 17.2 | 595 | 16.0 | 2.91 | 1.94 – 4.34 | 318 | 5.4 | 3.45 | 1.90 – 6.28 |
| 35 to 44 years of age | 124,675 | 34.5 | 1,413 | 37.9 | 3.11 | 2.09 – 4.63 | 2,290 | 38.6 | 9.80 | 5.43 – 17.68 |
| 45 years of age or older | 157,299 | 43.5 | 1,683 | 45.2 | 2.92 | 1.96 – 4.35 | 3,308 | 55.8 | 12.11 | 6.72 – 21.84 |
| Gender | | | | | | | | | | |
| Male | 219,118 | 60.6 | 3,018 | 81.0 | 1.00 | | 4,369 | 73.7 | 1.00 | |
| Female | 142,188 | 39.4 | 706 | 19.0 | 0.39 | 0.35 – 0.42 | 1,563 | 26.3 | 0.78 | 0.73 – 0.83 |
| Ignorated | 19 | 0.0 | 0 | - | | | 0 | - | | |
| Race/Color | | | | | | | | | | |
| White | 128,618 | 35.6 | 1,630 | 43.8 | 1.00 | | 2,862 | 48.2 | 1.00 | |
| Black or mixed | 104,193 | 28.8 | 1,093 | 29.4 | 0.99 | 0.91 – 1.08 | 1,345 | 22.7 | 0.89 | 0.84 – 0.96 |
| Asian or indigenous Indian | 1,522 | 0.4 | 11 | 0.3 | 0.60 | 0.33 – 1.09 | 22 | 0.4 | 0.81 | 0.53 – 1.24 |
| Ignorated | 126,992 | 35.1 | 990 | 26.6 | 0.79 | 0.72 – 0.86 | 1,703 | 28.7 | 0.86 | 0.81 – 0.92 |
| Education (in years) | | | | | | | | | | |
| None | 10,238 | 2.8 | 85 | 2.3 | 1.00 | | 92 | 1.6 | 1.00 | |
| From 1 to 3 | 48,873 | 13.5 | 483 | 13.0 | 1.01 | 0.80 – 1.28 | 950 | 16.0 | 1.58 | 1.27 – 1.96 |
| From 4 to 7 | 86,783 | 24.0 | 1,026 | 27.6 | 1.16 | 0.93 – 1.45 | 2,055 | 34.6 | 2.08 | 1.68 – 2.57 |
| 8 years or more | 93,872 | 26.0 | 1,226 | 32.9 | 1.26 | 1.01 – 1.57 | 1,711 | 28.8 | 1.96 | 1.59 – 2.43 |
| Ignorated | 121,559 | 33.6 | 904 | 24.3 | 1.07 | 0.85 – 1.34 | 1,124 | 18.9 | 1.39 | 1.12 – 1.73 |
| Category of Transmission | | | | | | | | | | |
| Sexual ¹ | 235,546 | 65.2 | 2,453 | 65.9 | 1.00 | | 2,914 | 49.1 | 1.00 | |
| IDU | 23,478 | 6.5 | 579 | 15.5 | 1.79 | 1.62 – 1.96 | 2,259 | 38.1 | 6.37 | 6.00 – 6.77 |
| Blood ² | 389 | 0.1 | 8 | 0.2 | 1.63 | 0.81 – 3.29 | 33 | 0.6 | 6.59 | 4.58 – 9.48 |
| Vertical transmission | 8,338 | 2.3 | 11 | 0.3 | 0.41 | 0.21 – 0.80 | 9 | 0.2 | 0.86 | 0.39 – 1.90 |
| Ignorated | 93,574 | 25.9 | 673 | 18.1 | 0.74 | 0.67 – 0.82 | 717 | 12.1 | 0.78 | 0.72 – 0.86 |

*Source: Ministry of Health, Health Surveillance Secretariat, Department of STDs, AIDS and Viral Hepatitis.

¹Sexual: homosexual, bisexual, and heterosexual. ²Blood: hemophiliac and transfusion.

Table 2. Distribution of HIV/AIDS cases mono and coinfecting with HBV and HCV and model logistic regression, by categories or exposure and time of coinfection. Brazil: 1999 to 2010*

| Variables | HBV before | | HBV later | | OR (unadjusted) | CI95% OR (unadjusted) | HCV before | | HCV later | | OR (unadjusted) | CI95% OR (unadjusted) |
|---------------------------------|------------|-------|-----------|-------|--------------------|--------------------------|------------|-------|-----------|-------|--------------------|--------------------------|
| | n | % | n | % | | | n | % | n | % | | |
| Total | 1,189 | 100.0 | 1,906 | 100.0 | | | 1,610 | 100.0 | 3,628 | 100.0 | | |
| Region of Residence | | | | | | | | | | | | |
| North | 72 | 6.1 | 70 | 3.7 | 1.00 | | 8 | 0.5 | 17 | 0.5 | 1.00 | |
| Northeast | 108 | 9.1 | 141 | 7.4 | 1.41 | 0.92 – 2.17 | 42 | 2.6 | 72 | 2.0 | 0.81 | 0.31 – 2.09 |
| Southeast | 611 | 51.4 | 1,120 | 58.8 | 1.67 | 1.16 – 2.39 | 993 | 61.7 | 2,396 | 66.0 | 1.05 | 0.44 – 2.50 |
| South | 302 | 25.4 | 438 | 23.0 | 1.24 | 0.85 – 1.83 | 527 | 32.7 | 1,022 | 28.2 | 0.91 | 0.38 – 2.17 |
| Mid West | 96 | 8.1 | 137 | 7.2 | 1.34 | 0.87 – 2.07 | 40 | 2.5 | 121 | 3.3 | 1.42 | 0.56 – 3.63 |
| Age Group | | | | | | | | | | | | |
| Under 25 years of age | 15 | 1.2 | 13 | 0.7 | 1.00 | | 7 | 0.4 | 7 | 0.2 | 1.00 | |
| 25 to 34 years of age | 237 | 19.9 | 257 | 13.5 | 1.10 | 0.44 – 2.77 | 96 | 6.0 | 188 | 5.2 | 2.21 | 0.45 – 10.96 |
| 35 to 44 years of age | 430 | 36.2 | 774 | 40.6 | 1.64 | 0.66 – 4.08 | 583 | 36.2 | 1,445 | 39.8 | 2.47 | 0.51 – 12.09 |
| 45 years of age or older | 508 | 42.7 | 862 | 45.2 | 1.56 | 0.63 – 3.89 | 924 | 57.4 | 1,988 | 54.8 | 2.16 | 0.44 – 10.52 |
| Gender | | | | | | | | | | | | |
| Male | 940 | 79.1 | 1,540 | 80.8 | 1.00 | | 147 | 71.2 | 2,681 | 73.9 | 1.00 | |
| Female | 249 | 20.1 | 366 | 19.2 | 0.92 | 0.76 – 1.11 | 463 | 28.8 | 947 | 26.1 | 0.81 | 0.70 – 0.93 |
| Race/Color | | | | | | | | | | | | |
| White | 516 | 43.4 | 821 | 43.1 | 1.00 | | 833 | 51.7 | 1,655 | 45.6 | 1.00 | |
| Black or mixed | 359 | 30.2 | 521 | 27.3 | 0.96 | 0.79 – 1.16 | 351 | 21.8 | 802 | 22.1 | 1.10 | 0.94 – 1.29 |
| Asian or indigenous Indian | 3 | 0.3 | 3 | 0.2 | 0.57 | 0.11 – 2.93 | 7 | 0.4 | 14 | 0.4 | 0.93 | 0.37 – 2.34 |
| Ignorated | 311 | 26.2 | 561 | 29.4 | 1.72 | 1.39 – 2.14 | 419 | 26.0 | 1,157 | 31.9 | 1.94 | 1.65 – 2.29 |
| Education (in years) | | | | | | | | | | | | |
| None | 26 | 2.2 | 45 | 2.4 | 1.00 | | 20 | 1.2 | 65 | 1.8 | 1.00 | |
| From 1 to 3 | 113 | 9.5 | 294 | 15.4 | 1.31 | 0.77 – 2.26 | 176 | 10.9 | 674 | 18.6 | 0.98 | 0.57 – 1.68 |
| From 4 to 7 | 273 | 23.0 | 577 | 30.3 | 1.19 | 0.71 – 2.00 | 503 | 31.2 | 1,301 | 35.9 | 0.73 | 0.43 – 1.22 |
| 8 years or more | 418 | 35.2 | 597 | 31.3 | 0.83 | 0.50 – 1.40 | 516 | 32.0 | 988 | 27.2 | 0.57 | 0.34 – 0.96 |
| Ignorated | 359 | 30.2 | 393 | 20.6 | 0.74 | 0.43 – 1.25 | 395 | 24.5 | 600 | 16.5 | 0.57 | 0.33 – 0.97 |
| Category of Transmission | | | | | | | | | | | | |
| Sexual ¹ | 761 | 64.0 | 1,282 | 67.3 | 1.00 | | 718 | 44.6 | 1,826 | 50.3 | 1.00 | |
| IDU | 111 | 9.3 | 361 | 18.9 | 1.72 | 1.35 – 2.19 | 550 | 34.2 | 1,460 | 40.2 | 0.35 | 0.17 – 0.73 |
| Blood ² | 2 | 0.2 | 4 | 0.2 | 1.10 | 0.19 – 6.30 | 15 | 0.9 | 15 | 0.4 | 0.93 | 0.81 – 1.07 |
| Vertical transmission | 4 | 0.3 | 6 | 0.3 | 1.40 | 0.32 – 6.22 | 4 | 0.2 | 5 | 0.1 | 1.21 | 0.16 – 8.96 |
| Ignorated | 311 | 26.2 | 253 | 13.3 | 0.45 | 0.36 – 0.57 | 323 | 20.1 | 322 | 8.9 | 0.31 | 0.25 – 0.39 |

*Source: Ministry of Health, Health Surveillance Secretariat, Department of STDs, AIDS and Viral Hepatitis.

¹Sexual: homosexual, bisexual, and heterosexual.

²Blood: hemophiliac and transfusion.

4.2 ARTIGO 2 - SOBREVIDA DOS PACIENTES COINFECTADOS COM HIV/AIDS E HEPATITES VIRAIS NO BRASIL

Sobrevida dos pacientes coinfectados com HIV/aids e hepatites virais no Brasil

Silvano Barbosa de Oliveira^{1,2}; Edgar Merchán Hamann¹; Leila Denise Alves Ferreira Amorim³

1. Universidade de Brasília - UNB, Brasília, Brasil
2. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virias - Ministério da Saúde, Brasil
3. Universidade Federal da Bahia - UFBA, Salvador, Brasil

RESUMO

OBJETIVO - Estimar o tempo de sobrevida dos pacientes coinfectados com HIV/aids e hepatites virais B e C notificados no Brasil e identificar fatores associados à sobrevivência desses pacientes. **MÉTODOS** - Os registros de coinfectados foram relacionados com os dados do Sistema de Informação de Mortalidade de modo a obter informações sobre óbito desses pacientes. A sobrevida dos pacientes coinfectados foi estimada utilizando o método de Kaplan-Meier e a comparação intra variáveis realizada através do teste de Wilcoxon. O modelo de regressão de Cox foi utilizado para a análise multivariada. A medida de associação apresentada é a hazard ratio (HR), com os respectivos intervalos de confiança. **RESULTADOS** - As curvas de sobrevida segundo o tipo da coinfeção apresentaram diferença, indicando que os pacientes com aids coinfectados com HBV tem menor o tempo de sobrevivência que aqueles coinfectados com HCV. Os indivíduos da raça “pretos e pardos” apresentaram o risco de morte elevado, sendo aumentado em 13,8% e

28,1% para os coinfectados com HBV e HCV, respectivamente. Entre os casos de aids coinfectados com HBV, a categoria de exposição “usuários de drogas injetáveis” apresentou risco de morte aumentado em 70,8% quando comparados com indivíduos de outras categorias de exposição. **DISCUSSÃO** - A vulnerabilidade e a dificuldade de acesso aos serviços de atenção à saúde são alguns fatores que podem explicar o maior risco de morte e menor tempo de sobrevida entre os indivíduos com menor grau de instrução e os usuários de drogas injetáveis.

Palavras chaves: Aids, hepatites virais B e C, coinfecção, sobrevida, relacionamento probabilístico de bases de dados.

INTRODUÇÃO

A aids, doença que corresponde à progressão da infecção pelo HIV, surgiu no Brasil no início da década de oitenta, principalmente, nos Estados de São Paulo e Rio de Janeiro, e acometendo em sua maioria homens homossexuais e bissexuais. Entre os anos 80 e 90 os casos de infecção pelo HIV progrediam rapidamente para óbito, o que fez reduzir significativamente a esperança de vida da população. Neste período a aids foi tida como a principal causa de mortalidade entre adultos jovens, com coeficientes de mortalidade e letalidade apresentando tendências fortemente ascendentes^{1,2,3,4}.

A terapia antirretroviral de alta efetividade (HAART) surgiu na década de noventa e, com isso, as manifestações clínicas provenientes da infecção pelo HIV passaram a ser controladas, trazendo assim uma melhoria no cenário da mortalidade devido a aids, que apresentou uma redução de casos com evolução rápida ao óbito. O aumento na sobrevida dos pacientes com HIV/aids deu-se principalmente devido à disponibilização ampla desses medicamentos, que no Brasil e nos Estados Unidos, se iniciou em 1996^{2,5}.

A implantação da terapia antirretroviral (TARV) implicou em mudanças no perfil da epidemia de HIV/aids, com os infectados vivendo mais tempo e se expondo a outros agravos como, por exemplo, a tuberculose, a diabetes, as hepatites virais dos tipos B (HBV) e C (HCV), entre outras. A coinfeção com outros agravos tem sido corresponsável pela dificuldade na redução da morbimortalidade por HIV/aids^{3,6,7,8}.

O compartilhamento dos principais meios de transmissão do HIV e das hepatites virais dos tipos B e C torna comum a coinfeção entre esses vírus^{9,10,11,12}. Estimativas apontam que as prevalências de coinfeção HIV/HBV e HIV/HCV têm variado de acordo com a região geográfica. No Brasil a estimativa de coinfectados por HIV/HBV é de aproximadamente 6% e de coinfectados por HIV/HCV varia de 5 a 20%^{9,10,11}.

Indivíduos coinfectados apresentam maior chance de progressão para doenças relacionadas ao fígado, incluindo cirrose, carcinoma hepático e coma hepático, do que aqueles infectados somente por HBV ou HCV. As doenças hepáticas têm sido consideradas uma das causas emergentes em relação aos óbitos por HIV/aids^{6,12,13}. Alguns estudos mostram que o risco de mortalidade por doenças do fígado é duas a três vezes maior entre os coinfectados do que entre os monoinfectados^{6,9,10,12,13}.

No Brasil a disponibilidade dos medicamentos antirretrovirais é universal e tem sido garantida pelo Sistema Único de Saúde (SUS) do Ministério da Saúde tanto para pacientes monoinfectados quanto os coinfectados, o que justifica a realização periódica de estudos que auxiliem na avaliação do impacto desta medida na sobrevivência das pessoas vivendo com HIV/aids. Entretanto, existem poucos estudos com abrangência nacional que avaliam o impacto desta medida na mortalidade das pessoas coinfectadas por HIV/aids e hepatites virais. Diante disso, o objetivo deste estudo é estimar a sobrevida dos pacientes com diagnóstico de aids e hepatites virais notificados no Brasil e identificar fatores associados à sobrevivência desses pacientes.

MATERIAIS E MÉTODOS

Neste estudo foram considerados os dados de todos os casos de aids provenientes de diferentes fontes de informações, incluindo o Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan), o Sistema de Controle de Exames Laboratoriais (Siscel) e o Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (Siclom).

Para os dados de aids notificados pelo Sinan foram considerados os casos em crianças e adultos desde 2000 até 2010. No Siscel/Siclom foram selecionados os registros dos pacientes no período de 2000 até 2010 que atenderam aos critérios de definição de caso de aids¹⁴.

O Siscel e Siclom são sistemas de caráter gerencial desenvolvidos pelo Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais com o intuito de organizar a logística de exames laboratoriais para o HIV executados pela rede pública de saúde e da logística de dispensa de medicamentos para o HIV/aids no Brasil, tanto da rede pública quanto privada.

Os casos de hepatites B e C foram obtidos das notificações de hepatites virais do Sinan no período de 2000 a 2010. Para a hepatite B foram considerados casos aqueles com pelo menos um dos seguintes marcadores sorológicos reagentes: HBsAg, Anti-HBc IgM ou HBeAg; e para hepatite C aqueles com os marcadores anti-HCV reagente e HCV-RNA detectável¹⁶.

Os casos de aids e hepatites B e C foram relacionados para identificar as pessoas coinfetadas com HIV/aids e hepatite B ou C utilizando como variáveis de comparação o nome do paciente (probabilidade de acerto 98,18%, probabilidade de erro de 0,0010% e limiar = 85%), nome da mãe (probabilidade de acerto 67,81%, probabilidade de erro de 0,0038% e limiar = 85%) e data de nascimento (probabilidade de acerto 96,48%, probabilidade de erro de 2,1685% e limiar = 65%).

O Sistema de Informação de Mortalidade (SIM) foi relacionado com os registros de aids com a intenção de obter a informação de óbito desses pacientes. Os campos utilizados para comparação foram as variáveis referentes ao nome do

paciente (probabilidade de acerto 98%, probabilidade de erro de 0,0011% e limiar = 85%), nome da mãe (probabilidade de acerto 74%, probabilidade de erro de 0,0046% e limiar = 85%) e data de nascimento (probabilidade de acerto 98%, probabilidade de erro de 2,356% e limiar = 65%).

Devido à limitação computacional do *software* RecLink em processar grande bases de dados, os óbitos selecionados do SIM foram aqueles cuja causa básica é relacionada ao HIV/aids e também os classificados nos seguintes capítulos da Classificação Internacional de Doenças (CID-10): algumas doenças infecciosas e parasitárias (capítulo I), neoplasias (capítulo II), doenças do aparelho circulatório (capítulo IX) e doenças do aparelho respiratório (capítulo X). Os óbitos classificados nestes capítulos representam 56,5% de toda a base de mortalidade nacional e aproximadamente 100% das causas associadas aos 121.830 óbitos por HIV/aids no período de 2000 a 2011.

Os relacionamentos entre as bases de dados foram realizados utilizando o *software* RecLink III e tendo como campos de bloqueio as variáveis referentes ao sexo e aos códigos fonéticos (*soundex*) do primeiro e último nome do paciente (gerados pelo processo de padronização). As probabilidades de acerto e erro empregadas nos processos de retirada de duplicidade e relacionamento foram obtidas a partir da combinação das opções “*gera matriz*” e “*parâmetros*”, conforme sugerido pelos autores do programa^{17,18}.

As informações individuais dos pacientes foram utilizadas somente para combinar os bancos de dados. Ao final dos procedimentos tais informações foram excluídas permanentemente da base deixando somente as de caráter epidemiológico.

Foram identificados 8.411 registros de pacientes HIV/aids coinfectedados por HBV ou HCV no período de 2000 a 2010 no Brasil. Deste, 2.923 registros foram excluídos por não terem informação referente às variáveis raça/cor, escolaridade e categoria de exposição. E 175 registros coinfectedados por HBV e HCV simultaneamente. Assim, neste trabalho foram analisados os dados de 5.313 registros de pacientes HIV/aids coinfectedados por HBV ou HCV.

As variáveis referentes à raça (correspondente às categorias preto e pardo comparada com as outras), escolaridade (três níveis: até 3 anos, 4 a 7 anos e 8 ou

mais anos de estudo) e categoria de exposição (uso de drogas injetáveis versus outra) foram obtidas pela notificação dos casos de aids no Sinan. A informação de histórico de tratamento pra o HIV/aids foi obtida no Siclom, e considerado arbitrariamente como tratamento atual, o período de mais ou menos três meses da data da coinfeção.

Por se tratar de bases de dados composta de informações individuais dos pacientes com aids e hepatites virais, este estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília (Anexo I), garantido a confidencialidade das informações desses pacientes notificados.

Análise Estatística

Para descrever a sobrevida dos pacientes coinfectados utilizou-se como tempo de sobrevida a diferença entre a data do diagnóstico da coinfeção e a data do óbito, sendo a data da coinfeção aquela referente ao momento do diagnóstico da última infecção (HIV/aids ou hepatites virais). A falha foi definida pelo desfecho “óbito por HIV/aids” e a censura definida pelos óbitos por outras causas ou para aqueles indivíduos que estavam vivos até o último dia do ano de 2011.

A sobrevida dos pacientes coinfectados, segundo variáveis epidemiológicas, foi estimada utilizando o método de Kaplan-Meier e a comparação entre os grupos foi feita através do teste não paramétrico de Wilcoxon, considerando 5% como nível de significância. Para a análise multivariada foi utilizado o modelo de regressão de Cox. A medida de associação apresentada é a *hazard ratio* (HR), com os respectivos intervalos de 95% de confiança. Para o diagnóstico do modelo de Cox foram realizadas análises dos resíduos de *Schoenfeld*, *Martingale* e *deviance*¹⁹. As curvas de sobrevida foram obtidas utilizando o programa estatístico SPSS® versão 18, enquanto que as demais análises de sobrevivência foram realizadas utilizando o programa estatístico R versão 2.15.2.

RESULTADOS

Entre os 5.313 casos de aids coinfectados por alguma das hepatites (B ou C) notificados no período de 2000 a 2010, 1.067 (20,1%) evoluíram para óbito. Desses, 862 (80,8%) tiveram como causa definidora o HIV/aids até 2011.

Na Tabela 1 estão apresentadas as distribuições dos casos coinfectados segundo variáveis epidemiológicas e tipos de coinfecção. A distribuição espacial dos coinfectados por qualquer uma das hepatites mostra que a maioria dos casos encontra-se na região Sudeste (58,3%), seguida da região Sul, Centro-Oeste, Nordeste e Norte. Observa-se também que 75,5% dos coinfectados é do sexo masculino e a grande maioria (84,8%) tem idade entre 25 e 49 anos; 34,5% são pretos ou pardos; 41,1% tem de quatro a sete anos de estudo; 73,5% estão em tratamento para HIV/aids; 32,1% são da categoria de exposição usuários de drogas injetáveis (UDI). A categoria “homens que fazem sexo com homens” (HSH) correspondeu a 19,9% (dado não mostrado na tabela).

A distribuição dos casos estratificada segundo o tipo de coinfecção apresenta padrão similar em relação às variáveis região de residência, sexo, faixa etária, raça preta ou parda, categoria de exposição UDI e uso de TARV, diferindo somente em relação à escolaridade. Entre os casos de aids coinfectados com HBV a maior proporção dos casos, segundo escolaridade, está entre aqueles com pelo menos oito anos de estudo. Já entre os coinfectados com HCV, a maioria se encontra entre aqueles com quatro a sete anos de estudo (Tabela 1).

As curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier segundo variáveis epidemiológicas estão apresentadas na Figura 1. De acordo com o tipo da coinfecção verifica-se que os pacientes de aids coinfectados com HBV tem menor tempo de sobrevivência que aqueles coinfectados com HCV; enquanto que os pacientes residentes na região Norte apresentam menor sobrevida quando comparada com as demais regiões. Em relação ao sexo, os homens, em geral, têm a sobrevida inferior à das mulheres, e quanto maior a idade, menor o tempo de sobrevida. Em relação à raça, verifica-se que a categoria “pretos e pardos” tem

menor sobrevivência do que as outras raças. O mesmo se observa para aqueles com menor escolaridade (até três anos de estudo). Quando comparadas em relação à categoria de exposição UDI e ao uso de TARV, as curvas não indicam diferença no tempo de sobrevivência, o que é confirmado pelo resultado do teste de Wilcoxon (Tabela 2).

Foram ajustados diferentes modelos de Cox até se obter o modelo final apresentado na Tabela 3. Inicialmente foi realizado ajuste do modelo de Cox para cada coinfeção; no entanto, estes modelos isolados não atendiam ao pressuposto de riscos proporcionais. Para resolver este problema, ajustou-se um modelo combinado utilizando as informações de ambas as coinfeções, e inserindo-se uma variável indicadora do tipo de coinfeção no modelo. No entanto, obteve-se evidências de violação do pressuposto de proporcionalidade dos riscos para o tipo de infecção segundo análise dos resíduos de Schoenfeld. Sendo assim, optou-se por um modelo estratificado por esta variável, que atendeu os pressupostos do modelo. Entretanto, não foi possível assumir que o efeito dos fatores era comum no modelo estratificado para cada um dos estratos (coinfeções) de acordo com o teste da razão de verossimilhança. Sendo assim, optou-se por apresentar as estimativas estratificadas por tipo de coinfeção.

Os resultados do modelo final de regressão de Cox mostram que o risco de morte entre os pacientes coinfectados aumenta à medida que aumenta a idade. Em relação aos pacientes de aids coinfectados com HCV o risco de morte é três vezes maior entre aqueles com 50 anos ou mais quando comparados com os menores de 25 anos. Os indivíduos da categoria “pretos e pardos” também apresentam o risco de morte elevado, sendo aumentado em 13,8% e 28,1% para os casos de aids coinfectados com HBV e HCV, respectivamente. Entre os casos de aids coinfectados com a hepatite B verifica-se que quanto menor a escolaridade, maior o risco de morte, sendo duas vezes maior entre aqueles com até três anos de estudo, quando comparados com aqueles com pelo menos oito anos de estudo (Tabela 3).

Entre os casos de aids coinfectados com HBV, a categoria de exposição UDI apresenta o risco de morte aumentado em 70,8% quando comparados com indivíduos de outras categorias de exposição. Além disso, o uso da TARV também

mostra associação com a sobrevida: o risco aumenta em 31,4% entre aqueles que não estão em tratamento ativo (Tabela 3).

DISCUSSÃO

Os "usuários de drogas injetáveis" não representam a principal categoria de exposição da aids entre os coinfectados com HBV, embora apresentem menor tempo de sobrevivência e risco de morte mais elevado quando comparados com aqueles das outras categorias de exposição. O grau de instrução apresentou diferença significativa no tempo de sobrevivência de ambos os coinfectados, mostrando que aqueles com menos escolaridade apresentam menor sobrevida.

O histórico de tratamento em tempo hábil para o HIV/aids entre os pacientes coinfectados com HBV mostra que existe uma melhor resposta ao tempo de sobrevida quando estes pacientes já iniciaram o tratamento para o HIV/aids, comprovando o impacto positivo da TARV também na sobrevivência dos pacientes coinfectados. No entanto, não se observa este mesmo comportamento entre os coinfectados por com HCV, indicando que pode haver algum problema de interação entre o tratamento para HIV e a infecção do vírus da hepatite C. Segundo Weis e colaboradores, o risco de mortalidade aumenta significativamente entre os coinfectados por HIV/HCV quando comparados com os mono infectados¹⁴.

Segundo Rockstroh e colaboradores, os indivíduos com aids coinfectados com HCV apresentam maior probabilidade de morte por doenças relacionadas ao fígado do que pelo HIV/aids, o que ajuda explicar o maior tempo de sobrevida entre estes indivíduos quando comparados com aqueles coinfectados com HBV²⁰.

Estas informações são úteis tanto para o profissional de saúde quanto ao paciente, que em posse delas, podem adotar medidas e estratégias que proporcionem uma melhor qualidade de vida a estes pacientes.

No entanto, vale ressaltar que este estudo apresentou algumas limitações importantes. As hepatites virais são caracterizadas por serem silenciosas, em sua

maioria assintomática e, sua vigilância epidemiológica é do tipo passiva, ou seja, os casos aparecem espontaneamente, logo as notificações de casos de HBV e HCV no Sinan podem não representar a real magnitude das infecções por estas hepatites, implicando assim, na subenumeração da estimativa de casos de aids coinfectados com HBV ou HCV. Outra limitação com relação aos números de casos de hepatite C, é por ter considerado casos somente aqueles que apresentaram os marcadores anti-HCV reagente e HCV-RNA detectável, o que pode implicar na redução no número de casos confirmados, dado que existem locais que não realizam os dois testes simultaneamente, implicando neste caso, na subestimação no número casos de aids coinfectados com HCV.

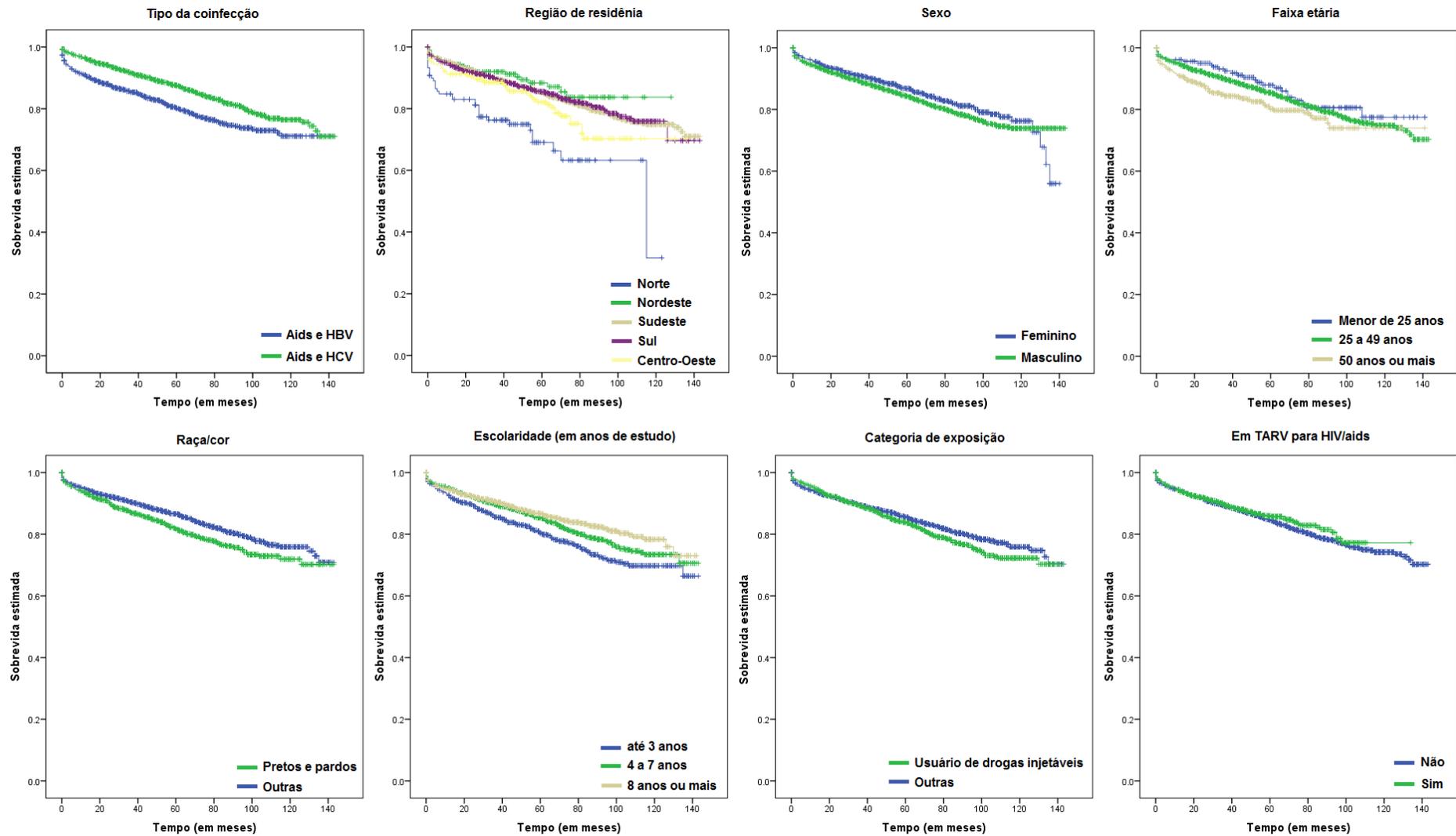
A técnica de relacionamento probabilístico de bancos de dados requer que as informações de identificação do indivíduo estejam o máximo preenchidas, no entanto, isto não se observa em dados secundários de abrangência nacional, onde existem um grande número de registros com informações incompletas ou mal preenchidas, implicando assim na estimativa de coinfectados.

REFERÊNCIAS

1. Rodrigues-Junior, A.L., Castilho, E.A. A epidemia da AIDS no Brasil, 1991-2000: descrição espaço temporal. *Rev. Soc. Med. Trop.*, 2004; 37(4): 312-317.
2. Melo, L.S.W., Lacerda, H.R., Campelo, E., Moraes, E., Ximenes, R.A.A. Survival of AIDS patients and characteristics of those who died over eight years of highly active antiretroviral therapy, at a Referral Center in Northeast Brazil. *Braz. J. Infect. Dis.*, 2008; 12(4): 269-277.
3. Marins, J.R.P., Jamal, L.F., Chen, S.Y., Barros, M.B., Hudes, E.S., Barbosa, A.A., Chequer, P., Teixeira, P.R., Hearst, N. Dramatic improvement in survival among adult Brazilian AIDS patients. *AIDS*, 2003; 17(11): 1675-1682.

4. Santos, N.J.S., Tayra, A., Silva, S.R., Buchalla, C.M., Laurenti, R. A aids no estado de São Paulo. As mudanças no perfil da epidemia e perspectivas da vigilância epidemiológica. *Rev. Bras. Epidemiol.*, 2002; 5(2): 286-310.
5. Menesia, E.O., Passos, A.D.C., Monteiro, M.E., Dal-Fabbro, A.L., Laprega, M.R. Sobrevivência de pacientes com aids em uma cidade do sudeste brasileiro. *Rev. Panam. Salud Públ. / Pan Am. J. Public Health*, 2001; 10(1): 29-36.
6. Ministério da Saúde. *Recomendações para terapia anti-retroviral em adultos infectados por HIV*. Brasília: MS; 2008.
7. Walensky, R.P., Paltiel, A.D., Losina, E., Mercincavage, L.M., Schackman, B.R., Sax, P.E., Weinstein, M.C, Freedberg, K.A. The survival benefits of AIDS treatment in the United States. *J. Infect. Dis.*, 2006; 194: 11-19.
8. Hallal, R., Ravasi, G., Kuchenbecker, R., Greco, D. O acesso universal ao tratamento antirretroviral no Brasil. *R Tempus Actas Saúde Col.*, 2010; 4(2): 53-65.
9. Braga, W.S.M, Castilho, M.C., Santos, I.C.V., Moura, M.A.S., Segurado, A.C. Low prevalence of hepatitis B virus, hepatitis D virus and hepatitis virus among patients with human immunodeficiency virus or acquired immunodeficiency syndrome in the Brazillian Amazon basin. *Rev. Soc. Med. Trop.*, 2006; 39(6): 519-522.
10. Corrêa, M.C.J.M, Barone, A.A., Cavalheiro, N.P., Tengan, F.M., Guastini, C. Prevalence of hepatitis B and C in the sera of patients with HIV infection in São Paulo, Brasil. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, 2000; 42(2): 81-85.
11. Souza, M.G., Passos, A.D.C., Machado, A.A., Figueiredo, J.F.C., Esmeraldino, L.E. Co-infecção HIV e vírus da hepatite B: prevalência e fatores de risco. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, 2004; 37(5): 391-395.
12. Anderson, K.B., Guest, J.L., Rimland, D. Hepatitis C virus coinfection increases mortality in HIV-infected patients in the highly active antiretroviral therapy era: data from the HIV Atlanta VA cohort study. *AIDS*, 2004; 39: 1507-1513.
13. Bell, T.G., Makondo, E., Martinson, N.A., Krawvis, A. Hepatitis B Virus Infection in Human Immunodeficiency Virus Infected Southern African adults: occult or overt-that is the question. *Plos One*, 2012; 7(10): 1:8.

14. Weis, N., Lindhardt B.O., Kronborg, G., Hansen, A.B., Laursen, A.L., Christensen, P.B.. Impact of hepatitis C virus coinfection on response to highly active antiretroviral therapy and outcome in HIV-infected individuals: a nationwide cohort study. *Clin. Infect. Dis.*, 2006; 42(10): 1481-1487.
15. Ministério da Saúde. *Critérios de definição de casos de aids em adultos e crianças*. Brasília: MS; 2005.
16. Ministério da Saúde. *Guia de Vigilância Epidemiológica*. Brasília: MS; 2005.
17. Camargo-Jr, K.R., Coeli, C.M. Reclink: aplicativo para o relacionamento de bases de dados, implementando o método probabilistic Record linkage. *Cad. Saúde Colet.*, 2000; 16(2): 439-447.
18. Junger, W.L. Estimação de parâmetros em relacionamento probabilístico de bancos de dados: uma aplicação do algoritmo EM para o RecLink. *Cad. Saúde Colet.*, 2006; 14(2): 225-232.
19. Carvalho, M.S., Andreozzi, V.L., Codeço, C.T., Barbosa, M.T.S., Shimakura, S.E. *Análise de Sobrevida - Teorias e Aplicações em Saúde*. Edição 1. Rio de Janeiro: Fiocruz; 2005.
20. Rockstroh, J.K., Mocroft, A., Soriano, V., Tural, C., Losso, M.H., Horban, A., et al. Influence of hepatitis C virus infection on HIV-1 disease progression and response to highly active antiretroviral therapy. *JID*, 2005; 192: 992-1002.



Fontes: MS/SVS/Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais e Departamento de Análise da Situação em Saúde

Figura 1. Sobrevida estimada para coinfetados segundo variáveis epidemiológicas. Brasil, 2000 e 2010.

Tabela 1. Distribuição dos casos de aids coinfectados segundo variáveis epidemiológicas. Brasil, 2000 a 2010.

| Variáveis | HIV/HBV | | HIV/HCV | | Total | |
|-------------------------------|---------|-------|---------|-------|-------|-------|
| | nº | % | nº | % | nº | % |
| Total | 1952 | 100,0 | 3361 | 100,0 | 5313 | 100,0 |
| Região de residência | | | | | | |
| Norte | 102 | 5,2 | 17 | 0,5 | 119 | 2,2 |
| Nordeste | 128 | 6,6 | 66 | 2,0 | 194 | 3,7 |
| Sudeste | 1042 | 53,4 | 2054 | 61,1 | 3096 | 58,3 |
| Sul | 521 | 26,7 | 1130 | 33,6 | 1651 | 31,1 |
| Centro-Oeste | 159 | 8,1 | 94 | 2,8 | 253 | 4,8 |
| Sexo | | | | | | |
| Masculino | 1561 | 80,0 | 2449 | 72,9 | 4010 | 75,5 |
| Feminino | 391 | 20,0 | 912 | 27,1 | 1303 | 24,5 |
| Faixa etária | | | | | | |
| Menor de 25 anos | 113 | 5,8 | 69 | 2,1 | 182 | 3,4 |
| 25 a 49 anos | 1597 | 81,8 | 2909 | 86,6 | 4506 | 84,8 |
| 50 anos ou mais | 242 | 12,4 | 383 | 11,4 | 625 | 11,8 |
| Raça | | | | | | |
| Pretos e pardos | 767 | 39,3 | 1066 | 31,7 | 1833 | 34,5 |
| Outras | 1185 | 60,7 | 2295 | 68,3 | 3480 | 65,5 |
| Escolaridade | | | | | | |
| Até 3 anos | 358 | 18,3 | 605 | 18,0 | 963 | 18,1 |
| 4 a 7 anos | 705 | 36,1 | 1479 | 44,0 | 2184 | 41,1 |
| 8 anos ou mais | 889 | 45,5 | 1277 | 38,0 | 2166 | 40,8 |
| Categoria de exposição | | | | | | |
| Usuários de drogas injetáveis | 290 | 14,9 | 1417 | 42,2 | 1707 | 32,1 |
| Outras | 1662 | 85,1 | 1944 | 57,8 | 3606 | 67,9 |
| Em TARV para HIV/aids | | | | | | |
| Sim | 761 | 39,0 | 1182 | 35,2 | 1943 | 36,6 |
| Não | 1191 | 61,0 | 2179 | 64,8 | 3370 | 63,4 |

Fontes: MS/SVS/Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais e Departamento de Análise da Situação de Saúde

Tabela 2. Teste de Wilcoxon para comparação de curvas de sobrevida segundo variáveis epidemiológicas. Brasil, 2000 a 2010.

| Variáveis | Estatística de teste | p-valor |
|------------------------|-----------------------------|----------------|
| Tipo de coinfeção | 60,58 | <0,001 |
| Região de residência | 30,10 | <0,001 |
| Sexo | 4,73 | 0,030 |
| Faixa etária | 13,68 | 0,001 |
| Raça | 13,79 | <0,001 |
| Escolaridade | 17,92 | <0,001 |
| Categoria de exposição | 1,16 | 0,282 |
| TARV para HIV/aids | 0,54 | 0,462 |

Fontes: MS/SVS/Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais e Departamento de Análise da Situação de Saúde

Tabela 3. Modelo de regressão de Cox estratificado segundo tipo de coinfeção. Brasil, 2000 a 2010.

| Variáveis | HIV/HBV | | HIV/HCV | |
|-------------------------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| | HR | IC95% HR | HR | IC95% HR |
| Faixa etária | | | | |
| Menor de 25 anos | 1,000 | | 1,000 | |
| 25 a 49 anos | 1,115 | 0,708 - 1,757 | 1,769 | 0,836 - 3,744 |
| 50 anos ou mais | 1,138 | 0,590 - 1,757 | 3,060 | 1,400 - 6,689 |
| Raça | | | | |
| Outras | 1,000 | | 1,000 | |
| Pretos e pardos | 1,138 | 0,923 - 1,403 | 1,281 | 1,064 - 1,543 |
| Escolaridade | | | | |
| 8 anos ou mais | 1,000 | | 1,000 | |
| 4 a 7 anos | 1,473 | 1,149 - 1,887 | 0,965 | 0,789 - 1,181 |
| Até 3 anos | 2,072 | 1,577 - 2,722 | 0,998 | 0,779 - 1,280 |
| Categoria de exposição | | | | |
| Outras | 1,000 | | 1,000 | |
| Usuário de drogas injetáveis | 1,708 | 1,340 - 2,176 | 1,155 | 0,965 - 1,383 |
| Em TARV para HIV/aids | | | | |
| Sim | 1,000 | | 1,000 | |
| Não | 1,314 | 1,028 - 1,680 | 0,911 | 0,742 - 1,118 |

Fontes: MS/SVS/Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais e Departamento de Análise da Situação de Saúde

5. CONCLUSÃO

Em consonância com os objetivos propostos neste estudo foram identificadas as prevalências de 1,0% e 1,6% de coinfectados por HBV e HCV, respectivamente, entre os casos de aids notificados no Brasil no período de 1999 a 2010. Estas prevalências são distribuídas de maneira diferente entre o território nacional e apresentam chances de coinfeção diferentes segundo regiões, sendo maior nas regiões Centro-Oeste e Sudeste entre os coinfectados com HBV, e maior nas regiões Sudeste e Sul entre os coinfectados por com HCV. Foram identificados os fatores de risco de coinfeção também segundo faixa etária, sexo, escolaridade e categoria de exposição, mostrando que, entre os caso de aids coinfectados com HBV, a região Centro-Oeste, a faixa etária de 35 a 44 anos, o sexo masculino e a categoria de exposição "usuário de drogas injetáveis" apresentam o maior risco de coinfeção comparadas com as demais categoriais das respectivas variáveis. Entre os casos de aids coinfectados com HCV, os maiores riscos de coinfeção foram observados naqueles residentes na região Sudeste, da faixa etária de 45 anos ou mais, do sexo masculino, com 4 a 7 anos de estudo e das categorias de exposição "sanguínea" e "usuário de drogas injetáveis".

O tempo de sobrevida de pacientes coinfectados foi estimado e as diferenças observadas foram entre as variáveis tipo de coinfeção, região de residência, sexo, faixa etária, raça/cor e escolaridade, as quais mostraram que entre os casos de aids coinfectados com HBV, a região Norte, o sexo masculino, a idade de 50 anos ou mais, a raça/cor "pretos e pardos" e a escolaridade com até três anos de estudo possuem menor tempo de sobrevida quando comparados com as demais categorias de suas respectivas variáveis.

O risco de mortalidade entre os coinfectados foi calculado segundo as variáveis faixa etária, raça/cor, escolaridade, categoria de exposição e uso de TARV, estratificado pelo tipo da coinfeção. Foi observado que os indivíduos com menor escolaridade, da categoria de exposição "usuário de drogas injetáveis" e que não

estão em TARV apresentam o risco de morte mais elevado quando comparados com aqueles de outras categorias.

Os achados deste estudo apresentam limitações importantes com relação ao número de casos notificados de hepatites virais e mal ou não preenchimento de informações individuais importantes para a combinação das bases.

As hepatites virais são caracterizadas por serem silenciosas, em sua maioria assintomática e, sua vigilância epidemiológica é do tipo passiva, ou seja, os casos aparecem espontaneamente, logo as notificações de casos de HBV e HCV no Sinan podem não representar a real magnitude das infecções por estas hepatites, implicando assim, na subenumeração da estimativa de casos de aids coinfectados com HBV ou HCV. Outra limitação com relação aos números de casos de hepatite C, é por ter considerado casos somente aqueles que apresentaram os marcadores anti-HCV reagente e HCV-RNA detectável, o que pode implicar na redução no número de casos confirmados, dado que existem locais que não realizam os dois testes simultaneamente, implicando neste caso, na subestimação no número casos de aids coinfectados com HCV.

A técnica de relacionamento probabilístico de bancos de dados requer que as informações de identificação do indivíduo estejam o máximo preenchidas, no entanto, isto não se observa em dados secundários de abrangência nacional, onde existem um grande número de registros com informações incompletas ou mal preenchidas, implicando assim na estimativa de coinfectados.

Apesar das limitações, os resultados deste estudo são importantes para os gestores de saúde que, em posse destas informações podem levantar hipóteses a serem investigadas com estudos e pesquisas que permitam monitorar e intervir na coinfecção por estes e outros agravos.

6. REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. *Sexually transmitted infections. Fact sheet nº 110*. Geneva, Switzerland: WHO; 2011.
2. Ministério da Saúde. *Guia de Vigilância Epidemiológica*. Brasília: MS; 2005.
3. Ministério da Saúde. *Prevalências e frequências relativas de doenças sexualmente transmissíveis em populações selecionadas de seis capitais brasileiras*. Brasília: MS; 2008.
4. Rodrigues-Junior, A.L., Castilho, E.A. A epidemia da AIDS no Brasil, 1991-2000: descrição espaço temporal. *Rev. Soc. Med. Trop.*, 2004; 37(4): 312-317.
5. World Health Organization. *Aids epidemic update 2011*. Geneva: WHO; 2012.
6. Melo, L.S.W., Lacerda, H.R., Campelo, E., Moraes, E., Ximenes, R.A.A. Survival of AIDS patients and characteristics of those who died over eight years of highly active antiretroviral therapy, at a Referral Center in Northeast Brazil. *Braz. J. Infect. Dis.*, 2008; 12(4): 269-277.
7. Marins, J.R.P., Jamal, L.F., Chen, S.Y., Barros, M.B., Hudes, E.S., Barbosa, A.A., Chequer, P., Teixeira, P.R., Hearst, N. Dramatic improvement in survival among adult Brazilian AIDS patients. *AIDS*, 2003; 17(11): 1675-1682.
8. Santos, N.J.S., Tayra, A., Silva, S.R., Buchalla, C.M., Laurenti, R. A aids no estado de São Paulo. As mudanças no perfil da epidemia e perspectivas da vigilância epidemiológica. *Rev. Bras. Epidemiol.*, 2002; 5(2): 286-310.
9. Menesia, E.O., Passos, A.D.C., Monteiro, M.E., Dal-Fabbro, A.L., Laprega, M.R. Sobrevivência de pacientes com aids em uma cidade do sudeste brasileiro. *Rev. Panam. Salud Públ. / Pan Am. J. Public Health*, 2001; 10(1): 29-36.
10. Walensky, R.P., Paltiel, A.D., Losina, E., Mercincavage, L.M., Schackman, B.R., Sax, P.E., Weinstein, M.C, Freedberg, K.A. The survival benefits of AIDS treatment in the United States. *J. Infect. Dis.*, 2006; 194: 11-19.
11. Ministério da Saúde. *Recomendações para terapia anti-retroviral em adultos infectados por HIV*. Brasília: MS; 2008.

12. Hallal, R., Ravasi, G., Kuchenbecker, R., Greco, D. O acesso universal ao tratamento antirretroviral no Brasil. *R Tempus Actas Saúde Col.*, 2010; 4(2): 53-65.
13. Ministério da Saúde. *Guia de Vigilância Epidemiológica*. Brasília: MS; 2005.
14. Fonseca, J.C.F. História natural da hepatite crônica B. *Rev. Soc. Med. Trop.*, 2007; 40(6): 672-677.
15. Ministério da Saúde. *Hepatites Virais: o Brasil está atento*. Brasília: MS; 2005.
16. World Health Organization. *Hepatitis B. Fact sheet nº 204*. Geneva, Switzerland: WHO; 2012.
17. World Health Organization. *Hepatitis C. Fact sheet nº 164*. Geneva, Switzerland: WHO; 2012.
18. Lopes, E.P.A, Silva, A.E., Sette Junior, H., Guimarães, R.X., Ferraz, M.L. Autoantibodies before, during and after administration of recombinant interferon- α for chronic viral hepatitis. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, 1995; 37(5): 455-460.
19. Corrêa, M.C.J.M, Barone, A.A., Cavalheiro, N.P., Tengan, F.M., Guastini, C. Prevalence of hepatitis B and C in the sera of patients with HIV infection in São Paulo, Brasil. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, 2000; 42(2): 81-85.
20. Amaral, I.S.A., Almeida, M.L., Alves, F.T., Mória, L.J.M.P., Conde, S.R.S.S. Epidemiologia de pacientes coinfectados HIV/HCV atendidos na Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará. *Rev. Para. Med.*, 2007; 21(1): 15-24.
21. Braga, W.S.M, Castilho, M.C., Santos, I.C.V., Moura, M.A.S., Segurado, A.C. Low prevalence of hepatitis B virus, hepatitis D virus and hepatitis virus among patients with human immunodeficiency virus or acquired immunodeficiency syndrome in the Brazillian Amazon basin. *Rev. Soc. Med. Trop.*, 2006; 39(6): 519-522.
22. Soriano, V., Puoti, M., Bonacini, M. Care of patients with chronic hepatitis B and HIV coinfection : recommendations from an HIV-HBV International Panel. *AIDS*, 2005; 19: 221-240.
23. Patel, P.P., Davis, S., Tolle, M., Mabikwa, V., Anabwani, G. Prevalence of hepatitis B and hepatitis C coinfections in an adult HIV centre population in Gaborone, Botswana. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 2011; 85(2): 390 - 394.

24. Souza, M.G., Passos, A.D.C., Machado, A.A., Figueiredo, J.F.C., Esmeraldino, L.E. Co-infecção HIV e vírus da hepatite B: prevalência e fatores de risco. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, 2004; 37(5): 391-395.
25. Anderson, K.B., Guest, J.L., Rimland, D. Hepatitis C virus coinfection increases mortality in HIV-infected patients in the highly active antiretroviral therapy era: data from the HIV Atlanta VA cohort study. *AIDS*, 2004; 39: 1507-1513.
26. Weis, N., Lindhardt B.O., Kronborg, G., Hansen, A.B., Laursen, A.L., Christensen, P.B.. Impact of hepatitis C virus coinfection on response to highly active antiretroviral therapy and outcome in HIV-infected individuals: a nationwide cohort study. *Clin. Infect. Dis.*, 2006; 42(10): 1481-1487.
27. Bell, T.G., Makondo, E., Martinson, N.A., Krawvis, A. Hepatitis B Virus Infection in Human Immunodeficiency Virus Infected Southern African adults: occult or overt-that is the question. *Plos One*, 2012; 7(10): 1:8.
28. Rockstroh, J.K., Mocroft, A., Soriano, V., Tural, C., Losso, M.H., Horban, A., et al. Influence of hepatitis C virus infection on HIV-1 disease progression and response to highly active antiretroviral therapy. *JID*, 2005; 192: 992-1002.
29. Ministério da Saúde. *Critérios de definição de casos de aids em adultos e crianças*. Brasília: MS; 2005.
30. Camargo-Jr, K.R., Coeli, C.M. Reclink: aplicativo para o relacionamento de bases de dados, implementando o método probabilistic Record linkage. *Cad. Saúde Colet.*, 2000; 16(2): 439-447.
31. Junger, W.L. Estimacão de parâmetros em relacionamento probabilístico de bancos de dados: uma aplicacão do algoritmo EM para o RecLink. *Cad. Saúde Colet.*, 2006; 14(2): 225-232.
32. Ministério da Saúde. *Boletim Epidemiológico Aids e DST*. Brasília: MS; 2011.
33. Lucena, F.F.A., Fonseca, M.G.P., Sousa, A.I.A., Coeli, C.M. O relacionamento de bancos de dados na implementacão da vigilância da aids. Relacionamento de dados e vigilância da Aids. *Cad. Saúde Colet.*, 2006; 14(2): 305-312.
34. Ministério da Saúde. *Boletim Epidemiológico Hepatites Virais*. Brasília; MS: 2011.
35. Carvalho, M.S., Andreozzi, V.L., Codeço, C.T., Barbosa, M.T.S., Shimakura, S.E. *Análise de Sobrevida - Teorias e Aplicacões em Saúde*. Edicão 1. Rio de Janeiro: Fiocruz; 2005.

ANEXO 1 – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA



Universidade de Brasília
Faculdade de Ciências da Saúde
Comitê de Ética em Pesquisa – CEP/FS

PROCESSO DE ANÁLISE DE PROJETO DE PESQUISA

Registro do Projeto no CEP: **019/12**

Título do Projeto: “Estudo de co-infecção aids com as hepatites virais b e c: aplicação do método de relacionamento de dados”.

Pesquisadora Responsável: Silvano Barbosa de Oliveira

Data de Entrada: 04/04/12

Com base na Resolução 196/96, do CNS/MS, que regulamenta a ética em pesquisa com seres humanos, o Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília, após análise dos aspectos éticos e do contexto técnico-científico, resolveu **APROVAR** o projeto **019/12** com o título: “Estudo de co-infecção aids com as hepatites virais b e c: aplicação do método de relacionamento de dados”, analisado na 4ª Reunião Ordinária, realizada no dia 08 de maio de 2012.

O pesquisador responsável fica, desde já, notificado da obrigatoriedade da apresentação de um relatório semestral e relatório final sucinto e objetivo sobre o desenvolvimento do Projeto, no prazo de 1 (um) ano a contar da presente data (item VII.13 da Resolução 196/96).

Brasília, 19 de julho de 2012.

Prof. Natan Monsore
Coordenador do CEP-FS/UnB