



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Hepatite C: transmissão sexual em imunocompetentes

Cátia Alexandra Oliveira Carvalho

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(Ciclo de estudos integrado)

Orientadora: Doutora Regina Maria Mateus Gonçalves Teixeira

Covilhã, Junho de 2011

Dedicatória

Ao Júnior.

A todos aqueles que, mesmo nos meus momentos de desânimo, tiverem sempre um sorriso e uma palavra amiga.

Amigos e família, convosco tudo é bem mais fácil!

“Tudo dura o tempo suficiente para ser inesquecível.”

(Autor desconhecido)

Agradecimentos

À Doutora Regina por toda a dedicação, apoio, compreensão, empatia e por nunca ter deixado de acreditar. Irrefutável sentido científico e crença em mais e melhor.

A todos os autores que me disponibilizaram a versão completa dos seus artigos, especialmente à Doutora Miriam Alter, Doutor Sam Friedman e Doutora Isabel Carvalho-Mello. Ao Doutor Jun Hayashi que enviou o seu trabalho pelo correio, desde o Japão.

Aos meus pais, por sempre se terem dedicado eximamente de modo a que sempre houvesse mais e melhor, superando sempre da melhor forma todas as dificuldades. À Inês e ao Júnior por toda a paciência.

Aos meus avós, ao tio Amâncio e tia Beta que sempre estiveram lá e que em muito contribuíram para que tudo fosse possível.

À Cláudia e ao Tó por toda a logística disponibilizada, bem como todo o carinho e apoio.

A toda a família, que sempre valorizaram as conquistas que com o passar do tempo iam sendo minimizadas e atenuadas e que sempre estiveram presentes, não deixando que a solidão e a desorientação tomassem lugar.

A todos os amigos, porque sem eles tudo seria um imenso vazio.

À Martina e à Araújo por todo o apoio ao longo desta caminhada.

À Mariana, pela constante presença desde o primeiro dia na Covilhã.

À Patrícia, pela amizade e tentativa de compreensão quando tal não era possível.

Ao Luís, por ser o amigo de toda a vida.

Ao Jorge e à Elodie, por terem sido a “lufada de ar fresco” que tantas vezes me impulsionou ao longo deste árduo ano.

Às professoras amigas que sempre lá estiveram e sei que assim continuarão.

A todos, por toda a compreensão e apoio perante a minha falta de paciência, segurança e necessária ausência. Em especial às *minhas ricas primas!*

A todos aqueles que duvidaram e que acabaram por me dar um alento imponente nesta longa e dura caminhada.

Senhor Rui, este projecto respeita o princípio “Blood, sweat and tears” (Sir Winston Churchill, 13th May 1940), de que me falou no outro dia.

Resumo

Introdução: A Hepatite C é um importante problema de saúde pública, que afecta cerca de 3% da população mundial. É considerada como “epidemia silenciosa”, pelo facto de ser caracteristicamente assintomática tanto na fase aguda como na fase crónica inicial, antes do aparecimento de complicações. Estas últimas iniciam-se com a fibrose, posterior cirrose, e possível evolução para carcinoma hepatocelular, falência hepática e morte. A via parenteral é a forma mais eficiente para a transmissão do VHC, antes dos anos 90 as transfusões sanguíneas eram a principal via de transmissão, actualmente são os consumidores de drogas injectáveis que estão nessa posição. No grupo das transmissões menos eficientes, temos a transmissão sexual, que é controversa e que se estima rara mas possível.

Metodologia: A pesquisa de artigos decorreu desde Maio de 2010 a Fevereiro de 2011, na base de dados da PubMed, com recurso à pesquisa avançada onde se limitou a procura a artigos, em Inglês, desde 1995 até 2011. As palavras chave consideradas foram: *sexual transmission HCV*, *sexual transmission hepatitis C* e *heterosexual transmission HCV* e foram excluídos todos os artigos relativos a co-infecções, homossexualidade e outras vias de transmissão, que não a sexual.

Objectivo: Procurou-se ter uma perspectiva coerente sobre a verdadeira possibilidade de transmissão sexual do VHC em pacientes heterossexuais sem outras co-infecções.

Resultados: Dos estudos analisados, as variáveis estatisticamente significativas, para aquisição de infecção por VHC, foram a intensidade, a duração ou frequência da actividade sexual ($p < 0,01$), o tempo de relação (OR = 1,06; 95% IC: 1,00 - 1,11), parceiros sexuais versus familiares sem contacto sexual ($p < 0,05$), as relações sexuais extra-conjugais sem uso do preservativo (OR = 15,0), o número de parceiros sexuais, os contactos sexuais desprotegidos com mais que um parceiro (OR = 2,90, 95% IC: 1,13-7,41), idade superior a 45 anos (OR = 3,1; 95% IC, 1,6-5,3), relações sexuais com consumidores de drogas injectáveis (OR = 19,28; 95% IC: 2,01-184,94), parceiros de pacientes índice com hepatite C severa comparando com aqueles com hepatite C suave a moderada ($p = 0,008$).

Conclusão: As discrepâncias ao nível dos resultados, dos diferentes estudos, podem ser consequência de vários factores de índole temporal, sócio-demográfica e da própria doença, para além da grande incapacidade de controlo de factores de confundimento na via de transmissão sexual, como os relacionados com a via parenteral e intrafamiliar. A transmissão sexual ocorre, não tão eficientemente como outras vias. Vários factores aumentam a sua probabilidade de ocorrência. No entanto, são necessários mais estudos quanto à dinâmica da transmissão sexual.

Palavras-chave

Hepatite C, VHC, Transmissão Sexual VHC, Transmissão Sexual Hepatite C, Transmissão Heterossexual VHC

Abstract

Introduction: Hepatitis C is an important public health problem, affecting approximately 3% of the world population. It is regarded as a "silent epidemic" because it is typically asymptomatic in its acute and chronic phases even before the onset of complications. These complications might develop later cirrhosis with fibrosis and possible progression to hepatocellular carcinoma, liver failure and death. The parenteral route is the most efficient route for HCV transmission, before the 90's blood transfusions were the main route of transmission, currently being the injecting drug users who are in that position. As far as transmissions are concerned, the less efficient is, controversially, the sexual transmission, which is considered rare but possible.

Methods: The search for articles happened from May 2010 to February 2011, in the PubMed database, using the advanced search to limit the search to articles in English from 1995 until 2011. The key words considered were: *sexual transmission HCV*, *sexual transmission hepatitis C* and *heterosexual HCV transmission*, excluding all articles about co-infections, homosexuality and other routes of transmission other than sexual.

Objective: The aim was to have a coherent view about the real possibility of sexual transmission of HCV in heterosexual patients, without other co-infections.

Results: Of the studies analyzed, the statistically significant variables were the intensity, duration or frequency of sexual activity ($p < 0.01$), the length of the relationship (OR = 1.06, 95% CI 1.00 to 1.11), sexual partners versus relatives without sexual contact ($p < 0.05$), extramarital sex without the use of condom (OR = 15.0), the number of sexual partners, unprotected sexual contacts with more than one partner (OR = 2.90, 95% CI, 1.13 to 7.41), age over 45 years (OR = 3.1, 95% CI, 1.6 to 5.3), sex with injecting drug users (OR = 19.28, 95% CI, 2.01-184,94) partners of patients with severe hepatitis C index when compared with those with mild to moderate hepatitis C ($p = 0.008$).

Conclusions: The discrepancies in the results of the different studies may be due to several temporal and socio-demographic factors and disease itself, as well as to the inability to control for confounding factors in the sexual route of transmission, such as those related to the parenteral route and within families. Sexual transmission occurs, not as efficiently as other means. Several factors increase its probability of occurrence. However, further studies are needed regarding the dynamics of sexual transmission.

Keywords

Hepatitis C, HCV, Sexual Transmission HCV, Sexual Transmission Hepatitis C, Heterosexual Transmission HCV

Índice

Capítulo 1 - Introdução	1
Justificação do tema	2
Metodologia	2
Objectivos do trabalho.....	2
Capítulo 2 - Vírus da Hepatite C (VHC)	3
Contexto Histórico	3
Estrutura	3
Diferentes genótipos, diferente distribuição mundial.....	4
Capítulo 3 - Epidemiologia	7
Indicadores Epidemiológicos	7
Prevalência e incidência, perspectiva mundial	7
Diferenças Raciais e Etárias	8
Via de transmissão	10
Factores de risco e factores que influenciam a transmissão.....	11
Consumo de drogas	12
Via Iatrogénica.....	12
Transmissão vertical/perinatal.....	13
Transmissão Sexual	13
Causa desconhecida.....	13
Capítulo 4 - Hepatite C	14
História Natural da Hepatite C	14
Resolução espontânea	14
Hepatite C aguda.....	15
Hepatite C crónica	15
Evolução.....	15
Morbilidade e Mortalidade da Infecção por VHC	16
Capítulo 5 - Transmissão Sexual	18
Contexto Histórico	18
Prova de Transmissão Sexual	18
Epidemiologia específica	19

Taxas de Transmissão Sexual	19
Factores de risco	20
Diferenças entre sexos, maior transmissão de homem para mulher	22
Fluidos corporais, factores que aumentam a probabilidade de transmissão, virémia	22
Recomendações de métodos barreira.....	23
O risco de transmissão sexual e a duração do casamento	24
Tipos de estudos e a TS.....	25
Capítulo 6 - Resultados	26
Capítulo 7 - Discussão.....	38
Considerações TS.....	38
Variáveis relacionadas com a TS.....	39
Os estudos e as suas limitações	39
Capítulo 8 - Conclusões.....	42
Bibliografia	43

Lista de Figuras

Figura 1 - Constituição genotípica do VHC. Divisão entre proteínas estruturais e não estruturais (6).....	3
Figura 2 - Genoma do VHC. Cujas poliproteína é constituída por 3000 aminoácidos. A região conservada é constituída pela região 5' e a proteína Core (C), e a região hipervariável pelas zona E1 e E2 (16).	4
Figura 3 - Estimativa da distribuição dos genótipos do VHC nos diferentes países Europeus, a partir de estudos publicados antes de 1999 (19).	5
Figura 4 - Prevalência estimada de acordo com a região (21).	7
Figura 5 - Estimativa da prevalência da infecção por VHC nos diferentes países Europeus. Dados de longos estudos de coorte de doadores de sangue e/ou população em geral (19).	8
Figura 6 - Prevalência da infecção por VHC de acordo com a idade e a raça nos EUA, entre 1988 e 1994. Anti-VHC positivo: presença de anticorpos anti-VHC (6).....	8
Figura 7 - Prevalência da presença de anti-VHC por grupo etário (9).	9
Figura 8 - História natural da Hepatite C (6).	14
Figura 9 - Quando se avalia um parceiro para possível aquisição de VHC por contacto sexual, é essencial que se excluam outras fontes de infecção de VHC. Como demonstrado na figura, a parceira pode ter os seus próprios factores de risco para infecção por VHC, como história prévia de consumo de drogas injectáveis ou transfusões sanguíneas (A). A alternativa seria ela poder ter sido infectada pelo seu parceiro mas por uma via não sexual, como a partilha de seringas (B), giletes ou outros objectos pessoais contaminados (28).	21

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Importância das diferentes exposições à transmissão do VHC, segundo o padrão mundial de prevalência leve, moderado e alto (21).....	12
Tabela 2 - Estudos relativos à transmissão heterossexual, na ausência de co-infecções.	26
Tabela 3 - Os mesmos estudos anteriormente analisados, de heterossexuais e não co-infectados, tendo em conta indicadores epidemiológicos.	27
Tabela 4 - Os mesmos estudos anteriormente considerados, em heterossexuais e imunocompetentes, tendo a TS em consideração.	28
Tabela 5 - Os mesmos estudos anteriormente considerados, de heterossexuais e imunocompetentes. TS e variáveis com e sem significado estatístico.	29

Lista de Acrónimos

VHC	Vírus da Hepatite C
OMS	Organização Mundial de Saúde
TS	Transmissão Sexual
VIH	Vírus da Imunodeficiência Humana Adquirida
ARN	Ácido Ribonucleico
Nm	Nanómetros
EUA	Estados Unidos da América
IST	Infecção Sexualmente Transmitida
VHB	Vírus da Hepatite B
ALT	Alanina amino-transferase
EASL	European Association for the Study of the Liver
CHC	Carcinoma Hepatocelular
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
OR	Odds Ratio
IC	Intervalo de Confiança

Capítulo 1 - Introdução

A Hepatite C é uma doença infecciosa, que provoca inflamação hepática (1). Inicialmente denominada como Hepatite Não-A, Não-B (1-3), tem como agente etiopatogénico o vírus da Hepatite C (VHC) (1).

Outrora descrita como “epidemia silenciosa” (2, 4), pelo facto de, na grande maioria das vezes, ser clinicamente assintomática (1, 3, 5, 6), é hoje considerada como uma das principais causas de doença hepática crónica no mundo (5), sendo portanto um importante problema de saúde global (6, 7) com clara repercussão a nível mundial.

Estima-se que cerca 3% da população mundial, esteja cronicamente infectado pelo VHC. De salientar, que a prevalência varia consideravelmente entre regiões e consoante a população em estudo (5).

A incidência da infecção aguda por VHC desceu e actualmente é cerca de 1 por 100.000 pessoas por ano, no entanto estes dados são provavelmente subestimados uma vez que excluem as infecções assintomáticas (que representam 50-90% dos casos de infecção aguda por VHC) (5).

70% das infecções progridem para a cronicidade, que por sua vez pode evoluir para fibrose, cirrose e posteriormente carcinoma hepatocelular (1, 3, 6, 8).

Os principais factores de risco para a transmissão do VHC são a transfusão sanguínea ou hemoderivados por dadores sem triagem prévia (cujo início só começou a ser efectuada a partir dos anos 90); dadores de órgãos infectados; utilizadores de drogas injectáveis - principalmente pela partilha de seringas; cuidados médicos com material contaminado - transmissão iatrogénica ou nosocomial (por exemplo, hemodiálise); exposição sanguínea ocupacional - maioritariamente por picadas acidentais com agulhas; transmissão intrafamiliar - partilha de objectos pessoais de higiene; transmissão vertical e transmissão sexual (TS) (1, 9).

Actualmente, o uso de drogas injectáveis é considerado a principal via de transmissão do HCV (em mais de 60% dos casos), enquanto que as exposições percutâneas ou da mucosa ao sangue, ou outros fluidos corporais, são considerados como as formas de transmissão menos eficientes (1) e ganhando assim a consideração de mais controversas (1, 2, 7, 8). Nem sempre é possível identificar o factor de risco, cerca de 9% (6) a 30% (8) dos casos, tem uma fonte de infecção desconhecida.

É certo que o vírus é transmitido mais eficientemente por exposição sanguínea (3, 6). No entanto, a sua presença foi já comprovada na saliva (4, 10), sémen (4, 11) e fluidos cervico-vaginais (4, 12). Sendo de ressaltar que na eficiência da transmissão influem tanto as características da exposição, perante determinado factor de risco (frequência e tipo de exposição, quantidade de vírus no fluido corporal (13), como as características do próprio indivíduo [raça (6, 14), idade (14), capacidade de resolução espontânea da infecção (6)]).

Justificação do tema

A Hepatite C enquanto problema de índole mundial justifica a tentativa de clarificação da controvérsia na admissão da transmissão sexual enquanto forma não negligenciável de aquisição do VHC. A pertinência do tema surge pelo constante avanço tecnológico, com técnicas cada vez mais selectivas e apuradas para a obtenção de resultados mais fidedignos e acurados, e pela globalização e fluxo constante de pessoas que fazem com que a componente epidemiológica não seja uma realidade estática e se assista a uma permanente mudança. A par dessa constante alteração é de extrema importância um acompanhamento coerente desta temática, uma vez que a ausência de formas preventivas realmente eficazes (vacinação) faz com que o combate aos seus factores de risco tenha que ser mais efectivo e eficiente, o que só será possível se houver um maior esclarecimento sobre os factores de risco, as vias de transmissão e a sua inter-relação.

Metodologia

A pesquisa de artigos decorreu desde Maio de 2010 a Fevereiro de 2011, na base de dados da PubMed, com recurso à pesquisa avançada onde se limitou a procura a artigos desde 1995 até (26 de Fevereiro) 2011.

As palavras chaves utilizadas foram: *sexual transmission HCV*, *sexual transmission hepatitis C* e *heterosexual transmission HCV*.

Foram tidos em conta apenas artigos em Inglês e vários tipos de estudo: casos-controlo, coorte e transversais. Tendo sido excluídos todos os que eram referentes a co-infecções, particularmente com o vírus da imunodeficiência humana - VIH, homossexualidade e outras formas de transmissão como a associada a utilizadores de drogas injectáveis ou com parafernália, prostituição, dadores de sangue, hemodialisados, transmissão vertical e hospitalar.

A partir dos artigos obtidos, das referidas pesquisas, foram ainda tidos em conta outros trabalhos mencionados nas suas bibliografias, cujo interesse era pertinente.

Objectivos do trabalho

Procurou-se ter uma perspectiva coerente sobre a verdadeira possibilidade de transmissão sexual do VHC em pacientes heterossexuais sem outras co-infecções e que fossem capazes de responder eficientemente, através dos seus sistemas naturais de defesa e sistema imunológico, a um estímulo patológico.

Capítulo 2 - Vírus da Hepatite C (VHC)

Contexto Histórico

Nos anos 70, a maioria dos casos de Hepatite após transfusão sanguínea eram seronegativos para os marcadores da Hepatite A e da Hepatite B, tendo sido então denominada de hepatite Não-A, Não-B (15), e com um perfil de reacção inflamatória diferente da causada pelos vírus A e B (1).

Estudos posteriores evidenciaram que o agente Não-A, Não-B era inferior a 80 nm e que possuía características semelhantes a um vírus. Em 1983, verificou-se que esse agente era sensível ao triclorometano e era um vírus revestido. Em 1987, foi identificado o VHC, através da utilização da sequência de aminoácidos do ácido-ribonucleico (ARN) do vírus (1). Apenas em 1989, foi reconhecido pela primeira vez o VHC (6).

Estrutura

Pequeno vírus ARN linear (50-60 nm (1)), de um único filamento - sentido positivo (15), transmitido por via sanguínea (1, 6, 7), da família *Flaviviridae* e do género *Hepacivirus* (1, 7, 16).

Tem semi-vida de 2,7 horas e os dados preliminares sugerem que o VHC consegue penetrar no hepatócito, através do receptor CD81 (16), local onde se replica preferencialmente (6), tem caracteristicamente um ritmo de replicação muito elevado (10^{12} virions por dia), apesar da sua tendência para circular com títulos relativamente baixos de 10^3 a 10^7 virions/ml (16). Não se replica através de um DNA intermediário nem interage dentro do genoma do hospedeiro (16), ou seja, não é citopatogénico (6).

O genoma do VHC (Figura 1), codifica uma poliproteína com cerca de 3000 aminoácidos (1, 6, 16), e é constituído por duas regiões não traduzíveis, 5' e 3', e por proteínas estruturais e não estruturais (1), tal como é possível visualizar na figura 1.

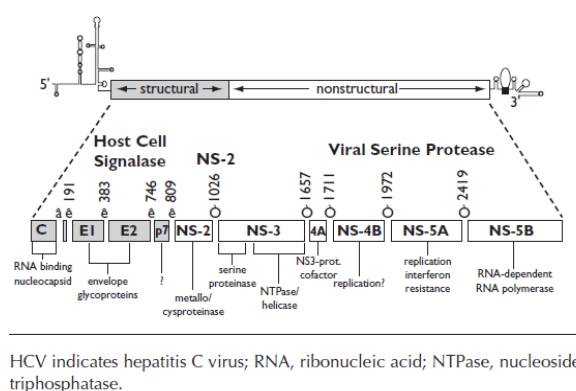


Figura 1 - Constituição genotípica do VHC. Divisão entre proteínas estruturais e não estruturais (6).

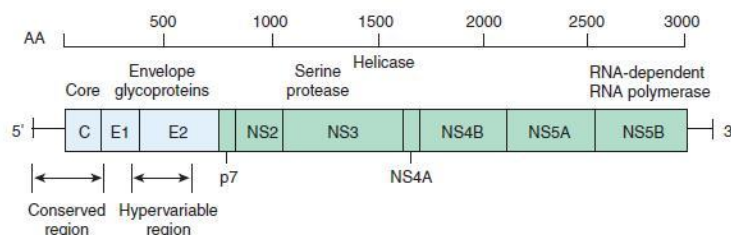


Figura 2 - Genoma do VHC. Sua poliproteína é constituída por 3000 aminoácidos. A região conservada é constituída pela região 5' e a proteína Core (C), e a região hipervariável pelas zona E1 e E2. (16)

A região 5' é a mais conservada do genoma (tal como a figura 2 evidencia) e tem a capacidade de formar um complexo estável de pré-iniciação para que a tradução ocorra. De entre as proteínas estruturais, temos: a proteína Core (C) do nucleocapsídeo, ainda pertencente à região mais conservada do genoma, tem actividade pró e anti-apoptose, estimula o crescimento do hepatócito e está relacionada com a lesão do tecido e a progressiva fibrose; e as proteínas de revestimento do nucleocapsídeo do vírus: E1 e E2, cuja importância é fundamental no ciclo de vida do vírus (por exemplo, são importantes na entrada do vírus na célula e na sua fixação a esta); e contém ainda regiões hipervariáveis, sendo que E2 pode diferir mais de 80% entre os vários genótipos do vírus e entre os subtipos do mesmo genótipo. A proteína F cuja importância no ciclo de vida do vírus permanece desconhecida, é possivelmente produzida durante a infecção, pelo facto dos doentes cronicamente infectados possuírem anticorpos contra péptidos desta proteína. Posteriormente, temos as proteínas não estruturais que se salientam pelas interacções com a replicação do vírus e que por isso são potenciais alvos terapêuticos (1).

As regiões usadas para estudos filogenéticos são várias (Core, NS5B, envelope e NS3 - cada uma com a sua dinâmica específica), no entanto a que possui melhor sinal é a NS5B, seguida da NS3, sendo estas as preferencialmente utilizadas. A importância dos estudos filogenéticos prende-se com o auxílio na determinação de informações moleculares epidemiológicas, contribuindo, por exemplo, para a compreensão da via de transmissão do vírus. Considera-se que quanto maior for a semelhança (homologia genotípica), entre os vírus de indivíduos sujeitos a comparação, maior a probabilidade destes terem tido a mesma origem de infecção - importante papel na defesa da transmissão sexual do vírus VHC (7).

Diferentes genótipos, diferente distribuição mundial

A diversidade genética é a chave da patogénese (8). As análises moleculares do VHC deram informações úteis sobre o início e o local do seu aparecimento, bem como dos padrões de transmissão subsequente (17).

Variações significativas ao nível da sequência de nucleótidos, no genoma do VHC, contribuíram para que fossem reconhecidos 6 genótipos (1, 5, 6, 18) deste vírus - numerados de 1 a 6, podendo a sequência de nucleótidos variar de 30 a 50%. Por sua vez, estes podem

ser divididos em cerca de 50 subtipos e inumeráveis *quasiespécies* (6) - diferenças intragenotípicas, cuja percentagem de homologia discordante é baixa (16).

De modo geral, a distribuição dos genótipos pode ser considerada como tendo 3 padrões distintos: a) diversidade genética em áreas geograficamente distintas (p.ex: tipo 1 e 2 na África Ocidental, tipo 4 na África Central e tipo 3 e 6 na Ásia), b) subtipos em grupos de risco específicos (por exemplo, nos utilizadores de drogas injectáveis, em que o subtipo 3a é o mais comum) e c) circulação de apenas um subtipo em determinadas regiões (como, o genótipo 4a no Egito e o genótipo 5a na África do Sul) (19).

Os genótipos do VHC diferem ao nível da prevalência e distribuição mundial - sugerindo que muitos possam ter sido introduzidos por viagens e migrações, sendo portanto a identificação do genótipo uma importante ajuda na determinação da via de transmissão do vírus numa determinada população, assim como na patogenicidade e eficácia de tratamento, pois alguns genótipos têm respostas terapêuticas melhores (1) - genótipos 2 e 3 (6), quando comparados com outros (1). De salientar, portanto, que a distribuição do genótipo se encontra relacionada com a via de transmissão (19).

Recentemente assistiu-se, a nível europeu, a uma mudança na distribuição do genótipo, principalmente devido a um aumento na prevalência dos genótipos 3a, 1a e 4 e a uma diminuição na prevalência de outros genótipos verificada em vários países como na Sérvia, Alemanha, França e Grécia (20).

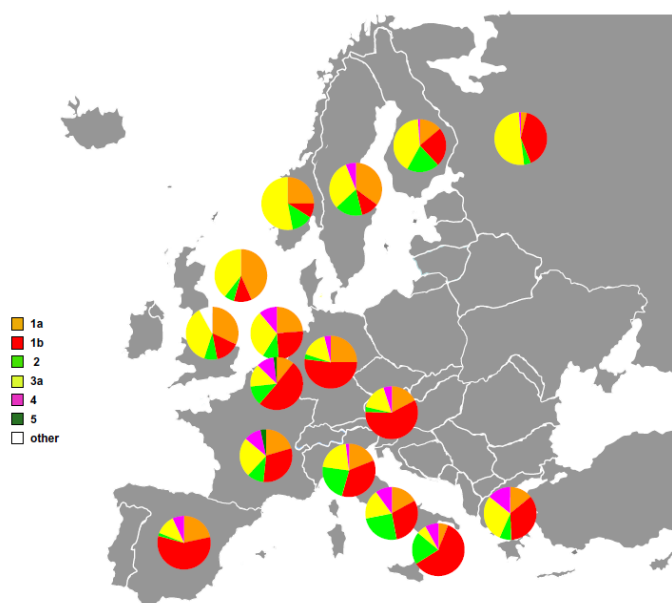


Figura 3 - Estimativa da distribuição dos genótipos do VHC nos diferentes países Europeus, a partir de estudos publicados antes de 1999 (19).

O genótipo 1b é o que apresenta maior prevalência na Europa (5) - tal como a figura 3 representa, o genótipo 2b é o mais comum no norte da Europa (5) e o 2c no Sul e Oeste da Europa (1). O genótipo 3a é o segundo mais prevalente na Europa (19), particularmente entre os consumidores de drogas injectáveis europeus (5). O genótipo 4 tem baixa prevalência no

sul da Europa (19) e a sua incidência e prevalência está a aumentar entre os consumidores de drogas injectáveis europeus (5).

Atendendo às vias de transmissão, temos que às drogas injectáveis estão associados os genótipos 1a, 3 e 4 (17, 19) e à transmissão sanguínea e iatrogénica os genótipos 1b e 2 (17, 19).

O Egito é um foco importante de infecção (6, 9), resultante de uma epidemia do genótipo 4 pelas campanhas nacionais para controlo da esquistosomiase (6, 9, 17) através do uso de medicamentos injectáveis (17) e seringas de vidro (9, 21), entre 1960 e 1980 (6). Desta medida resultou uma prevalência de Hepatite C no Egito cerca de 10 vezes superior à dos EUA e Europa (6).

Capítulo 3 - Epidemiologia

Indicadores Epidemiológicos

As taxas de infecção na população geral e a incidência na aquisição de novos casos indicam que houve uma mudança importante na epidemiologia da infecção nos últimos anos (1).

A morbidade e a mortalidade relacionadas com o VHC que enfrentamos hoje é o resultado de um aumento na disseminação deste vírus, que ocorreu em resultado de terapêuticas injectáveis generalizadas e ao consumo de drogas injectáveis (22).

Prevalência e incidência, perspectiva mundial

A hepatite C é considerada endémica no Mundo (9, 23). Estima-se que aproximadamente 170 a 200 milhões de pessoas estejam cronicamente infectadas pelo VHC (5), apesar de cerca de 2/3 a 3/4 de todos os pacientes infectados ainda não terem sido identificados (6).

A prevalência varia consideravelmente de uma área geográfica para outra e consoante a população analisada (5), tal como se pode observar na figura 4 e na figura 5. Uma das tentativas de explicação dessa variação, baseia-se na diferente exposição aos factores de risco parenterais (3), já que é a via de transmissão mais eficiente de transmissão do vírus.

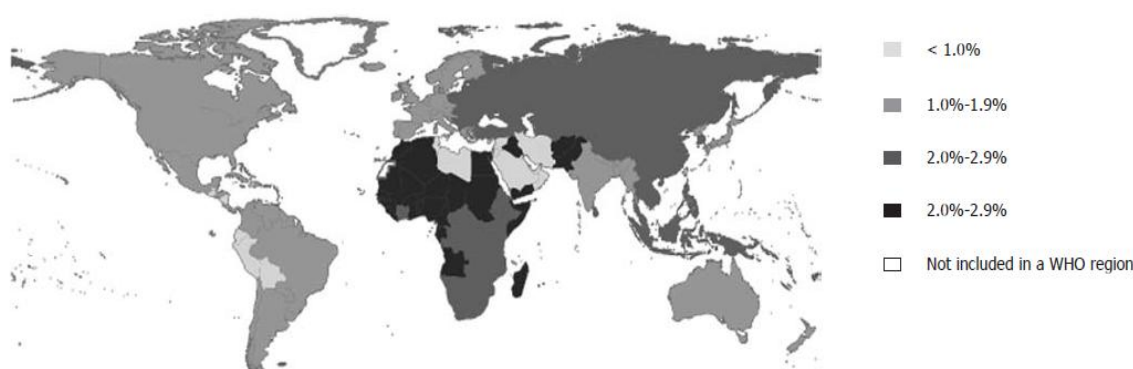


Figura 4 - Prevalência estimada de acordo com a região (21).

A prevalência da infecção por VHC é baixa na Inglaterra, Escandinávia (0,01 a 0,1%), América, Europa Ocidental, Austrália e África do Sul (0,2 a 1,5%). Prevalência intermédia na Europa de leste, Mediterrâneo, Médio Oriente, Índia, Brasil, algumas regiões Africanas e Ásia. O Egipto é o país com maior prevalência, para além do Hubei, Mongólia e Paquistão. Esta classificação tem como limitação ser baseada em estudos de doadores de sangue, que não são representativos da população geral e que em 1990, nos EUA, tinham inclusivamente uma taxa de infecção inferior à população em geral (23).

Na Europa, nos últimos 15 anos, verificou-se uma mudança significativa ao nível dos parâmetros epidemiológicos da infecção por VHC, possivelmente devido a quatro factores principais: a) aumento na segurança das transfusões sanguíneas, b) melhoria das actividades

de saúde, c) aumento contínuo do consumo de drogas injectáveis e d) imigração de áreas endêmicas para a Europa, contribuindo para a variabilidade genotípica (19).

Na Europa Ocidental, a prevalência do VHC situa-se entre os 0,4 a 3%. É maior na Europa de Leste e no Médio Oriente, onde os números não são conhecidos com precisão (5, 19).

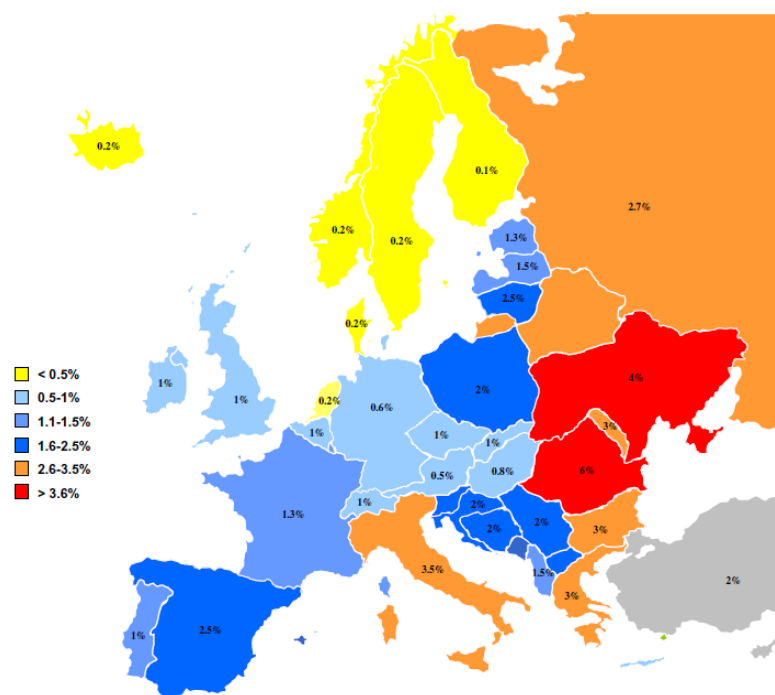


Figura 5 - Estimativa da prevalência da infecção por VHC nos diferentes países Europeus. Dados de longos estudos de coorte de doadores de sangue e/ou população em geral (19).

Diferenças Raciais e Etárias

A análise da prevalência da infecção por VHC, nos EUA, entre 1988 e 1994, concluiu que esta era maior nos indivíduos de idade entre os 30 e os 49 anos e nos Afro-Americanos ou Hispânicos (6), tal como é possível verificar na figura 6.

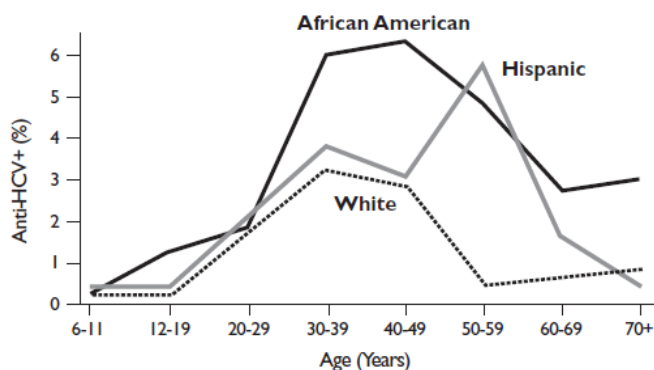


Figura 6 - Prevalência da infecção por VHC de acordo com a idade e a raça nos EUA, entre 1988 e 1994. Anti-VHC positivo: presença de anticorpos anti-VHC (6).

Relativamente há etnicidade, houve estudos de coorte que sugeriram que os indivíduos que eliminam eficientemente o RNA VHC podem perder gradualmente os anticorpos anti-VHC e que os indivíduos de raça negra são menos eficientes, que os indivíduos de outras raças, na eliminação do RNA VHC (14), o que pode explicar o traçado evidenciado na figura 6.

No que concerne à idade, há poucos estudos relativos à diferente prevalência de infecção pelo VHC nos diferentes grupos etários, no entanto os existentes evidenciam variações tanto regionais como temporais, tendo sido por isso diferenciados 3 padrões de transmissão (1, 9, 23), devidamente representados na figura 7.

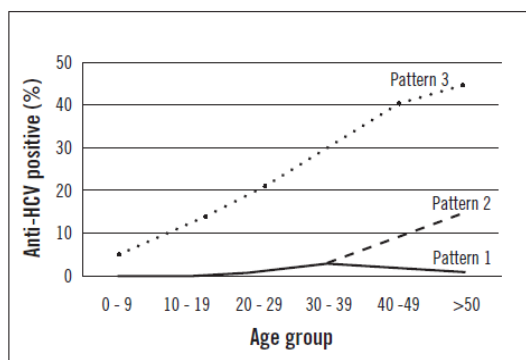


Figura 7 - Prevalência da presença de anti-VHC por grupo etário (9).

No padrão 1, a prevalência é mais elevada na faixa etária dos 30 a 39 anos, sendo baixa em idades inferiores a 20 anos e acima de 50 anos, é comum nos EUA e Austrália e a possível tradução implica a existência de factores de risco num passado recente - 10 a 30 anos (1, 9, 23) e nos países em que este padrão se enquadra, o consumo de drogas injectáveis foi o factor de risco predominante (1).

No padrão 2, a prevalência é baixa nas crianças e jovens adultos (tal como no padrão 1) mas aumenta bruscamente nas pessoas mais velhas, acima dos 50 anos, que terão o maior número de infecções. O que é consistente com o facto do risco para a infecção por VHC ter sido maior no passado distante - 30 a 50 anos. É o padrão mais comum na Turquia, Espanha, Itália, Japão e China (1, 9, 23).

No padrão 3, a prevalência da infecção por VHC aumenta acentuadamente com a idade e são observadas elevadas taxas de infecção em todos os grupos etários, indicando que houve um risco aumentado de infecção no passado, num determinado momento, e que se manteve. Neste padrão enquadra-se o Egito (1, 9, 23).

Nos padrões 2 e 3, os factores que parecem ter tido maior contribuição foram o uso de seringas e material contaminado nos procedimentos dos serviços de saúde (1).

Via de transmissão

A. Não-Sexual

1. Via Parenteral (24)
 - A) Consumo de drogas injectáveis (1, 2, 5, 8, 9, 13, 14, 25)
 - B) Via latrogénica (2, 5, 8)
 - a. Transfusões sanguíneas (1, 2, 5, 8, 9, 13, 14, 25)
 - b. Transfusões de hemoderivados (1, 9, 13, 25)
 - c. Transplantes de órgãos e tecidos (1, 9)
 - d. Utilização de material não-descartável (9, 25)
 - e. Utilização de seringas de vidro (9, 21)
 - f. Hemodiálise (8, 9, 13, 26)
 - g. Hemofilia (26)
 - h. Aparelhos de exames do sistema digestivo
 - i. Cirurgias (26)
 - j. Aborto/Curetagem (26)
 - k. Procedimentos Odontológicos (26)
 - C) Via Ocupacional (1)
 - a. Picadas acidentais com agulhas [ou material cortante - não necessariamente na área da saúde (13)] (9, 25)
 - b. Contacto com fluídos corporais contaminados
2. Via Intrafamiliar (13)
 - A) Partilha de objectos pessoais de higiene (14, 25)
3. Via Vertical (1, 2, 5, 8, 9, 13, 26)
4. Cosmética
 - A) Tatuagens (5, 13, 25-27)
 - B) Pierciengs (13, 25, 26)
 - C) Acunpunctura (5, 26)
5. Drogas não injectáveis, através de parafernália (2, 5, 14, 25)
6. Práticas culturais ou religiosas como o ritual da escarificação, circunciação, acunpunctura e sangria (21)

B. Sexual (1, 2, 5, 8, 13, 25, 26)

Influenciada por factores como:

- i. Número de parceiros sexuais (9, 28)
- ii. Virémia (3, 29-31)
- iii. Tipo de sexo praticado [experiências sexuais com lesão da mucosa - violência íntima (14)] (4, 9, 12, 28)
- iv. Ausência de uso de métodos barreira (relações sexuais desprotegidas) (9, 25, 28)
- v. Infecções sexualmente transmitidas (IST) (4, 9, 25, 28)
- vi. Homossexualidade (7, 32) [foge ao âmbito deste trabalho]
- vii. Co-infecções (VIH, VHB) (9, 10, 28, 32) [foge ao âmbito deste trabalho]

A importância de cada factor para a transmissão da doença variou ao longo do tempo para cada região (9), a maioria das infecções por VHC nos países desenvolvidos resultou do consumo de drogas injectáveis, transfusões antes da triagem dos dadores e actividade sexual de risco elevado e por sua vez nos países em desenvolvimento encontra-se relacionada com injeções terapêuticas com material não descartável e sangue contaminado (21).

A transmissão mais eficiente do VHC ocorre através de exposições percutâneas intensas, directas e repetidas (por exemplo, transfusões ou transplantes de dadores infectados, consumidores de drogas injectáveis). No entanto, a transmissão do VHC também pode ocorrer, apesar de menos eficientemente, por pequenas exposições percutâneas isoladas (por exemplo: picadas acidentais) ou por exposições da mucosa a sangue ou fluidos corporais (1, 21). Sendo que a transmissão raramente ocorre através da exposição da mucosa ou de pele não-intacta a sangue contaminado (1).

Factores de risco e factores que influenciam a transmissão

Os factores que influenciam a transmissão de VHC são: o número de exposições aos fluidos corporais, o tipo de exposição e para cada uma delas, a probabilidade dos fluidos estarem infectados e a quantidade de vírus no fluido corporal (13).

Por sua vez, podem ser distinguidos 3 tipos de factores de risco: 1) factores de risco específicos que podem levar directamente à transmissão do VHC, que incluem os factores de risco suspeitos ou conhecidos para transmissão do VHC, englobados nas vias de transmissão anteriormente referidas; 2) co-factores ou moderadores biológicos, que são condições que moderam o risco de infecção por VHC no contexto de determinado comportamento de risco, um moderador biológico é o “status” de VHC num parceiro sexual ou no parceiro de partilha de drogas; 3) co-factores ou moderadores psicossociais (25).

Psicossocialmente existe pouco apoio à ideia de que a idade ou as diferenças raciais tenham um papel biológico importante na moderação do risco do VHC. No entanto, idade, sexo e etnicidade podem moderar o risco de VHC através de vários co-factores psicossociais. Por exemplo, as normas culturais que ditam as regras sexuais referem que as mulheres injectam drogas mais tarde que os seus parceiros masculinos; as minorias étnicas estão associadas a falta de oportunidades sócio-económicas, o que pode aumentar a probabilidade de envolvimento em múltiplos factores de risco; e estar preso é outro co-factor psicossocial que pode aumentar a probabilidade de envolvimento em certos comportamentos de risco (como consumo de drogas injectáveis, tatuagens e piercing's sem as devidas técnicas de esterilização e de higiene, bem como sexo anal desprotegido). A idade pode então ser vista como um moderador social do risco de VHC - em que os indivíduos mais novos tendem a envolver-se em comportamentos de maior risco que indivíduos mais velhos (25) e por sua vez indivíduos mais velhos têm maior probabilidade de exposição de factores de risco ao longo da vida.

Antes da triagem sanguínea das dádivas de sangue (cerca de 1990), o sangue e os hemoderivados infectados eram a causa mais comum de infecção (1, 5). Actualmente os consumidores de drogas injectáveis são considerados o principal grupo de risco e o reservatório do vírus (1), com uma média de prevalência de 80% (8) e a causa da infecção por VHC, que não a transfusão sanguínea, é cada vez mais comum (1).

Apenas em 90% das vezes se pode identificar o factor de risco para a transmissão da Hepatite C (14) e por sua vez em cerca de 40 a 50% dos casos de infecção por Hepatite C, na Europa, não pode ser associado nenhum factor de risco de transmissão parenteral, pelo que deve ter-se em conta a transmissão intrafamiliar vertical, sexual ou horizontal (26). Na tabela 1, podemos ver a importância relativa de cada via de transmissão.

Tabela 1 - Importância das diferentes exposições à transmissão do VHC, segundo o padrão mundial de prevalência leve, moderado e alto (21).

Exposure	The extent exposure contributes to HCV transmission by level of HCV prevalence		
	Low	Moderate	High
Injecting drug use	++++	++	+
Transfusions (unscreened)	+++	+++	+++
Unsafe therapeutic injections	+	++++	++++
Occupational	+	+	+
Perinatal	+	+	+
High-risk sex	++	+	+/-

Consumo de drogas

Actualmente, os novos casos de VHC são devidos a drogas injectáveis ou inaladas e, menos frequentemente, a procedimentos médicos ou cirúrgicos (5). 90% das vezes é possível identificar o factor de risco, sendo que a maioria se relaciona com o consumo de drogas de alto risco - 54% drogas injectáveis e 5% drogas inaladas (14).

Actualmente o uso de drogas injectáveis é o factor de risco identificado em 54 a 80% dos casos (1, 8, 9, 14) dos casos e a prevalência da infecção parece aumentar com o tempo de consumo (9), apesar de estudos prospectivos indicarem que a infecção por VHC ocorre pouco após o início do consumo de droga (8). Mesmo os consumidores de droga que nunca usaram injectáveis, têm uma prevalência de VHC mais elevada que a população em geral. Alguns estudos sugerem que a infecção nos consumidores de droga que nunca usaram drogas injectáveis está relacionado com a partilha de parafernália ou alternativamente com infecção por picadas acidentais com agulhas, transmissão intra-familiar ou exposição sexual (22); se bem que a irreal declaração do consumo de drogas injectáveis envia muitos dos trabalhos sobre esta temática.

Via Iatrogénica

O risco nosocomial é importante (8). As transfusões sanguíneas prévias a 1990 (2, 5, 8, 26) - 1992 (14, 25) e hemoderivados antes de 1987 (14) eram o principal factor de risco para VHC. Desde aí o foco de interesse para os estudos epidemiológicos da hepatite C transferiu-se para

os factores não transfusionais (8). Pois a triagem sanguínea de VHC através de imuno-ensaios enzimáticos e, em certos países Europeus, testes dos ácidos nucleicos, erradicaram virtualmente a Hepatite C transmitida através da transfusão (5).

Na hemodiálise, influenciam na transmissão: o tempo de diálise e a região demográfica (9). Atendendo ao risco de infecção por transplante, desde 1991 que se faz a triagem de VHC para os dadores de transplantes (13).

Transmissão vertical/perinatal

O risco de transmissão perinatal é baixa (5), encontrando-se associada a taxas de transmissão de 0 a 20%, e sendo influenciada pela virémia materna, trabalho de parto prolongado, monitorização interna fetal e co-infecção HIV-VHC (9).

Transmissão Sexual

O risco de transmissão heterossexual é baixa (5) e a sua maior prova como factor de risco para o VHC surgiu de um estudo de caso-controlo de indivíduos com hepatite aguda Não-A, Não-B nos EUA durante os anos 70 e 80, que identificou o sexo com parceiro infectado ou com múltiplos parceiros, independentemente associados, com a aquisição da infecção por VHC. Desde então, 15% a 20% dos casos de hepatite aguda identificados não tinham outro factor de risco para além das exposições sexuais. Nesse sentido desde 1990, foram feitos estudos transversais de indivíduos heterossexuais em relações monogâmicas de longo-termo, cujo parceiro tinha hepatite C crónica, que evidenciaram pouco apoio à transmissão sexual de VHC (1). Atendendo a que os estudos relativos à transmissão sexual têm resultados conflituosos (1), esta assume-se como sendo controversa, ainda que a prevalência seja elevada nos pacientes tratados em clínicas de tratamentos para IST e pacientes com co-infecção HIV-VHC (9).

Os factores que elevam a probabilidade de transmissão, são: elevado número de parceiros sexuais (9), outras ISTs (9) e lesões genitais sintomáticas de algumas IST's (25), uso escasso de preservativo, experiências sexuais traumáticas e homossexualidade masculina (9).

Os casais monogâmicos têm baixa probabilidade de transmissão sexual e têm frequentemente como factor de confundimento a transmissão intra-familiar (9). Vários estudos confirmam, a transmissão sexual, como factor de risco (8).

Causa desconhecida

De 9% (6) - 30% das fontes de infecção permanecem por identificar (8).

Capítulo 4 - Hepatite C

História Natural da Hepatite C

A infecção pelo VHC está associada a um vasto espectro de lesão hepática, que pode ir desde alterações histológicas mínimas a cirrose hepática, carcinoma hepatocelular (CHC) ou mesmo morte (6). É a interação do vírus com o hospedeiro e os vários factores que nisso podem influenciar, que justificam a ampla diversidade das possíveis apresentações da doença (8).

De ressaltar, que as pessoas infectadas pelo VHC podem funcionar como reservatórios para a transmissão interpessoal (21).

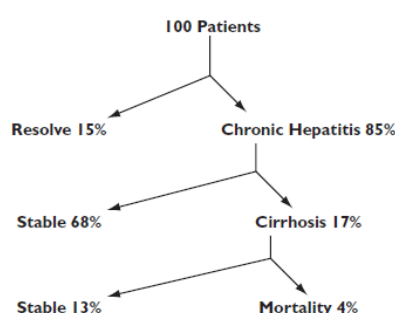


Figura 8 - História natural da Hepatite C. (6)

Os momentos cruciais da potencial história natural do VHC (genericamente representados na figura 8) incluem a progressão de infecção aguda para infecção crônica, desta para cirrose e posteriormente para CHC ou descompensação hepática (6). A hepatite fulminante é rara (1, 32), excepto na co-infecção da hepatite A com doença crônica por VHC (32). Num estudo de seguimento por um longo período de tempo, levou 18,4 anos a desenvolver Hepatite C crônica significativa, 20,6 anos a desenvolver cirrose e 28,3 anos a desenvolver CHC (15).

Nos hospedeiros imunocompetentes, há pouca evidência que a citotoxicidade tenha um importante papel na lesão hepática (8).

Resolução espontânea

Os determinantes da eliminação viral ou persistência viral depois da exposição ao VHC não estão bem definidos mas é provável que inclua factores do hospedeiro e do vírus (33).

Tal como a maioria dos vírus de RNA, o VHC evolui com altas taxas de mutação e de replicação vírica através de uma RNA polimerase, propensa a erros e sem capacidade de revisão. Pelo que, em indivíduos infectados, a população vírica é composta por uma complexa mistura de genomas diferentes mas intimamente relacionados, conhecidos como *quasiespecies*, que têm um papel central no estabelecimento de respostas imunes, inatas e

adquiridas, durante a infecção aguda, que são essenciais para manter a replicação dentro de controlo e eventualmente eliminar a infecção (33).

Os indivíduos que evoluem para infecção crónica falham na resposta imune, ou têm uma produção inadequada de citocinas essenciais ao controlo da replicação viral. Alguns indivíduos, mesmo com risco elevado de VHC, podem permanecer seronegativos apesar da contínua exposição ao factor de risco (34). Durante a infecção crónica, a taxa de fixação das mutações é relativamente estável apesar da acentuada heterogeneidade das *quasiespécies* (33), atendendo a que raramente ocorre a recuperação espontânea (5, 32, 33), a erradicação requer terapêutica antiviral efectiva (33).

Hepatite C aguda

Na Europa, a infecção por VHC é responsável por cerca de 10% dos casos de hepatite aguda. A incidência da infecção aguda por VHC diminuiu e actualmente é cerca de 1/100000 pessoas por ano, no entanto este valor é provavelmente subestimado pela possibilidade de exclusão de infecções assintomáticas. Dependendo da via de transmissão, da presença de sintomatologia e da idade em que a infecção ocorreu, em 50 a 90% dos casos a erradicação da infecção por recuperação espontânea falha (5).

Hepatite C crónica

Nos EUA, cerca de 40 a 60% dos casos de doença hepática crónica estão associados a infecção por VHC (1).

Cerca de 50% (22) a 85% (6) dos pacientes infectados por VHC desenvolvem infecção crónica (3, 32), que se encontra associada a graus variáveis de inflamação hepática e progressão da fibrose, independentemente do genótipo do VHC (5). Raramente se resolve espontaneamente (5, 32, 33). A progressão da doença hepática crónica é normalmente insidiosa: é lenta e assintomática (1, 3, 6), sem sintomas ou sinais físicos, na maioria dos pacientes durante as primeiras duas décadas depois da infecção. Normalmente, a Hepatite C crónica não é reconhecida até aparecerem sintomas com o desenvolvimento de doença hepática avançada (1). 10 (6) a 20% (32) dos indivíduos com infecção crónica vão desenvolver fibrose hepática progressiva e cirrose (6, 32) e consequentemente CHC e falência hepática (3), em 2 a 3 décadas de infecção (25). A progressão da doença para VHC crónica deve ser medida em anos ou décadas e num longo estudo de seguimento constatou-se que levou 18,4 anos a desenvolver hepatite crónica significativa, 20,6 anos a desenvolver cirrose e 28,3 anos a desenvolver CHC (15).

Evolução

A pior característica da infecção por VHC é a elevada proporção de pacientes com progressão silenciosa da doença hepática crónica, com os riscos associados ao desenvolvimento de cirrose e CHC (15). Infelizmente, não existe um algoritmo, tendo por base as características do

indivíduo, que permita concluir quais dos pacientes com infecção crónica continuará a evoluir (6). Apenas 20 a 35% dos pacientes infectados irão desenvolver complicações hepáticas significativas (15).

A infecção aguda pelo VHC é normalmente assintomática, e em 50 (22) a 85% (6) dos casos leva a infecção crónica. Décadas de infecção crónica por VHC podem levar a cirrose hepática (22) e estima-se que cerca de 10% a 40% dos pacientes com infecção crónica por VHC, dependendo da presença de co-factores, irão desenvolver cirrose (5) e que o VHC seja a causa de 25% do CHC no mundo (21).

Os sintomas da infecção crónica são raros até a cirrose se manifestar, o que acontece em cerca de 20% dos casos, após 20 anos (15, 32) e para estes pacientes que desenvolvem cirrose o prognóstico é mau (6). A média estimada entre a duração da infecção e a progressão para cirrose foi de 30 anos, variando de 13 anos em homens infectados, antes dos 40 anos, até 42 anos em mulheres, que não consomem álcool e foram infectadas antes dos 40 anos (8).

Cerca de 6% dos pacientes com cirrose evoluem para doença hepática descompensada, tornando-se potenciais candidatos para o transplante hepático. Na cirrose compensada a taxa de sobrevivência aos 5 anos é de 90% e aos 10 anos é de 80%, no entanto acima dos 10 anos há um risco de 30% de descompensação hepática. Tecnicamente, todos estes pacientes são potenciais candidatos para transplante hepático (6). A morte pode surgir como complicação da cirrose, com uma incidência de aproximadamente 4% por ano (6), no entanto o CHC ocorre nesta população com uma incidência de 1 a 5% por ano (5, 8, 22, 32), depois de 20 a 30 anos (32), com a taxa de progressão do tumor variando de região em região (6) e que pode atingir os 50% em 10 anos (8).

Os pacientes com o diagnóstico de CHC têm uma probabilidade de morte de 33% durante o primeiro ano. De salientar que, a infecção por VHC se tornou a principal causa de cancro hepático na Europa (5). Tendo como base os modelos Franceses de previsão das mortes devidas ao hepatocarcinoma pelo VHC, o pico de mortalidade relacionada com a infecção por VHC é uma realidade e actualmente estão disponíveis terapêuticas que se espera terem um impacto moderado na taxa de mortalidade, podendo estes resultados provavelmente serem aplicados à maioria dos países Europeus (5).

Morbilidade e Mortalidade da Infecção por VHC

Nos EUA, estima-se que o VHC cause 10.000 a 12.000 mortes por ano. Numa análise do *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)* o número total de mortes devido ao VHC aumentou 6 vezes, entre 1982 e 1999, com um aumento correspondente na taxa de mortalidade ajustada para a idade de 0,4 a 1,8 mortes por 100.000 pessoas por ano. No entanto, a maior parte deste aumento é devido à maturação de infecções por VHC adquiridas há 20 ou 30 anos atrás. Pacientes com VHC crónico que desenvolveram CHC têm um prognóstico muito fraco, com uma taxa de sobrevivência de 1% aos 2 anos após o diagnóstico de HCC, em pacientes sintomáticos não tratados. Tal como nas mortes relacionadas com a

cirrose por VHC, também se assistiu a um dramático aumento na incidência de CHC ajustado à idade em algumas partes do mundo, incluindo os EUA onde passou de 1,4 por 100.000 pessoas, no período de 1976-1980, para 2,3 a 2,4 por 100.000 pessoas, em 1991-1995. Tendo por base as projecções do crescimento da população com o VHC de longo termo e cirrose, estima-se que a mortalidade por cirrose e CHC dupliquem ou tripliquem nas próximas 2 décadas. São estimadas 165.900 mortes por doença hepática de longo termo relacionada com o VHC e 27.200 mortes por CHC causado por VHC entre 2010-2019. Mais de metade dos transplantes hepáticos são resultado de cirrose hepática por VHC, e a procura de transplantes devido à infecção por VHC aumentou ao longo dos últimos 5 anos, enquanto que a quantidade de fígados de cadáveres disponíveis permaneceu estável em cerca de 4.000 a 5.000 por ano (6).

Capítulo 5 - Transmissão Sexual

A transmissão sexual é uma forma controversa de transmissão do VHC (2, 35), que permanece por definir (2). Em determinadas circunstâncias, a infecção por VHC pode ser sexualmente transmitida (29) e o risco de transmissão heterossexual é baixo (5).

Contexto Histórico

Um dos aspectos mais controversos da epidemiologia da Hepatite C é a amplitude da transmissão do VHC pela actividade sexual e sob que circunstâncias ocorre (21). O mote foi lançado por Alter et al (1989) que apresentou o primeiro estudo no qual foi discutida a possibilidade de transmissão do VHC e no qual ter, ou ter tido, múltiplos parceiros sexuais foi considerado como factor de risco (31). De salientar que, a maior evidência para a actividade heterossexual, enquanto factor de risco para a infecção por VHC surgiu por estudos caso-controlo de pessoas com hepatite aguda Não-A, Não-B (actualmente Hepatite C), nos EUA, durante os anos de 1970 e 1980, onde se verificou que relações sexuais com um parceiro infectado ou com múltiplos parceiros funcionavam como factores independentes associados à aquisição de doença. Desde então, 15 a 20% dos casos de Hepatite C aguda não referiram outro factor de risco para além de uma das exposições sexuais referidas, mas por sua vez, nas pessoas heterossexuais, em relações monogâmicas longas com parceiro cronicamente infectado por VHC, foi atribuída pouca responsabilidade à transmissão sexual por VHC. Um dos motivos para esta aparente contradição ou incoerência surge pelo facto do VHC ser mais facilmente transmitido através da actividade sexual quando o parceiro infectado se encontra na fase inicial da infecção, em que a concentração de vírus é elevada e não existem anticorpos para se ligarem ao antigénio. Outro motivo, prende-se com o facto de esses estudos de casos-controlo iniciais, referidos anteriormente, da doença aguda terem sido realizados quando a incidência por infecção de VHC se encontrava num pico. E nesse tempo, uma elevada proporção da população geral adulta tinha história de múltiplos parceiros, o que pode ter aumentado a sua probabilidade de terem tido relações sexuais com um parceiro infectado. Em suma, uma elevada taxa de transmissão sexual de VHC, durante a fase aguda da infecção, em combinação com uma elevada proporção de pessoas que tiveram sexo desprotegido com múltiplos parceiros pode explicar a quantidade desproporcional de doença por VHC devido a actividade sexual, relativamente à baixa eficiência com que o vírus é transmitido desta forma, bem como pelos raros episódios de infecção entre parceiros de pessoas cronicamente infectadas por VHC (21).

Prova de Transmissão Sexual

A hipótese da TS foi apoiada pela verificação de que os parceiros eram infectados pelo mesmo genótipo (36), no entanto entre parceiros, a homologia na sequência do genótipo apenas

sugere a mesma fonte de infecção, não permitindo determinar quando e como a infecção foi contraída (37), já que os genótipos são característicos de determinada população.

O uso de sequenciação molecular, em alguns estudos, levou alguns investigadores a concluírem que a transmissão entre parceiros era causada por contacto sexual. No entanto, este achado não exclui que o vírus tenha sido transmitido de outra forma (35). Portanto, a análise da sequência de nucleótidos de isolados de VHC é muito útil em estudos de incidência prospectiva, mas não são adequados para estudos retrospectivos onde os sujeitos podem ter adquirido a infecção vários anos antes (36).

Neste sentido, surge a análise filogenética que é uma técnica laboratorial bastante útil na demonstração de semelhanças genéticas ou variações nas amostras de vírus obtidas, mas que não dispensa a importância de uma análise epidemiológica cuidadosa (35), já que para além do anteriormente referido, o genótipo do VHC evolui muito rapidamente e é possível que o isolado transmitido por familiares se possa modificar após a infecção (36).

Epidemiologia específica

Taxas de Transmissão Sexual

As diferentes taxas de transmissão sexual podem ser o resultado de comportamentos sexuais, como a frequência e o tipo de actividade sexual (38).

Em estudos que investigaram a taxa de transmissão sexual em vários países, a seropositividade anti-VHC em parceiros sexuais encontrava-se entre os 2% e os 34,4% (26). A taxa de transmissão sexual é baixa no norte da Europa e América do Norte e é maior no Extremo Oriente e no Sul da Europa (3, 26). O risco de transmissão do VHC por contacto sexual varia segundo o tipo de relacionamento sexual (28), pois o risco estimado para transmissão sexual para parceiros que mantiveram relações monogâmicas estáveis por um longo período de tempo é de 0 a 0,6% por ano (7, 28) e é de 0,4 a 1,8% (28) por ano nos que tiveram múltiplos parceiros (7, 28) ou aqueles em risco de IST (28). A prevalência da concordância de VHC entre pessoas com infecção crónica e os seus parceiros heterossexuais não consumidores de drogas injectáveis é de 2 a 3% nos EUA e Europa (28, 38, 39). A literatura prevê taxas globais entre 0 e 29% de transmissão sexual do VHC, no entanto a maioria dos estudos consideram que a probabilidade de transmissão sexual é baixa ou praticamente nula, com taxas que variam de 0 a 3% (30).

O vírus da hepatite C pode ser transmitido sexualmente mas numa taxa relativamente baixa, provavelmente de 0,5 a 2% por ano de relação ou 5% de todas as relações heterossexuais. Se o caso índice estiver co-infectado com o VIH (7, 32) ou se for homossexual (32) a transmissão sexual é maior (7, 32). O aumento da prevalência com o aumento da idade pode não ser atribuível, ou apenas em parte, ao risco cumulativo associado ao contacto sexual de longa duração (3). O VHC pode ser transmitido por contacto sexual muito menos eficientemente que outros vírus transmitidos por esta via. No entanto, como o sexo é um comportamento muito frequente e o reservatório de indivíduos infectados pelo VHC é bastante grande, esta

diferença pode ser devida a diferentes comportamentos sexuais de risco ou a diferenças nas taxas de exposição a fontes de infecção de VHC não sexuais, como consumo de drogas injectáveis ou partilha de objectos pessoais de higiene (28). A possibilidade de transmissão sexual da infecção por VHC é apoiada pelo isolamento de RNA VHC no sêmen e nos esfregaços do colo uterino, em alguns estudos (35). Parceiros de longo termo de pacientes infectados têm baixa prevalência de infecção, semelhante ao da população em geral (40).

Factores de risco

O VHC é transmitido principalmente por contacto com sangue infectado (38), no entanto os factores de risco parenterais correspondem apenas a cerca de 50 a 60% da infecção aguda por Hepatite C nos EUA (41) e em mais de 50% dos casos não é possível identificar a via de transmissão (38). Estes dados deram maior destaque à possibilidade de transmissão não parenteral do VHC, onde se enquadra a transmissão sexual (41).

O papel da via sexual na transmissão do vírus permanece controverso (14, 38), apesar de actualmente a actividade sexual ser o segundo factor de risco mais comum referido pelos indivíduos com Hepatite C aguda (28). Estudos anteriores relataram o aumento da positividade anti-VHC nos parceiros com a duração do casamento ou da relação, sugerindo que o risco de transmissão sexual se correlaciona com a frequência do contacto. A prevalência de anticorpo anti-VHC entre parceiros sexuais, de pacientes com Hepatite C crónica, varia entre 0 e 27% (38).

Outros estudos, indicaram que a transmissão sexual do VHC pode depender da presença de outros factores de risco. Por exemplo, a transmissão entre casais heterossexuais discordantes para a infecção por VHC que se encontram em relações longas monogâmicas raramente é observada. Pelo contrário, num estudo dos EUA, foi demonstrado que o risco de infecção por VHC é cerca de 5 vezes maior (OR=5,2; 95% CI=1.5, 18.2) para pessoas com 20 ou mais parceiros sexuais, na vida, em comparação com pessoas que tiveram menos parceiros sexuais, depois do controlo para consumo de drogas, transfusões sanguíneas antes de 1992, pobreza, etnicidade, idade, género e local de nascimento (14).

Investigações de casos de infecção aguda por VHC, pelo CDC entre 1991 e 1995, evidenciaram que os factores de risco para a transmissão de VHC podem ser identificados em 90% dos casos, nos relacionados com a transmissão sexual: em 15% houve contacto com parceiro anti-VHC positivo, em 4% houve história de IST e em 3% nos contactos intrafamiliares (14) sendo portanto globalmente explicada em 10% (29) a 20% por comportamento sexual de elevado risco (42). Entre 1995 e 2000, segundo o CDC, 18% dos indivíduos com infecção aguda por VHC adquirida na comunidade referiram como único factor de risco, o contacto sexual com parceiro anti-VHC positivo nos 6 meses anteriores (2/3 dos casos) ou múltiplos parceiros sexuais (1/3 dos casos) (28).

Para os indivíduos com infecção crónica por VHC, a estimativa do risco de transmissão sexual do vírus é de 0 a 0,6% por ano nos que estão em relações monogâmicas e 1% a 1,8% por ano naqueles com múltiplos parceiros sexuais (28).

A transmissão de VHC pode ocorrer entre parceiros sexuais por exposição a sangue causado por violência íntima pelo parceiro, pois esta associação permaneceu significativa mesmo depois do controlo de medidas de violência íntima no próprio, significando que a associação é específica da violência íntima que causa sangramento. A violência íntima ao parceiro é frequentemente recíproca, e tem maior probabilidade de resultar em lesão. As lesões recíprocas causam sangramento de ambos os parceiros, o que havendo troca de sangue pode propiciar a transmissão do vírus. O risco relativo de infecção por VHC associado a exposição sanguínea causada por violência íntima do parceiro é substancialmente mais pequeno que o risco associado a consumidores de drogas injectáveis. Atendendo à associação entre a exposição ao sangramento causado por violência íntima do parceiro com a transmissão de VHC, é certo que se deve dar mais atenção à potencial transmissão de VHC pelo sangramento causado por violência interpessoal (14). A análise multivariada indica que a raça negra [Odds Ratio(OR)=2,4;95%Intervalo de Confiança(IC)=1.3,4.4], o uso de drogas injectáveis (OR=20,3; 95%IC=10.8,37.8), a partilha de parafernália (OR=1,8; 95%IC=1.3,4.4), a partilha de giletes (OR=7,8; 95%IC=2.0,31.0) e a exposição a sangue causado por violência íntima do parceiro (OR=5,5; 95%IC=1.4,22.8) contribuem significativamente para a previsão de infecção por VHC, ao contrário dos comportamentos sexuais de risco e da exposição a sangue ou feridas durante o acto sexual (14) que após ajuste deixaram de ser variáveis estatisticamente significativas. O consumo de drogas injectáveis contribui muito para a relação entre comportamentos sexuais de risco e a infecção por VHC (14).

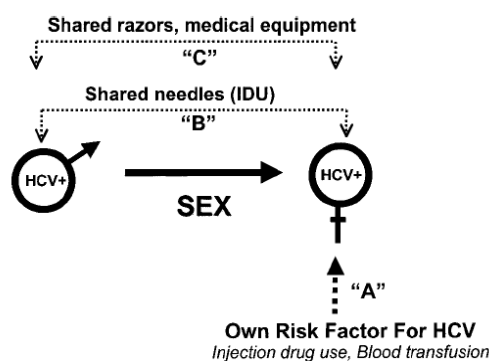


Figura 9 - Quando se avalia um parceiro para possível aquisição de VHC por contacto sexual, é essencial que se excluam outras fontes de infecção de VHC. Como demonstrado na figura, a parceira pode ter os seus próprios factores de risco para infecção por VHC, como história prévia de consumo de drogas injectáveis ou transfusões sanguíneas (A). A alternativa seria ela poder ter sido infectada pelo seu parceiro mas por uma via não sexual, como a partilha de seringas (B), giletes ou outros objectos pessoais contaminados (28).

Com a figura 9, é facilmente perceptível que vários factores de risco existem e interagem no casal, salientado a subtilidade e fragilidade da via de transmissão em discussão.

A partilha de objectos pessoais de higiene é um importante factor de confundimento, que pode ser justificada por factores culturais. Sendo que é comum que ambos, ou apenas um dos parceiros, omitam que realmente fazem uso dos objectos de higiene do outro (31). Esta

realidade, juntamente com o fraco reconhecimento do consumo de drogas injectáveis, enviesam os resultados de muitos estudos, permitindo que o espelho da realidade não seja demonstrado.

Diferenças entre sexos, maior transmissão de homem para mulher

É controverso se o risco de transmissão do VHC difere para homens e mulheres (28). Num estudo de utentes de clínicas de IST's, verificou-se que as mulheres eram 3,7 vezes mais susceptíveis de serem infectadas pelo VHC, se o seu parceiro estivesse infectado. Relação que não foi encontrada no sexo masculino. Pelo que existe um maior risco de transmissão de homem para mulher que é incerto, porque apesar da prevalência global da infecção por VHC ser maior em homens que em mulheres (7% vs 4%), a direcção da transmissão permanece incerta, sendo que os homens podem estar presentes noutras formas de infecção (3). A transmissão homem-mulher parece ser mais comum que a mulher-homem (31, 38, 43), para além de que a transmissão de doenças virais mediadas por secreções sexuais sugerem um enorme potencial para a transmissão homem-mulher (31).

Fluidos corporais, factores que aumentam a probabilidade de transmissão, virémia

A presença do VHC nos fluidos corporais é um factor de apoio à transmissão sexual do vírus (4). Os títulos de RNA-VHC são baixos na saliva (4, 11, 27), sémen (3, 4, 27, 38), fluidos vaginais e na urina (4, 11, 27); os níveis sanguíneos variam durante a evolução da infecção. No entanto, foi considerado ser necessário contacto de longo termo com o caso infectado para que haja transmissão. Alguns estudos referiram que o risco de transmissão era aumentado pela duração do casamento de 15 a 20 anos (26).

A transmissão sexual do vírus ocorre quando secreções corporais infectadas ou sangue infectado atravessam a mucosa. A presença de vírus nas secreções corporais é necessária, mas pode não ser suficiente para que a transmissão ocorra. Outros factores podem influenciar a transmissão como a quantidade de vírus nas secreções corporais, a integridade das mucosas e a presença de infecções genitais (virais ou bacterianas). Estudos elaborados para a detecção de RNA VHC no sémen (líquido seminal e células), secreções vaginais, esfregaços do colo uterino e saliva tiveram resultados díspares (28). A falha na detecção do RNA VHC nas secreções corporais pode ser causado por factores técnicos (recolha e processamento do material) (11, 28), mesmo nos estudos utilizando óptimos métodos para o isolamento do RNA VHC, as amostras positivas eram uma minoria e tinham toda baixa quantidade de vírus (28), para além de que em muitos fluidos corporais existem inibidores que podem explicar os resultados contraditórios obtidos (4). A baixa quantidade do vírus em secreções genitais pode ser uma razão para a transmissão menos eficiente que outros vírus transmitidos sexualmente. Talvez exista uma ausência de células alvo adequadas para permitir que a infecção ocorra, no aparelho genital, ou talvez a infecção necessite de mucosa anormal. A presença de RNA VHC

no sêmen e secreções vaginais e do colo apoiam a controvérsia de que o VHC é transmitido sexualmente (28).

Nos estudos limitados aos pacientes sem história de consumo de drogas injectáveis, os factores preditivos associados à positividade anti-VHC, consistentes com transmissão sexual, são o número de parceiros recentes e ao longo da vida (28), práticas sexuais de elevado risco (4, 28) que possam provocar lesão da mucosa (4), outras IST's (4, 28) e infecção por VIH (4, 28) e ainda problemas das gengivas, prostatite, menstruação, cervicite e glomerulonefrite, que são considerados promotores potenciais de contaminação sanguínea (4).

Certamente que o trauma na mucosa durante a relação sexual aumenta o risco de transmissão do vírus, bem como a presença de partículas do vírus no sêmen e elevados níveis de virémia (30, 31), sendo que a virémia do vírus varia de 31 a 98% nas diversas partes do mundo (1). A taxa de transmissão pode estar relacionada com o estágio de doença hepática por VHC ou com a gravidade de doença hepática (3, 26), possivelmente como medida indirecta da duração da infecção e conseqüentemente da exposição. Alternativamente, o estágio da doença pode ser correlacionado com o nível de virémia e posteriormente com a infecciosidade (3). Alguns factores que podem facilitar a transmissão do VHC entre parceiros permanecem desconhecidos, contudo pessoas com infecção aguda por VHC podem ser mais infecciosos que os que têm infecção crónica (40), reforçando portanto que a transmissão sexual é favorecida pela elevada virémia (elevadas concentrações de VHC) nos casos índice (29). Todavia, o nível de virémia dos pacientes com Hepatite C é muito baixo, comparando com outros vírus, e essa baixa concentração de vírus circulante pode traduzir-se numa transmissão da Hepatite C menos eficiente (29).

Recomendações de métodos barreira

A importância da transmissão sexual, na disseminação de VHC, é frequentemente subestimado, no entanto o contacto heterossexual com parceiro infectado não deve ser ignorado como potencial forma de disseminação (2).

Os pacientes devem ser avisados que qualquer pessoa com anticorpo anti-VHC tem risco potencial de transmissão a outra pessoa, no entanto a taxa de transmissão sexual é muito baixa, podendo mesmo para alguns não haver qualquer risco. Nos indivíduos em relações longas, em que não houve transmissão, foi claramente evidenciada baixa infecciosidade, no entanto não podemos afirmar que não se pode vir a transmitir no futuro (3).

De acordo com o baixo risco atribuído à transmissão sexual, o Serviço de Saúde Pública dos EUA (USPHS) não recomenda métodos barreira entre parceiros sexuais monogâmicos estáveis. Salienta a importância da não partilha de objectos pessoais de higiene, como giletes, escova de dentes, bem como outras formas de exposição percutânea a sangue ou instrumentos contaminados (29). Posteriormente, as recomendações iam no sentido de que: A) no indivíduo VHC positivo, em relações monogâmicas de longa duração, não é necessário que as suas práticas sexuais sejam alteradas, no entanto se o casal pretender diminuir o risco de transmissão de VHC - que já é baixo - podem usar métodos barreira. B) para pacientes

infectados por VHC com parceiros sexuais múltiplos ou ocasionais é recomendada a abstinência ou a utilização dos métodos barreira (28).

O uso de preservativo e a abstenção de comportamentos sexuais de elevado risco estão definitivamente indicadas nas pessoas infectadas pelo VIH, ou outra IST, ou que não estejam numa relação monogâmica (35), ou ainda nos que estiverem em risco de transmitir a doença. Sendo necessários mais dados para que o aconselhamento seja mais adequado (3).

Actualmente, a EASL, recomenda o uso do preservativo apenas durante o acto sexual para indivíduos promíscuos ou homossexuais masculinos (5).

Face ao exposto, compreende-se que os parceiros de pacientes cronicamente infectados pela hepatite C devam ser avaliados para a presença de anti-VHC (28, 29, 41) e talvez até existirem programas educativos com o intuito de evitar a transmissão do parceiro infectado para o outro, já que o risco de transmissão pode ser cumulativo (44).

O risco de transmissão sexual e a duração do casamento

Honda et al, 1993, sugeriu que a transmissão se encontrava relacionada com o nível de doença hepática no caso índice e não com a duração da relação, neste estudo as taxas de infecção entre parceiros sexuais e outros parceiros eram semelhantes (3). Por sua vez *Akahane et al*, 1994, estudou os parceiros de pacientes infectados por VHC com vários níveis de evolução de doença hepática e encontrou uma prevalência de 27%. A infecção encontrava-se relacionada com a idade e com a duração do casamento (0% para relações de 10 anos ou menos, aumentando para 32% naqueles com 30 ou mais anos de casamento), a análise de regressão logística demonstrou um ajuste da OR de 1,5 por cada década de casamento (IC 1,05-2,2), o que motivou uma estimativa do aumento do risco de infecção por VHC em 1,5 por cada década de casamento (3). Nos parceiros com virémia detectável, 89% dos genótipos eram correspondentes ao do caso índice respectivo, tendo sido referidas taxas de infecção semelhantes em Taiwan (3).

Há estudos que sugerem que a transmissão sexual vai aumentando durante o casamento. No entanto, as baixas frequências de infecção por VHC existentes nos primeiros anos de casamento (quando a exposição sexual é maior) e as elevadas frequências de infecção por VHC documentadas várias décadas após o casamento (quando a actividade sexual é significativamente mais baixa), provavelmente devem-se a um efeito de coorte (3, 29), no qual as pessoas mais velhas foram infectadas cedo na vida e não necessariamente através do contacto sexual (29), ou por outro lado, em casais da mesma idade que podem ter sido expostos a fontes de infecção comuns ou a práticas comuns, como a re-utilização de equipamento médico contaminado e não descartável (35).

Apesar dos estudos iniciais evidenciarem que a taxa de anti-VHC positivo em parceiros aumentava com a duração do casamento (27, 28), sugerindo que o risco de transmissão sexual se relacionava com a frequência do contacto, estudos posteriores ajustados para a idade não encontraram uma relação consistente entre a duração da relação sexual e a infecção pelo VHC (28, 35, 38, 45).

Tipos de estudos e a TS

1 a 3% dos parceiros de pacientes infectados por VHC são descobertos como estando infectados em estudos transversais (3). Existem vários relatos de caso de hepatite C aguda em pessoas cujo único factor de risco era ter parceiro sexual infectado por VHC (28). O apoio à transmissão sexual é fornecido por vários tipos de estudo, incluindo estudos de prevalência em grupos de risco a outras IST, investigação de casos identificados em relatórios de vigilância e estudos transversais e longitudinais (3).

O desenho do estudo mais adequado para estimar a taxa e os determinantes da transmissão sexual são os estudos prospectivos de coorte de casais discordantes, onde o caso índice se encontra infectado por VHC e os seus parceiros não-infectados, foram recrutados e a incidência da infecção nos parceiros é determinada pela repetição dos exames ao longo do tempo (3). A maioria dos estudos de transmissão sexual são transversais, medem a prevalência nos contactos sexuais de pacientes com infecção por VHC. Quando os grupos-controlo são incluídos, eles são habitualmente outros familiares ou contactos familiares do caso índice ou dadores de sangue da mesma região (3).

Capítulo 6 - Resultados

Tabela 2 - Estudos relativos à transmissão heterossexual, na ausência de co-infecções.

<u>Tipos de estudo</u>	<u>Estudo</u>	<u>Ano de publicação do estudo</u>	<u>País (anos de estudo)</u>	<u>Amostra em estudo</u>	<u>Tamanho da amostra</u>
-	Tong M, et al. (46)	1995	EUA	Casais heterossexuais monogâmicos	68 casais
Coorte	Diago M, et al. (47)	1996	Espanha (1992-1993)	Contactos intrafamiliares	1451 familiares de 535 casos índice
-	Kao J, et al. (48)	1996	Taiwan (1992-1994)	Casais	100 casais
Casos-controlo	Salleras L, et al. (49)	1997	Espanha (1992)	Mulheres grávidas	43 mulheres grávidas anti-VHC e 172 controlos sem anti-VHC
-	Sata M, et al. (50)	1997	Japão (1994-1996)	Pacientes Hepatite C aguda	8 pacientes
Transversal	Caporaso, et al. (36)	1998	Itália (1995)	Contactos intrafamiliares	1379 contactos familiares de 585 pacientes Hep. C crónica
Transversal	Neumayr G, et al. (39)	1999	Austria (1998)	Casais heterossexuais	80 casais monogâmicos
Coorte	Kao J, et al. (51)	2000	Taiwan (1990-1997)	Casais	112 casais
-	Sciacca C, et al. (52)	2001	Itália	Casais	196 casais
Coorte	Vandelli C, et al. (53)	2004	Itália (1991-2001)	Parceiros monogâmicos heterossexuais de indivíduos cronicamente infectados com VHC	895 parceiros
-	Nakayama H, et al. (44)	2005	Japão	Casais monogâmicos heterossexuais	2 casais
Transversal	Tahan V, et al. (38)	2005	Turquia (1999-2002)	Parceiros heterossexuais	600 parceiros
Transversal	La Torre G, et al. (27)	2006	Itália (1995-2000)	Contactos intrafamiliares	259 familiares de 175 casos índice
Casos-controlo descritivo	Hajjani E, et al. (54)	2006	Irão (1998-2003)	Contactos intrafamiliares	300 familiares de 60 casos índice e 360 controlos
-	Wang C, et al. (55)	2007	EUA (2003-2005)	Pacientes heterossexuais	67 pacientes Hepatite C aguda
-	Aykin N, et al. (26)	2008	Turquia (2002-2006)	Contactos intrafamiliares	404 familiares de 191 casos índice
Transversal	Ndong-Atome GR, et al. (45)	2009	Gabão	Contactos intrafamiliares	195 familiares e 14 casos índice VHC positivo
-	Cavalheiro NP, et al. (43)	2009	Brasil (1999-2002)	Casais heterossexuais	24 casais
Programa de vigilância EUA, CDC	Williams I, et al. (40)	2011	EUA (1982-2006) 3 fases: 1 - 1982 a 1989; 2 - 1990 a 1993; 3 - 1994 a 2006.	Pacientes Hepatite C aguda	1748 pacientes

Tabela 3 - Os mesmos estudos anteriormente analisados, de heterossexuais e não co-infectados, tendo em conta indicadores epidemiológicos.

<u>Estudo</u>	<u>Factores de confundimento</u>	<u>Prevalência VHC</u>	<u>Incidência VHC (casos por 100 pessoas-ano)</u>
Tong M, et al. (46)	Sim.	5,9%	-
Diago M, et al. (47)	Sim.	Global: 4,5%. 7,6% em parceiros sexuais e 3,3% em familiares sem contacto sexual	-
Kao J, et al. (48)	Sim.	17% entre parceiros	-
Salleras L, et al. (49)	Sim.	-	-
Sata M, et al. (50)	Sim.	-	-
Caporaso, et al. (36)	Sim.	Global:7,3% 15,6% entre esposos e 3,2% outros familiares	-
Neumayr G, et al. (39)	Sim.	5%	-
Kao J, et al. (51)	Sim.	-	0,233 por 100 pessoas-ano.
Sciacca C, et al. (52)	Exclusão de transfusão ou uso de drogas injectáveis.	5,6%	-
Vandelli C, et al. (53)	Sim, exclusão exposição parenteral ou sexual de risco extra-conjugal.	3,4%	0,037
Nakayama H, et al. (44)	Não.	-	-
Tahan V, et al. (38)	Sim.	2%	-
La Torre G, et al. (27)	Exclusão consumidores de drogas injectáveis.	Global:8,9% Parceiros sexuais:12,2%	-
Hajiani E, et al. (54)	Sim.	Global:1,33% Parceiros sexuais: 3,39%.	-
Wang C, et al. (55)	Sim.	-	-
Aykin N, et al. (26)	Sim.	Global:2,7% Parceiros sexuais: 3,4%	Após exclusão factores de risco parenteral, a incidência nos familiares era de 1,23%.
Ndong-Atome GR, et al. (45)	Sim.	Global:6,7% Parceiros sexuais:35,7%	-
Cavalheiro NP, et al. (43)	Sim.	-	-
Williams I, et al. (40)	Sim.	-	1982 a 1989, média: 0,0074 casos por 100 população [95% CI, 6,4 a 8,5 por 100 000]. Depois de 1989, a incidência média declinou cerca de 90%, estabilizando durante 1994 a 2006, com uma incidência média de 0,0007 por 100 [CI 95%, 0,5-1,0 por 100 000].

Tabela 4 - Os mesmos estudos anteriormente considerados, em heterossexuais e imunocompetentes, tendo a TS em consideração.

<u>Estudo</u>	<u>Factores de confundimento</u>	<u>Teste Filogenético</u>	<u>TS como factor de risco</u>
Tong M, et al. (46)	Sim.	Não	Sim.
Diago M, et al. (47)	Sim.	Não	Sim.
Kao J, et al. (48)	Sim.	Não	Sim.
Salleras L, et al. (49)	Sim.	Não	Sim. Qualquer mulher com história de 2-4 parceiros para além do seu parceiro regular tem 2,8 vezes maior risco de infecção por VHC que as mulheres sem relações extra-conjugais, e naquelas com mais de 4 parceiros fora do casamento o risco aumenta para 8 vezes.
Sata M, et al. (50)	Sim.	Não	Sim, em dois casos. Os parceiros dos dois pacientes tinham hepatite C crónica irresponsiva ao tratamento com Interferon.
Caporaso, et al. (36)	Sim.	Não	Não.
Neumayr G, et al. (39)	Sim.	Não	Não. O risco de transmissão heterossexual do VHC é 2,5%. O risco real de transmissão no casal pode ser metade (1,25%) quando são excluídos os casais concordantes, mas que têm factores de risco independentes adicionais para a infecção por VHC. O risco de TS não parece estar relacionado com a intensidade e duração da exposição sexual.
Kao J, et al. (51)	Sim.	Sim.	Sim.
Sciacca C, et al. (52)	Exclusão uso de drogas injectáveis ou de transfusão.	Não	Sim. A possibilidade de TS pode ocorrer na presença de condições que a predispõe, como úlceras genitais, durante o período menstrual, ou em situações de hematuria.
Vandelli C, et al. (53)	Sim, exclusão exposição parenteral ou sexual de risco extra-conjugal.	Sim.	Não. Inclusivamente, todos os casais negaram a prática de sexo anal ou sexo durante o período menstrual, bem como o uso de preservativo.
Nakayama H, et al. (44)	Não.	Sim.	Sim.
Tahan V, et al. (38)	Sim.	Não.	Não.
La Torre G, et al. (27)	Exclusão consumidores de drogas injectáveis.	Não	Não.
Hajiani E, et al. (54)	Sim.	Não.	Não.
Wang C, et al. (55)	Sim.	Não	Sim. Neste estudo, os comportamentos sexuais de risco elevado eram comuns em indivíduos sem consumo de drogas injectáveis ou exposições iatrogénicas, sugerindo que TS era uma importante via de infecção. Dos 13 participantes que referiam factor de risco desconhecido, 11 (85%) referiram factor de risco sexual.
Aykin N, et al. (26)	Sim.	Não.	Não.
Ndong-Atome GR, et al. (45)	Sim.	Sim.	Não. Atribuem a transmissão a efeito de coorte. TS de VHC na população de Dienga parece ser rara.
Cavalheiro NP, et al. (43)	Sim.	Sim.	Sim, 1 casal.
Williams I, et al. (40)	Sim.	Não.	Sim, em 14,1% das infecções entre 1994 e 2006 podem ser atribuídas à TS.

Tabela 5 - Os mesmos estudos anteriormente considerados, de heterossexuais e imunocompetentes. TS e variáveis com e sem significado estatístico.

<u>Estudo</u>	<u>TS</u>	<u>Não estatisticamente significativo</u>	<u>Estatisticamente significativo</u>
Tong M, et al. (46)	Sim	-	Intensidade da exposição sexual (maior em casais anti-VHC positivo concordantes).
Diago M, et al. (47)	Sim	A diferença entre géneros no grupo dos parceiros infectados.	Anti-VHC positivo em parceiros sexuais ($p<0,05$). Prevalência de anti-VHC entre parceiros sexuais e não sexuais ($p<0,01$).
Kao J, et al. (48)	Sim	Uso do preservativo.	Duração da exposição ($p<0,05$), a duração ou frequência da actividade sexual ($p<0,01$).
Salleras L, et al. (49)	Sim	-	Relações sexuais extra-conjugais sem uso do preservativo (OR: 15,0). Número de parceiros sexuais.
Sata M, et al. (50)	Sim	-	-
Caporaso, et al. (36)	Não	-	Pacientes casados há mais de 20 anos face a duração inferior de casamento (19,8% vs 8,0%; $p<0,05$; OR 2,8; 95% CI, 1,5-5,3).
Neumayr G, et al. (39)	Não	Duração do casamento.	-
Kao J, et al. (51)	Sim	-	-
Sciacca C, et al. (52)	Sim	-	-
Vandelli C, et al. (53)	Não	-	-
Nakayama H, et al. (44)	Sim	-	-
Tahan V, et al. (38)	Não	Casamento ($p>0,05$). Número total de relações sexuais ($p=0,055$) [quase com significância estatística, pode ser 1 factor de risco independente para a TS]. A taxa de transmissão mulher para homem vs homem-mulher foi de 2,5 vs 1,4, respectivamente.	-
La Torre G, et al. (27)	Não	Transmissão entre parceiros sexuais (maior que nos familiares sem contacto sexual); factores de risco como: relação estável com parceiro VHC positivo não afecta a seropositividade dos contactos [OR = 0,86; 95% CI: 0,13-5,49]	Relações sexuais com utilizadores de drogas injectáveis [OR = 19,28; 95%CI: 2.01-184,94] e o tempo de relação [OR = 1,06; 95% CI; 1,00 - 1,11].
Hajiani E, et al. (54)	Não	-	-
Wang C, et al. (55)	Sim	-	Factores de comportamento sexual de risco foram combinados numa única variável, sendo que os participantes na categoria desconhecida estavam mais relacionados, com pelo menos um dos factores de risco, que os participantes na categoria iatrogénica ($p=0.003$)
Aykin N, et al. (26)	Não	Duração do casamento, sexo desprotegido ($p>0,05$).	VHC significativamente maior nos parceiros de pacientes índice com Hepatite C severa comparando com aqueles com hepatite C suave a moderada ($p=0.008$)
Ndong-Atome GR, et al. (45)	Não	-	Parceiros sexuais do caso índice relativamente aos familiares ($p<0.05$).
Cavalheiro NP, et al. (43)	Sim	-	-
Williams I, et al. (40)	Sim	-	Pacientes significativamente mais velhos no período de 1994-2006 comparando com 1982-1989 ($p<0.01$). Pacientes com mais de 50 anos têm taxas de hospitalizações mais elevadas e de mortalidade que os indivíduos com idade <50 anos ($p<0,001$, para ambas as comparações)

O estudo Tong M et al, nos EUA, foi efectuado com uma amostra randomizada de 68 casais heterossexuais monogâmicos, em que o caso índice apresentava infecção crónica por VHC e o parceiro era anti-VHC negativo, tratando-se portanto de casais serodiscordantes onde as co-infecções eram critério de exclusão. A taxa de prevalência foi de 5,9% e destes quatro parceiros infectados, três (4,4%) não tinham factor de risco identificável, sendo que apenas dois tinham genótipo semelhante ao do caso índice, pelo que foi equacionada a hipótese de TS. Neste estudo, foi estatisticamente significativa a intensidade da exposição sexual, que foi superior nos casais em que ambos eram positivos para o anti-VHC (46).

Em Espanha, Diago M e colaboradores realizaram um estudo com 1451 familiares de 535 casos índice (anti-VHC positivo), em que a prevalência global foi de 4,5%. Tendo sido significativa a diferença entre as prevalências de parceiros sexuais, correspondente a 7,6%, e a de familiares sem contacto sexual de 3,3% ($p < 0,01$). Verificou-se que a prevalência de anti-VHC aumentou com a idade, sendo maior na faixa etária superior aos 60 anos, atingindo um valor correspondente a 18,6%. (47)

Kao et al (1996), em Taiwan, entre 1992 e 1994, efectuou um estudo de casos controlo com 100 casais, em que o caso índice era anti-VHC positivo e não apresentava co-infecções, alcoolismo ou marcadores sugestivos de doenças auto-imunes, tendo sido excluídos os casais cujo parceiro apresentasse outros factores de risco para além do casamento com o caso índice. A prevalência nos parceiros foi de 19%, 11 dos 19 casais infectados apresentavam o mesmo genótipo (1b), de salientar a presença de factores de confundimento. Foi estatisticamente significativo o tempo de duração da exposição ($p < 0,05$), a duração ou frequência da actividade sexual ($p < 0,01$) e a partilha da escova de dentes ($p < 0,01$). Por sua vez, não foi estatisticamente relevante a distribuição por sexo, a diferença de infecção entre sexos, a média de idades, o uso ou não do preservativo, o nível de RNA VHC sérico e os factores de risco para aquisição da infecção como transfusão sanguínea, exposição a seringas não descartáveis e cirurgia (48).

Em Espanha, o estudo de Salleras et al, publicado em 1997, foi um estudo de casos controlo, efectuado durante 1992, com pacientes grávidas. A amostra era randomizada, nenhum dos intervenientes conhecia o objectivo do trabalho e contou com 43 mulheres grávidas anti-VHC e 192 controlos sem anti-VHC (4 por cada caso). Dos 43 casos anti-VHC positivo, foi reconhecido um factor de risco parenteral em 21 mulheres, o que corresponde a 49% da amostra: 7 mulheres, ou seja, 17% tinham história de transfusão sanguínea e 14, isto é, 32% historial de consumo de drogas endovenosas; os restantes casos não tinham factores de risco conhecidos. Na análise univariada, os factores significativamente associados com a seropositividade, foram a classe social baixa (OR: 2,52), ser solteiro (OR: 3,45), história prévia de aborto (OR: 2,33), feridas que foram suturadas (OR: 2,00), tatuagens (OR: 15,0), partilha de objectos pessoais de higiene com o parceiro (OR: 2,36), relações sexuais extra-conjugais sem uso do preservativo (OR: 15,0), transfusão sanguínea ou consumo de drogas injectáveis, mas apenas os últimos 3 factores permaneceram significativamente associados com a infecção por VHC após análise logística multivariada. Ou seja, alguns factores de risco

perderam a significância estatística com a análise multivariada, pelo que se mantiveram apenas como factores de risco independentemente associados com infecção por VHC contactos sexuais desprotegidos com mais do que um parceiro (OR: 2,90, 95% CI: 1,13-7,41), história de transfusão sanguínea (OR: 8,12, 95% CI 1,92-34,35) e consumo de drogas injectáveis (OR: 26,45, 95% CI: 3,26-221,1). Este estudo demonstrou uma associação entre a actividade sexual extra-conjugal e a seropositividade de VHC, uma vez que destacou que o risco de infecção por VHC aumentava com o aumento do número de parceiros sexuais, sendo 14 vezes superior naqueles com mais de 14 parceiros (OR: 14,7) e 3 vezes maior naqueles com 2 ou 3 parceiros (OR: 3,4) em comparação com aqueles que tiveram apenas 1 parceiro sexual, e ainda que qualquer mulher com história de 2 a 4 parceiros sexuais, para além do seu parceiro regular, tinha um risco de infecção por VHC acrescido em 2,8 vezes, relativamente a qualquer mulher sem actividade sexual extra-conjugal, e aquelas com mais de 4 parceiros extra-conjugais tinham um acréscimo de 8 vezes (49).

Em 1997, no Japão, Sata e colaboradores suspeitaram de transmissão sexual em 2 parceiros cujos pacientes tinham Hepatite C crónica irresponsiva ao tratamento, tendo sido consideradas outras vias de transmissão nos restantes intervenientes (50).

Foi conduzido um estudo transversal em Itália, por Caporaso et al, com 1379 contactos familiares de pacientes cronicamente infectados por Hepatite C, com uma prevalência global nos familiares dos casos índice de 7,3%, que por sua vez foi consideravelmente superior entre parceiros sexuais: 15,6%, em comparação com os familiares sem contacto sexual: 3,2% ($p < 0,05$; OR 6,5 [CI 95%, 3,5-8,6]), de salientar que a prevalência de anti-VHC entre familiares não difere segundo o género ou o tamanho da família, pois uma família grande não aumenta o risco de infecção por VHC (OR 0,9; 95% CI, 0,6-1,4). Neste estudo, foi estatisticamente significativa: a idade média de familiares anti-VHC positivo que era significativamente maior que a dos familiares anti-VHC negativo (52,0% vs 31,7%; $p < 0,05$), sendo que familiares com idade superior a 45 anos tinham maior probabilidade de serem anti-VHC positivos; a duração do casamento, pois parceiros casados há mais de 20 anos tinham uma prevalência significativamente maior que os casados há 20 anos ou menos (19,8% vs 8,0%; $p < 0,05$; OR 2,8; 95% CI, 1,5-5,3), não sendo fácil explicar o aumento da taxa de infecção por VHC nos casais casados há muito tempo, dado que os contactos sexuais são mais frequentes durante os primeiros anos de casamento e passam a ser menos frequentes a partir daí, pode estabelecer-se alguma relação com o facto da taxa da infecção por VHC aumentar com a idade. Por sua vez, após ajuste dos factores de confundimento, por análise de regressão múltipla (em que as variáveis tidas em conta foram: idade, tipo de relação, anos de casamento e exposições parenterais), não foi estatisticamente significativo qualquer diferença segundo o género, a associação entre os parceiros ou outros familiares e a duração do casamento, ganhando apenas validade enquanto os únicos factores de ligação para a positividade anti-VHC entre contactos familiares a idade superior 45 anos (OR, 3,1; 95% CI, 1,6-5,3) e qualquer exposição parentérica (OR, 3,9; 95% CI, 1,7-8,1) (36).

No estudo Austríaco, realizado no ano de 1998 por Neumayr, foi evidenciada uma prevalência de 5% numa amostra de 80 casais heterossexuais, cujos casos índice tinham Hepatite C crónica. Dos 4 parceiros com anti-VHC positivo, houve concordância de genótipo em 2 casais (2,5%), num dos quais havia história de transfusão prévia e no outro havia historial de sangramento durante a relação sexual, várias vezes, durante vários anos (devido a fimose, que foi posteriormente tratada com circuncisão); nos outros 2 casais sem genótipo concordante, houve referência a história de consumo de drogas injectáveis e no outro casal a parceira é enfermeira, com relato de várias picadas acidentais com agulha, sendo o seu companheiro - o caso índice, ex-consumidor de drogas injectáveis. Neste estudo, foi considerado que o risco de transmissão heterossexual do VHC seria de 2,5% e que o risco real de transmissão no casal poderia ser metade (1,25%) quando excluídos os casais concordantes mas que tivessem factores de risco independentes adicionais para a infecção por VHC. Neste estudo não foi estatisticamente significativo: a distribuição por sexo, idade média, estadio de doença hepática, duração do casamento, comportamento sexual, quantidade de álcool e nicotina consumida ou factores de risco para aquisição da infecção por VHC entre o paciente anti-VHC positivo e o parceiro anti-VHC negativo (39).

No estudo de coorte de Kao (2000), em Taiwan, foram tidos em consideração 112 casais heterossexuais serodiscordantes. Apenas um parceiro fez a seroconversão, era uma mulher que 3 anos antes, devido a uma gravidez ectópica, tinha recebido uma transfusão sanguínea e no momento de entrada no estudo era: anti-VHC negativa, RNA-VHC negativa e com valores de ALT normais. Não havendo história de factores de risco parenterais após a entrada no estudo, o seu parceiro adquiriu Hepatite C após ter necessitado de uma transfusão sanguínea aquando de uma apendicetomia e durante o acto sexual nunca foram usados métodos barreira. O casal tinha genótipo concordante, com homologia de 98%, e por análise da árvore filogenética constatou-se que os isolados do casal eram muito próximos, em comparação com os isolados não relacionados, o que é consistente e reforça a existência de transmissão de VHC no casal. O risco de infecção por VHC entre parceiros sexuais monogâmicos foi estimada em 2,33 por 1000 pessoas-ano ou 0,233 por 100 pessoas-ano, podendo assim afirmar-se que a incidência da transmissão heterossexual de VHC foi de aproximadamente 0,2% por ano, extremamente baixa quando comparada com outros vírus transmitidos por via sanguínea (51). Sciacca e colaboradores efectuaram um estudo de casos-controlo, em Itália, com 196 casais. Os pacientes índice eram infectados crónicos por VHC, os parceiros eram anti-VHC negativos e não tinham história de transfusões sanguíneas nem de consumo de drogas injectáveis. A prevalência obtida foi de 5,6%, pois 11 dos parceiros foram infectados, sendo que em 3 deles o genótipo era idêntico. Este estudo sugeriu que a TS pode ocorrer na presença de condições que predispõe a TS (eventos que aumentam a probabilidade de transmissão) como úlceras genitais, durante o período menstrual, hematúria. Os dados obtidos neste estudo confirmam a possibilidade da transmissão sexual do VHC, no entanto nos sujeitos que não pertencem aos grupos de elevado risco a TS não parece ser uma via de transmissão tão importante como noutros vírus como Hepatite B e VIH (52).

No estudo de Vandelli, realizado em Itália, durante 10 anos, com 895 parceiros sexuais heterossexuais monogâmicos de indivíduos cronicamente infectados por VHC, aqueles que referissem qualquer tipo de exposição parenteral ou exposição sexual de risco, para além de sexo com o caso índice, eram excluídos do estudo. A prevalência foi de 3,4% e a taxa de incidência apresentada era de 0,037 casos por 100 pessoas/ano, pois 3 parceiros adquiriram infecção por VHC durante o período de follow-up, onde só um deles é que não tinha factor de risco conhecido, os outros tinham historial de exposição ocupacional e exposição iatrogénica. Após tipificação do genótipo, apenas um dos casais tinha genótipo discordante, após análise filogenética evidenciou-se que os casais com genótipo concordante tinham isolados víricos diferentes o que exclui TS, pois evidencia fonte infecciosa distinta e ainda considera que as diferenças na magnitude do risco de aquisição do VHC entre parceiros sexuais, pode reflectir diferenças nos comportamentos sexuais de risco ou diferenças nas taxas de exposição não-sexual às fontes de infecção do VHC. Neste estudo, todos os casais negaram a prática de sexo anal ou sexo durante o período menstrual, bem como o uso de preservativo (53).

Em 2005 no Japão, o estudo de Nakayama et al com 2 casais heterossexuais monogâmicos, que não apresentavam outros factores de risco, para infecção por VHC, para além da actividade sexual monogâmica com o parceiro. Foi feita a tipificação de genótipo, cujo resultado foi que se tratava do mesmo genótipo - 1b, com uma homologia entre casais de 99,9% e 99,1%. Contextualizando a situação, os 2 pacientes japoneses com Hepatite C aguda adquiriram a infecção (C1I e C2I) mais provavelmente por transmissão durante o seu longo casamento, de 40 e 42 anos respectivamente. C1I: perante as alterações num exame de rotina e no sentido de prevenir a cronicidade iniciou tratamento com Interferon, não apresentava história de doença ou transfusão sanguínea, não consumia álcool regularmente nem consumia drogas, por sua vez, o seu marido (C1S), em Abril de 1999 teve o diagnóstico de Hepatite C crónica, após ter feito radioterapia na sequência de diagnóstico de cancro pulmonar, em 2000 teve o diagnóstico de cirrose hepática e CHC com elevado título de VHC (virémia elevada), tendo o casal 2 filhos saudáveis. C2I: recorreu ao médico por fadiga, anorexia e icterícia, tendo iniciado o tratamento com IFN às 8 semanas, a sua esposa foi tratada nos anos prévios por cirrose hepática, em 1999 aquando da sintomatologia do seu parceiro foi avaliada e verificou-se que apresentava elevada virémia, o casal tem também 2 filhos saudáveis. Ambos os casais tiveram sexo uma vez por mês durante 10 anos, sem medidas preventivas durante o acto sexual (44).

Na Turquia foi efectuado um estudo transversal, por Tahan et al, com 600 parceiros heterossexuais de pacientes cronicamente infectados por VHC, sem co-infecção por VIH. Retrospectivamente a taxa de prevalência obtida foi de 2%, pois 12 dos 600 parceiros tornaram-se anti-VHC positivos e destes 11 eram ainda RNA-VHC positivos. A prevalência foi de 2,5% (8 de 320) nos parceiros homens e de 1,4% (4 de 280) nas companheiras. Prospectivamente nenhum dos 216 parceiros desenvolveu seroconversão anti-VHC. Todos os casais relataram actividade sexual com o paciente e negaram doença hepática prévia ao casamento, o uso do preservativo, o uso de drogas injectáveis e várias práticas sexuais. Por

análise retrospectiva, foi estatisticamente significativo, o período de seguimento dos pacientes com Hepatite C crónica ($p=0,035$) e não teve relevância estatística a duração do casamento ($p>0,05$), isto é, a duração média do casamento não está relacionada com positividade do anti-VHC; o número total de relações sexuais ($p=0,055$), atendendo à sua proximidade com o limiar da significância estatística, este pode ser 1 factor de risco independente para a TS; por sua vez, mais nenhum factor de risco sexual ou não sexual teve influência no risco de transmissão no casal. O aumento prevalência com o aumento da idade ($p>0,05$), especialmente acima dos 60 anos, encontra-se mais relacionado com efeito de coorte, que com a transmissão sexual atendendo à diminuição do número de relações sexuais com o tempo. Prospectivamente, não houve diferença estatística na média de idades, factores de risco sexuais e não sexuais na aquisição de infecção por VHC entre pacientes anti-VHC positivos e parceiros anti-VHC negativos (38).

O estudo transversal italiano de La Torre G e colaboradores, constituído por 259 familiares de 175 casos índice, evidenciou uma taxa de prevalência global de 8,9%, atingindo uma prevalência de 12,2% entre parceiros sexuais, no entanto a exclusão dos contactos familiares com história de exposição parenteral conhecida revelou que a prevalência entre parceiros sexuais não era suficientemente elevada para sugerir TS, o que levou à consideração de que as relações estáveis não podem ser consideradas como factor de risco. A taxa de prevalência nos familiares sem contacto sexual foi de 2,5% e de 5,2% no grupo controlo. A elevada prevalência entre indivíduos mais velhos pode estar relacionada com a duração da relação com o caso índice ou com a reutilização, em casa, de material médico. Neste estudo, as variáveis significativas e independentemente associadas com a seropositividade para o VHC, foram as relações sexuais com utilizadores de drogas injectáveis [OR = 19,28; 95%CI: 2,01-184,94], a reforma do trabalho [OR = 3,76; 95% CI: 1,17-11,98], o tempo de relação [OR = 1,06; 95% CI: 1,00 - 1,11] e as tatuagens [OR = 7,68; 95% CI: 1,00 - 60,20]. Não foi estabelecida validade estatística e infecção pelo VHC em factores de risco como: transfusão sanguínea, actividade profissional, intervenção cirúrgica com necessidade de transfusão sanguínea, tratamento odontológico, hemodiálise, tatuagens, relação estável com parceiro, viagem ao estrangeiro, nem houve significado estatístico na diferença de transmissão entre sexos, entre parceiros sexuais e familiares sem contacto sexual e no caso de relação sexual estável com paciente VHC positivo [OR = 0,86; 95% CI: 0,13-5,49] (27).

No estudo de casos-controlo, efectuado no Irão por Hajiani et al, com uma amostra de 300 familiares de 60 casos índice e 360 controlos, a prevalência (entre contactos intra-familiares de casos índice VHC positivo) foi de 1,33%, enquanto que a prevalência nos parceiros sexuais dos casos índice foi de 3,39%. Não foi estatisticamente significativa, a prevalência de anti-VHC entre contactos intra-familiares (1,33%) pois não foi significativamente maior que nos controlos (1%) ($p>0,06$), ou seja, a transmissão intrafamiliar do VHC não é uma via de transmissão significativa e a transmissão sexual não parece influenciar a disseminação intrafamiliar da infecção por VHC, apesar da diferença significativa encontrada na prevalência de anti-VHC positivo entre esposos casados há mais de 15 anos e mesmo nos

casados há menos tempo. Neste estudo, não se procedeu nem à tipificação do genótipo, nem à realização do teste filogenético (54).

No estudo de Wang, nos EUA, com uma amostra de 67 pacientes com Hepatite C aguda, 66% eram consumidores de drogas injectáveis e a exposição iatrogénica foi referida em 10 pessoas, apesar de confirmado em apenas 3 pessoas: uma enfermeira e dois transplantes da patela, cujo dador era VHC negativo, mas tinha virémia detectável no momento da morte; 13 tinham factor de risco desconhecido e destes, 11 tinham factores de risco de índole sexual (85%). Comportamentos sexuais de risco, incluindo sexo com parceiro infectado por VHC, troca de sexo por dinheiro, ter mais do que 6 parceiros sexuais durante a vida, início da actividade sexual antes dos 15 anos, história de sexo com parceiro consumidor de drogas injectáveis ou actividade sexual com parceiro do mesmo sexo, eram comuns entre os participantes sem consumo de drogas injectáveis ou exposições iatrogénicas, sugerindo que TS era uma importante via de infecção, ou seja, tanto a exposição sexual de elevado risco como a exposição iatrogénica podem ser importantes quando presentes com outros factores de risco para infecção por VHC. Quando os factores de comportamento sexual de risco foram combinados numa única variável, os participantes na categoria desconhecida estavam relacionados mais significativamente com pelo menos um dos factores de risco que os participantes na categoria iatrogénica ($p=0.003$). Por sua vez, foi encontrada relevância estatística: entre os indivíduos sem factor de risco, pois eram significativamente mais novos que os da exposição iatrogénica ($p=0,04$) e eram significativamente mais velhos que os que referiram consumo de drogas injectáveis ($p=0.02$); e entre a taxa de recuperação viral espontânea e o sexo (34% mulheres vs 3% homens; $p<0,01$), que depois de 6 meses de infecção era de 18% (95% CI, 11%-31%). Neste estudo 15 participantes (22%) apresentaram cura espontânea durante o seguimento e os dados sugeriram que mulheres sintomáticas com infecção por VHC aguda são mais eficientes na eliminação espontânea do vírus (55).

Na Turquia, o estudo de Aykin e colaboradores, contou com 404 familiares de 191 casos índice, tendo a prevalência global sido de 2,7% e a prevalência entre parceiros sexuais de 3,4%, no entanto após a exclusão de parceiros sexuais com factores de risco parenterais esta decresceu significativamente para 1,15%, sendo a incidência após a referida exclusão de 1,23%. Neste estudo a duração do casamento era de 20 anos em 79,9% dos casais investigados e os factores de risco mais importantes, foram os procedimentos odontológicos ou cirúrgicos, transfusões sanguíneas e hospitalizações frequentes. A seropositividade do VHC foi significativamente maior nos parceiros de pacientes índice com Hepatite C severa comparado com aqueles com Hepatite C suave a moderada ($p=0.008$), tendo sido a única variável estatisticamente significativa. Por sua vez, não foi encontrada significância estatística na correlação entre a gravidade da doença hepática nos casos índice e a positividade do anti-VHC na descendência ($p>0,05$), nem na diferença dos parceiros com ou sem anti-VHC positivo no que diz respeito à duração do casamento, sexo desprotegido ou partilha de equipamento que podesse colocar em hipótese o risco de transmissão parenteral ($p>0,05$) (26).

No Gabão, o estudo transversal de Ndong-Atome cuja amostra foi constituída por 195 familiares de 14 casos índice com infecção por VHC, revelou uma taxa de prevalência global de 6,7%, uma prevalência entre familiares sem contacto sexual de 7% e entre parceiros sexuais de 35,7% (5 em 14), dos quais 2 dos 5 casais tinham o mesmo genótipo e o teste filogenético revelou homologia de apenas 40%. A prevalência do anticorpo foi significativamente mais elevada entre os parceiros sexuais do caso índice do que os familiares ($p < 0.05$). A idade superior a 50 anos foi o único factor preditivo de positividade para o anticorpo VHC ($p < 0,0001$) [OR de 40,4 (95% CI, 13,2-143.5)], provavelmente devido a efeito de coorte. Contudo, não foram estatisticamente significativos o género, transfusões sanguíneas ou de hemoderivados, admissão hospitalar anterior, injecções parentéricas anteriores, tratamentos odontológicos, escarificação tradicional, circunciação e piercing na orelha, partilha de instrumentos cortantes, vacinação anterior e transmissão entre parceiros sexuais. De salientar que os factores de risco parenterais não foram referidos mais frequentemente pelas pessoas anti-VHC positivas, que pelas pessoas anti-VHC negativas (45). No Brasil, do estudo de Cavalheiro NP com 24 casais, destacou-se a partilha de objectos pessoais como factor de confundimento, uma vez que em todos os casais, um ou ambos os parceiros, admitiram partilhar um ou mais objectos pessoais de higiene. O único casal que para além de negar a partilha de objectos, também negou factores de risco parenterais, apresentou uma homologia do vírus de 98,7%, do que se infere que há grande probabilidade dos parceiros terem sido infectados pelo mesmo vírus ou a infecção ter sido adquirida pela mesma fonte, podendo indicar infecção de um parceiro para o outro, talvez por transmissão sexual (43).

Um estudo de vigilância, elaborado nos EUA por Williams e colaboradores foi publicado em 2011, e contou com 1748 pacientes com Hepatite C aguda. O estudo foi dividido em 3 fases: a primeira que compreendia o período entre 1982 a 1989; a segunda que englobava o período de 1990 a 1993; e a terceira entre 1994 a 2006. Nos pacientes sem factor de risco identificável, pesquisou-se a existência de comportamentos de alto risco: relativamente à transmissão sexual, teve-se em conta ter relações com parceiro infectado por VHC, ou com história de Hepatite, e sexo com mais de 2 parceiros e ainda uso de drogas injectáveis e inaladas. De 1982 a 1989, a incidência média foi de 7,4 casos por 100.000 pessoas (95% CI, 6,4 a 8,5 por 100.000), sendo que os grupos etários mais visados foram os dos 20 aos 29 anos e o dos 30 aos 39 anos. Depois de 1989, a incidência média declinou cerca de 90%, estabilizando durante 1994 a 2006 com uma incidência média de 0,7 por 100.000 pessoas (CI 95%, 0,5 a 1,0 por 100.000). De 1990 a 1993, o grupo etário mais afectado foi dos 30 aos 39 anos e depois de 1990, verificou-se uma ligeira predominância masculina. Apesar de não se ter efectuado avaliação filogenética, 14,1% das infecções entre 1994 e 2006 podem ser atribuídas à transmissão sexual. A proporção da população que nos 6 meses prévios à manifestação da infecção teve: parceiro sexual VHC positivo foi de 7%, sexo com mais de 2 parceiros foi de 3,3%, parceiro sexual com suspeita de VHC foi de 3,7% e sem factor de risco conhecido foi 29,3%. De 1994 a 2006, 270 foram entrevistados, nos quais 7,0% tiveram relação sexual com

parceiro VHC positivo como seu único factor de risco, destes 73,7% eram raparigas, 78,9% tiveram apenas um parceiro sexual durante o período de exposição e 36,8% tinham tido algum diagnóstico de IST. Adicionalmente, 19 pacientes referiram possível contacto sexual, incluindo sexo com parceiro suspeito de Hepatite C ou com história de Hepatite (3,7%) e sexo com mais de 2 parceiros (3,3%), dos quais 49,4% eram mulheres e 26,3% referiram história de IST. Globalmente, das 270 infecções, 14,1% podiam ser potencialmente atribuídas à transmissão sexual. Neste estudo, foi estatisticamente significativa, a maior probabilidade de infecção pelos pacientes significativamente mais velhos no período de 1994-2006 comparando com 1982-1989 ($p < 0.01$) e ainda que pacientes com mais de 50 anos têm taxas de hospitalizações mais elevadas e de mortalidade que os indivíduos com idade inferior a 50 anos ($p < 0,001$ para ambas as comparações). Por sua vez, não foram estatisticamente significativas as diferenças nas proporções dos pacientes por sexo ou etnicidade. O estudo deu apoio à transmissão intrafamiliar e à transmissão homem-mulher (40).

Capítulo 7 - Discussão

Face à variedade de estudos considerados, relativos a períodos temporais diferentes, a amostras e conseqüentemente a populações de áreas geográficas distintas, com realidades sociais ímpares e objectivos de estudo singulares, faz sentido que a comparação entre eles tenha que ser particularmente meticulosa, cuidadosa e criteriosa, para que não se comentem erros de índole estatística. Assim, as comparações efectuadas terão apenas por base factores comuns.

Considerações TS

Atendendo à controvérsia em que a transmissão sexual da Hepatite C se encontra envolvida e tal como é possível constatar pela tabela 4, há estudos que a apoiam (43-52, 55) e outros que não a consideram como via de transmissão viável (26, 27, 36, 39, 45, 53, 54).

Nos estudos que visam a transmissão heterossexual do VHC é possível distinguir 3 grandes grupos alvo de infecção, um primeiro grupo que abrange os parceiros sexuais com contacto regular, onde se incluem os casais monogâmicos; no segundo grupo têm-se em conta os que mantêm contacto sexual com múltiplos parceiros; e no último grupo englobam-se os contactos entre pessoas com IST's pré-existent e/ou VIH (35). Dos estudos avaliados, a maioria pertencia ao primeiro grupo, pois a amostra correspondia a casais heterossexuais (38, 39, 43, 44, 46, 48, 51-53, 55), havendo apenas um estudo que se enquadra no segundo grupo (49), uma vez que incidiu particularmente sobre as relações extra-conjugais.

Uma grande e importante consideração a tecer é que a grande maioria dos estudos era relativa a casais serodiscordantes, em que o parceiro índice era cronicamente infectado com o VHC, tendo sido considerados apenas três estudos relativos à Hepatite C aguda (40, 50, 55), este aspecto, do predomínio da Hepatite C crónica na literatura, é justificável pela ausência de sintomas típicos da Hepatite C aguda.

Outra grande parte dos estudos era relativa a contactos intra-familiares (26, 27, 36, 45, 47, 54), que permitia avaliar a diferença na prevalência ao nível dos parceiros sexuais e dos outros familiares, sem esse tipo de contacto, levantando a hipótese de TS. Dos estudos cuja prevalência entre parceiros sexuais foi superior à prevalência entre outros familiares (26, 27, 36, 45, 47, 54), o balanço final de apoio à TS foi fraco, pelo que a disparidade entre valores de prevalência não é suficiente para sustentar a hipótese de TS.

O aumento da prevalência de infecção com a idade (27, 36, 38, 40, 45, 47) foi preferencialmente atribuído a efeito de coorte, principalmente por via de transmissão iatrogénica, já que a relação sexual com a duração do casamento é limitativa, uma vez que o contacto sexual é maior no início do casamento e mais escasso com o passar do tempo (51), uma outra relação pode ser estabelecida com a fraqueza do sistema imunitário típica do conseqüente avançar da idade (44). Exemplificativo da primeira justificação, temos o estudo de Ndong-Atome onde a disseminação do VHC na África Central é devido a um efeito de coorte, de possível causa iatrogénica prévia, em vez de transmissão intrafamiliar ou sexual,

já que a análise multivariada demonstrou que a elevada prevalência em parceiros sexuais pode ser devida não a transmissão sexual, mas a um efeito de coorte, por uso de material não descartável em tratamentos e vacinação massivos passados (45).

Variáveis relacionadas com a TS

A mais controversa é a duração do casamento, tendo sido estatisticamente significativa em alguns estudos (36, 48) e não estatisticamente significativa noutros (26, 38, 39). Nesta variável há a destacar que com os anos de casamento, outros contactos para além do sexual acabam por acontecer, como por exemplo maior facilidade na exposição ao sangue do companheiro e maior probabilidade de partilha de objectos de higiene, ou seja, por outras palavras a variabilidade no risco de VHC nos estudos de parceiros de longo termo pode reflectir diferenças na frequência ou tipos de actividade sexual nas diferentes populações, mas mais provavelmente representa diferenças nas taxas de transmissão de VHC não sexual (28, 51).

Apesar da eficiência da via de transmissão sexual poder ser baixa (51), a taxa relativamente elevada de infecção por VHC persistente entre a população geral adulta e a elevada frequência de contactos sexuais proporciona múltiplas oportunidades para a transmissão de VHC, de tal modo que apesar da baixa incidência de transmissão entre parceiros do VHC, esta pode ocorrer muito provavelmente por relação sexual mesmo após 40 ou mais anos de casamento, tal como se verificou no estudo de Nakayama et al, ou então talvez a frequência na exposição tenha influenciado a transmissão quando associada a outros factores, ou tal facto tenha sido devido às flutuações de virémia durante a infecção (44).

O número de parceiros sexuais pareceu ser significativo (36, 45, 47, 49), onde é inevitável a importância do trabalho de Salleras et al onde foi bem marcada a influência da quantidade de parceiros sexuais face ao risco de exposição (49).

A gravidade e estadió da doença também não foi consensual, já que foi estatisticamente significativa em alguns estudos (26, 50), mas não o estudo de Neumayr (39).

Os estudos e as suas limitações

A primeira limitação possível de referir na TS, prende-se com o facto de ser um tema de índole pessoal, com elevada exposição pessoal e abordagem difícil, pelos juízos de valor que podem ocorrer face a determinados comportamentos sexuais de risco.

Muitos estudos são limitados pelo pequeno tamanho da amostra, pela sua curta duração, pela sensibilidade e especificidade dos ensaios e exames usados para detecção de anticorpos anti-VHC (54).

Dos estudos analisados, destaca-se o pequeno tamanho da amostra principalmente nos estudos de Nakayama e de Sata (44, 50), limitação que facilmente é colmatada pelo interesse e pertinência destes. Por sua vez, no estudo de Wang apesar da amostra ser constituída por 67 indivíduos e de ter ocorrido uma percentagem de 22% de cura espontânea entre os

pacientes durante o seguimento, não foi possível estabelecer associações estatisticamente significativas entre a taxa de depuração vírica e a idade, a raça, o genótipo ou o modo de transmissão, pelo facto da amostra ser demasiado pequena para relacionar adequadamente o efeito do sexo e os sintomas na recuperação espontânea do VHC, tendo assim esse estudo sugerido que mulheres sintomáticas com infecção aguda por VHC têm maior probabilidade de recuperação espontânea do vírus (facto que se deve ter em consideração na avaliação de mulheres sintomáticas - ao contrário de homens com infecção nova assintomática que devem iniciar terapêutica o mais depressa possível quando for perceptível que os níveis séricos não baixam) (55).

Nos estudos de casais serodiscordantes, ao se proceder à exclusão de parceiros já VHC positivos pode-se proceder a um viés de selecção (33), porque ao excluir os casos em que o parceiro já se encontrava infectado, o resto da população é provável que compreenda aqueles em que a transmissão tenha menor probabilidade de ocorrer (3).

Uma outra limitação prende-se com o facto da grande maioria dos estudos não terem procedido à análise molecular e filogenética perante a suspeita de TS (40, 46-50, 55).

Contudo, a grande limitação dos estudos sobre esta temática são os factores de confundimento, ainda que alguns estudos tenham aplicado critérios de exclusão a outras vias de transmissão que não a sexual (27, 52, 53), vários foram os estudos em que houve referência a transmissão parenteral (49, 55), ocupacional (53, 55) e a intra-familiar pela partilha de objectos pessoais de higiene (43, 48, 54), onde a via de transmissão parenteral, mais concretamente pelo consumo de drogas injectáveis assume particular destaque, pelo facto de ser actualmente considerado como a maior causa de infecção por VHC (1).

A dependência da auto-referenciação por parte do indivíduo, nos questionários de admissão de todos os estudos, principalmente enquanto consumidor de drogas injectáveis, ou como utilizador dos objectos pessoais de higiene do companheiro, faz com que a probabilidade de viés nesta temática seja realmente muito grande, pois atendendo à diferença de eficiência na transmissão do VHC por via parentérica ou sexual, a incapacidade de anulamento dos factores de risco da imponente via parentérica, fazem com que os resultados obtidos sobre a TS sejam facilmente enviesados. Dos artigos analisados, mais concretamente no de La Torre, foi perceptível a influência dos factores de risco parentéricos, já que neste estudo a prevalência entre parceiros sexuais era significativamente mais elevada que nos outros familiares, no entanto, após a exclusão dos familiares como história de exposição parenteral, a prevalência entre parceiros sexuais não foi suficientemente elevada para sugerir TS (27).

Para além de que os consumidores de drogas estão mais frequentemente associados a comportamentos sexuais de risco (55). Segundo Minola et al, o risco de transmissão por VHC aumenta 13,2% com parceiros que usem drogas injectáveis (43).

Tendo em conta as eventuais repercussões no contexto familiar, social e profissional, pela conotação negativa associada ao consumo, ocasional ou não, de drogas injectáveis e a múltiplos parceiros sexuais, não é de estranhar que estes sejam negados ou interesseiramente esquecidos pelos próprios, fazendo com que todas as análises de associação da infecção por

VHC surjam indubitavelmente alteradas (35) e não concordantes com a realidade, falseando os resultados dos estudos.

Por sua vez é compreensível que com o aumento dos anos de casamento, a partilha de objectos entre parceiros sexuais aconteça naturalmente (43) e mais frequentemente, mesmo que por vezes não seja do conhecimento de ambos os parceiros.

Outra limitação pode acontecer quando um indivíduo tem vários factores de risco e, em face a isso, proceder-se à hierarquização destes, por exemplo se os riscos por ordem decrescente forem considerados como consumo de drogas injectáveis, transfusão sanguínea, transmissão sexual e contacto familiar então a transmissão é atribuída à primeira característica na lista (3), negligenciando os outros factores de risco da hierarquia, bem como o seu potencial contributo cumulativo.

Uma limitação que pode ocorrer nos estudos que visem a Hepatite C aguda (40, 50, 55) é a inclusão de apenas pacientes com sintomatologia.

Capítulo 8 - Conclusões

A Hepatite C é transmitida sexualmente e a enorme quantidade de relatos de caso existentes na literatura, cujo factor de risco mais provável é ter relações sexuais com parceiro infectado por VHC, bem como todos os estudos estatisticamente significativos, dão precisamente prova disso. A necessidade de determinar a dinâmica desta forma de transmissão é imponente, tanto para que o seu verdadeiro papel na transmissão do VHC seja reconhecido, como para que a epidemiologia desta patologia possa ser melhorada, por muito pequena que a contribuição da TS possa ser.

Quando se aborda a epidemiologia do VHC é inevitável fazer-se referência ao Egipto, por ser o local no mundo com maiores taxas de prevalência de infecção por VHC, devido a transmissão iatrogénica.

Uma das dificuldades na abordagem da transmissão sexual é precisamente o facto de se tratar de um tema íntimo e portanto de difícil acesso e discussão. Práticas sexuais de risco estão presentes em todos os grupos de orientação sexual, apesar de muitas serem exponencialmente atribuídas aos homossexuais.

Os estudos são maioritariamente enviesados, pelo mau controlo dos factores de confundimento. Neste sentido há a salientar que tudo quanto depende do reconhecimento e responsabilização de práticas de risco, maior é a probabilidade de viés no estudo, o que leva a resultados pouco fiáveis, distantes da realidade e do impacto e força do objecto de estudo. É muito frequente a dependência conjunta de drogas e álcool, e se não descurar-mos o facto de o álcool precipitar a evolução de lesão e doença hepática, é bem perceptível que para além da doença, a probabilidade de desenvolvimento de complicações é consideravelmente elevada.

Por um lado, devia fazer-se um maior investimento em estudos epidemiológicos para uma determinação, mais clara e concisa, da dinâmica de certos factores de risco, particularmente naqueles associados à transmissão sexual, pois sendo a vacina preventiva do VHC uma realidade distante, a maior e mais eficiente forma de prevenção passa principalmente pelo controlo dos factores de risco, que tanto melhor se faz quanto maior for o seu conhecimento. Por outro lado, destaca-se a necessidade de mais estudos para a compreensão do real contributo que os fluidos corporais têm na transmissão sexual e neste sentido, seria importante que fossem criados protocolos, de recolha e processamento uniformes, nos diferentes tipos de amostras.

Bibliografia

1. Noorali S, Pace DG, Bagasra O. Of lives and livers: emerging responses to the hepatitis C virus. *J Infect Dev Ctries*.5(1):1-17.
2. Healy CM, Cafferkey MT, Conroy A, Dooley S, Hall WW, Beckett M, et al. Hepatitis C infection in an Irish antenatal population. *Ir J Med Sci*. 2000 Jul-Sep;169(3):180-2.
3. Rooney G, Gilson RJ. Sexual transmission of hepatitis C virus infection. *Sex Transm Infect*. 1998 Dec;74(6):399-404.
4. Caldwell SH, Dickson RC, Driscoll C, Sue M. Sexual, vertical and household transmission of hepatitis C. *Va Med Q*. 1995 Fall;122(4):270-4.
5. Craxi A. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2011 Feb 28;55:245-64.
6. McHutchison JG. Understanding hepatitis C. *Am J Manag Care*. 2004 Mar;10(2 Suppl):S21-9.
7. de Carvalho-Mello IM, Filho JE, Gomes-Gouvea MS, de Mello Malta F, de Queiroz AT, Pinho JR, et al. Molecular evidence of horizontal transmission of hepatitis C virus within couples. *J Gen Virol*. Mar;91(Pt 3):691-6.
8. Trepo C, Zoulim F, Pradat P. Viral hepatitis. *Curr Opin Infect Dis*. 1999 Oct;12(5):481-90.
9. Martins T, Narciso-Schiavon JL, Schiavon Lde L. [Epidemiology of hepatitis C virus infection]. *Rev Assoc Med Bras*. Jan-Feb;57(1):107-12.
10. Ferreira MC, Dios PD, Scully C. Transmission of hepatitis C virus by saliva? *Oral Dis*. 2005 Jul;11(4):230-5.
11. Cavalheiro Nde P, Santos AC, Melo CE, Morimitsu SR, Barone AA. Hepatitis C virus detection in the semen of infected patients. *Braz J Infect Dis*. 2008 Oct;12(5):358-61.
12. Wang CC, Cook L, Tapia KA, Holte S, Krows M, Bagabag A, et al. Cervicovaginal shedding of hepatitis C viral RNA is associated with the presence of menstrual or other blood in cervicovaginal fluids. *J Clin Virol*. Jan;50(1):4-7.
13. Goldberg D, Anderson E. Hepatitis C: who is at risk and how do we identify them? *J Viral Hepat*. 2004 Sep;11 Suppl 1:12-8.
14. Russell M, Chen MJ, Nochajski TH, Testa M, Zimmerman SJ, Hughes PS. Risky sexual behavior, bleeding caused by intimate partner violence, and hepatitis C virus infection in patients of a sexually transmitted disease clinic. *Am J Public Health*. 2009 Apr;99 Suppl 1:S173-9.
15. Walsh K, Alexander GJ. Update on chronic viral hepatitis. *Postgrad Med J*. 2001 Aug;77(910):498-505.
16. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, et al. *Harrison's principals of Internal Medicine*. 17th ed. USA: McGraw-Hill Medical; 2008.

17. Plamondon M, Labbe AC, Frost E, Deslandes S, Alves AC, Bastien N, et al. Hepatitis C virus infection in Guinea-Bissau: a sexually transmitted genotype 2 with parenteral amplification? *PLoS One*. 2007;2(4):e372.
18. Simmonds P. Clinical relevance of hepatitis C virus genotypes. *Gut*. 1997 Mar;40(3):291-3.
19. Esteban JI, Sauleda S, Quer J. The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe. *J Hepatol*. 2008 Jan;48(1):148-62.
20. Ahmad W, Ijaz B, Javed FT, Jahan S, Shahid I, Khan FM, et al. HCV genotype distribution and possible transmission risks in Lahore, Pakistan. *World J Gastroenterol*. Sep 14;16(34):4321-8.
21. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol*. 2007 May 7;13(17):2436-41.
22. van den Berg CH, van de Laar TJ, Kok A, Zuure FR, Coutinho RA, Prins M. Never injected, but hepatitis C virus-infected: a study among self-declared never-injecting drug users from the Amsterdam Cohort Studies. *J Viral Hepat*. 2009 Aug;16(8):568-77.
23. Wasley A, Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C: geographic differences and temporal trends. *Semin Liver Dis*. 2000;20(1):1-16.
24. Romano CM, de Carvalho-Mello IM, Jamal LF, de Melo FL, Iamarino A, Motoki M, et al. Social networks shape the transmission dynamics of hepatitis C virus. *PLoS One*. 5(6):e11170.
25. McMahon JM, Pouget ER, Tortu S. Individual and couple-level risk factors for hepatitis C infection among heterosexual drug users: a multilevel dyadic analysis. *J Infect Dis*. 2007 Jun 1;195(11):1572-81.
26. Aykin N, Cevik F, Demirturk N, Demirdal T, Orhan S, Naz H. Anti-HCV positivity in sexual partners and offspring of patient with chronic hepatitis C. *Scand J Infect Dis*. 2008;40(6-7):533-7.
27. La Torre G, Miele L, Mannocci A, Chiaradia G, Berloco F, Gabrieli ML, et al. Correlates of HCV seropositivity among familial contacts of HCV positive patients. *BMC Public Health*. 2006;6:237.
28. Terrault NA. Sexual activity as a risk factor for hepatitis C. *Hepatology*. 2002 Nov;36(5 Suppl 1):S99-105.
29. Dienstag JL. Sexual and perinatal transmission of hepatitis C. *Hepatology*. 1997 Sep;26(3 Suppl 1):66S-70S.
30. Cavalheiro Nde P. Sexual transmission of hepatitis C. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2007 Sep-Oct;49(5):271-7.
31. Cavalheiro Nde P, de La Rosa A, Elagin S, Tengan FM, Barone AA. Hepatitis C virus: molecular and epidemiological evidence of male-to-female transmission. *Braz J Infect Dis*. 2010 Oct;14(5):427-32.
32. Brook MG. Sexually acquired hepatitis. *Sex Transm Infect*. 2002 Aug;78(4):235-40.

33. Quer J, Esteban JI, Cos J, Sauleda S, Ocana L, Martell M, et al. Effect of bottlenecking on evolution of the nonstructural protein 3 gene of hepatitis C virus during sexually transmitted acute resolving infection. *J Virol*. 2005 Dec;79(24):15131-41.
34. Kamal SM, Amin A, Madwar M, Graham CS, He Q, Al Tawil A, et al. Cellular immune responses in seronegative sexual contacts of acute hepatitis C patients. *J Virol*. 2004 Nov;78(22):12252-8.
35. Tohme RA, Holmberg SD. Is sexual contact a major mode of hepatitis C virus transmission? *Hepatology*. Oct;52(4):1497-505.
36. Caporaso N, Ascione A, Stroffolini T. Spread of hepatitis C virus infection within families. Investigators of an Italian Multicenter Group. *J Viral Hepat*. 1998 Jan;5(1):67-72.
37. Zule WA, Costenbader EC, Coomes CM, Wechsberg WM. Effects of a hepatitis C virus educational intervention or a motivational intervention on alcohol use, injection drug use, and sexual risk behaviors among injection drug users. *Am J Public Health*. 2009 Apr;99 Suppl 1:S180-6.
38. Tahan V, Karaca C, Yildirim B, Bozbas A, Ozaras R, Demir K, et al. Sexual transmission of HCV between spouses. *Am J Gastroenterol*. 2005 Apr;100(4):821-4.
39. Neumayr G, Propst A, Schwaighofer H, Judmaier G, Vogel W. Lack of evidence for the heterosexual transmission of hepatitis C. *QJM*. 1999 Sep;92(9):505-8.
40. Williams IT, Bell BP, Kuhnert W, Alter MJ. Incidence and transmission patterns of acute hepatitis C in the United States, 1982-2006. *Arch Intern Med*. Feb 14;171(3):242-8.
41. Tanaka K, Stuver SO, Ikematsu H, Okayama A, Tachibana N, Hirohata T, et al. Heterosexual transmission of hepatitis C virus among married couples in southwestern Japan. *Int J Cancer*. 1997 Jul 3;72(1):50-5.
42. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C. *Hepatology*. 1997 Sep;26(3 Suppl 1):62S-5S.
43. Cavalheiro Nde P, De La Rosa A, Elagin S, Tengan FM, Araujo ES, Barone AA. Hepatitis C: sexual or intrafamilial transmission? Epidemiological and phylogenetic analysis of hepatitis C virus in 24 infected couples. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2009 May-Jun;42(3):239-44.
44. Nakayama H, Sugai Y, Ikeya S, Inoue J, Nishizawa T, Okamoto H. Molecular investigation of interspousal transmission of hepatitis C virus in two Japanese patients who acquired acute hepatitis C after 40 or 42 years of marriage. *J Med Virol*. 2005 Feb;75(2):258-66.
45. Ndong-Atome GR, Njouom R, Padilla C, Bisvigou U, Makuwa M, Kazanji M. Absence of intrafamilial transmission of hepatitis C virus and low risk for sexual transmission in rural central Africa indicate a cohort effect. *J Clin Virol*. 2009 Aug;45(4):349-53.
46. Tong MJ, Lai PP, Hwang SJ, Lee SY, Co RL, Chien RN, et al. Evaluation of sexual transmission in patients with chronic hepatitis C infection. *Clin Diagn Virol*. 1995 Jan;3(1):39-47.
47. Diago M, Zapater R, Tuset C, Carbonell P, Gonzalez C, Cors R, et al. Intrafamily transmission of hepatitis C virus: sexual and non-sexual contacts. *J Hepatol*. 1996 Aug;25(2):125-8.

48. Kao JH, Hwang YT, Chen PJ, Yang PM, Lai MY, Wang TH, et al. Transmission of hepatitis C virus between spouses: the important role of exposure duration. *Am J Gastroenterol*. 1996 Oct;91(10):2087-90.
49. Salleras L, Bruguera M, Vidal J, Plans P, Dominguez A, Salleras M, et al. Importance of sexual transmission of hepatitis C virus in seropositive pregnant women: a case-control study. *J Med Virol*. 1997 Jun;52(2):164-7.
50. Sata M, Hashimoto O, Noguchi S, Uchimura Y, Akiyoshi F, Matsukuma N, et al. Transmission routes and clinical courses in sporadic acute hepatitis C. *J Viral Hepat*. 1997 Jul;4(4):273-8.
51. Kao JH, Liu CJ, Chen PJ, Chen W, Lai MY, Chen DS. Low incidence of hepatitis C virus transmission between spouses: a prospective study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2000 Apr;15(4):391-5.
52. Sciacca C, Pellicano R, Berrutti M, Smedile A, Durazzo M, Palmas P, et al. Sexual transmission of hepatitis C virus: the Turin study. *Panminerva Med*. 2001 Dec;43(4):229-31.
53. Vandelli C, Renzo F, Romano L, Tisminetzky S, De Palma M, Stroffolini T, et al. Lack of evidence of sexual transmission of hepatitis C among monogamous couples: results of a 10-year prospective follow-up study. *Am J Gastroenterol*. 2004 May;99(5):855-9.
54. Hajiani E, Masjedizadeh R, Hashemi J, Azmi M, Rajabi T. Hepatitis C virus transmission and its risk factors within families of patients infected with hepatitis C virus in southern Iran: Khuzestan. *World J Gastroenterol*. 2006 Nov 21;12(43):7025-8.
55. Wang CC, Krantz E, Klarquist J, Krows M, McBride L, Scott EP, et al. Acute hepatitis C in a contemporary US cohort: modes of acquisition and factors influencing viral clearance. *J Infect Dis*. 2007 Nov 15;196(10):1474-82.