

**Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós Graduação em Medicina: Ciências Médicas**

**PREVALÊNCIA DE DIFERENTES GENÓTIPOS EM INFECTADOS
PELO VÍRUS DA HEPATITE C DE UMA REGIÃO DO RIO GRANDE
DO SUL E FATORES DE RISCO ASSOCIADOS**

MARISA LUCIA ROMANI PARABONI

Orientadora: Prof^a Dr^a Leila Beltrami Moreira

Dissertação de Mestrado

2009

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas

PREVALÊNCIA DE DIFERENTES GENÓTIPOS EM INFECTADOS
PELO VÍRUS DA HEPATITE C DE UMA REGIÃO DO RIO GRANDE
DO SUL E FATORES DE RISCO ASSOCIADOS

MARISA LUCIA ROMANI PARABONI

Orientadora: Prof^a Dr^a Leila Beltrami Moreira

Dissertação de Mestrado

2009

P221h Paraboni, Marisa Lucia Romani

Prevalência de diferentes genótipos em infectados pelo vírus da hepatite C de uma região do Rio Grande do Sul e fatores de risco associados./ Marisa Lucia Romani Paraboni ; orient. Leila Beltrami Moreira. – 2009.

96 f. : il. color.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto Alegre, BR-RS, 2009.

1. Hepatite C 2. Epidemiologia 3. Fatores de risco 4. Genótipo 5. Rio Grande do Sul I. Moreira, Leila Beltrami II. Título.

NLM: WC 536

AGRADECIMENTOS

À Prof. Dra. Leila Beltrami Moreira:

Dedico à Prof. Leila, devido à grande admiração profissional que tenho por ela e, acima de tudo, a sua grande dedicação, comprometimento, profissionalismo e empenho na realização de suas atividades e acompanhamento dos trabalhos de pesquisa.

Ao meu marido Flávio, pelo estímulo, compreensão e apoio durante todo o período de realização do mestrado.

Às minhas filhas Luiza e Fernanda:

Que apesar de tão pequenas, são frutos deste mestrado e que trouxeram tanta alegria para minha vida e de minha família.

Aos meus pais:

O exemplo de educação, respeito e integridade sempre traduzidos na vontade de trabalhar, de vencer e de tentar conquistar as pessoas com humildade.

Aos meus irmãos, sobrinho, cunhados, sogros:

Pela convivência e alegrias em família muito importantes para a o estímulo diário.

Aos colegas do Laboratório do Hospital Santa Terezinha pela ajuda na coleta dos dados, pela compreensão nos momentos que precisei estar ausente para estudar em Passo Fundo e nas muitas viagens a Porto Alegre.

À acadêmica Marina, que muito me auxiliou na organização dos dados da pesquisa.

Aos funcionários das Coordenadorias Regionais de Saúde e Secretarias de Saúde de Ijuí, Cruz Alta, Frederico Westphalen, Santa Rosa, Santo Ângelo, Erechim, Palmeira das Missões e Passo Fundo. Em especial, ao enfermeiro Gilberto Santetti e Marines Roehrig da Coordenadoria Regional de Passo Fundo, que não mediram esforços para auxiliar na busca das informações.

Ao Programa de Pós Graduação em Medicina: Ciências Médicas da UFRGS pelo apoio e fornecimento de informações e à faculdade de Medicina da Universidade de Passo Fundo, à secretária Ionara e ao Dr. Hugo Lisboa que sempre esteve empenhado para que este mestrado interinstitucional (Minter) fosse concluído com êxito.

SUMARIO

1. LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	7
2. LISTA DE FIGURAS	9
3. LISTA DE TABELAS	9
4. RESUMO DA DISSERTAÇÃO	
4.1 Resumo.....	10
4.2 Abstract	13
5. INTRODUÇÃO	16
6. REVISÃO DE LITERATURA	
6.1 Epidemiologia	18
6.2 Fatores de Risco para transmissão.....	20
6.3 Evolução Clínica	26
6.4 Mortalidade associada à Hepatite C	28
6.5 Classificação do HCV	29
6.6 Métodos diagnósticos na hepatite C	
6.6.1 Testes para detecção de Anticorpos para HCV	31
6.6.2 Testes para detecção de HCV-RNA	33
6.6.3 Testes para genotipagem do HCV	35
6.7 Genótipos do HCV	
6.7.1 Definição dos genótipos e subtipos	36
6.7.2. Genótipos do HCV e resposta ao tratamento	38
6.7.3 Epidemiologia e fatores associados aos genótipos do HCV ..	39
7. JUSTIFICATIVA DO ESTUDO	48
8. MODELO CONCEITUAL	49
9. OBJETIVOS GERAIS	50
10. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	50
11. REFERÊNCIAS DA REVISÃO DE LITERATURA	51
12. ARTIGOS EM INGLES	
12.1 “Prevalence of hepatitis virus C genotypes in a reference center in south Brazil”	62

12.2 “Prevalence of viral co-infections in patients with HCV and access to treatment in health public system in south Brazil”	78
13. CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS	91
14. ANEXOS	92
14.1 Ficha de coleta de dados	93
14.2 Distribuição de pacientes de acordo com a Coordenadoria Regional de Saúde de origem	95
14.3 Termo de consentimento da Pesquisa	96

1. LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALT – alanino aminotransferase

Anti-HCV – anticorpos para o vírus da hepatite C

CDC - Centers for Disease Control and Prevention

CRS – Coordenadoria Regional de Saúde

DNA – Ácido Desoxirribonucléico

EIA – Imunoensaio enzimático (Enzyme Immunoassay)

ELISA – Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay

FDA - Food and Drug Administration

HAART - Highly Active Antiretroviral Therapy

HbsAg – Antígeno de superfície da hepatite B

HBV – Vírus da Hepatite B

HCV – RNA – ácido ribonucléico do vírus da hepatite C

HCV – Vírus da hepatite C

HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana

HR - Hazard Ratio

LIPA - Line Probe Assay

MRR - Mortality Rate Ratio

MS – Ministério da Saúde

NHANES - National Health and Nutrition Examination Survey

OMS – Organização Mundial da Saúde

OR – Odds Ratio

PCR – Reação em Cadeia de Polimerase (polymerase chain reaction)

PDGF- Platelet-derived growth factor

RIBA –Imunoblot recombinant assay

RNA – Ácido Ribonucléico

RR – Risco Relativo

RT – PCR - Reação de Polimerase em Cadeia em Tempo Real (Real Time PCR)

RVS – Resposta Viral Sustentada

SUS – Sistema Único de Saúde

TGF β - Transforming growth factor beta

TMA – Transcription Mediated Amplification

TNF α - Tumor necrosis factors

UDI – Usuários de drogas injetáveis

VIDUS - Vancouver Injection Drug User Study

Vs – Versus

WHO- World Health Organization

2. LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Dados estimados de Prevalência mundial de HCV (reproduzido de WHO). (pg 19)

Figura 2. Árvore filogenética dos genótipos de HCV (reproduzido de Pawlotsky JM, 2003 (7:45-66)). (pg 37)

3. LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Prevalência de soro positividade para HCV em centros de hemodiálise do Brasil. (pg 24)

Tabela 2. Prevalência dos genótipos de HCV em estudos internacionais. (pg 45)

Tabela 3. Prevalência dos genótipos de HCV em estudos brasileiros. (pg 47)

4. RESUMO DA DISSERTAÇÃO (PORTUGUÊS E INGLÊS)

4.1 RESUMO

Introdução: Estima-se que existam no mundo 200 milhões de pessoas infectadas pelo HCV, principal agente etiológico responsável por 90 a 95% dos casos de hepatite transfusional não A e não B. As altas percentagens de cronificação da doença, seu potencial evolutivo para cirrose e hepatocarcinoma tornam a hepatite C um sério problema de saúde pública. Dados da Organização Mundial da Saúde estimam que 2,5% a 4,9% da população brasileira esteja infectada pelo HCV, o que significa 3,9 a 7,6 milhões de pessoas com risco de desenvolver cirrose ou hepatocarcinoma.

A co-infecção HCV e HIV é relativamente freqüente entre os usuários de drogas ilícitas e os hemofílicos, ocorrendo entre 50% e 75% dos casos. A presença de infecção pelo HIV pode acelerar a evolução da infecção crônica do HCV para cirrose e descompensação hepática bem como aumentar os níveis de viremia pelo HCV .

Os genótipos do HCV constituem fator preditivo independente para a resposta ao tratamento anti-viral. As evidências indicam que o genótipo 1 e 4 estão associados a uma pobre resposta ao tratamento com interferon, seja em monoterapia ou em combinação com ribavirina, ao contrário dos genótipos 2 e 3. Os melhores resultados, medidos pelo parâmetro virológico para pacientes com genótipo 2 ou 3, são alcançados com períodos de 6 meses de tratamento, enquanto que pacientes com genótipo 1 necessitam prolongar o tempo de tratamento por um ano.

Objetivos: Avaliar a proporção dos diferentes genótipos e subtipos entre os portadores de hepatite C que realizaram genotipagem na 11ª Coordenadoria Regional de Saúde (CRS) e a taxa desses pacientes que realizaram tratamento disponível no Sistema Único de Saúde (SUS).

Avaliar a prevalência de co-infecção (hepatite A, B e HIV) entre os pacientes portadores de HCV e sua associação com genótipo do HCV.

Descrever a prevalência de fatores de risco para infecção pelo vírus C na amostra. Avaliar a associação dos genótipos do HCV com idade, sexo e outros fatores de risco para infecção pelo HCV.

Avaliar a taxa de pacientes com diagnóstico confirmado que recebem pelo menos uma dose de tratamento com interferon/ribavirina.

Métodos: Estudo transversal, de pacientes com diagnóstico de HCV encaminhados para genotipagem em laboratório de referência no interior do estado do RS - Brasil. As informações foram obtidas dos registros do laboratório, do Sistema Nacional de Agravos e Notificação e dos prontuários dos pacientes. Os pacientes que receberam pelo menos uma dose do tratamento foram identificados através do registro da Assessoria de Medicamentos Especiais (AME) do estado do RS. A taxa de resposta foi identificada pela negatização do HCV por teste de PCR, 24 e 48 semanas após o término do tratamento. A identificação dos genótipos foi realizada pela técnica de Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP) “*in house*”.

Descreveram-se os dados através de medidas de frequência e de tendência central, calculando-se intervalo de confiança de 95% quando cabível. Analisou-se a associação de fatores de risco com o genótipo através do teste Qui-quadrado e Teste t de Student. As associações de co-infecção por HIV e de tratamento e resposta viral sustentada com o tipo de genótipo foram analisadas através do teste exato de Monte Carlo. Para identificação de fatores independentemente associados aos diferentes genótipos empregou-se regressão logística multinomial. Estimaram-se as razões de prevalência através de regressão de Poisson.

Resultados: Foram incluídos 441 pacientes, de 41,1 ±12,0 anos, sendo 56,5% homens. A proporção de genótipo 1 foi de 41,5%, genótipo 2 de 19,3% e genótipo 3 de 39,2%. Três pacientes (0,7%; IC95% 0 - 1,5) apresentaram co-infecção HBV/HCV e 38 dos 237 pacientes com informação sobre HIV foram positivos (16% IC 95% 9.5-13.7). Não houve associação de co-infecção por HIV com genótipo. A taxa de pacientes tratados foi de 37,0%. De 52 pacientes avaliáveis, 63,5% apresentaram resposta viral sustentada (RVS), sendo 9 pacientes com

genótipo 1 (64,3%), 14 com genótipo 2 (87,5%) e 10 com genótipo 3 (45,5%; $P=0,026$). Observou-se associação significativa entre sexo feminino e genótipo 2 e faixa etária maior para genótipo 2 ($52,2 \pm 12,8$ anos). Fatores de risco para infecção por HCV foram tratamento cirúrgico, uso de drogas injetáveis e inaláveis, tratamento dentário ($p<0,05\%$). Dos pacientes estudados, 163 (37%) realizaram tratamento em algum momento do estudo e nestes a taxa de respondedores para genótipo 1, 2 e 3 foram de 64,3%, 87,5% e 45,% respectivamente.

Conclusão: Observa-se maior proporção do genótipo 1, seguido do genótipo 3 o qual foi mais freqüente que o descrito em outros estudos realizados no RS e Brasil. A prevalência de co-infecção de hepatite C com hepatite B é baixa. Co-infecção com HIV é mais freqüente, mas inferior ao observado na literatura. A taxa de pacientes com diagnóstico confirmado que recebem pelo menos uma dose de tratamento com interferon/ribavirina através do SUS é menor que o esperado, enquanto que a menor resposta viral sustentada para pacientes portadores do genótipo 3 quando comparado ao genótipo 1 deve ser confirmada por novos estudos. Muitos pacientes que realizam genotipagem não foram tratados talvez por não atender aos critérios de tratamento ou por dificuldades de acesso ao sistema público gratuito de tratamento. Mas, entre os pacientes que foram tratados, a taxa de resposta ao tratamento foi maior em geral do que nos relatos da literatura. A base de dados do SINAN é uma importante ferramenta para coleta de dados, para implantação e avaliação de políticas de prevenção e tratamento na área de saúde pública.

4.2 ABSTRACT

Introduction: It is estimated that HCV has infected 200 million people in the world, since it is the main etiological agent responsible for 90 to 95% of the cases of transfusional hepatitis non A and non B. High percentage of chronification of the disease, its potential evolution to cirrhosis and hepatocarcinoma make hepatitis C a serious problem of public health. Data from World Health Organization estimate that 2.5% to 4.9% of Brazilian population is infected by HCV, which means 3.9 to 7.6 million people with risk of cirrhosis or hepatocarcinoma.

Factors related to the virus, as viral load, may influence the evolution of chronic hepatitis to cirrhosis and hepatocarcinoma. HCV and HIV co-infection is relatively frequent among users of illicit drugs and hemophilic, occurring between 50% and 75% of the cases. Presence of HIV infection can accelerate the evolution of HCV chronic infection to cirrhosis and hepatic discompensation and increase the levels of HCV viremia as well.

HCV genotype is an independent predictor of response to anti-viral treatment. Evidences indicate that genotypes 1 and 4 are associated to a poor response to the treatment with interferon, either in monotherapy or in combination with ribavirin, the opposite of genotypes 2 and 3. Best results, measured by virological parameter for patients with genotype 2 or 3, are reached with periods of 6 months of treatment, whereas patients with genotype 1 need one year of treatment.

Objectives: 1. To evaluate the proportion of different genotypes and subtypes among patients with hepatitis C referred to genotyping in 11^a Regional Center of Health (CRS) and the rate of these patients that under go treatment offered by Public Health System (SUS).

2. To evaluate the prevalence of co-infection (hepatitis A, B and HIV) among patients with HCV and its association with HCV genotype.

3. To describe the prevalence of risk factors for virus C infection in the sample and the association of HCV genotypes with age, sex and other risk factors for HCV infection.

4. To evaluate the rate of patients with confirmed diagnosis receiving at least one dose of treatment with interferon/ribavirin.

Methods: Cross sectional study of patients with HCV diagnosis referred to genotyping in a reference laboratory in a small town of RS - Brazil. Data were collected from registers of the laboratory, registers of the National Disease Surveillance Data System (SINAN) and charts of the patients. Those patients who received at least one dose of the treatment were identified in the registers of Special Drugs Assessor (AME) of RS, Brazil. The rate of response was identified by the negatization of HCV through PCR test, 24 and 48 weeks after the end of the treatment. The identification of genotypes was done using Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP) "in house".

Data were described with measures of frequency and central tendency, and 95% confidence interval was calculated when applicable. The association between risk factors and genotype was analyzed using Chi-square and T Student tests. Associations of HIV co-infection and of treatment and sustained viral response with genotype were analyzed with Monte Carlo test. To identify factors independently associated to different genotypes, we used multinomial logistic regression. We estimated prevalence ratio using Poisson regression.

Results: 441 patients were subjected to genotyping, age $41,1 \pm 12,0$ years, 56,5% males. Proportion of genotype 1 was 41,5%; genotype 2, 19,3% in genotype 3, 39,2%. Three patients (0,7%; IC95% 0 - 1,5) presented HBV/HCV co-infection and 38 of 237 patients with HIV information were positive (16% IC 95% 9.5-13.7). There was no association between HIV co-infection and genotype. The rate of treated patients was 37,0%. Of 52 patients evaluable, 63,5% presented SVR, 9 patients with genotype 1 (64,3%), 14 with genotype 2 (87,5%) and 10 with genotype 3 (45,5%; $P=0,026$). We observed genotype 2 was more prevalent among women and patients carrying genotype 2 were older ($52,2 \pm 12,8$ years). Among risk factors for HCV infection were surgical treatment, use of intravenous and inhalation drugs and dental procedures ($p<0,05\%$). 163 patients (37%) were submitted to treatment in one moment of this study and, in this, rate of response for genotype 1, 2 and 3 were 64,3%, 87,5% and 45,0% respectively.

Conclusion: We observed higher genotype 3 prevalence when in comparison with other studies in RS and Brazil. Prevalence of hepatitis C with hepatitis B co-

infection is low. HIV co-infection is more frequent, but lower than observed in the literature. Rate of patients with confirmed diagnosis that receive at least one dose of treatment with interferon/ribavirin via SUS is lower than we could expect, and SVR is lower for patients with genotype 3 than genotype 1. But these data must be confirmed by new studies. A lot of patients submitted to genotyping did not receive treatment from public health system, maybe because they did not attend the criteria for treatment or because of low access to the treatment. However, among the patients submitted to treatment, the rate of response was greater than the one present in literature. SINAN data is an important tool to collect data, to implement and evaluate policies of prevention and treatment in public health.

5. INTRODUÇÃO

Estima-se que existam no mundo 200 milhões de pessoas infectadas pelo HCV (1), sendo esta infecção descrita como uma pandemia viral, com prevalência cinco vezes superior àquela por HIV. As altas porcentagens de cronificação da doença, seu potencial evolutivo para cirrose e hepatocarcinoma tornam a hepatite C um sério problema de saúde pública. A hepatite C compete com a doença hepática alcoólica como a maior causa de doença crônica do fígado. Também é relevante o número de pessoas que desconhece o fato de albergar o vírus (2-4).

A prevalência global de hepatite C crônica varia entre 0,1 e 20%, dependendo da região geográfica avaliada (5). Dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) estimam que cerca de 3% da população mundial já foi exposta ao vírus da hepatite C (HCV) (6). A prevalência é variável de acordo com alguns subgrupos de indivíduos, como 0,2 a 2% dos adultos em estudos de base populacional, 0,1 a 1,5% em doadores de sangue; 71 a 98% em hemofílicos; 2,9 a 52% de pacientes em hemodiálise; 16,8 a 98% em usuários de drogas injetáveis.

Em relação ao panorama brasileiro, estima-se que 2,5% a 4,9% da população estejam infectados pelo HCV, o que significa 3,9 a 7,6 milhões de pessoas com risco de desenvolver cirrose ou hepatocarcinoma (1,4). A alta taxa de mortalidade por hepatite C no Rio Grande do Sul (19,8/ 1 milhão de habitantes) em relação à média nacional (5,9/1 milhão habitantes) reflete a magnitude do problema no estado (7). Geralmente, as pesquisas são realizadas no eixo central, não se conhecendo a situação em que se encontram alguns municípios do interior do estado e fatores que podem influenciar a resposta ao tratamento nesta população. Apresentaremos nesta dissertação, os resultados do estudo realizado no interior de estado do Rio Grande do Sul, descrevendo a prevalência dos genótipos do HCV nesta população, comparando-a com dados nacionais e internacionais e descrevendo características relacionadas aos genótipos e alguns dados sobre o tratamento destes pacientes. Este estudo poderá trazer subsídios para a implementação de políticas públicas para prevenção e para facilitar o acesso ao diagnóstico confirmatório e o fornecimento do tratamento para pacientes com hepatite C, em consonância com a iniciativa do Ministério da Saúde que publicou

portarias e diretrizes com o intuito de melhorar o tratamento e racionalizar o uso das verbas públicas.

6. REVISÃO DE LITERATURA

O vírus da hepatite C (HCV) foi identificado em 1989, sendo considerado o principal agente etiológico responsável por 90 a 95% dos casos de hepatite transfusional não A e não B (1). É reconhecido como agente de alta prevalência nas infecções pós-transfusão de sangue ou derivados, e em associação com o abuso de drogas endovenosas (2).

6.1 EPIDEMIOLOGIA

Embora o HCV seja endêmico no mundo, existe grande diversidade na sua distribuição geográfica, associada ao grau de desenvolvimento das nações. Países com altas taxas de prevalência estão localizados na África e Ásia; áreas de baixa prevalência incluem nações industrializadas na América do Norte, norte e oeste da Europa e Austrália. Nações populosas e desenvolvidas no mundo com taxas relativamente baixas de prevalência de HCV incluem a Alemanha (0,6%), Canadá (0,8%), França (1,1%) e Austrália (1,1%). Taxas de soro prevalência ligeiramente mais elevadas têm sido reportadas nos Estados Unidos (1,6% - 1,8%) (8), Japão (1,5 a 2,3%) e Itália (2,2%)(9).

A China, que possui um quinto da população mundial, tem registrado soro prevalência de 3,2%, enquanto a Índia igualmente populosa, mas pouco desenvolvida, apresenta taxa de 0,9%. No Paquistão, as taxas de soro prevalência variam entre 2,4 e 6,5 % e alcançam 22% no Egito (9).

A prevalência de infecção por HCV é variável segundo as características demográficas. Em estudo de base populacional realizado nos Estados Unidos entre 1999 e 2002, para avaliar a prevalência de infecção por HCV, envolvendo 15.079 participantes do NHANES (National Center for Health Statistics), a prevalência geral de anti HCV foi de 1,6% (IC de 95% 1,3% a 1,9%). Para pessoas com idade entre 20 e 29 anos a prevalência foi de 1,0% e entre 40 e 49 anos de idade, 50 e 59 anos e com mais de 60 anos foi de 4,3%, 1,6% e 0,9% respectivamente. A prevalência também foi maior entre os homens do que em mulheres (2,1% vs. 1,1%), maior em indivíduos negros do que em não negros (3,0% vs. 1,5%), com menos de 12 anos de escolaridade (2,8% vs. 1,3%) e abaixo do limiar de pobreza (3,2% vs 1,0% para renda acima de 2 vezes o limiar de pobreza) (8).

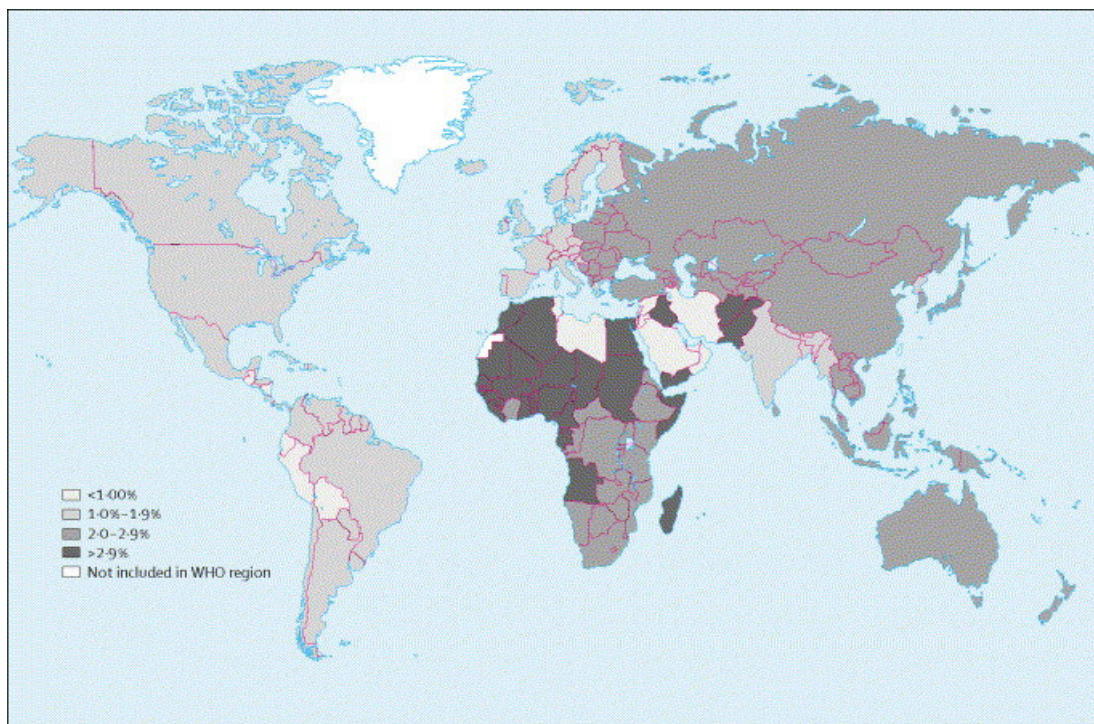


Figura 1. Dados estimados de Prevalência mundial de HCV (reproduzido de WHO)

No Brasil, de acordo com a WHO, a prevalência estimada na população geral é de 2,5 a 4,9% resultando em 3,9 a 7,6 milhões de pessoas com infecção crônica e com risco de desenvolver cirrose ou câncer hepático (6).

Em populações selecionadas como doadores de sangue e hemofílicos, podemos encontrar diferentes taxas de prevalência. Em amostras coletadas de doadores de oito bancos de sangue de Porto Alegre /RS, a prevalência de HCV foi de 1,1% (IC 95% 0,3-1,7) (10). Em estudo realizado em bancos de sangue de várias cidades de Santa Catarina incluindo 263.795 doadores de sangue, foi encontrada prevalência de 0,34% (11).

A prevalência de HCV num estudo com 469 hemofílicos provenientes de Centros de Transfusão de sangue do Brasil foi de 44,6% (12). Outro estudo realizado em Goiânia com 90 pacientes hemofílicos encontrou prevalência de 66,3% (IC 95% 53.0-72.7) (13).

A prevalência do vírus da hepatite B (HBV) e HCV em pacientes infectados com HIV varia de acordo com os fatores de risco. Em estudo realizado em Porto Alegre em pacientes com HIV, encontrou-se Hbsag positivo em 4,6%, HCV em 38,2%, co-infecção HBV/HCV em 2,4% da população em estudo. Entre pacientes

HCV positivos, a principal categoria de exposição foi de usuários de drogas injetáveis (75,3%), sendo que este mesmo fator de risco foi ainda mais prevalente quando havia associação entre HIV/HBV/HCV (85,7%) (14).

6.2 FATORES DE RISCO PARA TRANSMISSÃO

O vírus HCV é transmitido fundamentalmente através do sangue contaminado, e em menor grau através de secreções orgânicas. O vírus tem sido detectado também na saliva, urina, sêmen, líquido ascítico, na bile e na mucosa intestinal, porém com baixo potencial de risco de transmissão. O nível de viremia tem importância crucial no risco de transmissão viral (6).

Constituem situações de risco, com variados potenciais de contágio, a transfusão de sangue ou derivados, uso de drogas injetáveis, hemodiálise, exposição dos profissionais da saúde a sangue, receptores de órgãos e tecidos transplantados, recém-nascidos de mãe HCV positiva, contato sexual, exposição a sangue por material cortante ou perfurante de uso coletivo não devidamente esterilizado, contato social ou familiar com material de uso pessoal, medicina folclórica (cirurgias espíritas, por exemplo) (3,5, 15,16).

No estudo de base populacional realizado nos Estados Unidos por Armstrong 2006, considerando-se os participantes com 20 a 59 anos, uso de drogas (OR 3,7 IC 95% 1,7-7,9), particularmente injetáveis (OR 148,9 IC 95% 44,9-494,0), foi fator de risco independente de idade e sexo. Outros fatores de risco significativos incluíram 20 ou mais parceiros sexuais durante a vida (OR 5,2 IC 95% 1,5-18,2) e transfusão de sangue antes de 1992 (OR 2,6 IC 95% 0,9-7,3) (8).

Transfusão de sangue e Derivados

Alvariz, em estudo retrospectivo realizado no Rio de Janeiro, descreve prevalência de 44,8% de infectados por transfusão de hemoderivados, numa amostra de 1594 pacientes com soro positividade ao HCV, avaliados entre 1975 e 2003 (17). Antes da seleção rigorosa dos doadores de sangue, iniciada em 1991, o HCV era a maior causa de hepatite pós-transfusional (1). No mundo, em países desenvolvidos, numerosas medidas adotadas nas últimas quatro décadas como utilização de testes sorológicos e seleção de doadores baseado nas

respostas de questionários envolvendo fatores de risco resultaram em progressiva redução no risco de transmissão de HCV por transfusão. Nos Estados Unidos, o percentual de contaminação por transfusão foi reduzido de 91% para 4% (9).

Transplante de órgãos e Tecidos

O HCV é raramente transmitido por transplante de órgãos ou tecidos quando são realizados testes e excluídos os doadores infectados. Em Northern Alberta, no Canadá, foi realizado estudo com pacientes selecionados para doação de órgãos e tecidos, entre janeiro de 1998 e novembro de 2004. Foi encontrada soro prevalência de HCV de 0,48%, incidência e risco residual estimado em 11,2/100.000 pessoas-ano e 2,2/100.000 doadores respectivamente (18).

Em outubro de 2005, nos Estados Unidos, uma companhia Biomédica de tecidos iniciou um processo de investigação para verificar prováveis falhas na triagem dos doadores de tecidos. Em março de 2006, o FDA determinou que os pacientes que haviam recebido tecidos há mais de 6 meses fossem testados para HIV, HCV, HBV, e sífilis. A prevalência de infecção aguda ou passada para HIV, HCV, HBV foi de aproximadamente 0,5%, 1,8% e 4,9%, respectivamente (19).

Outro estudo realizado nos Estados Unidos para avaliar a transmissão de HCV a receptores de órgãos e tecidos de doadores com anticorpos HCV negativos, entre 2000 e 2002, tentou avaliar quais doadores com viremia indetectável poderiam infectar receptores. Os doadores eram anti-HCV negativos, mas HCV-RNA positivo (genótipo 1a). Quarenta pessoas receberam transplante durante 22 meses. Cinco pessoas foram infectadas com HCV ou tiveram outro genótipo que não o 1a e 5 pessoas não foram avaliadas após o transplante. Dos 30 receptores, a infecção por HCV ocorreu em oito: três dos três receptores de órgãos, um de dois receptores de ponte de safena, um de três receptores de tendão, e três de três receptores de tendão com osso. Estes oito receptores tiveram isolados virais geneticamente relacionados com janela sorológica. Não ocorreram casos em receptores de pele (n=2), córnea (n=1) e osso irradiado (n=16), sugerindo-se que a triagem deva ser feita por pesquisa de HCV-RNA (20).

Uso de drogas injetáveis

O uso de drogas injetáveis é considerado uma via primária de transmissão de infecção pelo HCV no mundo. A prevalência de infecção em usuários de drogas injetáveis é de 64 a 94% entre aqueles que as utilizam há 6 anos ou mais (9). Estudos realizados nos Estados Unidos, como o *Vancouver Injection Drug User Study* (21) e o estudo com jovens entre 18-30 anos em Nova York (22), reportam soro prevalência de 20 a 46% para usuários há 5 anos ou menos.

Exposição ocupacional

A transmissão ocupacional de infecção por HCV a trabalhadores de hospitais e clínicas, através de agulhas contaminadas, tem taxas em torno de 0,3% (23). Após um acidente com agulha, estima-se que o risco de contaminação com o vírus da hepatite B (HBV) seja de 6 a 30%, com o vírus da hepatite C (HCV) seja de 0,5 a 2%, e com o vírus da AIDS (HIV) seja de 0,3 a 0,4% (24). De acordo com estudo realizado em 1995, o CDC estimou que 2 a 4% das infecções em profissionais da saúde eram por HCV (25) e em 2001, em seu *guidelines* para manejo de exposição ocupacional, relata risco de transmissão ocupacional com agulhas contaminadas de 1,8% (0% a 7%) (26). Na Alemanha, um estudo realizado num hospital Universitário encontrou 5,8% de contaminação por HCV em acidentes perfuro-cortantes (27).

Transmissão gestacional

O risco de transmissão Perinatal é de aproximadamente 2% para filhos de mulheres HCV positivo e aumenta para 4 a 7% no parto. Os níveis de HCV-RNA elevados em gestantes aparecem associados a outros riscos, como co-infecção HCV-HIV, aumentando em 20% o risco de transmissão. Faltam estudos prospectivos avaliando a realização de cesáreas eletivas para evitar a transmissão de HCV e não existe um protocolo de uso de antiviral para redução da transmissão perinatal, sendo o uso de ribavirina e interferon contra indicados durante a gestação. Após o nascimento, a criança deve ser acompanhada com testes aos 2 meses, 6 meses e após 15 meses de idade (5).

Transmissão sexual

As evidências epidemiológicas indicam que o HCV pode ser transmitido pelo contato sexual, mas menos eficientemente do que outros vírus transmitidos sexualmente, incluindo HBV e HIV. O risco de transmissão sexual varia de acordo com o tipo de relação sexual. Pessoas que possuem, por longo período, parceiros monogâmicos apresentam baixo risco de aquisição (0% a 0,6% por ano), mas para pessoas com múltiplos parceiros o risco é de 0,4 a 1,8% ao ano. A diferença pode estar no comportamento sexual de risco ou diferentes taxas de exposição não sexual ao HCV, como drogas injetáveis e compartilhamento de escovas de dentes. Em estudos de soro prevalência em monogâmicos, companheiros de HCV infectados e HIV negativos, a frequência de anticorpo positivo e genótipo concordante entre casais é de 2,8% a 11% no sudeste da Ásia, 0% a 6,3% no norte da Europa, e 2,7% nos Estados Unidos. Entre indivíduos com risco de doenças sexualmente transmissíveis, a média de soro prevalência de HCV positivo é de 4% (1,6% a 25,5%). A co-infecção com HIV parece aumentar a taxa de transmissão de HCV pelo contato sexual (28).

No Brasil, em São Paulo, foi realizado um estudo em doadores de sangue, de janeiro de 1992 a julho de 1996, para determinar a presença de HCV em parceiros regulares e comunicantes domiciliares sem contato sexual. Dos 154 doadores com HCV positivo estudados, 111 haviam tido parceiros regulares nos últimos 6 meses. Participaram do estudo 68 dos 111 parceiros. Destes, 8 (11,76%) relataram ter infecção por HCV anterior ou no presente. A história de doença sexualmente transmissível e o índice de casos com teste de HCV – RNA positivo foram mais prevalentes entre parceiros anti-HCV positivos do que em parceiros sem infecção pelo HCV. Dos 68 parceiros do estudo, 56 tinham comunicantes domiciliares não sexuais. Do total de 81 comunicantes domiciliares, 66 aceitaram ser avaliados quanto à infecção pelo HCV. Nenhum deles foi positivo para o HCV, sugerindo-se que a alta prevalência de infecção pelo HCV entre parceiros pode ser atribuída, pelo menos parcialmente, à transmissão sexual (29). Estudo comparando a presença de RNA viral no sangue e no sêmen encontrou valores de 5,63 (log/ml) e 1,78 (log/ml), respectivamente (30).

Hemodiálise

A prevalência de infecção por HCV em hemodialisados apresenta variações geográficas. Estudo publicado em 1999 por Wreghitt descreve prevalências de 4% no Reino Unido (UK) e até 70% no Kwait em populações de hemodialisados. Porém, algumas investigações sugerem declínio de infecção pelo HCV em hemodialisados nos últimos anos devido à adoção de precauções universais e observação de medidas de isolamento (31).

Estudos realizados em diferentes centros de hemodiálise no Brasil apontam prevalências de 8,4% a 52% (tabela 1) Em Fortaleza, a prevalência foi maior em pacientes submetidos anteriormente à diálise peritoneal (OR: 1,76) e a transfusões de sangue (OR=2,75) (32).

Tabela 1. Prevalência de soro positividade para HCV em centros de hemodiálise do Brasil

Local	N	Período	Prevalência (IC 95%)
Fortaleza (32)	752	Ago-out 1997	52 % (IC95% 6 – 72)
Belo Horizonte (33)	434	Mar-dez 2000	20,3%
Salvador (34)	1243	Abr-jul 2002	10,5% (IC95 8,8– 2,3%)
Recife (35)	250	Mar-jun 2002	8,4% (IC 95% 5,4-12,7%)
Mato Grosso (36)	433	Jan-jun 2005	16,9% (IC95% 13,3-20,8)
Tubarão (37)	191	Jan-dez 2004	16,8%
Porto Alegre (38)	1261	Ago-dez 2003	29,1%

Hemofílicos

Hepatite C é uma causa importante de morbimortalidade em pacientes portadores de coagulopatias, sendo a soro positividade entre hemofílicos bastante elevada (39, 40). Em estudo transversal realizado entre fevereiro e julho de 1997 na região central do Brasil, incluindo 90 pacientes hemofílicos, foi encontrada prevalência de anti HCV reagente de 63,3% (IC 95% 53,0-72,7) e o número de transfusões sanguíneas associou-se significativamente com a infecção. Muitos pacientes hemofílicos receberam crioprecipitado produzido no local. Todos os pacientes infectados receberam transfusão antes do sangue ser testado para anti-HCV. Entretanto, hemofílicos que receberam exclusivamente crioprecipitado triado para HCV foram HCV negativos (41). Em Minas Gerais, estudo realizado

entre janeiro de 1985 e outubro de 1997 com 469 pacientes hemofílicos tratados em um banco de sangue encontrou soro prevalência de HCV de 44% (12).

Outras formas de transmissão

Considerando-se a grande variedade de atividades humanas com potencial para exposição percutânea a sangue ou fluidos, muitos são os modos biológicos de transmissão possíveis, mas, ao mesmo tempo, não existe associação epidemiológica clara e consistente com a transmissão do HCV. Estudos de caso-controle realizados nos Estados Unidos falharam em demonstrar associação entre tatuagem, piercing na orelha ou acupuntura (9) e transmissão do HCV. Contudo, estudo transversal envolvendo 345 adultos atendidos em banco de sangue de hospital brasileiro encontrou associação de tatuagem com HCV (OR:6.41; 95% IC 1.29 - 31.84) e outros testes positivos (OR: 2.05, 95% IC:1.11 - 3.81). Não houve associação estatisticamente significativa entre tatuagem e infecção por HBV e HIV, sífilis e chagas. Conclui-se que ter tatuagem não é um importante indicador de teste positivo para HBV e HIV, mas para HCV sim. Considerando-se o aumento de tatuagens na população em geral, para otimizar o custo nos bancos de sangue se faz necessário realizar triagem dos doadores, evitando coletas de pacientes com tatuagem (42). A realização de tatuagem nos últimos 12 meses é um critério de não aceitação do doador, determinado pela Portaria 103 de 06/02/2003 – MS (43).

Estudo realizado em O'Brien, uma pequena comunidade rural da Argentina, detectou soro prevalência de HCV de 5,7%, sendo 100% genótipo 1b. O fator de risco associado com a transmissão de HCV foi a esterilização inadequada de seringas de vidro utilizadas em procedimentos de saúde naquela comunidade (44). Estudo de caso-controle realizado em Porto Alegre (RS), com indivíduos HIV positivos, sugeriu que o compartilhamento de objetos de higiene pessoal, como escova de dentes, foi a fonte de contaminação pelo HCV em alguns casos (45). Tratamento dentário também tem sido apontado como possível fonte de contágio de HCV. Em estudo realizado no Paquistão (46) o procedimento dentário foi o fator de risco mais prevalente entre pacientes com HCV (39,7%) e estudo italiano (47) concluiu que a deficiência no sistema de descontaminação do material dentário aumenta os riscos de contágio.

6.3 EVOLUÇÃO CLÍNICA

Mais de 70% das infecções agudas são assintomáticas ou apresentam manifestações inespecíficas. Quando as manifestações clínicas estão presentes, desenvolvem-se após um período de incubação de 4 a 20 semanas e geralmente são leves e de curta duração (16). A infecção pelo vírus C, além de evoluir lentamente, em anos ou décadas, costuma ter amplo espectro clínico desde formas assintomáticas com enzimas séricas normais até hepatite crônica intensamente ativa, cirrose e carcinoma. Considerando-se todos os pacientes com HCV, a prevalência de hepatocarcinoma varia de 0,2 a 2,5%, sendo que estudos (2,3) têm demonstrado que o carcinoma hepatocelular é menos freqüente em pacientes tratados com interferon quando comparados aos não tratados.

Em pacientes com hepatite crônica, os imunossuprimidos progredem mais rapidamente para a cirrose e hepatocarcinoma quando comparados aos imunocompetentes. Desta forma, após transplante hepático por cirrose em HCV positivos, a terapia imunossupressiva não está recomendada. Na co-infecção HCV-HIV, a progressão da doença é mais rápida se comparada aos pacientes HIV negativos. A evolução para hepatocarcinoma ocorre quase que exclusivamente em pacientes em fase cirrótica (48).

A co-infecção HCV-HIV é relativamente freqüente entre os usuários de drogas ilícitas e os hemofílicos, ocorrendo entre 50% e 75% dos casos. A presença de infecção pelo HIV pode acelerar a evolução da infecção crônica do HCV para cirrose e descompensação hepática bem como aumentar os níveis de viremia pelo HCV (17,49). Em estudo de coorte brasileiro, 45,8% dos pacientes com hepatite C tinham co-infecção por HIV, sendo mais prevalente nos usuários de drogas injetáveis (68,3% *versus* 32,4%, $P < 0,001$) e bi ou homossexuais (78% *versus* 35,5%, $P < 0,001$) (50).

Pacientes com co-infecção HCV-HIV, quando comparados aos infectados somente com HCV, apresentam aumento da intensidade de fibrose, carga viral mais elevada (51-53), maior idade e duração de infecção pelo HCV e uso de álcool interferindo na morbidade e mortalidade (54). A co-infecção HCV-HIV está associada a uma maior diversidade e variabilidade de quasispecies de HCV, e diminui a eficácia do tratamento anti-retroviral (HAART), independentemente da contagem dos linfócitos CD4 (55).

Além da imunologia, a progressão da lesão hepática para cirrose está condicionada a outros fatores como sexo masculino, idade avançada quando da contaminação, uso de álcool, concomitância com outros vírus, obesidade (4, 56). A fibrose resulta de processo ativo de síntese de vários tipos de colágeno, fibronectina, laminina e outros. O tempo médio observado na maioria dos pacientes para a doença evoluir até cirrose hepática é de 25-30 anos. Esses pacientes são classificados como normofibrosantes. Em 33% dos casos a progressão da fibrose é mais rápida, inferior a 20 anos (rápidos fibrosantes). Cerca de 30% dos infectados, se evoluírem para a cirrose, não o farão antes de 50 anos (lentos fibrosantes). Portanto, o estadiamento da fibrose é mais representativo da progressão da hepatite C do que sua atividade inflamatória, já que apenas na fase de cirrose, ocorrem as complicações, com possibilidade de mortalidade (57-59).

Apoptose celular tem importância na patogênese da doença. O aumento de células T em apoptose durante a infecção pelo vírus C causa prejuízo à regulação da resposta imune celular e mantém a infecção. A apoptose, portanto, é o primeiro passo para a lesão hepática e a fibrose é a resposta final nas células hepáticas e o parâmetro de evolução para cirrose. A apoptose resulta na formação de grupos apoptóticos, onde ocorre a limpeza dos tecidos por fagocitose. Isso se faz necessário para proteger os tecidos dos danos causados pela liberação de material pró-inflamatório. In vitro, os macrófagos que englobam os corpos apoptóticos inibem a produção de citocinas pró-inflamatórias por mecanismos que envolvem a secreção de TGF- β . Células epiteliais e fibroblastos também participam desse processo (60).

Estudos propõem que fatores genéticos influenciam na fibrogênese e na variabilidade de progressão da doença. As citocinas fibrogênicas, como o TGF- β , PDGF, TNF- α etc, são produzidas por células inflamatórias (macrófagos, linfócitos CD4), hepatócitos e células de Kupffer, em resposta a estímulos variados (61). Estudo realizado por Powell (2000) mostrou associação entre a alta herança de TGF β 1 e angiotensina e desenvolvimento progressivo de lesão hepática (62).

A Escala METAVIR é utilizada como padrão nas biópsias hepáticas e mede a necro-inflamação numa escala de 0 até 3 e a fibrose numa escala de 0 até 4, totalizando até 7 pontos. A escala de intensidade necro-inflamatória é

categorizada em: A0= sem atividade histológica; A1 = leve atividade; A2= atividade moderada e A3= atividade intensa. O grau de fibrose assim se classifica: F0 representa uma arquitetura do fígado normal sem presença de fibrose; F1 mostra uma simples expansão fibrosa na veia porta; F2 é caracterizada pela formação de "pontes" no sistema porta; na F3 as pontes de fibroses alteram a estrutura do fígado e, F4 indica um quadro de cirrose (63). Pacientes com inflamação ou fibrose (Metavir A \geq 2 ou F \geq 2) possuem indicação para terapia (64).

A via de contaminação pode influenciar a história natural, ou seja, o percentual de pacientes infectados que evoluem para a forma crônica seria maior naqueles infectados por produtos de sangue, por via parenteral, quando comparados à infecções comunitárias. Estudos de doadores positivos e hepatites pós-transfusionais demonstram índices de cronificação de 74% a 58% e menores quando a contaminação ocorre de outra forma (55%) (1, 59).

6.4 MORTALIDADE ASSOCIADA À HEPATITE C

A mortalidade é variável de acordo com as populações avaliadas. Em estudo de coorte realizado na Inglaterra com 2285 pacientes com hepatite C acompanhados por 6,7 anos ou mais, a taxa de mortalidade padronizada por idade e sexo foi três vezes maior do que na população em geral. Preditores independentes para mortalidade por todas as causas foram idade, sexo, tratamento (protetor) e fibrose na biopsia hepática. Idade, tratamento, biopsia com fibrose hepática e média de consumo de álcool foram preditores para a mortalidade hepática, sendo o HCV mencionado em 23% das certidões de óbito e 52% dos pacientes tiveram causa hepática relatada (65).

Estudo retrospectivo realizado em Taiwan com 538 pacientes em diálise peritoneal entre 1996 e 2005, identificou 75 pacientes (13,9%) com HCV positivo. A taxa de mortalidade durante os 10 anos do período de acompanhamento entre pacientes HCV positivos (52%) foi significativamente maior do que entre os HCV negativos (25,5%) (66). Meta-análise envolvendo 11589 pacientes em hemodiálise, confirmou que a presença de anti HCV é um fator de risco independente para morrer em pacientes em hemodiálise (Risco relativo ajustado 1,34; IC95% 1,13-1,59). Carcinoma hepatocelular e cirrose hepática foram

causas de morte significativamente mais freqüentes em pacientes anti-HCV positivos do que HCV negativos em hemodiálise (67).

Revisão sistemática com oito ensaios clínicos e dois estudos de coorte concluiu que a presença de anti-HCV é fator de risco independente para morte (RR 1,79; IC95% 1,57-2,03) e rejeição ao enxerto após transplante renal (RR 1,56; IC95% 1,35 -1,80), sendo o carcinoma hepatocelular e a cirrose hepática causas de morte significativamente mais freqüentes entre os pacientes anti-HCV positivos submetidos ao transplante renal (68).

Grande estudo de coorte histórico com doadores de sangue americanos seguidos por sete anos estimou risco de morte aumentado para doadores HCV positivos (HR 3,13; IC 95% 2,60-3,76). O excesso de mortalidade relacionada à doença hepática no grupo HCV positivo foi maior (HR=45,99, IC95% 11,32 – 186,74) do que a relacionada à drogas ou relato de uso de álcool (HR=10,81, IC95% 4,68- 24,96) e trauma/suicídio (HR=2,99, IC 95% 2,05 – 4,36). Foi encontrado também aumento de mortalidade cardiovascular entre doadores HCV positivos (HR=2,21, IC95% 1,41-3,46) (69).

Em pacientes portadores de HIV (70), a taxa de mortalidade encontrada foi consideravelmente maior em sujeitos HIV-HCV co-infectados do que em pacientes HIV mono-infectados (Razão de risco= 2,97, IC 95% 1,98-1,45) e na população controle (Razão de risco= 4,23, IC 95% 3,09-5,79). Em outro estudo com indivíduos usuários de drogas (71), a mortalidade acumulada em 10 anos foi de 49% entre os co-infectados HIV-HCV e de 43% nos mono-infectados por HIV.

6.5 CLASSIFICAÇÃO DO HCV

O vírus da hepatite C pertence à família *Flaviviridae*, gênero *Hepacivirus*. A alta taxa de cronificação da hepatite C decorre da habilidade do vírus em apresentar mutações ante a pressão do sistema imunológico. Tais mutações explicam a grande diversidade genética do vírus, resultando em variantes distintas imunologicamente (genótipos, subtipos e quasiespecies) (15).

O HCV possui genoma de RNA, fita simples de polaridade positiva com cerca de 9.400 nucleotídeos. Seu genoma contém regiões não estruturais (NS2-NS5), que codificam proteínas responsáveis pela replicação viral e regiões estruturais, responsáveis pela codificação de proteínas do capsídeo e do

envelope. Várias dessas proteínas são utilizadas para diagnóstico de infecção pelo HCV (15, 59, 72).

A resposta imunológica aos antígenos do HCV é considerada responsável pela eliminação do vírus e pela patogenia da doença. Na infecção aguda a eliminação do vírus é efetuada através da intensa resposta das células T CD4 e T CD8. A persistência do vírus está associada à fraca resposta aos antígenos virais relacionada com a variabilidade genética, resposta deficiente de citocinas e ausência de erradicação das células infectadas (73).

A seqüência completa de HCV foi determinada pelo isolamento de vários clones de DNA complementares (c DNA) através de hibridações de clones que se justapunham. Uma característica importante do HCV é a presença de regiões não traduzidas (UTR, do inglês, *untranslated region*) ou não codificantes de proteínas (NCR, do inglês, *non-codion region*) nas extremidades 5' e 3' do genoma viral. Como essas regiões apresentam menor diversidade entre os diferentes isolados virais, acredita-se que desempenham importante papel no processo de replicação viral. Essas seqüências conservadas, que contêm estruturas secundárias, são mais resistentes à digestão por ribonucleases e ideais para detecção de diferentes genótipos do HCV (15, 48,74).

A análise filogenética das seqüências genômicas permitiu a caracterização de seis tipos de HCV, identificados por números arábicos (1, 2, 3, 4, 5, 6) e subtipos identificados por letras minúsculas do alfabeto (a,b,c..), ambos por ordem de descoberta. Dentro de um mesmo genótipo e subtipos, ocorrem ainda variações do HCV denominadas quasispecies. Essa maior ou menor diversidade parece estar ligada com a pressão imunológica, costuma ser pequena nas fases iniciais da doença, com aminotransferases normais, e de alta heterogeneidade nos casos de doença hepática mais avançada e/ou baixa da resposta terapêutica. Além das quasispecies, a grande capacidade mutagênica do vírus propicia resposta imunológica desenvolvida pelo hospedeiro (75).

Avaliando-se a prevalência mundial dos genótipos do HCV, observa-se que os tipos 1a , 1b, 2a, 2b e 3a são encontrados no Brasil, Europa Ocidental e Estados Unidos, enquanto 1b, 2a e 2b são frequentemente encontrados no Japão e Taiwan. O tipo 3 é prevalente na Índia, Bangladesh e outras partes da Ásia. O

tipo 4 no oriente médio tipo 5 na África do Sul e tipo 6 em Hong Kong e Macau (59).

No Brasil, há variações regionais quanto à prevalência dos genótipos do HCV. Estudo antropométrico e geográfico da distribuição geográfica no Brasil em 2004 indica distribuição de 64% para genótipo 1; 3% para genótipo 2 e 33% para genótipo 3. Para a região Sul a distribuição aproxima-se de 50% para genótipo 1 e 44% para o genótipo 3, tendo este uma prevalência maior do que a média de outras regiões. A variabilidade responsável pela diversidade genética do vírus predomina na região de envelope E2/NS1, conhecida como região hipervariável. A região 5'NC é altamente conservada, variando pouco entre os diferentes genótipos (76,77).

6.6 MÉTODOS DIAGNÓSTICOS NA HEPATITE C

Após a exposição, o RNA do HCV pode ser detectado no sangue dentro de 1 a 3 semanas. No início dos sintomas, quando presentes, além da viremia, os anticorpos anti-HCV podem ser detectados em 50-70% dos casos, chegando a 90% após 3 meses de infecção. A elevação das enzimas transaminases, decorrente da lesão hepática, ocorre entre 1 e 3 meses, sendo tipicamente flutuante na fase crônica (78).

O diagnóstico laboratorial da hepatite C divide-se em exames com objetivo de detecção de anticorpos específicos para HCV, técnicas de detecção qualitativa e quantitativa do RNA-HCV e técnicas de detecção do genótipo do vírus (78-79).

6.6.1 Testes de detecção de anticorpos para o HCV

Os testes sorológicos para detecção de anti-HCV utilizados desde o início dos anos 90 são os testes imunoenzimáticos EIA (*Enzyme Immunoassay*) ou ELISA (*Enzyme-linked Immuno Sorbent Assay*), que adquiriu maior sensibilidade e especificidade aos passar de testes de primeira para segunda e terceira gerações (ELISA II ou III) (80). Estes imunoensaio enzimáticos utilizam vários antígenos estruturais e não estruturais do HCV, como por exemplo o c-22-3, c-33-3, c-100-3, NS5 (73,81). A especificidade e sensibilidade dos testes para detecção de anti-HCV situa-se em torno de 99% em pacientes imunocompetentes

com replicação viral ativa. A janela entre a contaminação pelo vírus e o aparecimento de anticorpos anti-HCV detectáveis dura entre 3 e 8 semanas. Os anticorpos persistem indefinidamente em pacientes com infecção crônica, ainda que em titulações menores, mesmo após tratamento (82). Resultados falso-positivos podem ocorrer na presença de doenças auto-imunes ou decorrer de reações cruzadas com outros antígenos virais. Outro teste empregado é o Immunoblot (IB) com antígenos recombinantes (exemplo RIBA®, Chion® RIBA HCV 3,0) que pode utilizar os mesmos antígenos empregados no EIA, sendo utilizado como teste suplementar. Esse teste consiste em ensaio qualitativo utilizado para detectar anticorpos específicos para cada fração antigênica do HCV no soro ou plasma e é usado para confirmar ensaios EIA positivos (78). Os antígenos individuais são dispostos linearmente sobre uma fita de náilon ou nitrocelulose juntamente com controle do antígeno. Após reação com a amostra do paciente, o imunocomplexo formado é revelado pela adição do conjugado e subsequentemente do substrato cromogênico, que se precipita no local de reação revelando as bandas, cuja intensidade da cor é lida em escala de 1+ a 4+. Os resultados são expressos como positivo, negativo ou indeterminado, segundo o critério de interpretação indicado pelo fabricante. Os antígenos C-33-c e NS5 são obtidos como proteína de fusão com superóxido dismutase (SOD) humana; sendo assim, o SOD é incluído nas tiras, como controle de reatividade inespecífica. O resultado positivo confirma a presença de anticorpo anti-HCV, mas não distingue entre infecção atual e passada, sendo necessária a realização de testes adicionais para detecção de RNA do HCV. Em geral, devido à melhora da especificidade dos testes EIA, muitos autores consideram que o Immunoblot, apesar do seu alto custo, não contribui com informações adicionais relevantes para o diagnóstico e indicam o emprego de técnicas moleculares nas amostras positivas por EIA (78-81).

Um estudo comparativo entre várias marcas de testes demonstrou sensibilidade para ELISA de terceira geração estimada em 98,9% (IC 95% 94-100%) em pacientes com doença hepática crônica e de 97,2% (IC95% 92-99%) em painéis de soro. A especificidade encontrada em pacientes com doença hepática crônica foi de 100%. Para ensaio Immunoblot recombinante de terceira geração (RIBA 3), a sensibilidade foi de 78,8% (IC95% 65-89%) em pacientes

hemodialisados. A PCR está recomendada como padrão ouro para diagnóstico confirmatório (83).

6.6.2 Testes para detecção de HCV-RNA

Os testes moleculares para detecção do RNA do HCV baseiam-se na amplificação e na detecção da seqüência do alvo ou na amplificação do sinal, podendo ser qualitativos e quantitativos.

Os testes qualitativos são na maioria baseados na amplificação da região 5'UTR, por ser a região mais conservada do genoma. Eles permitem determinar a viremia muito precocemente, entre 1 e 3 semanas após exposição ao vírus, ainda na fase da janela imunológica (84). Também identificam indivíduos com infecção ativa, enquanto que a positividade nos testes sorológicos pode também ocorrer em cerca de 15 a 20% dos indivíduos que no passado tiveram infecção por HCV, mas que eliminaram espontaneamente o vírus, mantendo anticorpos residuais. Auxiliam na definição de resultados sorológicos indeterminados e são importantes na detecção da infecção de pacientes imunocomprometidos soronegativos nos quais os anticorpos anti-HCV podem não ser detectados (16,78-80). São, ainda úteis para excluir ou confirmar a presença de HCV em situações como hepatite aguda ou fulminante, recém-nascidos de mães portadoras de anti-HCV, e no controle de resposta a tratamento (81).

A técnica PCR (*polymerase chain reaction*), ou reação de polimerase em cadeia, consiste em isolar o RNA do soro/plasma testado, realizar técnicas de transcrição reversa para gerar DNA complementar, amplificar exponencialmente seqüências específicas de nucleotídeos e detectá-los por diferentes métodos.

No método de PCR com transcriptase reversa (RT-PCR), os transcritos de um gene em particular são detectados usando-se primeiramente uma transcriptase reversa para produzir uma cópia de DNA complementar ao RNAm antes da amplificação por PCR. A quantificação relativa do RNA pode ser obtida por uma adaptação do RT-PCR chamada de *real-time* RT-PCR, na qual sondas fluorescentes são usadas para acompanhar a acumulação do produto amplificado durante cada ciclo do PCR em oposição à detecção pontual no final por métodos

quantitativos convencionais de PCR (85). A sensibilidade da RT-PCR quando realizada no Kit próprio do laboratório (*in house*), é de cerca de 1000 cópias de RNA do HCV/mL. Já os testes comerciais apresentam limite de detecção de 50 a 100 UI/mL. Para melhorar a sensibilidade da RT-PCR, a “*nested PCR*” tem sido utilizada. Ela consiste na ampliação de parte do genoma viral, que permite fazer a ampliação secundária de um fragmento genômico ainda menor na região conservada 5´UTR, tornando possível detectar-se 100 cópias ou menos de RNA do HCV/mL, mesmo nos testes *in house* (78,86).

A técnica de TMA (*transcription-mediated amplification*) é uma técnica de amplificação isotérmica que utiliza duas enzimas, a transcriptase reversa e T7-RNA polimerase, e apresenta alta sensibilidade 5-10UI/ml e especificidade próxima de 100% (82).

A quantificação do HCV-RNA é obtida por técnicas de amplificação de sinal, sendo as mais comuns a captura híbrida e o ensaio de amplificação do sinal por DNA ramificado (*branched DNA-bDNA*). O teste de b-DNA baseia-se em hibridações sucessivas que resultam na amplificação do sinal. O genoma viral é inicialmente hibridado com sondas específicas de captura, e o híbrido é amplificado para detecção e mensuração. Detectam de 500 a 8.300.000UI/ml (16, 80,82).

A quantificação pelo RT-PCR permite a amplificação por PCR e a detecção de seqüências amplificadas de ácido nucléico. Um probe marcado com um corante fluorescente, específico para a seqüência amplificada de HCV permite a detecção de produtos do PCR do HCV à medida que eles são gerados. Um detector de intensidade de fluorescência permite a quantificação com sensibilidade de 100 cópias/ml (81).

A quantificação do RNA, por ser menos sensível que a detecção qualitativa do RNA do HCV, não está indicada para confirmar ou excluir o diagnóstico. No entanto, é um teste importante para avaliação da resposta ao tratamento, já que o que se espera durante a terapêutica é a diminuição progressiva na quantidade de HCV, culminando com a sua negatificação. A quantificação pode ter papel prognóstico, pois pacientes com baixos níveis de replicação viral têm maior chance de resposta favorável ao tratamento (16).

Pacientes com terapia antiviral, infectados com genótipo 1, com quantificação de $<800.000\text{UI/mL}$, possuem maior probabilidade de resposta virológica sustentada, se comparados com pacientes com contagens $>800.000\text{UI/mL}$. A precocidade da cinética viral durante o tratamento aumenta o tipo de resposta. Em pacientes infectados pelo genótipo 1 tratados com interferon peguilado e ribavirina, pequeno decréscimo da carga viral na semana 12 ($<2\log^{10}$) é preditivo de não-resposta em 100% dos casos e o tratamento pode ser interrompido. Em pacientes com decréscimo da carga viral na semana 12 $>2\log^{10}$, o tratamento é continuado até a semana 24 e somente interrompido se HCV-RNA se mostrar positivo após este período. Para pacientes com genótipo 2 e 3, verifica-se a variação da carga viral de $2\log^{10}$ após 12 semanas de tratamento. A carga viral também pode ser determinada em gestantes, em virtude do potencial de transmissão ao feto (82,87,88).

6.6.3 Testes para genotipagem do HCV

O genoma do HCV é altamente heterogêneo, resultado do acúmulo de mutações que ocorrem durante a evolução viral. A determinação do genótipo do HCV por seqüenciamento e por análise filogenética é o método de referência e é baseada na diferença de nucleotídeo da região 5'UTR, a mais conservada entre os diferentes genótipos (82).

Existem várias técnicas para a determinação do genótipo. A mais amplamente usada tem sido a hibridização reversa, o "*line probe assay*" (LIPA), que faz uso de fitas de nitrocelulose onde estão imobilizadas sondas de oligonucleotídeos da região 5'NC complementares a cada tipo/subtipo específicos de HCV (INNO-LIPA HCV II, *imunogenetics*). Estas fitas são hibridizadas em condições de alta estringência com produtos da PCR marcados com *primers* biotinilados, no processo de amplificação. Após a hibridação, um conjugado de avidina terá a função de ligar-se ao híbrido biotinilado. O substrato proporcionará a formação de um produto colorido que irá precipitar-se na fita e revelar o tipo viral. São discriminados os tipos de 1 a 6 e os subtipos 1a, 1b, 2 a-c, 3 a-c, 4 a-h, 5a e 6a.

Outras técnicas incluem a amplificação com *primers* específicos, sequenciamento direto dos produtos da PCR e RFLP (*restriction fragment length polymorphism*). Neste último, *primers* universais e RT-PCR são utilizados para amplificar seqüências genômicas específicas. A seguir, fragmentos de DNA de diferentes tamanhos são gerados pela digestão de enzimas de restrição que reconhecem sítios de clivagem específicos para cada genótipo. O método permite a diferenciação dos genótipos 1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 3 b, 4, 5 e 6 (81-82).

A definição do genótipo do HCV tem importância por influir na resposta do hospedeiro ao tratamento e por ter implicações no desenvolvimento de uma vacina contra o HCV, pois a diversidade genética do vírus é um fator limitante na imunização dos indivíduos suscetíveis (16,81).

6.7 GENÓTIPOS DO HCV

6.7.1 Definição dos genótipos e subtipos

A análise filogenética de amostras de HCV isolados em diferentes regiões do mundo permitiu a identificação do HCV nos seis grupos principais, chamados “tipos” numerados de 1 - 6, e um grande número de subgrupos chamados de subtipos que passaram a ser referidos por letras minúsculas (1a, 1b, etc.). Os tipos diferem em 31 a 34% de sua seqüência de nucleotídeos e aproximadamente 30% de sua seqüência de aminoácidos, enquanto que os subtipos diferem em 20 a 23% de sua seqüência de nucleotídeos, com diferenças importantes de acordo com a região genômica, conforme figura 2 (89).

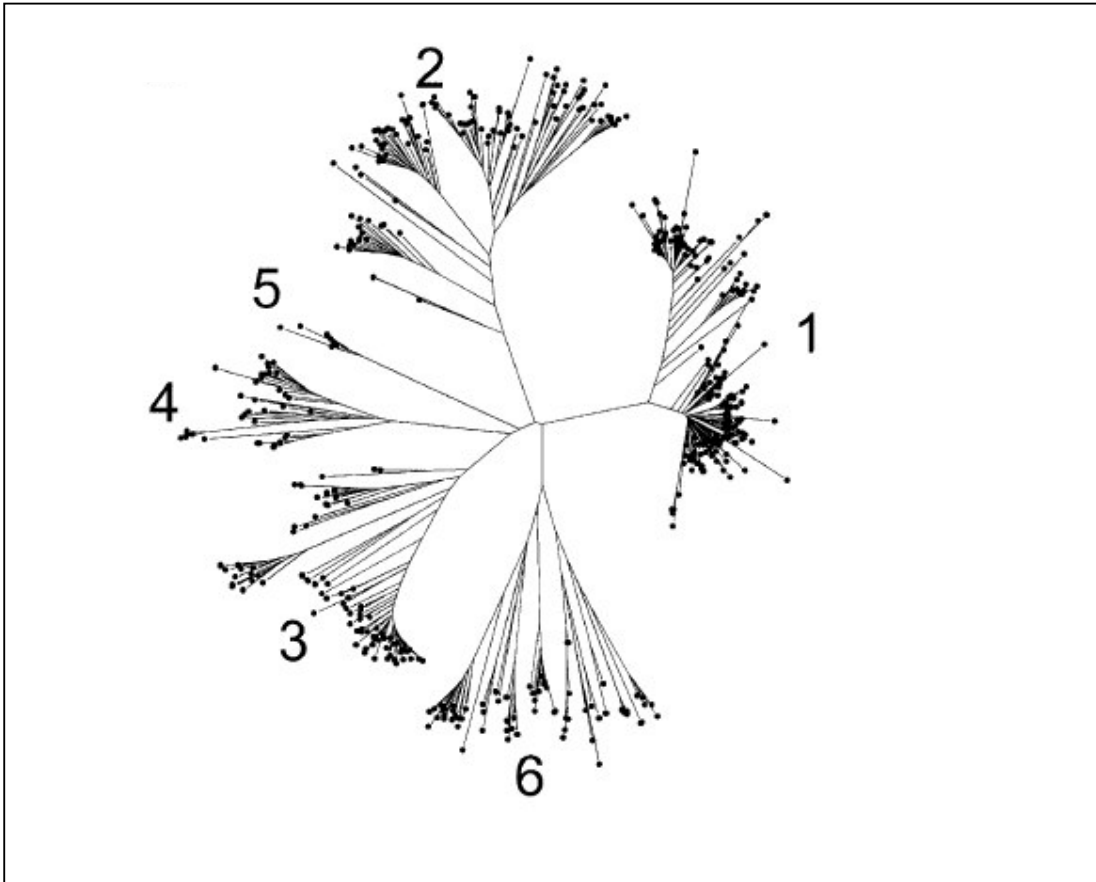


Figura 2. Árvore filogenética dos genótipos de HCV (reproduzido de Pawlotsky JM, 2003; 7:45-66).

Dentro de um mesmo genótipo e subtipos, ocorrem ainda variações do HCV denominadas quasispecies;. Estudos demonstram que a diversidade das quasispecies nas 16 primeiras semanas da infecção pelo HCV é capaz de prever sua evolução para resolução ou cronificação (59).

O HCV foi primeiramente isolado em 1989. Muitos casos restritos ao Oeste da África e Sudeste da Ásia sugerem um longo período dessas infecções na região onde esses vírus emergiram, se diversificaram e circularam endemicamente por um período relativamente longo. Por outro lado, o pequeno número de subtipos de cada um dos genótipos encontrados nos Estados Unidos, Europa, Japão e Austrália sugerem que o vírus tenha sido importado de forma mais recente e se espalhado de forma endêmica nas populações expostas (90). Também infecções múltiplas com diferentes genótipos de HCV estão reportadas na literatura. Estudo realizado na Argentina identificou pacientes co-infectados

com genótipos 1a e 1b, um paciente contaminado com genótipo 1b mais 2a/c e outro paciente com genótipo 2a/c mais genótipo 2b. A determinação de carga viral nestes casos é utilizada, mas não está claro ainda se os dois genótipos replicam-se com igual eficácia (91).

6.7.2 Genótipos do HCV e resposta ao tratamento

O tratamento de pacientes com hepatite C no Brasil vem sendo orientado por diretrizes do Ministério da Saúde, de 2002 (92,93), e pelo “Consenso sobre condutas em hepatites virais B e C” da Sociedade Brasileira de Hepatologia, de agosto de 2005 (94). Combinação de interferon e ribavirina promove resposta virológica sustentada em cerca de 40% dos pacientes com hepatite C crônica (95,96). Estudos com monoterapia de ribavirina, comparados com terapia combinada com interferon alfa e ribavirina, indicam que a associação é mais eficaz em diminuir os níveis de necrose inflamatória no fígado (49), e que tem boa taxa de resposta quando ocorre co-infecção hepatite B e Hepatite C(97,98).

Os genótipos do HCV constituem fator preditivo para a resposta ao tratamento antiviral. As evidências claramente indicam que o genótipo 1 e 4 estão associados à pobre resposta ao tratamento com interferon, seja em monoterapia ou em combinação com ribavirina, ao contrário dos genótipos 2 e 3 (2). Os melhores resultados, medidos pelo parâmetro virológico, para pacientes com genótipo 2 ou 3 são alcançados com períodos de 24 semanas de tratamento, enquanto que pacientes com genótipo 1 necessitam prolongar o tempo de tratamento por 48 semanas (4).

O estágio de fibrose é vital para o progresso e tempo de tratamento em pacientes com hepatite C crônica (97). Em estudos com interferon-alfa (IFN) e ribavirina, observa-se que pacientes com cirrose e genótipo 2 e 3 apresentaram resposta virológica sustentada em 25% dos casos com até 48 semanas de tratamento . Em outro estudo, onde os pacientes com estes genótipos e sem diagnóstico de cirrose foram tratados com interferon peguilado alfa-2b e ribavirina, a taxa de resposta viral sustentada após 24 semanas do tratamento foi de 80% no grupo de genótipo 2 e 66% no de genótipo 3 ($P<0,001$) (98-100).

A diversidade genética em pesquisas pode esclarecer a tendência de altos níveis de variabilidade genética em pacientes não respondedores ao tratamento

antiviral, relacionando inclusive os subtipos (100). Regiões genômicas estruturais (E2) e não estruturais (NS3, NS5A e NS5B) do HCV sugerem o caminho para resistência à terapia com Interferon (101).

6.7.3 Epidemiologia e fatores associados aos genótipos do HCV

Os diferentes genótipos do vírus da hepatite C têm sido considerados pelos pesquisadores como importante marcador epidemiológico e de distribuição geográfica que pode ser usado para traçar o curso da infecção em uma determinada população. Estudos mostram prevalências distintas dos genótipos do HCV entre países e entre regiões de um mesmo país. As prevalências variam de acordo com a população estudada e os fatores de risco de transmissão do vírus.

Na tabela 2, são apresentadas as distribuições dos genótipos e subtipos obtidas em diferentes países. Em estudos com amostras selecionadas da Espanha, há predomínio dos genótipos 1a e 1b (102-107). Echevarria e col. (102) encontraram diferenças significativas na proporção dos genótipos 1a e 3 ao comparar pacientes nascidos entre 1941 a 1950 (8,9% e 4,2%) com os nascidos em 1951 e 1960 (22,2% e 18,8%), respectivamente. Para o genótipo 4, o mesmo ocorreu entre 1961 -1970 (15,9%) quando comparado ao grupo de 1951-1960 (9,1%). Planas e col (103) observaram maior proporção do genótipo 1b em pacientes cirróticos (86,1%) e nos pacientes com carcinoma hepatocelular (78,6%) que no grupo controle (69,5%). Estudos de outras regiões da Europa mostram diminuição relativa da proporção do genótipo 1 e aumento do genótipo 2, geralmente os mais freqüentes (105,107), exceto em estudo polonês com usuários de drogas e HIV positivos (104) e estudo belga (105), também com usuários de drogas, onde o genótipo 3 foi o mais freqüente. Na Holanda, de 351 pacientes em tratamento para hepatite C, em 53 hospitais localizados em 12 províncias, cerca de metade dos pacientes (49,5% IC 95% 44,1 - 54,5) estavam infectados pelo genótipo 1 (n= 173) e o segundo genótipo predominante foi o genótipo 3 com prevalência de 29,3% (IC 24,6 a 34,1, n=103). Para o genótipo 1, as proporções dos subtipos 1a e 1 b encontrados foram 46,4% e 49,1% respectivamente. Para o genótipo 2, na maioria dos pacientes houve combinação de subtipo a+b (56,0%) e a grande maioria dos pacientes com genótipo 3 apresentou o subtipo a (94,0%). Para os pacientes com genótipo 4, metade

tinham subtipo 4c e 4d (50,0%) (106). Em estudo realizado na Iugoslávia (107), idade acima de 40 anos e abuso de drogas intravenosas foram preditivos de risco para os genótipos 1b e 3 respectivamente.

Na Sibéria, foi realizado estudo transversal (108) com quatro grupos de voluntários, cada um com 500 pessoas (n=2000): trabalhadores da saúde, usuários de drogas internados em clínicas de reabilitação, pacientes co-infectados por HIV de clínica de tratamento e pacientes ambulatoriais consultando por qualquer causa. Foi encontrada sorologia positiva em 4,6%, 48,0%, 35,8% e 5,6% dos pacientes respectivamente. Desses pacientes, o HCV RNA foi soropositivo de 79,3% a 86,3%. O total de 388 HCV isolados foram genotipados e os genótipos, em ordem de frequência, foram o 1 (50,3%), o 3 (44,8%) e o 2 (4,7%). O genótipo 1 apresentou maior proporção em grupos com idades maiores, entre 51-60 anos (75%) e genótipo 3 teve maior proporção em infectados mais jovens, entre 16 e 20 anos (51,4%). Houve significância estatística ($p < 0,05$) para usuários de drogas injetáveis (OR=77,5) pessoas desempregadas (OR=16,3), pessoas com quatro ou mais parceiros sexuais (OR=4,3) e homens homossexuais (OR=6,6).

Em dois estudos realizados na Índia (109,110), o genótipo 3 foi encontrado com maior frequência. No primeiro estudo, o genótipo 3 foi encontrado em 62,2% dos pacientes, a transmissão parenteral ocorreu em 61% das infecções a infecção pelo genótipo 1 foi significativamente associada com histórico de hemodiálise ($p=0,01$) (109). No segundo estudo o genótipo 3 foi encontrado em 66,7% dos pacientes e o genótipo 1, em 9,5% dos pacientes (110). No sul de Taiwan (111), 418 pacientes com hepatite C crônica apresentaram os genótipos 1 e 2 com maior frequência sendo o subtipo 1b (45,5%) mais frequente que 2a/2c (30,9%) ($p < 0,001$). A proporção de genótipo 1b em pacientes com carcinoma hepatocelular (HCC) (60,3%) foi maior que em pacientes com cirrose hepática (LC) (38,7%; $p=0,003$) e hepatite crônica (CH) (38,7%; $p < 0,001$). A análise univariada demonstrou associação significativa da gravidade da doença com a idade, sendo a média de idade dos pacientes com hepatocarcinoma de $67,1 \pm 8,7$ anos, dos pacientes com cirrose hepática de $55,2 \pm 9,6$ anos e dos pacientes com hepatite crônica $50,0 \pm 12,9$ anos (HCC vs LC, $p < 0,001$; LC vs CH, $p < 0,001$). Na análise de regressão logística múltipla, o genótipo 1b mostrou-se fator de risco para carcinoma hepatocelular na população em estudo. Na Ásia, ainda, estudo

transversal de pacientes com hepatite C confirmada realizado na Arábia Saudita registrou proporção mais elevada do genótipo 4 (62,0%), seguido pelo 1 (24,1%) (112).

Estudos australianos, bem como em algumas regiões da Europa, registram o genótipo 1 como o mais freqüente (52 a 55%), seguido pelo 3 (113,114). No estudo de Sidney (113), pacientes com genótipo 1b eram mais velhos (48 ± 13 anos, $p < 0,001$) e pacientes com genótipo 3 mais jovens do que os portadores dos demais genótipos (37 ± 12 anos vs 42 ± 12 anos, $p < 0,001$).

Em estudo com gestantes da República dos Camarões, os genótipos encontrados foram 1a (24%), 2f (38%) e 4f 38% (115).

Nas Américas, predomina o genótipo 1. No III National Health and Nutrition Examination Survey (NHANESIII, conduzido entre 1988 e 1994, foram identificadas 284 amostras com HCV RNA positivo, das quais 275 foram genotipadas. O genótipo 1 foi encontrado em 78,2% das amostras, seguido pelo genótipo 2 (2a :2,9% e 2b: 9,8%)(116). Em Porto Rico (117), foram selecionados 500 pacientes em acompanhamento com gastroenterologista e também o genótipo 1 (82%) foi o mais freqüente, sendo 39,8% do subtipo 1a e 17% subtipo 1b. Na análise multivariada não houve associação estatisticamente significativa entre os possíveis fatores de risco e genótipo (117). Em estudo realizado em Yucatã, México, com 54 pacientes, o genótipo 1 foi encontrado em 37% dos pacientes, genótipo 2 em 33,3%, genótipo 3 em 16,7% e genótipos mistos em 7,4% (118).

Em países latino-americanos como Argentina e Venezuela, os genótipos 1 e 2 respondem por cerca de 90% dos casos (119-121) enquanto no Brasil predominam os genótipos 1 e 3. Em estudo de 2007 realizado em Córdoba, Argentina (120), foram analisadas amostras de 36 pacientes (16 homens e 20 mulheres), de 21 a 71 anos, com HCV RNA positivo, referenciadas para um Instituto de Virologia. A freqüência de genótipo 1 foi de 44,4% e genótipo 2c de 50%, genótipo 3a de 3% e 4a de 3%. A média de idade dos pacientes infectados pelo genótipo 2 foi significativamente maior (53,4 anos) quando comparada a dos pacientes infectados pelo genótipo 1 a/b (45,6 anos) (121). Na Venezuela, foram estudados 236 pacientes em tratamento entre 2005 e 2006 e a distribuição dos genótipos foi comparada com 43 pacientes estudados entre 1994 e 1996. Após o

acompanhamento de 10 anos foi observada elevação da prevalência de genótipo 2 entre pacientes tratados em 2005 (de 26% para 41%, $P=0,04$) e redução na proporção do genótipo 1b (48% para 20%, $p=0,01$). Não houve alteração na proporção do genótipo 1a no mesmo período (22 % vs 27%) (121).

No Brasil, foram realizados dois estudos multicêntricos para avaliação dos genótipos de HCV. No primeiro estudo (122) foram coletadas 1.668 amostras de pacientes, entre 1995 e 2000, com procedência de laboratórios de diferentes regiões do Brasil. Foram detectados os genótipos 1 (64,9%), genótipo 2 (4,6%), genótipo 3 (30,2%), genótipo 4 (0,2%) e genótipo 5 (0,1%). As frequências dos genótipos foram significativamente diferentes entre as regiões ($p<0,001$). Em todas as regiões o genótipo 1 foi o mais freqüente (51,7% a 74,1%). A região Sul, em relação às demais regiões, apresentou a menor proporção do genótipo 1 (51,7% vs 57 a 74% $p=0,001$) e maior proporção do genótipo 3 (43,2% vs 24,7 a 31,6%). Entre os estados da região Sul, o Rio Grande do Sul apresentou maior proporção do genótipo 3 (62,5%), porém deve-se considerar que neste estado somente oito pacientes fizeram parte do estudo. O genótipo 2 teve maior proporção na região Centro-Oeste (11,4%). Os genótipos 4 e 5 foram detectados somente na região Sudeste, no estado de São Paulo, em 3 e 2 pacientes. Nenhum caso de infecção com mais de um genótipo foi encontrado, e o estudo não avaliou características epidemiológicas e fatores de risco associados aos genótipos.

O segundo estudo brasileiro (123) incluiu 4.996 pacientes de centros de referência no Brasil, sendo 81% provenientes de instituições públicas e 19% provenientes de instituições privadas. Os pacientes tinham idade média de 46 anos, sendo 62% do sexo masculino e 80% de cor branca. Foram identificados os genótipos 1 (64%), 2 (3%) e 3 (33%). A maior parte dos pacientes incluídos pertencia à região Sudeste (69%) e Sul (27%), sendo que apenas 4% pertenciam à região nordeste. No estudo, observa-se novamente prevalência do genótipo 3 mais elevada nos pacientes da região Sul em relação aos pacientes das regiões Nordeste e Sudeste (44% vs 27% e 26%). O genótipo 1 foi encontrado em 51% das amostras da região Sul comparando-se com 72% da região Sudeste e 71% da região Nordeste. O genótipo 2 foi detectado em 2% dos casos na região

Nordeste e Sudeste, e em 5% na região Sul. Não foram estudados fatores associados aos genótipos.

Um estudo comparativo foi realizado em Salvador, Bahia, com dados coletados retrospectivamente de pacientes que procuraram atendimento médico no período de janeiro de 1995 a junho de 2000. Foram selecionados pacientes com HCV RNA positivo para pesquisa de genótipo 1a, 1b ou 3. Devido à baixa frequência de genótipo 2 na região Nordeste do Brasil, estes pacientes não foram incluídos no estudo. Dos 127 pacientes do estudo, 39(30,7%) estavam infectados pelo subtipo 1a, 45 (35,4%) pelo subtipo 1b e 43 (33,9%) pelo genótipo 3. A maioria dos pacientes eram do sexo masculino (73,2%), com idade média de 47,8 anos. O uso de drogas injetáveis teve maior frequência nos indivíduos infectados com subtipo 3a quando comparados ao genótipo 1 (6/43; 14% e 3/84;3,6% respectivamente; $p= 0,06$), sugerindo que a disseminação do genótipo 3 está associada ao uso de drogas ilícitas (124). Outro estudo realizado em Salvador (125) avaliou 1243 pacientes de diferentes centros de hemodiálise. A prevalência de pacientes anti-HCV positivos foi de 10,5% (IC 95%: 8,8-12,3). Assim como no primeiro estudo, nas amostras de 92 pacientes em hemodiálise, o genótipo 1 foi o de maior proporção (77,9%), seguido do genótipo 3 (10,5%). Infecções mistas com genótipos 1 e 3 foram encontradas em 7,0% do total de pacientes e genótipo 2 em 4,6%. A distribuição dos genótipos foi similar a outras unidades de hemodiálise do Brasil. Também em avaliação de pacientes de hemodiálise, em Belo Horizonte (33), a soropositividade para anti-HCV foi de 20,3%, confirmada por HCV RNA em 94,3%. A genotipagem foi realizada em 83 pacientes, sendo a proporção de genótipo 1 de 66,3%, seguido do genótipo 2 (24,1%), genótipo 3 (7,2%) e genótipo 4 (1,2%). Não houve diferença de proporção estatisticamente significativa entre os genótipos das três unidades de hemodiálise em estudo (33). O genótipo 1 também foi mais freqüente em hemofílicos de Belo Horizonte, Minas Gerais (84,5%) (12).

Estudo avaliando características epidemiológicas e clínicas de pacientes com hepatite C crônica co-infectados com HIV foi realizado em Salvador (126) de janeiro de 2002 a junho de 2003. Foram estudados 134 pacientes, divididos em dois grupos: grupo A – 65 co-infectados HCV/HIV- e grupo B – 69 mono-infectados HCV. O impacto da infecção pelo HIV no dano hepático pelo HCV foi

analisado usando o escore de Child`s, exame de ultrasson e histologia hepática. Os pacientes tinham idade média de 42,4 anos ($\pm 9,1$) e 97 (72,4%) eram do sexo masculino. O genótipo 1 foi o mais freqüente (70,8%). Os genótipos 2 e 3 tiveram maior proporção em indivíduos co-infectados em comparação com indivíduos mono-infectados HCV (36,9% vs 21,8%, respectivamente, $p < 0,05$).

Em estudo realizado na região Centro-Oeste do Brasil (127), com 250 doadores de sangue anti-HCV positivos, 82% dos pacientes tiveram a sorologia confirmada. O HCV RNA foi detectado em 165 amostras sendo a freqüência de genótipos 1,2 e 3 de 67,9%, 3% e 29,1% respectivamente. Nos estados de Goiás, Mato Grosso e Mato Grosso do Sul o subtipo 1a foi o de maior proporção e o subtipo 3a variou de 30,9% a 21%. No Distrito Federal, o subtipo 3a (39%) foi mais freqüente que 1a (31,7%), seguidos pelo subtipo 1b (29,3%) (126). Em Curitiba (73) em pacientes com hepatite C crônica, também se encontrou um número significativamente maior de casos com genótipo 1 (53,7%), contra 4,5% e 41,8% de pacientes com genótipo 2 e 3 respectivamente.

Genótipos do HCV no Rio Grande do Sul

Estudo realizado com pacientes de uma unidade de dependência química (128), em tratamento para dependência ao álcool, em Porto Alegre, admitiu 114 pacientes consecutivamente, durante 14 meses. Do total, 17 (15%) tinham resultado de anti HCV positivo e em 12 destes foi detectado HCV RNA positivo no soro. O genótipo 1 foi encontrado em 6 pacientes (50%), genótipo 3 em 5 (41,7%) e para um paciente o resultado de genótipo foi indeterminado (8,3%).

Estudo retrospectivo de registros consecutivos de 400 pacientes com hepatite C crônica tratados em Porto Alegre, no período de 1999 a 2000, foi realizado pela Secretaria de Saúde do Estado do Rio Grande do Sul. A distribuição entre homens e mulheres foi similar tendo sido identificados os genótipos 1 (41,3%), 2 (5,0%) e 3 (53,7%) (129).

Em síntese, podem-se observar amplas variações nas proporções dependendo da população em estudo, mas predominam sempre os genótipos 1 e 3, enquanto que o genótipo 2 ocorre com uma freqüência menor de 5% no Brasil.

Tabela 2. Distribuição proporcional dos genótipos de HCV em estudos internacionais

Autor, Ano e Local	N	Origem, Proporção de homens Média ou faixa etária dos pacientes HCV Rna Positivos	Distribuição proporcional do HCV Genótipos %							
			1a	1b	2	3	4	5	6	
Echevarria, 2004, Espanha (102)	3015	Centros de Saúde de 17 regiões Homens: 67,8%	24,1	41,3	3,1	19,6	11,6	0,3	-	
Planas, 2005, Espanha (103)	108	Unidade de transplante de fígado Homens: 70,4% 1b: 57 ±9 Outros:50 ±9	7,4	86,1	0,9	3,7	1,9	-	-	
Clhabicz, 2008, Polónia (104)	111	Clinica de tratamento UDI	38,7			37,8	23,4	-	-	
Micalessi, 2005, Bélgica (105)	147	Usuários de drogas injetáveis	38%		2,0	49,0	9,0	-	-	
De Vries, 2006 Holanda (106)	351	Hospitais de 12 províncias Múltiplos:2+4:0,3	49,5		9,7	29,3	10,5	-	-	
Svirtilih, 2007, Servia e Montenegro (107)	164	Instituto de Doenças Infecciosas e Tropicais Ω1b3a (6,7) e 1b4 (1,8)	57,9		3,7	23,2	6,7	-	-	
Shustov, 2005, Sibéria (Rússia) (108)	2000	Quatro grupos de voluntários	50,3		4,7	44,8	-	-	-	
Raghuraman, 2003, Sul da Índia (109)	90	Hospital Terciário Homens: 71,1%	18,8		1,3	62,2	5,5	-	-	
Chowdhury A, 2003, Índia (110)	2973	Amostra de base populacional 58,3% homens 31%<20 anos * Indeterminado em 23%	9,5			66,7				
Chuan-MO-Lee, 2006), sul de Taiwan (111)	413	Hospital de referência terciário Homens: 65,6% Genótipo 1:0,7%	2,6	45,5	39,5	1,0	0,2		0,5	
Shobokshi, 2003), Arábia Saudita (112)	492	Amostras de diferentes regiões Homens e mulheres: 1,2:1 *Indeterminado em 0,3%	24,1		7,4	5,9	6,2	0,3	-	
R. McCaw et al, 1997, Austrália (113)	500	Laboratório de referência em doenças Infecciosas	55		7,0	38	-	-	-	
Sogul Kaba, 1998, Austrália (114)	421	Hospital terciário de referência Homens: 63,8%	52		9,3	32	5,5		1,7	
Richard Njouom, 2002, República dos Camarões (115)	21	Gestantes em Programa Pré-Natal	24,0		38	-	38	-	-	
Nainan , O 2006, Estados Unidos (116)	275	Amostra de Base Populacional	78,2		12,7	6,3	1,1	-	1,8	

Autor, Ano e Local	N	Origem, Proporção de homens Média ou faixa etária dos pacientes HCV Rna Positivos	Distribuição proporcional do HCV Genótipos %						
			1a	1b	2	3	4	5	6
Rodrigues Pérez, 2004, Porto Rico (117)	500	Atendimento por gastroenterologista Homens: 65% 70%: 45-65 anos 47% UDI	82,0	9,8					
Garçãa-Montalvo, 2008, México (118)	54	Amostra em pacientes de um centro médico	37,0	33,3	16,7	7,4%	genótipos múltiplos		
Viviana Ré, 2003), Argentina (119)	60	Ambulatório Homens: 49%	38,3	55	5,0	-	-	-	
Viviana Ré, 2007, Argentina (120)	36	Instituto de Virologia Homens:44,4 Mulheres:55,6	11,1	33,3	50	2,8	2,8	-	-
Pujol, Flor H, 2006, Venezuela (121)	236	Pacientes em tratamento Genótipo 1b: idade média 45 anos Outros genótipos: idade média 42	27	27	41	5,0	-	-	-

UDI=Usuários de drogas injetáveis
Ω=pacientes infectados com mais de um genótipo
*=pacientes com resultado de genótipo indeterminado no estudo

Tabela 3. Distribuição proporcional dos genótipos de HCV em estudos brasileiros

Autor, Ano e Local	N	Origem, Proporção de homens Média ou faixa etária dos pacientes HCV Rna Positivos	Distribuição proporcional do HCV Genótipos %						
			1a	1b	2	3	4	5	6
Campiotto S, 2005 Multicêntrico (122)	85	Região Norte	74		1	25			
	247	Região Nordeste	67		3	30			
	79	Região Centro-Oeste	58		10	32			
	111	Região Sudeste	67		4	28	0,4	0,2	
	4	Região Sul	52		46	43			
175	Total		65		5	30			
168									
8									
Focaccia R, 2004 Multicêntrico (123)	121	62%homens 28%<40anos Região Nordeste	71		2Ω	27	NI		
	705	Região Sudeste	72		2Ω	26	NI		
	522	Região Sul	51		5Ω	44	NI		
	134	Total	64		3Ω	33	NI		
8									
Codes, L, 2003, Salvador (124)	127	Pacientes atendidos em Unidade de referência Homens: 73,2%	30,7	35,4	-	33,9	-	-	-
Silva, LK, 2006, Salvador (125)	92	Hemodiálise μ inclui infecção mista de genótipo 1 e 3	78		5	17μ			
Busek, S U, 2002, Belo Horizonte, MG (33)	83	Três unidades de hemodiálise Homens: 56,3	66,3		24,1	7,2	1,2		Não genotipados: 1,2%
Carmo RA, 2002, Belo Horizonte, MG(12)	116	Hemofílicos Homens: 100%	84,5		0,0	8,6	2,3		Não genotipados: 3,4%
Braga, EL, 2006, Salvador (126)	134	Departamento de Hepatologia e Gastroenterologia de hospital Universitário Pacientes Co-infectados HCV/HIV Homens: 72,4%	70,8%			29,2%			
Martins, RMB, 2006, Região centro-oeste (127)	165	Doadores de sangue Goiás							
		Mato Grosso	50	16,7	2,4	30,9			
		Mato Grosso do Sul	41	29,5	4,5	25			
		Distrito Federal	36,8	36,8	5,3	21,1			
		Homens: 75%	31,7	29,3		39			
Galperin 2006, Porto Alegre (126)	12	Unidade de dependência alcoólica em hospital terciário	50		-	41,7			*Indeterminado : 8,3%
Alves, AV, 2003, Porto Alegre (129)	400	Em tratamento na Secretaria Estadual de Saúde Homens: 50,5 Idade média: 46,5 anos (±10,3 anos)	41,3		5,0	53,7	-	-	-

*: resultado indeterminado para o genótipo

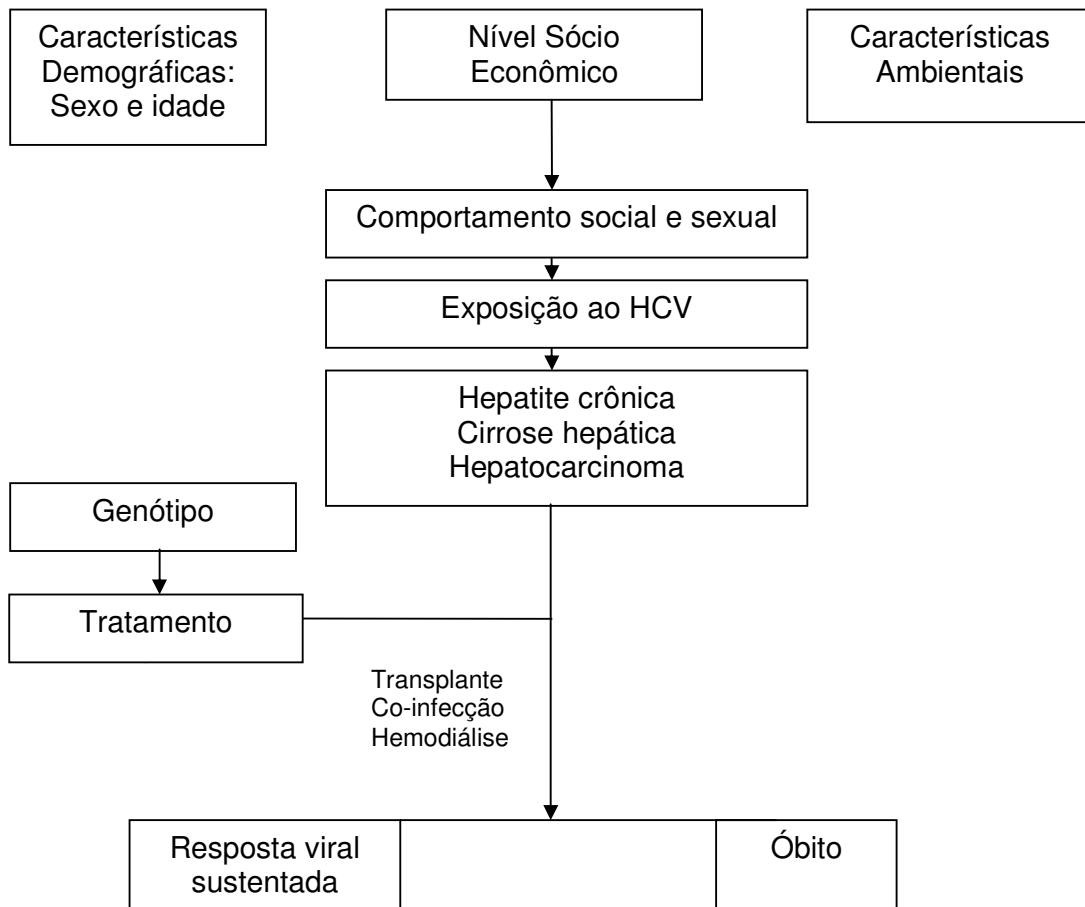
Ω= casos do genótipo 4 foram somados aos do genótipo 2

NI= Não informado

7. JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

A taxa de mortalidade por hepatite C no Rio Grande do Sul (19,8/ milhão de habitantes) reflete a magnitude do problema no estado. Em virtude de ser uma doença silenciosa, descoberta muitas vezes por exames rotineiros em medicina ocupacional, doação de sangue e protocolos para tratamento de outras patologias, faz-se necessário realizar levantamento epidemiológico da situação. Normalmente, as pesquisas são realizadas no eixo central, não se conhecendo a situação em que se encontram alguns municípios do interior do estado e fatores que podem influenciar a resposta ao tratamento nesta população. Considerando-se que o Ministério da Saúde publicou portarias e diretrizes com o intuito de melhorar o tratamento e racionalizar o uso das verbas públicas e a variabilidade geográfica nas proporções dos diferentes genótipos do HCV, este estudo poderá trazer subsídios para a implementação de políticas públicas para facilitar o acesso ao diagnóstico confirmatório e fornecimento do tratamento para pacientes com hepatite C .

8. MODELO CONCEITUAL



A condição sócio-econômica, características demográficas como idade e sexo e características ambientais como os fatores culturais e hábitos familiares de higiene são fatores determinantes do comportamento social e sexual que favorecem a exposição ao HCV, que poderá evoluir para doença crônica, cirrose, hepatocarcinoma e morte. O genótipo viral determina a escolha do tratamento no âmbito do SUS e influencia o seu resultado, juntamente com outros fatores como a presença de co-infecções especialmente HIV, realização de transplantes e hemodiálise.

9. OBJETIVOS GERAIS

Avaliar a prevalência dos diferentes genótipos e subtipos entre os portadores de hepatite C que realizaram genotipagem na 11ª CRS (Coordenadoria Regional de Saúde) e a taxa desses pacientes que realizaram tratamento disponível no SUS.

10. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Avaliar a prevalência de co-infecção (B e HIV) entre os pacientes portadores de HCV e sua associação com genótipo do HCV.

Descrever a prevalência de fatores de risco para infecção pelo vírus C na amostra.

Avaliar a associação dos genótipos do HCV com uso de drogas, álcool, ocupação, transfusão sanguínea, idade e sexo.

Avaliar a taxa de pacientes com diagnóstico confirmado encaminhados para genotipagem no laboratório de referência regional que recebem pelo menos uma dose de tratamento com interferon/ribavirina através do SUS.

11 REFERÊNCIAS DA REVISÃO DE LITERATURA

1. Martins RM, Teles SA, Freitas NR et al. Distribution of hepatitis C virus genotypes among blood donors from mid-west region of Brazil. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo* 2006; 48 (1): 53-555.
2. Conte VP. Hepatite crônica por vírus C. *Arq Gastroentrol* 2000; 37(3):187-194.
3. Alves AV, Azevedo APC, Perin C, Ramos GZ, Brandão ABM, Mattos AA, Almeida PRL. Tratamento de pacientes com Hepatite Crônica pelo vírus C com Interferon α e ribavirina: a experiência da Secretaria de Saúde do Rio Grande do Sul. *Arq Gastroenterol* 2003; 40(4):227-231.
4. Siciliano RF, Boulos M. Hepatite C: tratamento revisitado. *Arquivos de Gastroenterologia* 2004; 41(1):1-2.
5. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of hepatitis C *Gastroenterology* 2002; 123(6):2082-2099.
6. World Health Organization: Hepatitis C – global prevalence. *Weekly Epidemiol Rec* 2000; 75:17-28.
7. SINAN. Sistema Nacional de Agravos e Notificação. Disponível em: <http://www.portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/rs1.pdf>. Acesso em: 17/06/2006.
8. Armstrong GL, Wasley A, Simard EP, McQuillan GM, Kuhnert WL, Alter MJ. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1999 through 2002. *Ann Int Med* 2006;144:705 -14.
9. Shepard, CW, Finelli L, Alter M. Global epidemiology of hepatitis C virus infection *The Lancet* 2005; 5 (Issue 9): 558-567.
10. Brandão ABM, Fuchs SC. Risk factors for hepatitis C virus infection among blood donors in southern Brazil: a case-control study. *BMC Gastroenterology* 2002; 2:1-8.
11. Rosini N, Mousse D, Spada C, Treitinger A. Seroprevalence of Hbsag, Anti-Hbc and Anti-HCV in Southern Brazil, 1999-2001. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases* 2003; 7(4): 262-267.
12. Carmo RA, Oliveira GC, Guimarães MDC, Oliveira MS, Lima AA, Busek SC et al. Hepatitis C virus infection among Brazilian hemophiliacs: a virological, clinical and epidemiological study. *Braz J Med Biol Res* 2002; 35(5): 589-598.
13. Barbosa AP, Martins RMB, Teles SA, Silva AS, Oliveira JM, Yoshida CFT. Prevalence of hepatitis C Virus Infection among Hemophiliacs in Central Brasil. *Mem Inst Oswaldo Cruz, RJ*, 2002; 97(5): 643-644.

14. Tovo CV, Santos DE, Mattos AZ et al. Prevalência Ambulatorial em um Hospital Geral de Marcadores para Hepatites B e C em pacientes com infecção pelo vírus da Imunodeficiência Humana. *Arq. Gastroenterol* 2006; 43 (2): 73-76.
15. Foccacia R, Baraldo, DC, Souza FV: *Epidemiologia in Tratado de Hepatites Virais – São Paulo: Editora Atheneu, 2003; p221-228.*
16. Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. *New Engl. J. Med.* 2001; 345:41-52.
17. Ferreira CT, Silveira TR. Hepatites Virais: aspectos da epidemiologia e da prevenção. *Rev. Bras. Epidemiol.* 2004; 7(4):473-87.
18. Zahariadis G., Plitt SS, S. O'Brien Q., Yi L, Fan W, Preiksaitisti JK. Prevalence and Estimated Incidence of Blood-Borne Viral Pathogen Infection in Organ and Tissue Donors from Northern Alberta *JAMA.* 2006; 296(11):1347-1348.
19. Investigation into Recalled Human Tissue for transplantation – United States, 2005-2006. Brief Report. *JAMA* 2006; 296(11)1347-1348 accessed from <http://jama.ama-assn.org/cgi/content/full296/11/1347> in august 19, 2008.
20. Tugwell BD, Patel PR, Williams IT., Hedberg K, Chai F., Nainan O V., et al. Transmission of Hepatitis C Virus to Several Organ and Tissue Recipients from an Antibody-Negative Donor. *Ann Intern Med* 2005; 648-654.
21. Miller CL, Johnston C, Spittal P M, Li K, La Liberté N, Montaner JSG, et al. Opportunities for prevention: Hepatitis C prevalence and incidence in a cohort of young injection drug users. *Hepatology* 2002; 36(3):737-742.
22. Des Jarlais DC, Diaz T, Perlis T, Vlahov D, Maslow C, Latka M, et al. Variability in the incidence of human immunodeficiency virus, hepatitis B virus, and hepatitis C virus infection among young injecting drug users in New York City. *Am J Epidemiol* 2003; 157:467-471.
23. Chung H. Risk of HCV transmission after needlestick injury, and the efficacy of short-duration interferon administration to prevent HCV transmission to medical personnel. *Journal of Gastroenterology.* 2003; 38(9): 877-879.
24. International Healthcare Worker Safety Center. Annual number of occupational percutaneous injuries and mucocutaneous exposures to blood or potentially infective biological substances. Available from URL:<http://www.med.virginia.edu/epinet/estimates.html>
25. Marziale MHP, Nishimura KYN, Ferreira MM. Riscos de contaminação ocasionados por acidentes de trabalho com material pérfuro-cortante entre trabalhadores de enfermagem. *Rev Latino-am Enfermagem* 2004; 12(1):36-42.

26. CDC: Centers for Disease Control and Prevention. Updated U.S. Public Health Service Guidelines for the Management of Occupational Exposures to HBV, HCV, and HIV and Recommendations for Postexposure Prophylaxis. *MMWR* 2001;50(11).
27. Wicker S, Cinatl J, Berger A, Doer HW, Gottschchalk R, Rabenau H. Determination of Risk of Infection with Blood-borne Pathogens Following a Needlestick Injury in hospital Workers. *Ann. Occup. Hyg* 2008; 52(7):615–622.
28. Terrault NT. Sexual Activity as a Risk Factor for Hepatitis C. *Hepatology* 2002;36:S99-S105.
29. Tengan FM, Eluf-Neto J, Cavalheiro NP et al. Sexual transmission of hepatitis C virus. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo.* 2001; 43(3):133-137.
30. Leruez-Ville M, Kunstmann JM, Almeida M, Rouzioux C, Chaix ML: Detection of hepatitis C virus in the semen of infected men. 2000; 56:42-43.
31. Rahnavardi M, Moghaddam MH, Alavian M. Hepatitis C in Hemodialysis Patients: Current Global Magnitude, Natural History, Diagnostic Difficulties, and Preventive Measures. *Am J Nephrol* 2008;28:628-640.
32. Medeiros MTG, Lima JMC, Lima JWO, Campos HH, Medeiros MMC, Coelho Filho JM. Prevalence and associated factors to hepatitis C in hemodialysis patients in Brazil. *Revista de Saúde Pública* 2004; 38(2): 1-7.
33. Busek SU, Baba EH, Tavares Filho H et al. Hepatitis C and hepatitis B virus infection in different hemodialysis units in Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 2002; 97(6):775-778.
34. Silva LK, Silva MBS, Rodart IF, Lopes G.B. et al. Prevalence of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV genotypes of hemodialysis patients in Salvador, Northeastern Brazil. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 2006; 39: 595-602.
35. Mello LA, Melo-Junior MR, Cavalcant AC, et al. Soroprevalência da hepatite C em pacientes hemodialisados. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 2007; 40(3):290-294.
36. Santos MAM, Souto FJD. Infection by the hepatitis C virus in chronic renal failure patients undergoing hemodialysis in Mato Grosso state, central Brazil: a cohort study, *BMC Public Health* 2007; 7: 32.
37. Baldessar MZ, Bettioli J, Foppa F, Oliveira LHC. Hepatitis C Risk Factor for Patients Submitted to Dialysis The *Brazilian Journal of Infectious Diseases* 2007;11(1):12-15.
38. Gomes M, Gigante LP, Gomes J, Boschetti J, Carvalho G. Anti-HCV seropositivity in dialysis patients. *Rev Saúde Pública* 2006;40(5): 1-4.

39. Sharifi-Mood B, Eshghi P, Sanei-Moghaddam E, Hashemi M. Hepatitis B and C virus infections in patients with hemophilia in Zahedan, southeast Iran. *Research Center for Infectious Diseases and Tropical Medicine. Saudi Med J.* 2007; 28(10):1516-9.
40. Sanches JL, Sjogren MH, Callahan JD, Watts DM, Lucas C, Abdel-Hamid M, Constantine NT, et al. Hepatitis C in Peru: Risk factors for infection, potential iatrogenic transmission, and genotype distribution. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2000; 63(5, 6): 242–248.
41. Barbosa A P, Martins RMB, Teles S A et al. Prevalence of hepatitis C Virus infection among hemophiliacs in Central Brazil. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 2002; 97(5):643-644.
42. Nishioka SA, Gyorkos TW, Joseph L., Collet JP, MacLean JD, Tattooing and transfusion-transmitted diseases in Brazil: A hospital-based cross-sectional matched study, *European. Journal of Epidemiology.* 2003; 18:441-449.
43. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria 103 de 06/02/2003, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/e-legis/>.
44. Picchio GR, Baré PC, Descalzi VI, Bussy MV, Soria SM, Raffa MP, et al. High prevalence of infection with a single hepatitis C virus genotype in a small rural community of Argentina. *Liver Int.* 2006 ;26(6):660-5.
45. Wolff FH, Fuchs SC, Barcellos NT, Falavigna M, Cohen M, Brandão ABM, Fuchs FD. Risk factors for hepatitis C virus infection in individuals infected with the HIV. *Digestive and Liver Disease.* 2008; 40: 460-467.
46. Butt AK, Khan AA, Khan SY, Sharea I. Dentistry as a possible route of hepatitis C transmission in Pakistan. *Int Dent J.* 2003 Jun; 53(3):141-4.
47. Artini M, Scoarughi GL, Papa R, Dolci G, De Luca M, Orsini G, Pappalardo S, Costerton JW, Selan L. Specific Anti Cross-Infection Measures may Help to Prevent Viral Contamination of Dental Unit Waterlines: a Pilot Study *Infection* 2008; 36: 467–471.
48. Noel RR, Hamilton RG, Detrick B. *Manual of clinical laboratory immunology* - ASM Press, Washington DC USA, 6th ed., 2002.
49. Silva ACM, Barone AA. Fatores de Risco para infecção pelo HIV em pacientes com Hepatite C. *Revista Saúde Pública* 2006; 40(3):482-8
50. Braga EL, Lyra AC, Oliveira FN. Clinical and Epidemiological Features of Patients with Chronic Hepatitis C Co-infected with HIV. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases* 2006; 10(1):17-21.

51. Hoofnagle JH, Ghany MG, Kleiner DE, D'Amico E, Heller T, Promrat K., et al. Maintenance Therapy with Ribavirin in Patients With Chronic Hepatitis C Who Fail to Respond to Combination Therapy With Interferon Alfa and Ribavirin. *Hepatology* 2003; 38(1).
52. Bessone F, Daruich J., Lupos, Agostini M., Manero S. Sordá J. et al. Hepatitis C viral load is increased and related to genotype 1 in HCV/HIV+ co-infection compared with HCV+non-co-infected patients. *Hepatology* 2003; 38 (4) S1.
53. Nangle S, Prahbu R, Dash S, Garry R. Effects of HIV treatment on hepatitis C virus Replication. *Hepatology* 2003 ; 38(4) S1.
54. Nunes D, Catherine F, Christiansen D, Zamor P, Graham C, Koziel M. et al. Liver Related Morbidity and Mortality in Patients with hepatitis C virus (HCV) infection: an interim analysis of the impact of HIV co-infection. *Hepatology* 2003; 34(4) suppl 1.
55. Golia P, Powers K, Dorante G, Cunningham-Rundles S, Ribeiro R, Shata M T. et al. Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Hepatitis c virus (HCV) and pegylated interferon – alfa 2B in Human Deficiency virus (HIV) HCV co-infected patients. *Hepatology* 2003; 38(4):345.
56. Silva GF, Nishimura NF, Coelho KIR, Soares EC. Grading and staging chronic hepatitis C and its relation to genotypes and epidemiological factors in Brazilian blood donors. *Braz J Infect Dis* 2005; 9(2):142-149.
57. Shuhart MC, Sullivan D, Bekele K, Mathisen TL., Harrington R D, Merson SS. et al. Highly Active Antiretroviral therapy is associated with hepatitis c quasispecies variability in patients with hepatitis c and HIV co-infection *J Infect Dis.* 2006;193(9):1211-8
58. Rumi MG, Filippi F.D, Vechia CL et al. Hepatitis C reactivation in patients with chronic infection with genotypes 1b and 2c: a retrospective cohort study of 206 untreated patients. *BMJ & British Society of Gastroenterology*, 2005; 54:402-406.
59. Wright M, Goldin R, Fabre A, et al. Measurement and determinants of the natural history of liver fibrosis in hepatitis C virus infection: a cross sectional and longitudinal study. *BMJ & British Society of Gastroenterology* 2003; 52:574-579.
60. Schinoni MI, Paraná R, Cavalcante D. Apoptosis and Progression of Hepatitis C Patients. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases* 2006; 10(2):117-121.
61. Andrade ZA, Regressão de Fibrose hepática. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 2005; 38(6):514-520.
62. Powell EE, Edwards-Smith CJ, Hay JL. Clouston AD, Crawford DH, Shorthouse C, et al; Host genetic factors influence disease progression in chronic hepatitis C; *Hepatology* 2000; 31(4): 828-833.

63. Bedossa P, Poynard T. The French METAVIR Cooperative Study Group, An algorithm for grading activity in chronic hepatitis C, *Hepatology* 1996; 24:289-293.
64. Chevaliez SPD, Pawlotsky JM. Use of Virologic Assays in the Diagnosis and Management of Hepatitis C Virus Infection *Clinics in Liver Diseases* 2005; 9 (3):371-382.
65. Neal KR; Ramsay S, Thomson BJ, Irving WL. Excess mortality rates in a cohort of patients infected with the hepatitis C virus: a prospective study. *Gastroenterology*. 2008 ;134(2):635-7.
66. Wang SM, Liu JH, Chou CY, Huang CC, Shih CM, Chen W. Mortality in hepatitis C-positive patients treated with peritoneal dialysis. *Perit Dial Int.*2008; 28: 183-187.
67. Fabrizi F, Takkouche B, Lunghi G, Dixit V, Messa P, Martin P. The impact of hepatitis C virus infection on survival in dialysis patients: meta-analysis of observational studies *Journal of Viral Hepatitis* 2007; 14(10):697–703.
68. Fabrizi F, Martin P, Dixit V, Bunnapradist S, Dulai G. Hepatitis C virus antibody status and survival after renal transplantation: meta-analysis of observational studies. *Am J Transplant.* 2005; 5(6):1452-61.
69. Guiltinan AM, Kaidarova Z, Custer B, Orland J, Strollo A, Cyrus S, Busch M, et al. Increased All cause-, liver, and cardiac Mortality among hepatitis C Virus – seropositive Blood donors. *Am. J. of epidemiology*. 2008,167:743-750.
70. Hansen AB, Gerstoft J, Kronborg G, Pedersen C, Sorensen HT, Obel N. Mortality in siblings of patients co-infected with HIV and hepatitis C virus. *J Infect Dis.* 2007;195(2):230-5.
71. Smit C, Van den Berg C, Geskus R, Berkhout B, Coutinho R, Prins M. Risk of hepatitis-related mortality increased among hepatitis C virus/HIV-coinfected drug users compared with drug users infected only with hepatitis C virus: a 20-year prospective study; *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2008; 47(2):221-5
72. Halfon P, Bourlière M, Khiri H, Halimi G, Gerolami V, Feryn JM, et al. Serological response to infection with different isolates of hepatitis C virus *Journal of Viral Hepatitis* 2002; 9(6):438–442.
73. Parlslow, TG., Stites DP, Terr AI., Imboden JB. *Imunologia Médica*. Ed. Guanabara Koogan S.A. 10^a ed. 2004.
74. Penin F, Dubuisson J, Rey FA, Maradpour d, Pawlotsky JM. Structural Biology of Hepatitis C virus. *Hepatology* 2004; 39(1): 5-19.
75. Simmonds P, Bukh J, Combet C, Deléage G, Enomoto N, Feinstone S, et al. Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology*; 2005; 42:962-973.

76. Acras RN, Pedroso MLA, et al A taxa de resposta sustentada da hepatite C crônica com os diversos interferons alfa e ribavirinas distribuídos pelo governo brasileiro é semelhante à da literatura mundial. *Arquivos de gastroenterologia* 2004; 41(1) 3-9.
77. Focaccia R. Baraldo D.C.M, Ferraz M.L.G., Martinelli A. L.C. et al. Demographic and Antropometrical Analysis and Genotype Distribution of Chronic Hepatitis C Patients Treated in Public and Private Reference Centers in Brasil. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases* 2004; 8(5):348-355.
78. Takei K. Infecções Transfusionais. In: Vaz, Adelaide J. *Imunoensaios: Fundamentos e aplicações* – Rio de Janeiro : Guanabara Koogan, 2007; 21:247 – 251. 1 ed.
79. Pawlotsky JM, Lonjon I, Hezode C, Raynard B, Darthuy F, Remire J et al. What strategy should be used for diagnosis of hepatitis C virus infection in clinical laboratories. *Hepatology* 1998; 27(6):1700-1702.
80. Strauss E. Hepatite C. *Revista da Sociedade Bras. de Med. Tropical* 2001; 34(1):69-82.
81. Ferraz, MLG, Oliveira PM. Diagnostico Laboratorial Específico. In: Focaccia R. *Tratado de hepatitis virais* 2003: 209-213. Ed. Atheneu. São Paulo
82. Forns X, Costa J: HCV virological assessment. *Journal of Hepatology* 2006; 44:S35-S39.
83. Colin C, Lanoir D, Touzet S, Meyaud-Kraemer L, Bailly F, Trepo C. Sensitivity and specificity of third-generation hepatitis c virus antibody detection assays: analysis of literature. *Journal of viral hepatitis* 2001; 8:87-95.
84. Richter SS. Laboratory. Assays for Diagnosis and Management of Hepatitis C Virus Infection; *J Clin Microbiol.* 2002; 40(12): 4407–4412.
85. Abbas, Abul K., Lichtman, Andrew H. *Imunologia Celular e Molecular* – Rio de Janeiro: Elsevier, 2005 – 5.ed, 547-549.
86. Anderson J C, Simonetti, Fisher D G, Williams J, Yamamura Y, Rodriguez N, et al. Comparison of different HCV viral load and genotyping assays. *Journal of Clinical Virology* 2003; 28:27-37.
87. Scott JD, Gretch DR. Molecular Diagnostics of Hepatitis C Virus Infection. *JAMA* 2007: 297(7) 724-732.
88. Pawlotsky JM, Bouvier-Alias M, Hezode C, Darthuy F, Remire J, Dhumeaux D Standardization of Hepatitis C Virus RNA Quantification; *Hepatology* 2003; 32 (3) 654-659.

89. Pawlotsky JM. Hepatitis C virus genetic variability: pathogenic and clinical implications . Clin Liver Dis 2003; 7: 45-66.
90. Pybus OG, Charleston MA, Gupta S, Rambaut A, Holmes EC., Harvey PH. The Epidemic Behavior of the Hepatitis C Virus . Science2001; 292: 2323-2325.
91. Cristina J. Genetic diversity and evolution of hepatitis C virus in the Latin American region; Journal of Clinical Virology 2005; 34 (2):S1-S7
92. Brasil, Ministério da Saúde. Secretaria das políticas de saúde. Coordenação de DST e AIDS. Programa Nacional de Hepatites Virais. Recomendações para o tratamento de co-infecção entre HIV e hepatites virais/Ministério da Saúde. Brasília DF, 2002.
93. Brasil, Ministério da Saúde. Programa Nacional de hepatites virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Hepatite Viral Crônica C Interferon – alfa, Interferon –alfa peguilado, Ribavirina, Brasília DF, 2002.
94. Consenso sobre condutas nas hepatites virais B e C, Sociedade Brasileira de Hepatologia, Hotel Pestana, São Paulo, 2005.
95. Parise E, Cheinquer H, Crespo D., Meireles A, Martinelli A, Sette H., et al. Peginterferon Alfa – 2ª (40KD) (Pegasys®) Plus ribavirin (Copegus®) in Retreatment of Crhonic Hepatitis c Patients, Nonresponders and Relapsers to Previous Conventional Interferon Plus Ribavirin Therapy. The Brazilian Journal of Infectious Diseases 2006; 10 (1): 11-16.
96. Kuchenbecker RS. Antivirais. In Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MBC eds. Farmacologia Clínica: Fundamentos da terapêutica racional. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004:450-472).
97. Nacul A, Cheinquer H., Cersky C T., Duval V. Staging of liver fibrosis estimated by histologic analysis of liver tissue VS computer Analysis of digitalized liver images in patients with cronic hepatitis C. Hepatology 2003; 38(4) 1.
98. Cheinquer H, Coelho BS, Cheinquer N. Rate of sustained virologic Response with 24 vs 48 weeks of interferon plus ribavirin in HCV cirrhotics with genotype 2,3. Hepatology 2003; 38:748.
99. Mangia A., Santoro R., Minerva N., Ricci G L., Carreta V., Pérsico M., et al. Peginterferon Alfa 2-b and Ribavirin for 12vs 24 weeks in HCV Genotype 2 or 3. The New England Journal of Medicine. 2005; 352(25):2609-2617.
100. Torres-Puente M, Cuevas JM, Jiménez-Hernández N, Bracho MA, García-Robles L, Wrobel B et al. Genetic variability in hepatitis C virus and its role in antiviral treatment response .Journal of Viral Hepatitis 2008; 15(3):188–199.

101. Guillou-Guillemette HL, Lunel-Fabiani F, Pivert A, Vallet S, Payan C, Gaudy-Graffin C et al. Genetic diversity of the hepatitis C virus: Impact and issues in the antiviral therapy; *World J Gastroenterol* 2007;13(17): 2416-2426.
102. Echevarría JM, León P, Pozo F, Avellón A. Follow-up of the prevalence of hepatitis C virus genotypes in Spain during a nine-year period (1996-2004). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2006 ;24(1):20-5.
103. Planas, JMM, Ruiz MF, Azorin FP, Grãna EB, González ER, Garcia S M, et al: Prevalence of Hepatitis C Virus Genotypes in a Spanish Liver Transplant Unit. *Transplantation Proceedings* 2005;37: 1486-1487.
104. Chlabicz S, Flisiak R, Kowalczyk O, Wiercinska-Drapolo A, Pytel-Krolczuk b, Prokopowicz D, Chyczewski L. High prevalence of genotype 4 among hepatitis C virus-infected intravenous drug users in North-Eastern Poland. *Journal of medical Virology* 2008; 80(4): 615-618.
105. Micalessi M, Gerard C, Ameye L, Plasschaert S, Brochier B, Vrankx R. Distribution of hepatitis C virus genotypes among injecting drug users in contact with centers in Belgium, 2004-2005. *Journal of Medical Virology* 2008; 80(4): 640-645.
106. Vries MJ, te Rijdt B, van Nieuwkerk CM. Genotype distribution amongst hepatitis C patients in The Netherlands. *Neth J Med*. 2006 ;64(4):109-13
107. Svirtlih N, Delic D, Simonovic J, Jevtovic D, Dokic I, Gvozdenovic E et al. Hepatitis C virus genotypes in Serbia and Montenegro: The prevalence and clinical significance. *World J Gastroenterol* 2007 January 21; 13(3): 355-360
108. Shustov AV, Kocheva GV, Sivolobova GF, Grazhdantseva AA, Gavrilova IV, Akinfeeva LA. Et al. Molecular epidemiology of hepatitis C in Westerns Siberia. *Journal of Medical Virology* 2005; 77(32):382-389.
109. Raghuraman S, Shaji RV, Sridharan G, Radhakrishnan S, Chandy G, Ramakrishna BS, Abraham P. Distribution of the different genotypes of HCV among patients attending a tertiary care hospital in south India. *Journal of Clinical Virology* 2003; 26(1):61.
110. Chowdhury A, Santra A, Chaudhuri S, Dhali GK, Chaudhuri S, Maity SG et al. Hepatitis C virus infection in the general population: A community-based study in West Bengal, India. *Hepatology*. 2003; 37(4):802-809.
111. Lee CM, Lu SN, Hung CH, Tung WC, Wang JH, Tung HD, et al. Hepatitis C virus genotypes in southern Taiwan: prevalence and clinical implications. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 2006; 100 (8):767-774

112. Shobokshi OA, Serebour FE, Skakni LI. Hepatitis C genotypes/subtypes among chronic hepatitis patients in Saudi Arabia. *Saudi Med J.* 2003; 24(2):S87-91.
113. McCaw R, Moaven L, Locarnini SA, Bowden DS. Hepatitis C virus genotypes in Australia. *J Viral Hepat.* 1997;4(5):351-7.
114. Kaba S, Dutta U, Byth K, Crewe EB, Khan MH, Coverdale SA, et al. Molecular epidemiology of hepatitis C in Australia; *J Gastroenterol Hepatol.* 1998; 13(9):914-20.
115. Njouom R, Pasquier C, Ayouda A, Sandres-Sauné K, Mfoupouendoun J, Loube MM et al. Hepatitis C virus among pregnant women in Yaounde Cameroon: Prevalence, viremia and genotypes. *Journal of Medical virology,* 2002; 69(3) 384-390.
116. Nainan M , Alter D, Kruszon-Moran F, Gao G, Xia G, McQuillan H. Hepatitis C Virus Genotypes and Viral Concentrations in Participants of a General Population Survey in the United States. *Gastroenterology* 2006; 131(2):478 – 484.
117. Rodríguez-Pérez F, Suárez-Pérez E, Alvarez-Rohena M, Toro DH. Prevalence of chronic hepatitis C virus genotypes among patients between 21 to 65 years old in Puerto Rico *P R Health Sci J.* 2004; 23(2):49-56.
118. García-Montalvo BM, Galguera-Colorado PL. Distribution of hepatitis C virus genotypes, risk factors and liver disease in patients from Yucatán, México. : *Ann Hepatol.* 2008 7(4):345-9.
119. Ré V, Lampe E, Yoshida CF, de Oliveira JM, Lewis-Ximénez L, Spinsanti L, et al. Hepatitis C virus genotypes in Córdoba, Argentina. Unexpected high prevalence of genotype 2. *Medicina (B Aires).* 2003; 63(3):205-10.
120. Ré V, Contigiani M, Yoshida M, Tachibana CF et al. Identification of hepatitis C virus subtype 2c by sequencing analysis in patients from Córdoba, Argentina. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 2007; 102(8):995-998.
121. Pujol FH, Loureiro CLL. Replacement of Hepatitis C Virus Genotype 1b by Genotype 2 Over a 10-year Period in Venezuela. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41(5):518-520.
122. Campiotto S, Pinho JR, Carrilho FJ, Da Silva LC, Souto FJ, Spinelli V et al. Geographic distribution of hepatitis C virus genotypes in Brasil. *Braz. J Med Biol res* 2005; 38:41-9.
123. Foccacia R, Baraldo DCM, Ferraz MLG, Martinelli ALC, Carrilho FJ, Gonçalves Jr FL et al. Demographic and Antropometrical Analysis and Genotype Distribution for cronic Patients Treated in Public and Private Reference Centers in Brazil. *The Braz Journal of Infectious Diseases* 2004; 8(5):348-355.

124. Codes L, Freitas LAR, Santos R, et al Comparative Study of Hepatitis C Virus Genotype 1 and 3 in Salvador, Bahia. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases* 2003; 7(6) 409-417.
125. Silva, LK, Silva MBS, Rodart IF, Lopes GB, Costa FQ, Melo ME et al. Prevalence of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV genotypes of hemodialysis patients in Salvador, Northeastern Brazil. *Braz J Med Biol Res* 2006; 39(5):595-602.
126. Braga EL, Lyra AC, Oliveira FN, Nascimento L, Silva A, Brites C, et al. Clinical and Epidemiological Features of Patients with Chronic Hepatitis C Co-Infected with HIV. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases* 2006; 10(1):17-21.
127. Martins RMB, Teles S A, Freitas NR, Motta- Castro ARC, Souto FJD, Mussi A, Amorin RMS et al. Distribution of Hepatitis C Virus genotypes among Blood Donors from Mid-West Region Of Brazil. *Rev Inst Med. Trop. S. Paulo* 2006; 48(1):53-55.
128. Galperim B, Cheinquer H, Stein A., Fonseca A, Prevalence of Hepatitis C virus in alcoholic patients: role of parenteral risk factors. *Arq. Gastroenterol* 2006; 43(2): 81-84.
129. Alves AV, Azevedo APC, Perin C, Ramos GZ, Brandão ABM, Mattos AA, Almeida PRL. Tratamento de Pacientes com Hepatite Crônica pelo Vírus C com Interferon α e Ribavirina: A experiência da secretaria do Estado do rio Grande do Sul. *Arq Gastroenterol* 2003; 40(4):227-231.

12. ARTIGOS EM INGLÊS

12.1 Primeiro artigo em inglês: **“Distribution of hepatitis C virus genotypes in a reference center in southern Brazil”**.

Formatado de acordo com as normas do *Journal of Viral Hepatitis*.

Title: Distribution of hepatitis C virus genotypes in a reference center in southern Brazil.

Short Title: Hepatitis C genotypes in southern Brazil

Authors:

Marisa Lúcia Romani Paraboni ¹; Leila Beltrami Moreira ¹

Authors' Institutions:

1. Post-graduate program in Medicine: Medical Sciences – Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Mestrado Interinstitucional - UPF

Contact Address:

Marisa Lúcia Romani Paraboni

99700- Erechim – RS - Brazil

E-mail: marisar@uri.com.br

Phone: 55 54 35224818

55 54 99984082

Abstract

Background: The hepatitis C virus (HCV) genotype is a predictive factor for the antiviral treatment response. The prevalence of the different genotypes varies according to studied population and the prevalence of virus transmission risk factors.

Methods: We conducted a cross sectional study including a convenience sample of patients who tested positive for HCV-RNA referred to a regional health center for genotyping from December 2003 to January 2008. Data were obtained through the National Disease Surveillance Data System (SINAN), from laboratory registers and from patient charts from their original cities. Identification of genotypes was carried out using the Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP) “in house” technique. Independent associations with genotypes were evaluated in multinomial logistic regression and prevalence rates of genotypes were estimated with Modified Poisson Regression.

Results: The sample consisted of 441 patients, 41.1 ± 12.0 years old, 56.5% men. Genotype 1 was observed in 41.5% (95% CI 37.9 – 48.1) of patients, genotype 2 in 19.3% (95% CI 15.0 – 23.6) and genotype 3 in 39.2% (95% CI 35.6 – 43.0). Genotype 2 was significantly associated with female sex and higher age. Dental procedures were associated with higher proportion of genotype 2 independently of age, education and patient original treatment center.

Conclusion: In a countryside region from Southern Brazil the most common HCV genotype was type 3, followed by type 1, in accordance to previous reports, but the genotype 2 proportion was higher than expected, and was significantly associated to history of dental procedures and older age.

Key words: hepatitis C, HCV, genotypes, risk factors, prevalence, Brazil.

Introduction

Hepatitis C virus (HCV) was identified in 1989, and is considered the main etiologic agent of post-transfusion non-A non-B hepatitis, responsible for 90 to 95% of cases (1). It is estimated that HCV has infected 200 million people (1), and the infection presents a prevalence five times higher than HIV infection. Hepatitis C competes with alcoholic liver disease as the most common cause of chronic liver disease (2-4).

Although HCV is endemic throughout the world, there is great variability in its geographical distribution, associated to the degree of nation development. Countries with high prevalence are localized in Africa and Asia; low-prevalence areas include industrialized nations in north America, north and west Europe, and Australia (5,6). The National Center for Health Statistics has conducted a NHANES in the United States and the prevalence of anti-HCV positive subjects was 1.6% (95%IC 1.3% – 1.9%) (5). In Brazil, according to the World Health Organization (WHO), the estimated prevalence ranges from 2.5 to 4.9% (7). The prevalence of different genotypes also varies according to the studied population and viral transmission risk factors. In studies from Spain there is a predominance of genotypes 1a and 1b (8-13) while in other European regions genotype 2 proportion increases, and are usually the most prevalent ones (12,14). Australian studies register genotype 1 as the most frequent (52 to 55%), as does some other European regions, followed by genotype 3 (14, 15). Genotype 1 predominates in Central America (16), and in Latin-American countries such as Argentina and Venezuela genotypes 1 and 2 account for 90% of cases (17-19). In Brazil, genotypes 1 and 3 are the most prevalent.

In this study we investigated the proportion of different genotypes in micro-regions in the country side of a state in southern Brazil, and their association with socio-demographic characteristics and HCV infection risk factors.

Methods

We conducted a cross sectional study, including patients who tested positive for HCV-RNA referred to a regional health center for genotyping. Patients were referred through the Brazillian Public Health System in a southern Brazil town. The

study was approved by the Ethics Committee of University of Passo Fundo, Brazil. Regional health centers consented with the study, and an agreement on data use was signed.

A convenience sample included all patients referred to the clinical analysis laboratory from December 2003 to January 2008. Data collection was carried out by standardized instruments, and included demographic and socioeconomic characteristics, exposure and behavioral risks, diagnosis method (anti-HCV, HCV-RNA, genotyping, histopathology), and associated infections (HAV, HBV, HIV, hepatic markers). Data were obtained through the National Disease Surveillance Data System (SINAN), from laboratory registers and from patient charts from their original cities. Researchers were trained before data collection start, and quality control was done by the main researcher by random repetition of data collection in 10% of the sample.

Identification of genotypes was carried out using the Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP) "in house" technique (20,21), which uses universal primers and RT-PCR to amplify specific genomic sequences. Next, DNA fragments of different sizes are generated by enzymatic restriction digestion, which recognizes specific cleavage sites for each genotype. This method allows differentiation of genotypes 1a, 1b, 2, 3, 4, 5 and 6 (22).

Statistical Analysis

Data were described using frequency and central tendency measures, and 95% confidence interval was calculated when applicable. The association between risk factors and genotype was analyzed using Chi-square and T Student tests. To identify independent associations we used multinomial logistic regression. Models were tested including variables with a p value <0.20 on the univariate analysis, and those that remained independently associated with the genotype were used in the final model. An exploratory analysis was run to test if genotype 2 could be associated to risk of HCV transmission through dental procedures. Genotypes 1 and 3 were grouped in the reference category, and adjusted prevalence ratio was calculated using modified Poisson regression, in a model with the same variables as the multinomial logistical regression.

Considering a genotype 1 prevalence of 50%, with a 95% confidence interval, an α of 0.05, and a 10% prevalence variation, sample size was estimated as 384 patients. For genotype 2, 292 patients would be necessary to determine a 5% \pm 5 prevalence (23).

Results

From December 1st 2003 to January 28th 2008, 411 patients were subjected to genotyping. Mean age was 41.1 \pm 12.0 years, 56.5% were man and most patients (73.9%) came from Passo Fundo.

The proportion of genotypes was 41.5% (95%CI 37.9 – 48.1, n=183) for type 1 (55 subtype 1a and 41 subtype 1b), 19.3% (95%CI 15.0 – 23.6, n=85) for type 2 and 39.3% (95%CI 35.6 – 43.0, n= 173) for type 3. There was a difference in genotype distribution when comparing Passo Fundo with other health centers due to higher genotype 2 prevalence (22.7% vs. 9.6%; P=0.007, residue 3.1). Table 1 presents the genotype distribution according to socio-demographic characteristics and risk factors. Data regarding genotype, sex and age were obtained for all patients, but some information from SINAN was lost due to incomplete filling of the notification form. Genotype 2 was more prevalent among man, while among women it was genotype 3 (P=0.028). Patients carrying genotype 2 were older (52.2 \pm 12.8 years for type 2, vs. 43.6 \pm 11.2 years for type 1 and 45.6 \pm 11.5 years for type3; P<0,001), and the prevalence of non-white subjects was lower than in other groups (3.6% in type 2, vs. 13.1% in type 1 and 6.6% in type 3). Among risk factors for HCV infection (table 2), use of intravenous and inhalation drugs, surgical treatment and dental procedures were associated to a genotype. On the multinomial regression, older age, history of dental procedure and higher education increased risk for infection by genotype 2(table 3). Adjusted prevalence ratios are shown in figure 1. Dental procedure is associated with higher prevalence of genotype 2 independently of age, education and patient original treatment center. This last variable showed a tendency of positive independent association with genotype 2.

Discussion

Studies show different proportions of HCV genotypes in different countries and in different regions of the same country (24,12). In this study we observed prevalences of genotype 1, 2 and 3 of 41.5%, 19.3, and 39.2%, respectively, which are not the same as observed in other regions of the country and the world. A study conducted in Spain health centers described a higher proportion of genotype 1 (65.4%) and only 3.1% of genotype 2 (8). In Poland there is a genotype 1 percentage much similar to the one found in this study, but with a higher genotype 2 (37.8%) and a lower genotype 3 (23.4%) proportion (10). In south India genotype 1 was found in only 18.8% of population, and genotype 3 was higher (62.2%) than in this study (25). Of 284 samples from the III *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III), conducted in North and Central America, 275 were genotyped. As in our study, genotype 1 was the most common one, but had an even higher prevalence (78.2%; 1a= 51.6% and 1b=26.6%). Genotypes 2 (12.7%; 2a=2.9 and 2b=9.8) and 3 (6.2%) were less common, and genotypes 4 and 6 were also detected (1.1% and 1.8%, respectively) (26). In Latin America countries such as Argentina and Venezuela, genotypes 1 and 2 account for almost 90% of cases (17-19).

In Brazil, a study with 1,668 samples collected between 1995 and 2000 in laboratories from different regions detected genotypes 1 (64.9%), 2 (4.6%), 3 (30.2%), 4 (0.2%) and 5 (0.1%). Proportions of each genotype were significantly different according to each region, but genotype 1 was always the most common (51.7% to 74.1%). The south region showed a lower proportion of genotype 1 when compared to other regions (51.7% vs. 57 to 74%, $p=0.001$), and a higher proportion of genotype 3 (43.2% vs. 24.7 to 31.6%) (27). This pattern of distribution is similar to the one found in the present study. Another study with patients from health centers in Brazil included more participants, 81% from public institutions and 19% from private practices. Patients mean age was 46 years, 62% were male and 80% were white. Only genotypes 1 (64%), 2 (3%), and 3 (33%) were identified. Most patients were from the south and southeast regions, and only 4% were from the northeast. Once again, there is a higher proportion of genotype 3 in the south compared to north and northeast (44% vs. 27% and 26%). Genotype 1 was found in 51% of samples from southeast region and in 71% of

samples from the northeast. Genotype 2 was detected in only 2% of samples from northeast and southeast, and in 5% of samples from the south (28). Only in the central-west region the prevalence of genotype 2 was higher (11.4%), but it was still lower than the one found in our study (19.3%), which included only countryside cities. Our findings also differ from a retrospective study with 400 patients treated in Porto Alegre, from 1999 to 2000, which described a similar genotype distribution among men and women and a low prevalence of genotype 2 (41.3% of genotype 1, 5.0% of genotype 2, and 53.7% of genotype 3) (29). The higher prevalence of genotype 2 in women that was found in our study can be explained by the older age of this group, since genotype 2 had a positive and independent association with age. In Venezuela, an increase in genotype 2 prevalence was described, from 26% in 1994-96 to 41% in 2005-06 (19). A study conducted in Yucatán, Mexico, described a genotype 2 prevalence of 33.3% significantly associated with family history of liver disease (30), while we found a positive association with age, higher education, and history of dental procedures. These characteristics indicate a higher socioeconomic level, suggesting a specific risk profile for genotype 2.

Viral load has crucial relevance on the viral transmission (7). On crude analysis, there was a statistically significant association between genotype and risk factors for HCV transmission, as the use of injection and inhalation drugs, surgical treatment and dental procedures. Despite infected patients with history of previous exposed to these factors being more commonly infected by genotype 1, genotype 2 was relatively more prevalent in participants with history of dental procedure (26%) in comparison to other risk factors (table 1). Although dental treatment is a known risk factor for hepatitis B (31), it showed an independent association with HCV genotype 2. These findings differ from studies with drug users in Poland (12) and Siberia (32), which found association between dental procedures and HCV genotype 1. The unexpected prevalence of genotype 2 among patients from Passo Fundo may be associated to socioeconomic and cultural differences in comparison to other smaller cities, with less access to dental treatment.

HCV genotypes are a predictive factor to antiviral treatment response. There are clear evidence indicating that genotype 1 and 4 are associated to poor interferon response, either in single therapy or combined with ribavirin, the

opposite being truth for genotypes 2 and 3 treated for 24 weeks (2). Best treatment results, measured by viral parameters, are reached within 48 weeks for patients with genotype 2 or 3, while patients with genotype 1 need one year of treatment (4,33). Therefore, long term benefits of HCV treatment may be estimated based on the characteristics of the treated population.

Since HCV treatment has high costs and is provided by the public health care system, we estimate that almost all patients from the region were included in the studied sample, but may be representative of the lower income population. Although SINAN registers are mandatory, occasionally the form is incompletely filled, causing loss of epidemiologic information.

In conclusion, in a region from south Brazil the most common HCV genotype was type 3, followed by type 1, in accordance to previous reports, but the genotype 2 proportion was higher than expected, and was significantly associated to history of dental procedures and older age.

Disclosures

The authors report no commercial association or any other potential conflict of interest.

Complementary Material

Table 1. Characteristics of HCV infected patients according to genotype [% (95% CI) or mean \pm 2 SD].

Table 2. Risk factors of HCV infected patients according to genotype [% (95% CI) or mean \pm 2 SD].

Table 3. Risk factors for genotype 1 or 3 compared to genotype 2.

Figure 1. Prevalence ratios for each genotype in patients with HCV in Southern Brazil.

References

1. Martins RM, Teles SA, Freitas NR et al. Distribution of hepatitis C virus genotypes among blood donors from mid-west region of Brazil. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo* 2006; 48 (1): 53-555.
2. Conte VP. Hepatite crônica por vírus C. *Arq Gastroentrol* 2000. 37(3):187-194.
3. Alves AV, Azevedo APC, Perin C, Ramos GZ, Brandão ABM, Mattos AA, Almeida PRL. Tratamento de pacientes com Hepatite Crônica pelo vírus C com Interferon α e ribavirina: a experiência da Secretaria de Saúde do Rio Grande do Sul. *Arq Gastroenterol* 2003; 40(4):227-231.
4. Siciliano RF, Boulos M. Hepatite C: tratamento revisitado. *Arquivos de Gastroenterologia* 2004; 41(1):1-2.
5. Armstrong GL, Wasley A, Simard EP, McQuillan GM, Kuhnert WL, Alter MJ. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1999 through 2002. *Ann Int Med* 2006;144:705 -14.
6. Shepard CW, Finelli L, Alter M. Global epidemiology of hepatitis C virus infection *The Lancet* 2005; 5 (9): 558-567.
7. World Health Organization: Hepatitis C – global prevalence. *Wkly Epidemiol Rec* 2000, 75:17-28.
8. Echevarría JM, León P, Pozo F, Avellón A. Follow-up of the prevalence of hepatitis C virus genotypes in Spain during a nine-year period (1996-2004). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2006; 24(1):20-5.
9. Planas JMM, Ruiz MF, Azorin FP, Grãna EB, González ER, Garcia S M, et al: Prevalence of Hepatitis C Virus Genotypes in a Spanish Liver Transplant Unit. *Transplantation Proceedings* 2005; 37: 1486-1487.
10. Chlabicz S, Flisiak R, Kowalczyk O, Wiercinska-Drapolo A, Pytel-Krolczuk B, Prokopowicz D, Chyczewski L. High prevalence of genotype 4 among hepatitis C virus-infected intravenous drug users in North-Eastern Poland. *Journal of medical Virology* 2008; 80(4): 615-618.
11. Micalessi M, Gerard C, Ameye L, Plasschaert S, Brochier B, Vrankx R. Distribution of hepatitis C virus genotypes among injecting drug users in contact with centers in Belgium, 2004-2005. *Journal of Medical Virology* 2008; 80(4): 640-645.
12. Vries MJ, Rijdt B, Nieuwkerk CM. Genotype distribution amongst hepatitis C patients in The Netherlands *Neth J Med.* 2006; 64(4):109-13.

13. Svirtlih N, Delic D, Simonovic J, Jevtovic D, Dokic I, Gvozdenovic E et al. Hepatitis C virus genotypes in Serbia and Montenegro: The prevalence and clinical significance. *World J Gastroenterol* 2007 January 21; 13(3): 355-360
14. McCaw R, Moaven L, Locarnini SA, Bowden DS. Hepatitis C virus genotypes in Australia. *J Viral Hepat.* 1997; 4(5):351-7.
15. Kaba S, Dutta U, Byth K, Crewe EB, Khan MH, Coverdale SA, et al. Molecular epidemiology of hepatitis C in Australia; *J Gastroenterol Hepatol.* 1998; 13(9):914-20.
16. Rodríguez-Pérez F, Suárez-Pérez E, Alvarez -Rohena M, Toro DH. Prevalence of chronic hepatitis C virus genotypes among patients between 21 to 65 years old in Puerto Rico *P R Health Sci J.* 2004; 23(2):49-56.
17. Ré V, Lampe E, Yoshida CF, de Oliveira JM, Lewis-Ximénez L, Spinsanti L, et al. Hepatitis C virus genotypes in Córdoba, Argentina. Unexpected high prevalence of genotype 2. *Medicina (B Aires).* 2003; 63(3):205-10.
18. Ré V, Contigiani M, Yoshida M, Tachibana CF et al. Identification of hepatitis C virus subtype 2c by sequencing analysis in patients from Córdoba, Argentina. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 2007; 102(8):995-998.
19. Pujol FH, Loureiro CLL. Replacement of Hepatitis C Virus Genotype 1b by Genotype 2 Over a 10-year Period in Venezuela. *J Clin Gastroenterol* 2007;41(5):518-520.
20. Krug LP, Lunge VR, Ikuta N, Fonseca AS, Cheinquer H, Ozaki LS, Barros SG. Hepatitis C virus genotypes in Southern Brazil. *Braz J Med Biol Res* 1996; 29(12):1629-32.
21. Davidson F, Simmonds P, Ferguson JC, Jarvis LM, Dow BC, Follett EA, Seed CR, Krusius T, Lin C, Medgyesi GA, et al. Survey of major genotypes and subtypes of hepatitis C virus using RFLP of sequences amplified from the 5' non-coding region. *J Gen Virol.* 1995; 76(5):1197-204.
22. Forns X, Costa J: HCV virological assessment. *Journal of Hepatology* 2006; 44: S35-S39.
23. Hulley SB, Cummings S R., Browner W. S., Grady D., Hearst N., Newman T B., et al. *Delineando a pesquisa clínica: uma abordagem epidemiológica.* 2ª ed. Artmed, 2006 :110.
24. Torres-Puente M, Cuevas JM, Jiménez-Hernández N, Bracho MA, García-Robles L, Wrobel B et al. Genetic variability in hepatitis C virus and its role in antiviral treatment response. *Journal of Viral Hepatitis* 2008; 15(3):188–199.

25. Raghuraman S, Shaji RV, Sridharan G, Radhakrishnan S, Chandy G, Ramakrishna BS, Abraham P. Distribution of the different genotypes of HCV among patients attending a tertiary care hospital in south India.. *Journal of Clinical Virology* 2003; 26(1):61.
26. Nainan M, Alter D, Kruszon-Moran F, . Gao G . Xia G . McQuillan H. Hepatitis C Virus Genotypes and Viral Concentrations in Participants of a General Population Survey in the United States. *Gastroenterology* 2006; 131(2):478 – 484.
27. Campiotto S, Pinho JR, Carrilho FJ, Da Silva LC, Souto FJ, Spinelli V et al. Geographic distribution of hepatitis C virus genotypes in Brasil. *Braz. J Med Biol res* 2005; 38:41-9.
28. Foccacia R, Baraldo DCM, Ferraz MLG, Martinelli ALC, Carrilho FJ, Gonçalves Jr FL et al. Demographic and Antropometrical Analysis and Genotype Distribution of cronic Pacientes Treated in Public and Private Reference Centers in Brazil. *The Braz Journal of Infectious Diseases* 2004; 8(5):348-355.
29. Alves AV, Azevedo APC, Perin C, Ramos GZ, Brandão ABM, Mattos AA, Almeida PRL. Tratamento de Pacientes com Hepatite Crônica pelo Vírus C com Interferon α e Ribavirina: A experiência da secretaria do Estado do rio Grande do Sul. *Arq Gastroenterol* 2003; 40(4):227-231.
30. García-Montalvo BM, Galguera-Colorado PL. Distribution of hepatitis C virus genotypes, risk factors and liver disease in patients from Yucatán, México. *Ann Hepatol.* 2008; 7(4):345-9.
31. Artini M, Scoarughi GL, Papa R, Dolci G, De Luca M, Orsini G, Pappalardo S, Costerton JW, Selan L. Specific Anti Cross-Infection Measures may Help to Prevent Viral Contamination of Dental Unit Waterlines: a Pilot Study. *Infection.* 2008; 36(5): 467-471.
32. Shustov AV, Kocheva GV, Sivolobova GF, Grazhdantseva AA, Gavrilova IV, Akinfeeva LA. Et al. Molecular epidemiology of hepatitis C in Westerns Siberia. *Journal of Medical Virology* 2005; 77(32):382-389.
33. Nacul A, Cheinquer H, Cersky CT, Duval V. Staging of liver fibrosis estimated by histologic analysis of liver tissue VS computer Analysis of digitalized liver images in patients with cronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38(4) 1 .

Table 1. Characteristics of HCV infected patients according to genotype [% (95% CI) or mean \pm 2 SD]

Characteristics	N*	Genotype 1 N(%)	Genotype 2 (%)	Genotype 3 N(%)	P value
Male sex	249	116 (46,6)	40 (16,1)	93 (37,3)	0,028
Female sex	192	67 (34,9)	45 (23,4)	80 (41,7)	
White color	389	152 (39,1)	81 (20,8)	156 (40,1)	0,012
Non-white color	38	24 (63,1)	3 (7,9)	11 (28,9)	
Education					0,079
0-3 years	54	24(44,4)	14(25,9)	16(29,6)	
4-11 years	220	89 (40,5)	38 (17,3)	93 (42,3)	
College	57	22 (38,6)	18 (31,6)	17 (29,8)	
Age	441				< 0,001
18 - 40 years		79 (51,1)	18 (11,6)	58 (37,4)	
>40- 60 years		92 (39,9)	51 (21,6)	93 (39,4)	
>60 years		12 (24,0)	16 (32,0)	22 (44,0)	

Table 2. Risk factors of HCV infected patients according to genotype [% (95% CI) or mean \pm SD]

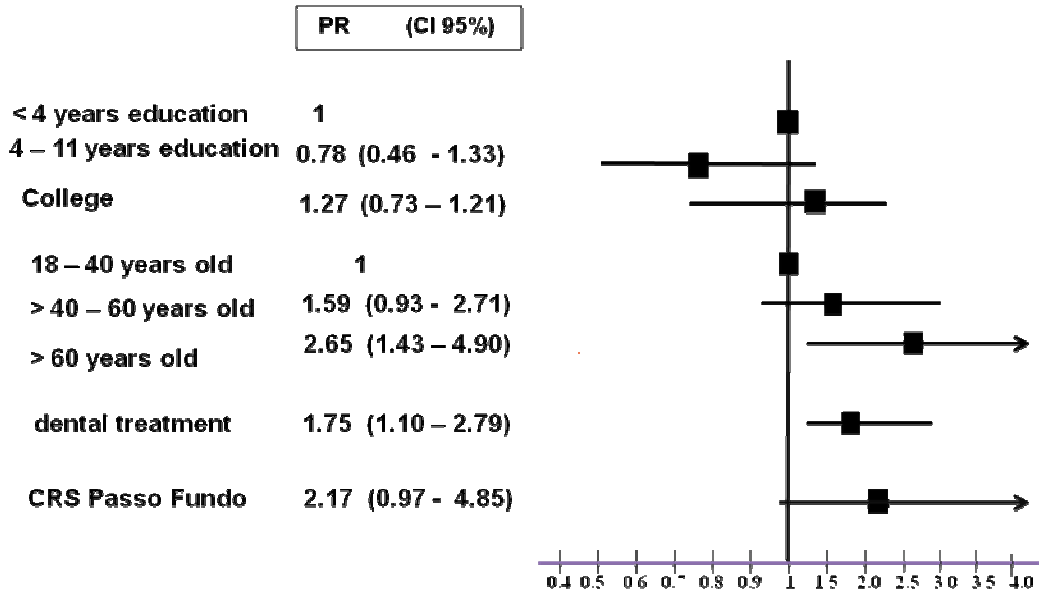
Risk Factors	N*	Genotype 1 N(%)	Genotype 2 (%)	Genotype 3 N(%)	P value
Blood transfusion	397				0,160
Yes		50 (36,5)	33 (24,1)	54 (39,4)	
no		118 (45,4)	46(17,7)	96(36,9)	
Use of Injection medication	393				0,199
Use		68 (41,7)	39 (23,9)	56 (34,4)	
no use		95(41,3)	40(17,4)	95(41,3)	
Acupuncture	393				0,726
yes		4 (30,8)	3 (23,1)	6 (46,2)	
no		163(41,5)	79(20,1)	151(38,4)	
Hemodialysis	390				0,510
yes		4 (30,8)	2 (15,4)	7 (53,8)	
no		157(41,6)	77(20,4)	143(37,9)	
Exposure to blood or organic secretions	391				0,119
yes		26 (31,7)	19 (23,2)	37 (45,1)	
no		137(44,3)	58(18,8)	114(36,9)	
Tattoo	393				0,207
yes		25 (46,3)	6 (11,1)	23 (42,6)	
no		138(40,7)	73(21,5)	128(37,8)	
Use of injection drugs	394				0,032
yes		38 (53,5%)	7 (9,9)	26 (36,6)	
no		129(39,9)	71(22,0)	123(38,1)	
Surgical Treatment	393				0,023
yes		81 (39,5%)	52 (25,4)	72 (35,1)	
no		82(43,6)	27(14,4)	79(42,0)	
Piercing	393				0,643
yes		4 (40,0)	1 (10,0)	5 (50,0%)	
no		159(41,5)	78(20,4)	146(38,1)	
Inhalation drug	389				0,028
yes		32 (53,3)	5 (8,3)	23 (38,3)	
no		130(39,5)	73(22,2)	126(38,3)	
Dental procedure	394				0,010
yes		72 (36,7)	51 (26,0)	73 (37,2)	
no		92 (46,5)	28 (14,1)	78 (39,4)	
Transplant	391				0,287
yes		1(25,0)	0 (0,0)	3(75,0)	
No		161(41,6)	79(20,4)	147(38,0)	
Alcohol	264				0,062
yes		29(43,3)	7 (10,4)	31 (46,3)	
No		75(38,1)	47(23,9)	75(38,1)	
Percutaneous accident	389				0,979
yes		7 (43,8)	3 (18,8)	6 (37,5)	
No		154(41,3)	75(20,1)	144(38,6)	

Table 3. Risk factors for genotypes 1 or 3 compared to genotype 2, in patients with HCV infection in southern Brazil.

	P*	RR	95% CI
Genotype 1			
Age	<0.001	0,94	0,91 - 0,96
Education			
0-3 years	0,095	2,38	0,81- 6,57
4-11 years	0,096	1,94	0,89 - 4,25
>=12 years		1	
Dental procedure			
Yes	0,002	0,37	0,19 - 0,70
No		1	
Genotype 3			
Age	<0,001	0,95	0,92 - 0,97
Education			
0-3 years	0,206	1,98	0,69 - 5,73
4-11 years	0,016	2,69	1,21 - 5,98
>=12 years		1	
Dental procedure			
Yes	0,029	0,48	0,25 - 0,93
No		1	

*Multinomial Regression

Figure 1. Prevalence ratio for genotype type 2 in patients with hepatitis C in southern Brazil



12.2 Segundo artigo em inglês: **“Prevalence of viral co-infections in patients with HCV and access to treatment in health public system in southern Brazil”**.

Formatado de acordo com as normas do *Journal of Viral Hepatitis*.

Title: Prevalence of viral co-infections in patients with HCV and access to treatment in health public system in southern Brazil.

Short Title: Prevalence of viral co-infection and treatment of patients with HCV.

Authors:

Marisa Lúcia Romani Paraboni 1; Leila Beltrami Moreira ¹

Institucional Vinculos :

1. Program of Post-Graduation in Medicine: Medical Science – Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Interinstitucional Mastering - UPF

Contact Address:

Marisa Lúcia Romani Paraboni

Rua Pedro Uriarte Filho 47/ 701

99700- Erechim – RS

Brazil

E-mail: marisar@uri.com.br

Phone: 55 54 35224818

55 54 99984082

Abstract

Objectives: 1. To describe the prevalence of hepatitis C virus and HIV co-infection in patients positive for HCV-RNA; 2) to evaluate the association of co-infection caused by HIV with HCV genotype; 3) to estimate the rate of patients treated with interferon/ribavirin and the rate of sustained viral response.

Methods: This is a cross-sectional study of patients tested positive for HCV-RNA, sent to genotyping in a reference laboratory in South of Brazil. Data were obtained from the National Disease Surveillance Data System (SINAN) and the patient's charts. Patients who received at least one dose of treatment were identified through the register of Special Drugs Assessory (AME). The rate of response was identified by the negativation of HCV by Polymerase Chain Reaction (PCR), 24 and 48 weeks after the end of treatment.

Results: This study included 441 patients, with 41.1 ± 12.0 years of age, 56.5% male. Three patients (0.7%; IC95% 0 - 1,5) presented HBV/HCV co-infection and 38 of 237 patients with information on HIV were positive (16% IC 95% 9.5-13.7). There was no association between HIV co-infection and genotype. The rate of treated patients was 37.0%. Of 52 evaluable patients, 63.5% presented sustained virologic response (SVR), being 9 patients with genotype 1 (64,3%), 14 with genotype 2 (87,5%) and 10 with genotype 3 (45,5%; $P=0,026$).

Conclusion: Patients with HCV genotyped in a reference laboratory in southern Brazil have a low prevalence of hepatitis B co-infection. HIV co-infection is more frequent, but lower than the one shown in literature. The rate of patients with confirmed diagnosis, which received at least one dose of interferon/ribavirin via Public Health Care System (SUS), is less than we could suppose and sustained viral response is lower for patients with genotype 3, but these data must be confirmed .

Key-words: HCV, HIV, genotypes, treatment, Brazil

Introduction

Acute infection caused by hepatitis C virus is often not perceived, but 75 to 85% of those who are infected cannot eliminate the virus after 6 months, developing chronic disease (1). The infection progress slowly, and some persons with chronic HCV infection will have progressive hepatic fibrosis and may develop cirrhosis and hepatocellular carcinoma (2,3). Mortality varies according to evaluated populations and increases the risk up to three times, in comparison to general population (4,5). In HIV patients, mortality is considerably increased in presence of HIV-HCV co-infection (6,7). The rate of co-infection in studies range from 2,0% to 70% in different countries (8,9), and from 16% to 54% in Brazilian studies (10-13).

Treatment with interferon alpha reaches sustained viral response (SVR) in 20% to 56% of those patients with chronic hepatitis C (14). Viral characteristics are important response predictors. Hepatitis C virus belongs to *Flaviviridae* family, *Hepacivirus* gender, which presents great genetic diversity because its capacity of mutations, resulting in variants that are immunologically distinct (genotypes, subtypes and quasispecies) (15). Genotype 1 is associated to weak response to treatment with interferon or interferon-pegylated in combination with ribavirin and presents 33% to 42% of SVR after 48 weeks of treatment (16), while genotypes 2 and 3 present 80% and 66% of SVR after 24 weeks of treatment, respectively (17,18).

The purpose of this study is to estimate the prevalence of co-infection with Hepatitis B (HBV) and Human Immunodeficiency virus (HIV) among patients with HCV and to evaluate the association of HIV co-infection with HCV genotype. The secondary objectives are to estimate the rate of patients with confirmed diagnosis of chronic hepatitis C that receive at least one dose of treatment with interferon/ribavirin from the public health care system (SUS) and the rate of a SVR in this group of patients.

Methods

This is a cross sectional study, which included a convenience sample of patients from micro-regions of a state in Southern Brazil with positive test for HCV-RNA, sent to a reference diagnosis center via SUS. The study was approved by the Ethics Committee of University of Passo Fundo, Brazil. Regional health centers consented with the study, and an agreement on data use was signed.

All patients who had genotyping from December 2003 to January 2008 were included. Data were collected with standard instrument, including demographic and socio-economic characteristics, data of exposition and risk behaviors, diagnosis (anti-HCV, PCR, genotyping, histopathology), presence of other infections - hepatic markers, HAV-IgM, Hbsag, HIV(ELISA) - and anti-HIV treatment. Data were obtained from the National Disease Surveillance Data System (SINAN) and from the patient's health center records, in their municipality. Patients who received at least one dose of treatment were identified through the register in Special Medicines Accessory (AME), responsible for treatment dispensation according to the instructions of Ministry of Health, that includes interferon alfa and ribavarin, with pegylated interferon only in cases of genotype 1 and HIV/HCV co-infection. The rate of viral response was identified by negative HCV-RNA obtained by test of RT-PCR *in house*, made in the same laboratory, 24 and 48 weeks after the end of the treatment.

Statistical analysis

We described data using measures of frequency and central tendency, with 95% confidence. Comparisons of categorical variables were taken with Chi-square test. Genotype association with HIV co-infection and SVR were analyzed with Monte Carlo test. To adjust for potential confounders we used multinomial regression and prevalence ratio of HIV was computed in a Modified Poisson Regression model adjusted for sex, age and years of study.

Results

We studied 441 patients submitted to HCV genotyping from December 01, 2003 to January 31, 2008, with 41.1 ± 12.0 years of age, being 56.5% males. Most patients (73.9%) came from Passo Fundo, the biggest health center. On table 1, we can see the socio-demographic characteristics of patients and genotypes distribution. Table 2 shows the risk factors for HCV and HIV infection, stratified by sex. History of blood transfusion and surgical treatment were more prevalent among females, whereas drugs and three or more sexual partners were more frequent among males.

Only three patients (0.7%; CI 95% 0 – 1.5) showed HBV/HCV co-infection and 38 of 237 patients with information on HIV were positive (16% IC 95% 9.5-13.7). Patients with register on HIV information were younger (44.2 ± 11.6 vs. 48.2 ± 12.2 years old), had greater prevalence of three or more sexual partners (29.2% vs 20.2%), sexual transmitted disease (14.9% vs. 9.8%), tattoo (18.5% vs. 7.6%), use of intravenous drugs (21.7% vs. 13.1%), inhalable drugs (19.8% vs 9.6%) and less exposition to blood (16.6% vs. 26.8%). The prevalence of HCV/HIV co-infection was lower among patients with genotype 2 (adjusted residual=2.0), being 18.3% in the group of genotype 1, 6.0% of genotype 2 and 19.3% of genotype 3 ($P=0.072$). In a multinomial regression model, adjusted by age and level of education, the association between positive HIV and genotype disappeared. In Modified Poisson Regression model, gathering genotypes 1 plus 3 as reference, prevalence ratio of positive HIV patients, adjusted to age and level of education, was 0.93 (CI 95% 0.86 a 1.01; $P=0.095$) for genotype 2.

Forty one patients (9.3%) with hepatitis C virus had not been notified to SINAN and 163 (37.0%) were registered in AME as if they had received hepatitis C treatment. Most of patients with genotype 1 (137/183; 74.9%) in the studied sample had not received treatment via SUS ($P < 0.001$; adjusted residual=4.3) (table 3). Data on response to treatment were obtained for 52 patients, and SVR was associated with genotype ($P=0.026$): 33 (63.5%) with SVR, being 9 patients with genotype 1 (64.3%; adjusted residual=0.1), 14 with genotype 2 (87.5%; adjusted residual=2.4) and 10 with genotype 3 (45.5%; adjusted residual= -2.3).

Discussion

Prevalence of HCV/HBV co-infection was low (0,7%) in this sample of patients with HCV from a southern Brazil region treated in the Public Health System, and lower than rates observed in other studies (19-24). HCV-HIV co-infection of 16% was inferior than the one found in a Brazilian study (25), in which 48.5% of patients with hepatitis C had HIV co-infection. However, the loss of data, because of incomplete register in SINAN, was high (46.3%) and could had affected the estimative.

HCV/HIV co-infection is associated with a greater diversity and variability of HCV quasispecies, and diminishes the efficacy of the anti-retroviral treatment (HAART), independently of lymphocytes CD4 count (26). In this study, there was lower prevalence of HIV co-infection among patients with genotype 2 (6.0%) followed by genotype 1 (18.3%) and genotype 3 (19.3%). Prevalence ratio of HIV+, adjusted according to age and level of education, was 0.93 with association trend only. Absence of statistical significance might have happened because of the low power since only 189 patients were included in this analysis, or byes due lack of information about HIV test. Although there are differences of prevalence of risk factors between males and females (Table 2), there was no association of HCV/HIV co-infection with sex, differently of that observed in two Brazilian studies (12,13) which show sometimes females other times males with greater risk for HCV/HIV co-infection.

HCV/HIV co-infection is relatively frequent among users of illicit drugs (23,24) and, in a Brazilian cohort study with patients with C hepatitis and HIV co-infection, it was more prevalent in users of injectable drugs (68.3% *versus* 32.4%, $P < 0.001$) and bi or homosexuals (78% *versus* 35.5%, $P < 0,001$) (21). Patients with HCV/HIV co-infection, when compared to those infected with HCV only, shows a faster progression of the disease (23,24), with increased fibrosis intensity and viral load (25-27), higher age and length of infection for HCV and use of alcohol interfering in morbidity and mortality (28). In patients with HIV (29), the rate of mortality is considerably greater in individuals HIV-HCV co-infected than in patients HIV mono-infected (Risk= 2.97, CI 95% 1.98-4.45) and in control group (Risk= 4.23; CI 95% 3.09-5.79). In other study of drug users (30), 10 years

cumulative mortality was 49% among those HIV-HCV co-infected and 43% in HIV mono-infected.

METAVIR scale is used as a standard in hepatic biopsies and measures necro-inflammation in a scale from 0 to 3 and fibrosis in a scale from 0 to 4, totaling up to 7 points. The scale of necro-inflammatory intensity is: A0= no histological activity; A1 = soft activity; A2= moderate activity and A3= intense activity. Patients with chronic viral hepatitis with inflammation or fibrosis (Metavir A \geq 2 or F \geq 2) HCV/ HIV co-infected must be treated despite of fibrosis degree (31). Mortality is variable according to the evaluated population. In an England coorte study with 2,285 patients with C hepatitis, followed for 6.7 years and more, the age and sex standardized mortality rate was three times greater than in the general population. Independent predictors for all causes mortality were age, sex, treatment (protector) and fibrosis in hepatic biopsies. Age, treatment, biopsies with hepatic fibrosis and alcohol consumption were predictors of hepatic mortality, being HCV mentioned in 23% of the obituaries, and hepatic cause was mentioned in 52% of the patients (32). Treatment of only 163 (37.0%) patients in our study may reflect the criterion for treatment indication based on the level of fibrosis, advocated by Brazillian Ministry of Health. However, this criterion could not be evaluated, because the information was recorded for 80 patients only. In exploratory analysis of this group of patients (data not shown), 54 were registered as having received at least one dose of treatment and 50 of them (92.6%) presented inflammation or fibrosis (METAVIR A \geq 2 or F \geq 2). On the other hand, of those patients that did not received treatment via SUS, 12/26 (46.2%) also presented inflammation or fibrosis \geq 2 (P<0.001).

SVR could be evaluated in few patients, with a better rate of response in the group with genotype 2 (87.5%), followed by genotype 1 (64.3%) and genotype 3 (45.5%). A Brazilian study that evaluated, retrospectively, 117 patients treated via SUS in São Paulo (33), registered lower rate of SVR (36.4%), and genotype 2 or 3 presented a better response than genotype 1 (RR 5.6). The best response for genotype 2 HCV was also observed in our study; however, the response rate was higher for genotypes 1 and 3, comparatively to São Paulo. Data of Health Department of Rio Grande do Sul estate, Brazil, related to patients that received treatment in 1999-2000 (3) show response rate of 49% at the end of the treatment

and SVR of 32%, being lower than those registered in our study for patients of micro-regions in the country side of state, and SVR was also inferior for genotype 1 (20%). Difference in the therapeutic scheme – since the study was conducted before the Ministry of Health instructions implantation– and higher frequency of genotype 2 might have contributed to the observed difference in global rate of VSR. When compared to clinical trials (16,17), rate of response are closer, although still better for genotype 1. One factor that may contribute to a better response of the group with genotype 1 is the predominance of patients with age 18 to 40. However, the results of our study must be seen carefully, due to the small number of patients evaluable for SVR. Other important limitation is the data collection from medical registers and SINAN, because they are not always completely filled. Although, the reliability of the study results were improved by quality control through crossing registers and by the identification of patients that received treatment via AME, since the register is obligatory so that the medicines can be provided.

In conclusion, the proportion of hepatitis C/B co-infection is low among patients referred to genotyping in a central laboratory for micro-regions in the country side of state in southern Brazil. HIV co-infection is in the lower range observed in literature, and was not associated with genotype. Rate of patients with confirmed diagnosis that receives at least one treatment dose of interferon/ribavirin via SUS is lower than it would be supposed based on fibrosis and hepatic inflammation. The global rate of SVR is higher than previously record in the state but the high rate of SVR in genotype 1 group must be seen with caution and deserves attention.

Disclosures

The authors report no commercial association or any other potential conflict of interest.

Acknowledgment

We acknowledge the team of the laboratory of clinical analysis of Santa Terezinha Hospital in Erechim, and also all regional coordinators of Health, who contributed with data for this study.

Complementary material

Table 1. Socio-demographic characteristics of patients according to the found genotype

Table 2. Prevalence of factors of risk of HCV and HIV infection in the sample stratified per sex.

Tabela 3. Proportion of patients treated according to HCV genotype.

References

1. Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. *New Engl. J. Med.* 2001;345:41-52.
2. Conte VP. Hepatite crônica por vírus C. *Arq Gastroentrol* 2000. 37(3):187-194.
3. Alves AV, Azevedo APC, Perin C, Ramos GZ, Brandão ABM, Mattos AA, Almeida PRL. Tratamento de pacientes com Hepatite Crônica pelo vírus C com Interferon α e ribavirina: a experiência da Secretaria de Saúde do Rio Grande do Sul. *Arq Gastroenterol* 2003; 40(4):227-231.
4. Neal KR; Ramsay S, Thomson BJ, Irving WL. Excess mortality rates in a cohort of patients infected with the hepatitis C virus: a prospective study. *Gastroenterology.* 2008; 134(2):635-7.
5. Guiltinan A M, kaidarova Z, Custer B, Orland J, Strollo A, Cyrus S, Busch M, et al. Increased All cause-,liver, and cardiac Mortality among hepatitis C Virus – seropositive Blood donors. *Am. J. of epidemiology.* 2008,167:743-750.
- 6.Hansen AB, Gerstoft J, Kronborg G, Pedersen C, Sorensen HT, Obel N. Mortality in siblings of patients coinfectd with HIV and hepatitis C virus. *J Infect Dis.* 2007;195(2):230-5.
7. Smit C, Van den Berg C, Geskus R, Berkhout B, Coutinho R, Prins M. Risk of hepatitis-related mortality increased among hepatitis C virus/HIV-coinfectd drug users compared with drug users infectd only with hepatitis C virus: a 20-year prospective study.; *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2008; 47(2):221-5.
8. Amin J, Kaye M, Skidmore S, Pillay D, Cooper DA, Dore GJ. HIVand hepatitis C co-infection within the CAESAR study. *HIV Med* 2004; 5:174–9.
9. Rockstroh JK, Mocroft A, Soriano V, Tural C, Losso MH, Horban A et al. Influence of hepatitis C virus infection on HIV-1 disease progression and response to highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2005; 192:992–1002.
10. Mendes-Correa MC, Barone AA, Guastini C. Hepatitis C virus seroprevalence and risk factors among patients with HIV infection. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2001;43:15–9.

11. Pereira GA, Stefani MM, Martelli CM, Turchi MD, Siqueira EM, Carneiro MA, et al. Human immunodeficiency virus type 1 and hepatitis C virus co-infection and viral subtypes at an HIV testing center in Brazil. *J Med Virol* 2006; 78:719–23.
12. Pavan MH, Aoki FH, Monteiro DT, Gonçalves NS, Escanhoela CA, Gonçalves Júnior FL. Viral hepatitis in patients infected with human immunodeficiency virus. *Braz J Infect Dis* 2003; 7:253–61.
13. Wolff FH, Fuchs SC, Barcellos NT, Falavigna M, Cohen M, Brandão ABM, Fuchs FD. Risk factors for hepatitis C virus infection in individuals infected with the HIV. *Digestive and Liver Disease*. 2008; 40: 460-467.
14. Idrees M, Riazuddin S. A study of best positive predictors for sustained virologic response to interferon alpha plus ribavirin therapy in naive chronic hepatitis C patients. *BMC Gastroenterology* 2009;9(1):5.
15. Siciliano RF, Boulos M. Hepatite C: tratamento revisitado. *Arquivos de Gastroenterologia* 2004; 41(1):1-2.
16. Manns MP, McHutchinson JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial. *Lancet* 2001; 358:958-965.
17. Mangia A, Santoro R, Minerva N., Ricci G L., Carreta V., Pésico M., et al. Peginterferon Alfa 2-b and Ribavirin for 12vs 24 weeks in HCV Genotype 2 or 3. *The New England Journal of Medicine*. 2005; 352(25):2609-2617.
18. Cheinquer H, Coelho BS, Cheinquer N. Rate of Sustained Virologic Response with 24 vs 48 weeks of interferon plus ribavirin in HCV cirrhotics with genotipe 2,3. *Hepatology* 2003; 38:748.
19. Tovo CV, Santos DE, Mattos AZ, et al. Prevalência Ambulatorial em um Hospital Geral de Marcadores para Hepatites B e C em pacientes com infecção pelo vírus da Imunodeficiência Humana. *Arq. Gastroenterol* 2006; 43 (2): 73-76.
20. Meyer MF, Wedemeyer H, Monazahian M, Dreesman J, Manns MP, Lehmann M. Prevalence of hepatitis C in a German prison for young men in relation the country of birth. *Epidemiol. Infec.* 2007; 135:274-280.
21. Braga EL, Lyra AC, Oliveira FN. Clinical and Epidemiological Features of Patients with Chronic Hepatitis C Co-infected with HIV. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases* 2006; 10(1):17-21.
22. Golia P, Powers K, Dorante G, Cunningham-Rundles S, Ribeiro R, Shata M T. et al. Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Hepatitis c virus (HCV) and pegylated interferon – alfa 2B in Human Deficiency virus (HIV) HCV co-infected patients. *Hepatology* 2003; 38(4):345.

23. Silva ACM, Barone AA. Fatores de Risco para infecção pelo HIV em pacientes com Hepatite C. *Revista Saúde Pública* 2006; 40(3):482-8.
24. Ferreira CT, Silveira TR. Hepatites Virais: aspectos da epidemiologia e da prevenção. *Rev. Bras. Epidemiol.* 2004; 7(4):473-87.
25. Braga EL, Lyra AC, Oliveira FN. Clinical and Epidemiological Features of Patients with Chronic Hepatitis C Co-infected with HIV. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases* 2006; 10(1):17-21.
26. Bessone F, Daruich J., Lupo s, Agostini M., Manero S. Sordá J. et al. Hepatitis C viral load is increased and related to genotype 1 in HCV/HIV+ co-infection compared with HCV+non-co-infected patients. *Hepatology* 2003; 38 (4) S1.
27. Nangle S, Prahbu R, Dash S, Garry R. Effects of HIV treatment on hepatitis C virus Replication. *Hepatology* 2003 ; 38(4) S1.
28. Nunes D, Catherine F, Christiansen D, Zamor P, Graham C, Koziel M. et al. Liver Related Morbidity and Mortality in Patients with hepatitis C virus (HCV) infection: an interim analysis of the impact of HIV co-infection. *Hepatology* 2003; 34(4) suppl 1.
29. Hansen AB, Gerstoft J, Kronborg G, Pedersen C, Sorensen HT, Obel N. Mortality in siblings of patients co-infected with HIV and hepatitis C virus. *J Infect Dis.* 2007;195(2):230-5.
30. Smit C, Van den Berg C, Geskus R, Berkhout B, Coutinho R, Prins M. Risk of hepatitis-related mortality increased among hepatitis C virus/HIV-coinfected drug users compared with drug users infected only with hepatitis C virus: a 20-year prospective study.; *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2008 Feb 1; 47(2):221-5.
31. Chevaliez SPD, Pawlotsky JM. Use of Virologic Assays in the Diagnosis and Management of Hepatitis C Virus Infection *Clinics in Liver Diseases* 2005; 9 (3):371-382.
32. Neal KR, Ramsay S, Thomson BJ, Irving WL. Excess mortality rates in a cohort of patients infected with the hepatitis C virus: a prospective study. *Gastroenterology.* 2008; 134(2):635-7.
33. Parise ER, Oliveira AC, Conceição RDO, Amaral AC, Leite K. Response to treatment with interferon alpha and ribavirin in patients with chronic hepatitis C virus genotypes 2 and 3 depends on the degree of hepatic fibrosis. *BJID* 2006; 10:78-81.

Table 1. Socio-demographic characteristics according to the genotype.

Characteristic	N*	Genotype 1 N(%)	Genotype 2 N(%)	Genotype 3 N(%)	Value p
White	389	152 (39,1)	81 (20,8)	156 (40,1)	0,012
Non White	38	24 (63,1)	3 (7,9)	11 (28,9)	
Education					0,079
0-3 years	54	24(44,4)	14(25,9)	16(29,6)	
4-11 years	220	89 (40,5)	38 (17,3)	93 (42,3)	
Superior	57	22 (38,6)	18 (31,6)	17 (29,8)	
Age					< 0,001
18 - 40 years	155	79 (51,1)	18 (11,6)	58 (37,4)	
>40- 60 years	236	92 (39,9)	51 (21,6)	93 (39,4)	
>60 years	50	12 (24,0)	16 (32,0)	22 (44,0)	

* Patients with data.

Table 2. Prevalence of risk factors for HCV and HIV infection in the sample, stratified by sex.

Factor of risk	N	Male N(%)	Female N(%)	Value p
Blood transfusion	397	61 (27,1)	76 (44,2)	<0,001
Injectable medicines	393	93(41,7)	70(41,2)	0,916
Acupuncture	393	7(3,8)	6(3,5)	0,830
Hemodialysis	390	6(2,7)	7 (4,1)	0,437
Exposition to blood/secretions	391	43(19,3)	39(23,2)	0,344
Tattoo	393	35(15,7)	19 (11,2)	0,197
Injectable Drugs	394	55 (24,6)	16 (9,4)	<0,001
Surgical treatment	393	105(47,3)	100 (58,5)	0,028
Piercing	393	6(2,7)	4(2,4)	0,833
Inhalable drugs	389	48 (21,8)	12 (7,1)	<0,001
Dental treatment	394	112 (50,2)	84 (49,1)	0,828
Percutaneous Accident	389	10 (4,5)	6 (3,6)	0,624
More than 3 sexual partners	394	75 (33,6)	25 (14,6)	<0,00
Transplant	391	3 (1,4)	1 (0,6)	0,454
STD	387	35(15,8)	16(9,6)	0,074

Table 3. Proportion of patients treated according to HCV genotype

Genotype	Treatment		Total
	N	%	
Genotype 1	46	25,1	183
Genotype 2	40	47,0	85
Genotype 3	77	44,5	173
Total			441

P<0,001

13. CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS

Esta dissertação contribui com informações epidemiológicas e clínicas de uma amostra da população de uma região do norte do estado do Rio Grande do Sul. Foram obtidos dados importantes de pacientes portadores do vírus da hepatite C durante aproximadamente quatro anos de pesquisa. Um achado relevante do ponto de vista da saúde pública é a prevalência comparativamente mais elevada do genótipo 2 entre pacientes da região estudada e sua associação com história de tratamento dentário, o que levanta a possibilidade de propagação de hepatite C por falha das medidas preventivas que merece ser investigada pela vigilância sanitária.

Pôde-se constatar através da pesquisa na base de dados do SINAN, Sistema Nacional de Agravos e Notificação que, no início do estudo, muitos pacientes não haviam sido notificados, o que prejudica a exatidão das estatísticas oficiais. Ao longo do tempo, observou-se melhora nas notificações. Inclusive, com esta pesquisa, os municípios foram solicitados pelas Coordenadorias de Saúde a completar os dados de seus pacientes junto ao SINAN. Dessa forma, o sistema de saúde foi beneficiado pelo estudo, uma vez que permitiu detectar problemas de notificação que puderam ser corrigidos. O correto preenchimento das notificações é fundamental para o planejamento das ações de saúde. O diagnóstico, o encaminhamento e a adequação dos protocolos de tratamento têm auxiliado muitos pacientes na sua inclusão e acesso terapêutico, com perspectivas de cura. Nesse contexto, o fato de uma proporção significativa dos pacientes diagnosticados não estarem recebendo tratamento medicamentoso através da AME merece avaliação específica, pois podem não preencher todos os critérios do protocolo do MS, mas também podem, de alguma forma, ter-se perdido do sistema público de saúde.

O acompanhamento dos resultados das políticas públicas para manejo dos pacientes com HCV é fundamental, uma vez que elas têm grande impacto na saúde da população e nos gastos públicos.

14. ANEXOS

Anexo 1. MODELO DE FICHA DE COLETA DE DADOS

Pesquisa: Prevalência de diferentes genótipos em infectados pelo vírus da hepatite C de uma região do Rio Grande do Sul e fatores de risco associados.

1. Caso:

2. Coordenadoria de saúde a que pertence:

N	N Coord.	Coordenadoria
1	6 ^a	Passo Fundo
2	9 ^a	Cruz Alta
3	11 ^a	Erechim
4	12 ^a	Santo Ângelo
5	14 ^a	Santa Rosa
6	15 ^a	Palmeira das Missões
7	17 ^a	Ijuí
8	19 ^a	Frederico Westphalen

CASO	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
COORD	<input type="checkbox"/>

3. Nome do Paciente:.....

4. Sexo: 1. Masculino 2. Feminino

5. Idade: anos

6. Data nascimento: / /

7. Município de Residência:

1. Passo Fundo 2. Cruz Alta 3. Erechim 4. Santo Angelo 5. Santa Rosa
6. Palmeira das Missões 7. Ijuí 8. Frederico Westphalen 9. Lagoa Vermelha
10. Casca 11. Marau 12. Tapejara 13. Serafina Correa 14. Carazinho
12. Outro _____

8. Ocupação:.....

9. Raça/cor: 1. Branca 2. Preta 3. Amarela

4. Parda 5. Indígena 9. Ignorado

10. Escolaridade: 1. Nenhuma, 2. de 1 a 3 3. de 4 a 7

4. de 8 a 11 5. de 12 a mais 9. Ignorado

Dados referentes a exposição - 1. Sim 2. Não 9. Ignorado

11. Transfusão de sangue/hemoderivados

12. Medicamentos injetáveis

13. Acupuntura 14. Hemodiálise

15. Exposição a sangue ou secreções 16. Tatuagem

17. Drogas injetáveis 18. Tratamento cirúrgico

19. Piercing 20. Drogas inaláveis

21. Tratamento dentário 22. Acidente Percutâneo

23. Três ou mais parceiros sexuais 24. Parto Normal

25. Transplante 26. DST

SEXO	<input type="checkbox"/>
IDADE	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
DATNASC	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
MUNICIPIO	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
OCUPA	<input type="checkbox"/>
RAÇA	<input type="checkbox"/>
ESCOLA	<input type="checkbox"/>

TRANSF	<input type="checkbox"/>
MEDINJ	<input type="checkbox"/>
ACUPUNT	<input type="checkbox"/>
HEMODI	<input type="checkbox"/>
EXPOSSA	<input type="checkbox"/>
TATUAGE	<input type="checkbox"/>
DROGINJ	<input type="checkbox"/>
TRATCIR	<input type="checkbox"/>
PIERCING	<input type="checkbox"/>
DROGINA	<input type="checkbox"/>
TRATDEN	<input type="checkbox"/>
ACIDPER	<input type="checkbox"/>
PARCEIR	<input type="checkbox"/>
PARNORM	<input type="checkbox"/>
TRANSPL	<input type="checkbox"/>
DST	<input type="checkbox"/>

Dados Referentes ao diagnóstico:

Marcadores sorológicos: 1. Positivo 2. Negativo 3. Inconclusivo

4. Não informado 5. Não Realizado 9. Ignorado

27. Anti – HCV 28. Data / /

29. 1° PCR: Resultado 30. Data / /

31. 2° PCR: Resultado 32. Data / /

33. Genotipagem: 1. genótipo 1 2. genótipo 2 3. genótipo 3

Resultado 34. Data / /

35. Subtipo: 1. a 2. b 3. c - 4. NA. 9. Ignorado Resultado

36. Histopatologia:

1. Normal (A1 – F1) 2. Moderada a intensa ($\geq A2$ e $\geq F2$)

9. Ignorado Resultado: _____

Outras Infecções 1. Reagente 2. Não Reagente 3. Inconclusivo

4. Não Realizado 9. Ignorado

37. Anti HbC IgM 38. Anti HBs

39. Anti HVA IgG

40. AgHbe 41. Anti HDV

42. HbsAg 43. Anti HbC Total 44. Anti HVA IgM

45. Anti Hbe 46. Anti HEV IgM

47. Anti HIV

48. ALT (VR: _____). 1. Normal 2. Alterado 3. Não realizado

49. AST (VR: _____) 1. Normal 2. Alterado 3. Não realizado

50. FAN: 51 Título: _____ 1. Normal 2. Alterado 3. Não realizado

52. Classificação etiológica: : 1. Vírus C 2. Vírus B+C 3. Vírus A

Vacinação: 1. Vacinado 2. Não Vacinado 3. Incompleta 9. Ignorado

53 Hepatite A 54. hepatite B:

Comportamento:

55. Parceiro HCV Positivo 1. Sim 2. Não 9 Ignorado

56 História anterior de alcoolismo: 1. sim 2. não 9. Ignorado

57. Provável fonte de Contágio : 1. Sexual 2. Transfusão sanguínea

3. Drogas injetáveis 4. Vertical 5. Acidente de trabalho 6. Domiciliar

7. Tratamento cirúrgico-dentário 8. Hemodiálise 9. Ignorado

Tratamento

58. Tratamento : 1. Sim 2. Não

59. Início / /

60 Término: / /

61. Medicação: 1. INF+RIB 2. PEGINF+RIB 3. IFN 4. RIB 5. outro 6. Não usa 9. NI

62. Taxa de resposta 1. Respondedor 2. Não Respondedor 3. Não Tratado

4. Em tratamento 9. Ignorado

63. Data da coleta: / /

64. Avaliador:.....

65. Observações:.....

66. Sinan: 1. Sim 2. Não

ANTIHCV | DATHCV1 / /

PCR1 | DATAPCR1 / /

PCR2 | DATAPCR2 / /

GENOTI | DATAGEN / /

SUBTIPO.....

HISTOPA

AHBCIGM ANTIHBS

HVAIGG

AGHBE ANTIHDV

HBSAG HBCTOT HVAIGM

ANTIHEB HEVIGM

ANTIHIV

ALT

AST

FAN

CLASSIF

VACINA VACINA B

PARCHCV

ALCOOLIS

FONTCON

TRAT.....

DATINIT / /

DATTERT / /

MEDICAM

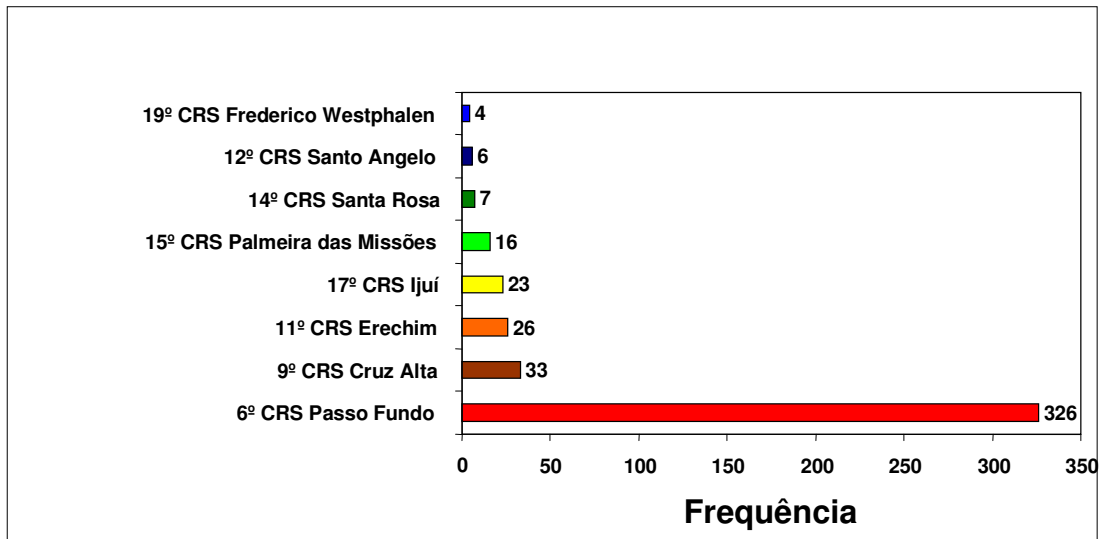
TAXARESP

DATA COL / /

SINAN

ANEXO 2

Distribuição de pacientes de acordo com a Coordenadoria Regional de Saúde de origem.



ANEXO 3

Termo de consentimento da Pesquisa



Mestrado Interinstitucional UFRGS-UPF

Erechim, de 2007.

Ilmo. Sr.

MD Coordenador Regional de Saúde de

Estamos desenvolvendo o Projeto de Pesquisa “**HEPATITE C: PREVALÊNCIA DOS DIFERENTES GENÓTIPOS E FATORES DE RISCO ASSOCIADOS**” com o objetivo de conhecer melhor o quadro epidemiológico da hepatite C. Este estudo está vinculado ao Mestrado Interinstitucional do Programa de Pós-graduação em Medicina: Ciências Médicas da Universidade de Federal do Rio Grande do Sul e Universidade de Passo Fundo, sob orientação da professora Dra. Leila Beltrami Moreira. Considerando o tema de grande relevância, venho por meio desta, solicitar autorização e consentimento para acesso aos dados existentes nos prontuários dos pacientes, nos municípios de abrangência desta coordenadoria, bem como aos dados do SINAN e do tratamento medicamentoso dispensado aos pacientes. Os pesquisadores se comprometem a guardar sigilo sobre todos os dados coletados, estando restritos a equipe de pesquisa. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Passo Fundo. Em caso de necessidade, a pesquisadora Marisa Lúcia Romani Paraboni poderá ser contactada pelo telefone (54)99984082.

Certa de contar com a vossa atenção e concordância, desde já agradeço.

Marisa Lúcia Romani Paraboni
Pesquisadora – UFRGS/UPF

Aprovação:

Nome Coordenador Regional de Saúde	Assinatura	Data