

ESCOLA SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA  
DE VITÓRIA - EMESCAM

BRUNELLY CESCO NETTO COUTINHO  
NATASHA CARVALHO PANDOLFI

**PREVALÊNCIA DE GENÓTIPOS EM PORTADORES CRÔNICOS  
DO VÍRUS DA HEPATITE C: ANÁLISE DOS EXAMES DE  
BIOLOGIA MOLECULAR REALIZADOS NO LABORATÓRIO  
CENTRAL DE SAÚDE PÚBLICA DO ESTADO DO ES ENTRE  
2004 E 2012**

VITÓRIA  
2013

BRUNELLY CESCO NETTO COUTINHO  
NATASHA CARVALHO PANDOLFI

**PREVALÊNCIA DE GENÓTIPOS EM PORTADORES CRÔNICOS  
DO VÍRUS DA HEPATITE C: ANÁLISE DOS EXAMES DE  
BIOLOGIA MOLECULAR REALIZADOS NO LABORATÓRIO  
CENTRAL DE SAÚDE PÚBLICA DO ESTADO DO ES ENTRE  
2004 E 2012**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado à Escola Superior de  
Ciências da Santa Casa de Misericórdia  
de Vitória – EMESCAM, como requisito  
parcial para obtenção do grau de médico.

Orientador: Dr. Moacir Soprani

Coorientadora: Dra. Regina Célia Tonini

VITÓRIA  
2013

BRUNELLY CESCONETTO COUTINHO  
NATASHA CARVALHO PANDOLFI

**PREVALÊNCIA DE GENÓTIPOS EM PORTADORES CRÔNICOS  
DO VÍRUS DA HEPATITE C: ANÁLISE DOS EXAMES DE  
BIOLOGIA MOLECULAR REALIZADOS NO LABORATÓRIO  
CENTRAL DE SAÚDE PÚBLICA DO ESTADO DO ES ENTRE  
2004 E 2012**

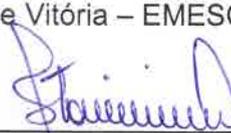
Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Medicina da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM, como requisito parcial para obtenção do grau de médico.

Aprovado em 11 de outubro de 20 13.

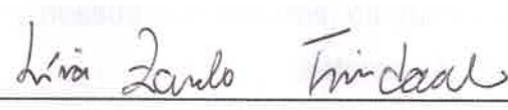
COMISSÃO EXAMINADORA



Prof. Dr. Moacir Soprani  
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de  
Misericórdia de Vitória – EMESCAM



Prof. Dra. Regina Célia Tonini  
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de  
Misericórdia de Vitória – EMESCAM



Prof. Dra. Livia Zardo Trindade  
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de  
Misericórdia de Vitória – EMESCAM

## DEDICATÓRIA

Dedicamos este trabalho aos nossos orientadores, os quais não mediram esforços para nos ajudar.

Aos nossos familiares e amigos pelo apoio incondicional.

## AGRADECIMENTOS

Agradecemos a Deus, aos nossos familiares e amigos, pelo apoio nos momentos de dificuldades e por toda a paciência.

Ao nosso orientador Dr. Moacir e a nossa coorientadora Dra. Regina pela atenção e confiança depositadas em nós e no nosso trabalho.

Agradecimento especial aos funcionários do LACEN-ES pelo acolhimento e disponibilidade.

O estudo foi realizado em uma unidade de saúde pública, localizada em uma cidade do interior do Estado de São Paulo. O objetivo principal da pesquisa foi avaliar a prevalência de infecções por vírus da hepatite C (VHC) em indivíduos submetidos à detecção de anticorpos anti-VHC na rede pública de saúde. A amostra foi composta por 100 indivíduos, sendo 50 homens e 50 mulheres. Os resultados mostraram que 2,6% dos participantes apresentaram resultados positivos para a infecção por VHC. A análise de gênero revelou que 41,6% dos indivíduos do sexo masculino e 70,10% do sexo feminino apresentaram resultados positivos. Os dados também indicaram que 70,10% dos indivíduos do sexo feminino apresentaram resultados positivos para a infecção por VHC. O estudo concluiu que a prevalência de infecção por VHC é baixa, mas que a detecção de anticorpos anti-VHC é importante para o diagnóstico precoce e o tratamento adequado.

"Reunir-se é um começo, permanecer juntos é um progresso, e trabalhar juntos é um sucesso."  
 Henry Ford

## RESUMO

Calcula-se que a prevalência de infecção crônica pelo vírus da Hepatite C no Brasil situa-se entre 2,5% e 10%. Grande parte destes portadores são assintomáticos, sem conhecimento do estado de portador do vírus, e estão sob o risco de desenvolver complicações da doença como cirrose e hepatocarcinoma. Os testes de biologia molecular para detecção do HCV-RNA são utilizados para confirmação diagnóstica, para monitorização da resposta viral ao tratamento, assim como, a caracterização genotípica complementa a avaliação na definição da estratégia de tratamento. Neste trabalho, foram analisados 1649 registros de pacientes anti-HCV positivos que foram submetidos à detecção do RNA-HCV e genotipagem no Laboratório Central de Saúde Pública do ES entre os anos de 2004 e 2012. O RNA viral foi detectado em 72,71% dos pacientes analisados, sendo que nesses portadores predominou a faixa etária entre 41 e 60 anos e o sexo masculino. Em relação aos genótipos dos pacientes RNA-HCV positivos, o mais prevalente foi o genótipo 1 com 79,10%, seguido do genótipo 3 com 16,70%, genótipo 2 com 3,24%, e o genótipo 4 com 0,96%. Destes, 31 foram subgenotipados com 14 pacientes apresentando genótipo 1a, 15 apresentando genótipo 1b, um paciente apresentou genótipo 2b e um apresentou genótipo duplo 2a/2c. 151 portadores do vírus não tiveram sua genotipagem descrita. Os resultados deste trabalho demonstraram alta prevalência do genótipo 1, assim como também foi encontrado em outros trabalhos realizados no Brasil. O subgenótipo mais frequente dentre os examinados foram o tipo 1a e 1b, apresentando, inclusive, um genótipo duplo 2a/2c, porém este dado necessita de mais estudos para melhor análise devido à pequena amostragem. Considerando que esta avaliação inclui amostras de todo o estado é possível afirmar que os dados refletem a situação epidemiológica em relação aos portadores crônicos e prevalência de genótipos.

Palavras-Chave: Hepatite C Crônica. Genótipo. Biologia Molecular.

## LISTA DE SIGLAS

Anti-HCV	Anticorpo antivírus da hepatite C
CHC	Carcinoma Hepatocelular
ELISA	Ensaio Imunoenzimático
EMESCAM	Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória
GAL	Sistema Gerenciador de Ambiente de Laboratório
LACEN-ES	Laboratório Central de Saúde Pública do Espírito Santo
OMS	Organização Mundial de Saúde
PCR	Reação em Cadeia de Polimerase
RNA	Ácido ribonucleico
RNA-HCV	Quantificação do RNA do vírus da hepatite C
VHC	Vírus da hepatite C

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Gráfico 1 - Porcentagem de pacientes anti-HCV positivos que foram submetidos à detecção do RNA-HCV no LACEN-ES, de acordo com o sexo..18
- Gráfico 2 - Porcentagem de pacientes anti-HCV positivos que apresentaram positividade do RNA-HCV no LACEN-ES.....19
- Gráfico 3 - Porcentagem de pacientes que apresentaram positividade do RNA-HCV no LACEN-ES, de acordo com o sexo.....20
- Gráfico 4 – Frequência relativa dos genótipos dos pacientes que apresentaram positividade do RNA-HCV no LACEN-ES, excluindo-se as perdas..... 21
- Gráfico 5 – Frequência absoluta dos genótipos dos pacientes que apresentaram positividade do RNA-HCV no LACEN-ES, de acordo com o sexo..... 22
- Tabela 1 - Frequência relativa das faixas etárias em pacientes anti-HCV positivos que foram submetidos à detecção do RNA-HCV no LACEN-ES.....19
- Tabela 2 - Frequência relativa das faixas etárias em pacientes RNA-HCV positivos que foram submetidos à genotipagem no LACEN-ES..... 20
- Tabela 3 - Frequência relativa das faixas etárias em pacientes RNA-HCV positivos que foram submetidos à genotipagem no LACEN-ES de acordo com cada genótipo..... 21

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>10</b>
<b>2 OBJETIVOS .....</b>	<b>15</b>
2.1 OBJETIVO GERAL .....	15
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	15
<b>3 JUSTIFICATIVA .....</b>	<b>16</b>
<b>4 METODOLOGIA.....</b>	<b>17</b>
<b>5 RESULTADOS .....</b>	<b>18</b>
<b>6 DISCUSSÃO .....</b>	<b>23</b>
<b>7 CONCLUSÃO .....</b>	<b>25</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>26</b>
<b>APÊNDICES .....</b>	<b>29</b>
<b>APÊNDICE A: Aprovação da Comissão Científica e de Ética em Pesquisa da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória-ES</b>	

## 1 INTRODUÇÃO

Estima-se que exista no mundo cerca de 170 milhões de indivíduos infectados pelo vírus da hepatite C (HCV), o que representa 3% da população mundial com provável infecção crônica e sob risco de desenvolver as complicações da doença. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), o Brasil é considerado um país de endemicidade intermediária para hepatite C, com prevalência da infecção situada entre 2,5% e 10%. Grande parte destas pessoas é assintomática e sem conhecimento do estado de portador do vírus.<sup>1,2</sup>

No ano de 2010, dados provenientes do Inquérito Nacional de Hepatites A, B e C, mostraram que a distribuição da soroprevalência da hepatite C variou entre os conjuntos de capitais das regiões brasileiras: sendo 2,10% no Norte, 0,68% no Nordeste, 1,32% no Centro-Oeste, 0,855% no Distrito Federal, 1,272% no Sudeste e 1,190% no Sul.<sup>3</sup>

O vírus da hepatite C é um vírus RNA da família *Flaviviridae* que foi isolado pela primeira vez em 1989, por Choo et al.<sup>4</sup>

Este vírus possui genoma em fita simples de polaridade positiva medindo 9,7 kilobases de comprimento. Na poliproteína, com uma longa fase de leitura aberta (open reading frame) distinguem-se as proteínas estruturais: core, E1, E2 e as não estruturais ou NS (1 a 5), essas últimas responsáveis pela replicação viral.<sup>5</sup>

O HCV é classificado de acordo com a análise filogenética das sequências genômicas em seis principais genótipos, que foram designados de 1 a 6, diversos subtipos e cerca de 100 diferentes cepas. Dentro de um mesmo genótipo e subtipo podemos ainda ter variações do HCV, que são denominadas *quasispecies*. Isso é possível devido à replicação imperfeita do vírus, com o surgimento de pequenas e constantes mutações.<sup>5,6</sup>

De acordo com o Boletim Epidemiológico das Hepatites Virais, em relação à provável via de transmissão dos casos notificados, observa-se que a maior parte dos casos está relacionada ao uso de drogas (18%), à transfusão de sangue e/ou hemoderivados (16%) e à transmissão sexual (9%), com elevado percentual de ignorados (43%).<sup>2</sup>

Desse modo, constituem populações de risco acrescido para infecção pelo HCV:

- Pessoas que receberam transfusão de sangue e/ou hemoderivados antes de 1993;
- Usuários de drogas injetáveis, inaladas ou pipadas, que compartilham equipamentos contaminados como agulhas, seringas, canudos e cachimbos;
- Pessoas que compartilham equipamentos não esterilizados ao frequentar pedicures, manicures e podólogos;
- Pessoas submetidas a procedimentos para colocação de *piercing* e confecção de tatuagens;
- Pacientes que realizam procedimentos cirúrgicos, odontológicos, de hemodiálise e de acupuntura sem as adequadas normas de biossegurança.<sup>2</sup>

Na maioria dos portadores do HCV, as primeiras duas décadas após a transmissão caracterizam-se por evolução insidiosa, de forma assintomática.<sup>7</sup> Nos casos mais graves, ocorre progressão para cirrose e descompensação, caracterizada por alterações sistêmicas e hipertensão portal originando ascite, varizes esofágicas e encefalopatia hepática.<sup>8</sup> Na ausência de tratamento, ocorre cronificação em 60 a 85% dos casos; em média, 20% podem evoluir para cirrose e 1 a 5% dos pacientes desenvolve carcinoma hepatocelular (CHC). A insuficiência hepática desenvolvida pela infecção pelo HCV é a indicação mais comum de transplante de fígado.<sup>9</sup>

As evidências que demonstram a associação da infecção crônica pelo HCV com o desenvolvimento de cirrose e CHC reforçam a necessidade da

identificação precoce da doença e do tratamento dos pacientes com risco para complicações relacionadas ao vírus, a fim de diminuir a morbidade e mortalidade<sup>10</sup>.

O diagnóstico sorológico da infecção pelo HCV é feito através de testes de detecção de anticorpo, nos quais o anti-HCV é considerado o principal marcador. Estes são indicados como triagem na suspeita de infecção pelo HCV na forma de diagnóstico sorológico inicial.<sup>11</sup> Um dos testes comercializados para detecção do anti-HCV é o Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA), que apresenta vantagens como rapidez no processamento, facilidade de automação, alta confiabilidade e custo relativamente baixo.<sup>12</sup>

A presença de anti-HCV deve ser interpretada como contato prévio com o vírus, visto que os pacientes que se recuperam podem manter-se anti-HCV positivos por muito tempo. Além disso, o teste sorológico pode indicar uma infecção atual ou passada, mas não permite fazer uma discriminação entre ambos os casos. Deste modo, os pacientes anti-HCV positivos devem ser submetidos a testes moleculares para detecção de ácidos nucleicos do HCV. Os pacientes imunossuprimidos podem não apresentar sorologia reagente, ou seja, anti-HCV negativo, em virtude da diminuição ou ausência da produção de anticorpos, e também devem ser submetidos aos testes moleculares para confirmação diagnóstica.<sup>2</sup>

Os testes moleculares são divididos em testes de detecção de ácidos nucleicos denominados HCV-RNA e teste de genotipagem.

Os testes de detecção de ácidos nucleicos são testes de amplificação da sequência de ácidos nucleicos, que possibilitaram grande avanço no diagnóstico da infecção por HCV assim como no seguimento destes pacientes. Estas avaliações permitem detectar o RNA viral de todos os genótipos e subtipos descritos do HCV.<sup>13</sup>

Sabemos que o tempo médio para desenvolvimento de anticorpos após a infecção pelo vírus da Hepatite C é de 8 a 12 semanas. Durante este período,

chamado de janela imunológica, o paciente encontra-se em infecção aguda assintomática geralmente com grande quantidade de vírus circulante capaz de transmiti-lo. Os testes moleculares como a Reação em Cadeia de Polimerase (PCR) possibilitam a detecção direta do RNA viral, sendo capaz de diagnosticar a infecção no período em que o anti-HCV ainda não foi produzido. A detecção e quantificação do RNA do HCV por PCR oferecem uma medida de viremia ativa. Utilizando estes testes, é possível detectar viremia do HCV anterior à soroconversão imunológica, e detectar mudanças na carga viral em pacientes infectados sujeitos à terapia.<sup>13</sup>

O HCV-RNA é indicado:

- Para confirmar diagnóstico de hepatite C;
- Para caracterizar transmissão vertical;
- Em acidentes com materiais biológicos, para definir a transmissão;
- No monitoramento clínico, para avaliar resposta virológica.<sup>2</sup>

Os testes podem ser qualitativos, quando apenas detectam a presença do RNA viral, ou quantitativos, quando quantificam o RNA viral.<sup>14</sup>

O teste quantitativo tem por finalidade ser utilizado como um meio de auxílio para avaliação da resposta viral à terapêutica antiviral instituída, em conjunto com a apresentação clínica e com outros marcadores laboratoriais e definir o tempo de tratamento combinado (interferon/ribavirina) de pacientes com hepatite crônica pelo HCV. O nível de RNA do HCV (ou a carga viral) no soro ou no plasma reflete as taxas de replicação viral e de eliminação do vírus pelo hospedeiro.<sup>15</sup>

O exame de genotipagem do HCV utiliza testes moleculares baseados em amplificação do RNA viral, capazes de identificar os diversos genótipos, subtipos e populações mistas do HCV. A caracterização genotípica complementa a avaliação clínico-laboratorial na definição da estratégia de tratamento da hepatite crônica.<sup>16</sup>

Alguns autores consideram o genótipo como o mais forte preditor de resposta ao tratamento.<sup>17</sup> Características associadas ao sucesso terapêutico são o genótipo viral não-1, carga viral baixa ( $< 600.000\text{UI/mL}$ ), ausência de fibrose, atividade inflamatória inexistente ou mínima e ausência de obesidade.<sup>18</sup> Os genótipos 2 e 3, quando associados com carga viral elevada ( $>600.000\text{UI/mL}$ ) e comprometimento histológico significativo, implicam predição de pior resposta ao tratamento com interferon convencional.<sup>2</sup>

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C e coinfeções do MS recomenda o método quantitativo para diagnóstico e monitoramento da infecção pela hepatite C assim como a realização de teste de genotipagem na ocasião da confirmação do diagnóstico.<sup>2</sup>

## 2 OBJETIVOS

Composto por um objetivo geral e objetivos específicos.

### 2.1 OBJETIVO GERAL

Conhecer a prevalência dos genótipos do vírus da hepatite C analisando todos os exames realizados no laboratório central de saúde pública do Estado do Espírito Santo no período de dezembro de 2004 a dezembro de 2012.

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Discriminar a porcentagem de indivíduos portadores do vírus da Hepatite C, agrupando-os segundo idade e sexo;
- Identificar a porcentagem de indivíduos que obtiveram negatificação da carga viral (PCR qualitativo e/ou quantitativo indetectável);
- Definir o genótipo mais prevalente dentre os infectados agrupando-os segundo idade e sexo;
- Avaliar o sub-genótipo mais prevalente dentre os infectados com o genótipo tipo 1 e 2.

### 3 JUSTIFICATIVA

Conhecer a prevalência de portadores crônicos do vírus C no Estado do Espírito Santo, comparando-a com os dados de trabalhos semelhantes realizados no país.

Conhecer a prevalência genotípica do vírus C no Estado, o que poderá auxiliar na proposição de políticas específicas para o tratamento, uma vez que a resposta terapêutica medicamentosa depende, entre outros fatores, de características intrínsecas do vírus.

#### 4 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo observacional descritivo retrospectivo, no qual foi analisado o banco de dados do Laboratório Central de Saúde Pública do Espírito Santo, no período compreendido entre dezembro de 2004 e dezembro de 2012, totalizando uma amostra de 1649 indivíduos.

A coleta de dados e posterior análise foram feitas por duas acadêmicas do sexto ano de graduação em medicina da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (EMESCAM) através da compilação de dados do livro de Carga Viral da Hepatite C e do Sistema Gerenciador de Ambiente de Laboratório (GAL) no LACEN-ES.

Foram registrados sobre cada paciente:

- Fatores epidemiológicos: idade, sexo, procedência do exame, data da análise da amostra;
- Biologia Molecular do RNA-HCV: análise qualitativa, análise quantitativa e análise do genótipo e sub-genótipo.

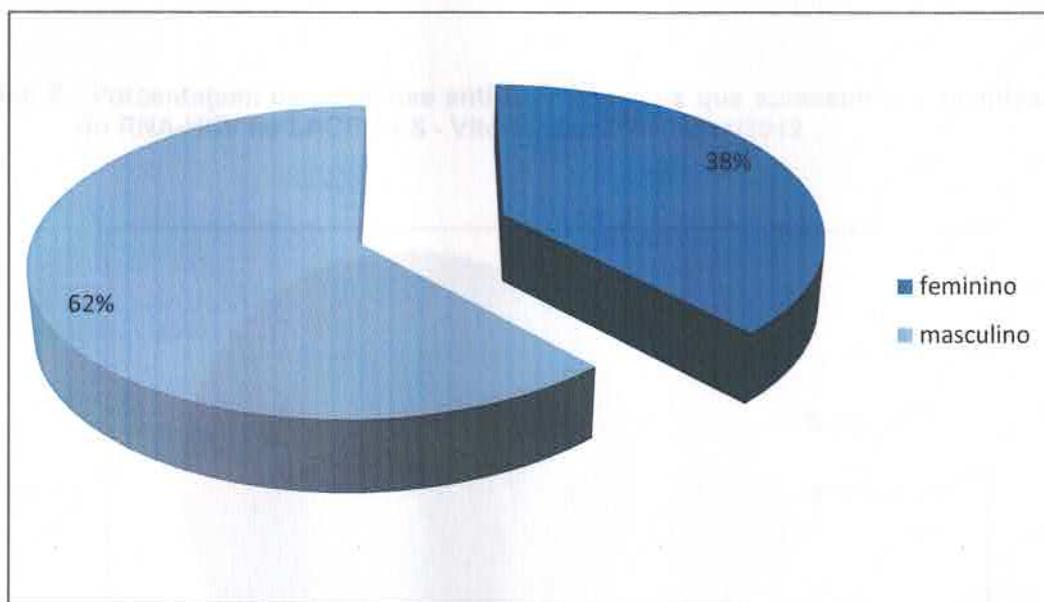
O armazenamento dos dados e aplicações dos resultados em gráficos e tabelas foram realizados no programa Microsoft Excel versão 2010.

## 5 RESULTADOS

Foram analisados 1649 registros de pacientes anti-HCV positivos que foram submetidos à detecção do RNA-HCV. Por se tratar de um estudo observacional retrospectivo baseado na utilização de informações coletadas do livro de Carga Viral da Hepatite C do LACEN-ES e do Sistema Gerenciador de Ambiente de Laboratório (GAL), não foi possível coletar 100% de todas as variáveis propostas na metodologia. Por isso, descrevemos para cada resultado a amostra (N) utilizada para aquela variável, calculando também as perdas.

Quanto às características da população estudada, 38% (632/1649) dos analisados são do sexo feminino e 62% (1017/1649) são do sexo masculino, como exposto no gráfico 1. A faixa etária mais prevalente neste estudo encontrava-se entre 41 e 60 anos de idade, conforme aponta a tabela 1.

**Gráfico 1 - Porcentagem de pacientes anti-HCV positivos que foram submetidos à detecção do RNA-HCV no LACEN-ES de acordo com o sexo - Vitória, dez/2004 -dez/2012**



Fonte: elaborado pelas autoras.

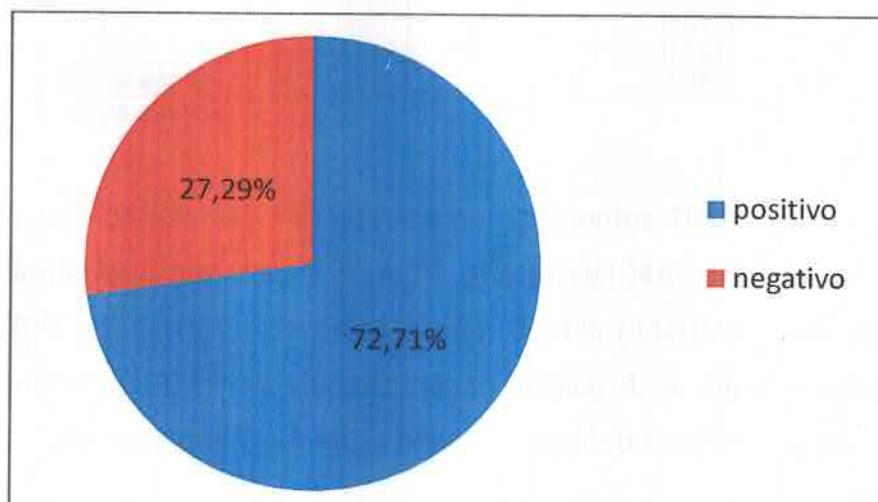
**Tabela 1 - Frequência relativa das faixas etárias em pacientes anti-HCV positivos que foram submetidos à detecção do RNA-HCV no LACEN-ES - Vitória, dez/2004 –dez/2012**

Faixa Etária	População Analisada (N=1649)
0 a 10 anos	1,39%
11 a 20 anos	0,60%
21 a 30 anos	4,06%
31 a 40 anos	16,61%
41 a 50 anos	26,92%
51 a 60 anos	26,62%
61 a 70 anos	12,67%
71 a 80 anos	3,09%
81 a 90 anos	0,54%
Acima de 90 anos	0,12%
Data de nascimento não especificada	7,38%

Fonte: elaborada pelas autoras.

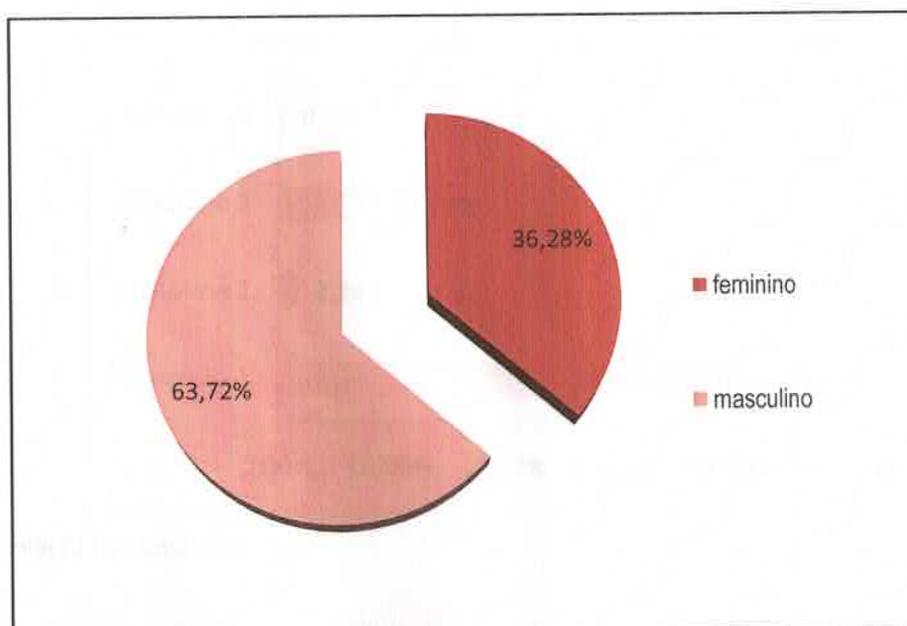
O RNA viral foi detectado em 72,71% (1199/1649) dos pacientes analisados (Gráfico 2), sendo que, de acordo com o sexo, 36,28% (435/1199) dos portadores são mulheres, e 63,72% (764/1199) são homens (Gráfico 3). A faixa etária mais prevalente nestes pacientes foi a adulta, com 28,35% (340/1199) dos portadores do vírus com idade entre 51 e 60 anos de idade, e 26,68% (320/1199) entre 41 a 50 anos. A tabela 2 e o gráfico 3 demonstram, que o subgrupo mais acometido pela infecção crônica do HCV é o de homens adultos.

**Gráfico 2 - Porcentagem de pacientes anti-HCV positivos que apresentaram positividade do RNA-HCV no LACEN-ES - Vitória, dez/2004 – dez/2012**



Fonte: elaborado pelas autoras.

**Gráfico 3 - Porcentagem de pacientes que apresentaram positividade do RNA-HCV no LACEN-ES, de acordo com o sexo - Vitória, dez/2004 – dez/2012**



Fonte: elaborado pelas autoras.

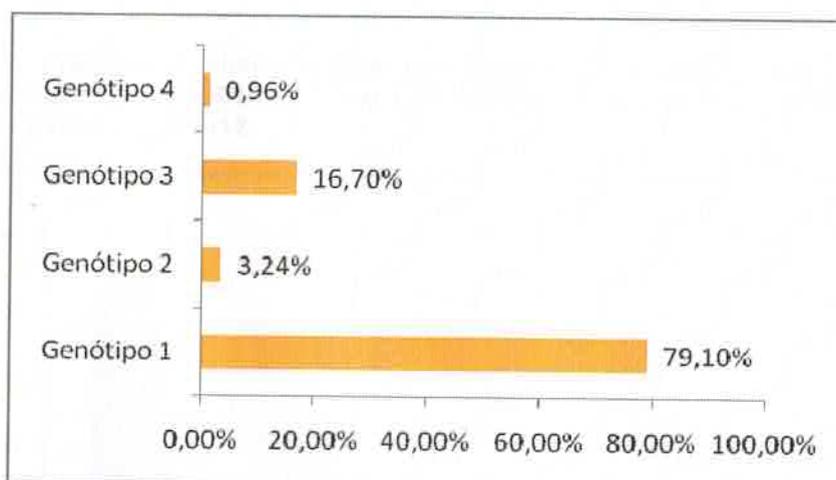
**Tabela 2 - Frequência relativa das faixas etárias em pacientes RNA-HCV positivos que foram submetidos à genotipagem no LACEN-ES - Vitória, dez/2004 – dez/2012**

Faixa Etária	Pacientes RNA-HCV positivos (N=1199)
0 a 10 anos	0,67%
11 a 20 anos	0,50%
21 a 30 anos	3,42%
31 a 40 anos	15,60%
41 a 50 anos	26,68%
51 a 60 anos	28,35%
61 a 70 anos	13,17%
71 a 80 anos	3,42%
81 a 90 anos	0,67%
Acima de 90 anos	0,16%
Data de nascimento não especificada	7,35%

Fonte: elaborada pelas autoras.

Em relação aos genótipos encontrados nos pacientes RNA-HCV positivos, o mais prevalente foi o genótipo 1 com 79,10% (829/1048), seguido do genótipo 3 com 16,70% (175/1048), genótipo 2 com 3,24% (34/1048), e o genótipo 4 com 0,96% (10/1048), como visualizado no gráfico 4. A genotipagem não foi descrita em 151 pacientes RNA-HCV positivos no livro da Carga viral.

**Gráfico 4 – Frequência relativa dos genótipos dos pacientes que apresentaram positividade do RNA-HCV no LACEN-ES, excluindo-se as perdas - Vitória, dez/2004 – dez/2012**



Fonte: elaborado pelas autoras.

Dos pacientes que obtiveram a genotipagem viral, 31 foram subgenotipados. Destes, 14 pacientes apresentaram genótipo 1a, 15 pacientes apresentaram genótipo 1b, um paciente apresentou genótipo 2b e um paciente apresentou genótipo duplo 2a/2c.

Quanto à faixa etária mais prevalente para cada genótipo, observou-se que entre 51 a 60 anos concentraram-se a maior parte dos genótipos 1, 2 e 3, com suas respectivas porcentagens, 26,78% (222/829), 35,30% (12/34) e 32,57% (57/175). Enquanto que a faixa etária predominante no genótipo 4 foi entre 41 a 50 anos com 70% (7/10). Dados são mostrados abaixo na tabela 3.

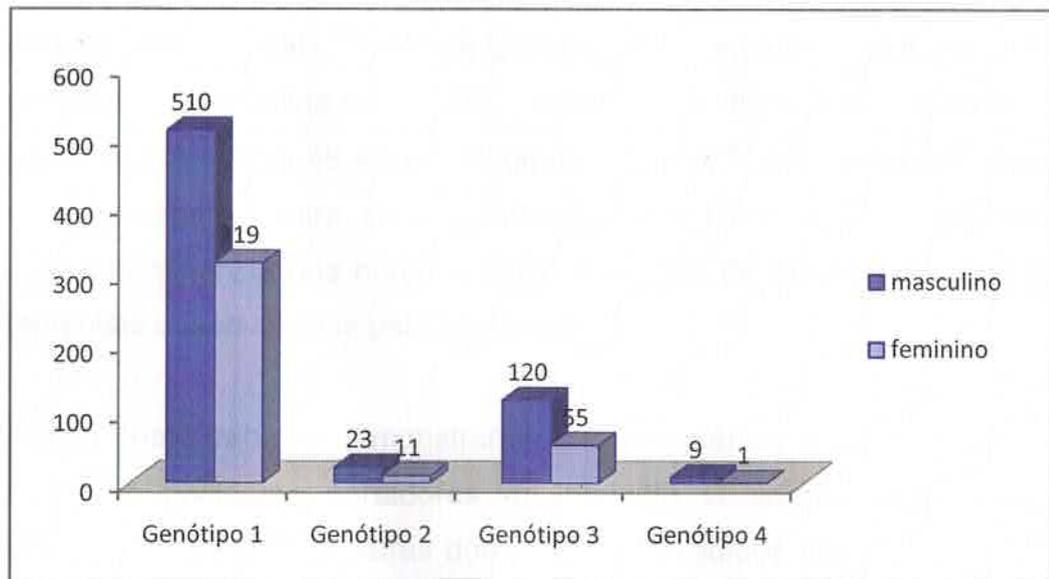
**Tabela 3 - Frequência relativa das faixas etárias em pacientes RNA-HCV positivos que foram submetidos à genotipagem no LACEN-ES de acordo com cada genótipo - Vitória, dez/2004 –dez/2012**

Faixa Etária	Genótipo 1 (N=829)	Genótipo 2 (N=34)	Genótipo 3 (N=175)	Genótipo 4 (N=10)
0 a 10 anos	0,72%	2,95%	0	0
11 a 20 anos	0,48%	0	0,57%	0
21 a 30 anos	3,38%	8,82%	4,00%	0
31 a 40 anos	16,04%	5,70%	16,00%	20%
41 a 50 anos	26,05%	32,35%	28,00%	70%
51 a 60 anos	26,78%	35,30%	32,57%	10%
61 a 70 anos	14,12%	5,70%	11,43%	0
71 a 80 anos	4,46%	0	1,14%	0
81 a 90 anos	0,84%	0	0,57%	0
Acima de 90 anos	0,25%	0	0	0
Não especificado	6,88%	8,82%	5,72%	0

Fonte: elaborada pelas autoras.

O sexo masculino foi predominante em todos os genótipos de acordo com os dados demonstrados no gráfico 5.

**Gráfico 5 – Frequência absoluta dos genótipos dos pacientes que apresentaram positividade do RNA-HCV no LACEN-ES, de acordo com o sexo - Vitória, dez/2004 – dez/2012**



Fonte: elaborado pelas autoras.

## 6 DISCUSSÃO

Este é o primeiro estudo da prevalência do genótipo do HCV no Estado do Espírito Santo. Foram analisadas 1649 amostras, das quais houve predominância do sexo masculino, principalmente entre 41 e 60 anos de idade. Análises similares, conduzidas em outras partes do país, encontraram o vírus associado a 35 anos ou mais.<sup>19</sup> Bezerra CS *et al.* apresentaram em seu estudo uma prevalência masculina de 60%, sendo que 82% dos pacientes encontravam-se entre 32 e 58 anos.<sup>19</sup> Albuquerque *et al.*<sup>20</sup> e Buseket *al.*<sup>21</sup> não encontraram correlação entre sexo e infecção pelo HCV, porém podemos associar a predominância nos homens como resultado de estigmas sociais e comportamentais desenvolvidos pelo sexo masculino.

Os resultados deste trabalho demonstraram alta prevalência da infecção pelo genótipo 1 nos pacientes portadores de hepatite C crônica analisados, contabilizando 79,10% das amostras dos pacientes incluídos nesta casuística. 151 pacientes com RNA-HCV positivos não apresentaram o genótipo descrito pois estes obtiveram apenas a quantificação do RNA-HCV para o seguimento e acompanhamento do tratamento. Outros genótipos encontrados foram do tipo 3, tipo 2 e tipo 4, em ordem de relevância. Trabalhos demonstraram que os genótipos 1, 2 e 3 têm distribuição mundial e são predominantes no Brasil, sendo o genótipo 1 o mais encontrado.<sup>22,23</sup>

Em outros estudos brasileiros, os autores demonstraram que a prevalência do genótipo 1 nas amostras testadas na região Sudeste variou de 62,5% em São Paulo a 79,1%, no Rio de Janeiro.<sup>22</sup> Houve também variação em outras partes do país, como de 52,6% no Estado do Paraná<sup>22</sup>, a 85% em Tocantins<sup>24</sup>. Em Belo Horizonte, Perone *et al.* também encontrou alta prevalência do genótipo 1 (78,4%) semelhante ao encontrado no Estado do Rio de Janeiro. Ainda em Belo Horizonte, estudos realizados em grupos específicos reportaram prevalência do genótipo 1 com variações de 84,1% em hemofílicos a 66,3% em portadores de insuficiência renal crônica em tratamento dialítico.<sup>25</sup>

Entre os portadores diagnosticados no Brasil que não apresentam o genótipo 1, aproximadamente em 25% dos casos é observado o genótipo 3 e em 5% são diagnosticados com o genótipo 2.<sup>26</sup> Quanto aos outros genótipos, o genótipo 4 é comumente encontrado na África Central, Egito e Oriente Médio, o genótipo 5 na África do Sul e o genótipo 6 na Ásia.<sup>27</sup>

Dos pacientes que foram subgenotipados, o subtipo 1b foi o mais encontrado, seguido do 1a. Outros estudos também mostraram predominância dos genótipos 1a e 1b, representando 60% das infecções no mundo.<sup>28</sup> Por se tratar de uma amostra pequena no nosso estudo, não foi incluída estatisticamente, sendo necessários mais estudos para determinar a prevalência dos subgenótipos.

Em amostra classificada como genótipo 2, foi observado uma seqüência que apresenta subgenotipagem 2a/c. Subgenotipagem mista é um evento raro e sua detecção depende da técnica usada pelo laboratório.<sup>22</sup> É possível que a superposição observada nesta posição seja devida a co-infecção por ambos subtipos. Outra possibilidade é a presença de diferentes *quasispécies* originadas a partir do mesmo subtipo infectante.<sup>29</sup>

## 7 CONCLUSÃO

Após avaliação dos dados obtidos no presente estudo, pode-se afirmar que:

- O genótipo mais prevalente encontrado entre os RNA-HCV positivos foi o genótipo 1 contabilizando 79,10% dos analisados, seguido dos genótipos 3, 2 e 4, com suas respectivas porcentagens de 16,70%, 3,24% e 0,96%;
- Na amostra analisada, 72,71% dos pacientes são portadores do Vírus da Hepatite C nos quais houve predomínio do sexo masculino e da faixa etária situada entre 51 a 60 anos. (63,72% são homens; 28,35% situam-se entre 51 a 60 anos de idade);
- 27,29% do total de pacientes investigados apresentaram carga viral negativa para o vírus da hepatite C (PCR quantitativo e qualitativo negativos);
- A faixa etária mais prevalente entre os genótipos 1, 2 e 3 foi entre 51 a 60 anos, enquanto que a faixa etária entre 41 a 50 anos foi a mais prevalente para o genótipo 4. Em todos os genótipos houve predomínio do sexo masculino;
- O subgenótipo mais frequente dentre os examinados foram o 1a e o 1b, porém este dado necessita de mais estudos para melhor descrição devido à pequena amostragem obtida na nossa investigação (15 genótipos 1b, e 14 genótipos 1a);
- A descoberta de um subgenótipo 2a/2c pode nos indicar uma coinfeção ou uma *quasispecie* originada de subespécies infectantes.

Em resumo, este estudo contribuiu para o maior conhecimento da distribuição da frequência dos genótipos do HCV no nosso Estado. Além disso, serve de iniciativa para realização de mais investigações a fim de ampliar o conhecimento a respeito da diversidade genômica do HCV no Espírito Santo.

## REFERÊNCIAS

1. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Hepatitis C**: 2002. Geneva: WHO, 2003. Disponível em: <<http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/Hepc.pdf>>. Acesso em: 25 fev. 2013.
2. BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para hepatite viral C e coinfeções**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2011.
3. UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO. Estudo de prevalência de base populacional das infecções pelos vírus das hepatites A, B e C nas capitais do Brasil. **Inquérito nacional de hepatites A, B e C**. Brasil: UPE, 2010.
4. CHOO, Q. L. et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. **Science**, Local, v. 244, n. 4902, p. 359-62, 1989.
5. STRAUSS E. Hepatite C – artigo de opinião. **Revista da sociedade brasileira de medicina tropical**, São Paulo, Brasil, v.34, n.1, p.69-82, jan./fev, 2001.
6. BUKH, J.; MILLER, R. H.; PURCELL, R. H. Genetic heterogeneity of hepatitis C virus: quasispecies and genotypes. **Seminar in liver disease.**, Bethesda, USA, v. 15, n. 1, p. 41- 63, 1995.
7. SEEFF, L. B. Natural history of chronic hepatitis C. **Hepatology**, Bethesda, USA, v. 36, n. 5, Suppl. 1, p. S35-46, 2002.
8. ALAZAWI, M. et al. Systematic review: natural history of compensated cirrhosis due to chronic hepatitis C infection. EASL 2010. Abstract 1038. **Journal of Hepatology**, London, UK, v. 32, n. 3, p. 344-55. 2010.
9. CHARLTON, M. Hepatitis C infection in liver transplantation. **American Journal of Transplantation**, Rochester, USA, v. 1, n. 3, p. 197-203, 2001.
10. IKEDA, K. et al. Effect of interferon therapy on hepatocellular carcinogenesis in patients with chronic hepatitis type C: a long-term observation study of 1,643 patients using statistical bias correction with proportional hazard analysis. **Hepatology**, Tokyo, Japan, v. 29, n. 4, p. 1124-30, 1999.
11. SCHEUER, P. J. Classification of chronic viral hepatitis: a need for reassessment. **Journal of hepatology**, London, UK, v. 13, n. 3, p. 372-374, 1991.
12. BRANDÃO, et al. Diagnóstico da hepatite C na prática médica. **Revista panamericana de saúde pública**, Porto Alegre, v. 9, n. 3, p.161-68, 2001.

13. CONSENSUS STATEMENT. EASL International Consensus Conference on Hepatitis C. **Journal of hepatology**, Copenhagen, Denmark, v. 30, p. 956-61, 1999.
14. NAINAN, O. V. et al. Hepatitis C virus genotypes and viral concentrations in participants of a general population survey in the United States. **Gastroenterology**, Georgia, USA, v. 131, n. 2, p. 478-84, 2006.
15. GRETCH, D. R. et al. Assessment of hepatitis C viremia using molecular amplification technologies: correlations and clinical implications. **Annals of internal medicine**, v. 123, n. 5, p. 321-29, 1995.
16. GERMER, J. J. et al. Determination of hepatitis C virus genotype by direct sequence analysis of products generated with the Amplicor HCV test. **Journal of clinical microbiology**, Rochester, USA, v. 37, n. 8, p. 2625-30, 1999.
17. STEPHANOS, J. et al. Peginterferon-2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C - a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. **Annals of internal medicine**, Basel, Switzerland, v. 140, n.5, p. 346-55, 2004.
18. ANDRIULLI, A. et al. Meta-analysis: the outcome of anti-viral therapy in HCV genotype 2 and genotype 3 infected patients with chronic hepatitis. **Alimentary pharmacology and therapeutics**, San Giovanni Rotondo, Italy, v. 28, n. 4, p. 397-404, 15 Aug. 2008.
19. BEZERRA C. S. et al. Viral hepatitis C in a leading brazilian hospital: epidemiological factors and genotyping. **Brazilian journal of microbiology**, Ceará, Brazil, v. 38, p. 656-61. 2007.
20. ALBUQUERQUE, A.C. et al. Prevalence and risk factors of hepatitis C virus infection in hemodialysis patients from one center in Recife, Brazil. **Memórias do instituto Oswaldo Cruz**, Recife, Brazil, v. 100, n. 5, p. 467-70, 2005.
21. BUSEK, S.U. et al. Hepatitis C and hepatitis B virus infection in different hemodialysis units in Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil. **Memórias do instituto Oswaldo Cruz**, Minas Gerais, Brazil, v. 97, n. 6, p. 775-78, 2002.
22. CAMPIOTTO, S. et al. Geographic distribution of hepatitis C virus genotypes in Brazil. **Brazilian journal of medical and biological research**. São Paulo, Brazil, v. 38, n. 1, p. 41-9, 2005.
23. FOCACCIA, R. et al. Demographic and anthropometrical analysis and genotype distribution of chronic hepatitis C patients treated in public and private reference centers in Brazil. **Brazilian journal of infectious diseases**, São Paulo, Brazil, v. 8, n. 5, p. 348-55, 2004.

24. SOUZA K. P. et al. Hepatitis B and C in the hemodialysis unit of Tocantins, Brazil: serological and molecular profiles. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Tocantins, Brazil, v. 98, n. 5, p. 599-603, 2003.
25. PERONE C. et al. Alta prevalência do genótipo 1 em portadores de hepatite C crônica em Belo Horizonte, MG. **Revista da sociedade brasileira de medicina tropical**, Minas Gerais, Brasil, v. 41, n. 3, p. 238-42, maio-jun, 2008.
26. MARTINS, R. M. B. et al. Distribution of hepatitis C virus genotypes among blood donors from mid-west region of Brazil. **Revista do instituto de medicina tropical de São Paulo**, Goiais, Brazil, v. 48, n. 1, p. 53-55, 2006.
27. NGUYEN, M. H.; KEEFE, E. B. Prevalence and treatment of hepatitis C virus genotypes 4, 5 and 6. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, California, USA, v. 3, n. 2, p. 97-101, 2005.
28. GLOBAL surveillance and control of hepatitis C. Report of a WHO consultation organized in collaboration with the viral hepatitis prevention board, Antwerp, Belgium. **Journal of viral hepatology**, Antwerp, Belgium, v. 6, n. 1, p. 35-47, 1999.
29. FORNS X.; PURCELL, R. H.; BUKH, J. Quasispecies in viral persistence and pathogenesis of hepatitis C virus. **Trends in microbiology**, Bethesda, USA, v. 7, n. 10, p. 402-10, 1999.

# APÊNDICE A: Aprovação da Comissão Científica e de Ética em Pesquisa da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória

ESCOLA SUPERIOR DE  
CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE  
MISERICÓRDIA DE VITÓRIA -



## PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Prevalência de Genótipos e de Portadores Crônicos do Vírus da Hepatite C: Análise dos exames de biologia molecular realizados no Laboratório Central de Saúde Pública do Estado do ES entre 2004 e 2012

**Pesquisador:** Moacir Soprani

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 14816613.5.0000.5065

**Instituição Proponente:** Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória -

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 261.563

**Data da Relatoria:** 30/04/2013

#### Apresentação do Projeto:

O presente projeto é um trabalho de conclusão de curso e constitui um estudo descritivo retrospectivo, que pretende analisar o banco de dados do Laboratório Central de Saúde Pública do Espírito Santo, no período compreendido entre dezembro de 2004 e dezembro de 2012, totalizando 1500 indivíduos.

Esses dados se referem aos fatores epidemiológicos de pacientes com Hepatite C, assim como os resultados da Biologia Molecular do RNA- HCV.

A coleta de dados e posterior análise será feita por duas acadêmicas do sexto ano de graduação em Medicina da Emescam.

#### Objetivo da Pesquisa:

**Objetivo Geral:** conhecer os genótipos e o perfil dos portadores crônicos do vírus da hepatite C.

**Objetivos específicos:** 1- conhecer o genótipo mais prevalente dentre os infectados, agrupando-os segundo a idade, o sexo e a procedência; 2- identificar a porcentagem de indivíduos que obtiveram negatização da carga viral, sem tratamento "clareamento do vírus" (PCR qualitativo e/ou quantitativo indetectável).

**Endereço:** EMESCAM, Av. N.S. da Penha 2190 Prédio da Fisiole.

**Bairro:** Bairro Santa Luzia

**CEP:** 29.045-402

**UF:** ES

**Município:** VITÓRIA

**Telefone:** (27)3334-3586

**Fax:** (27)3334-3586

**E-mail:** comite.etica@emescam.br

ESCOLA SUPERIOR DE  
CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE  
MISERICÓRDIA DE VITÓRIA -



Continuação do Parecer: 261.563

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Não há.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Sugestão de mudança do título para atender aos objetivos: "Prevalência de Genótipos em Portadores Crônicos do Vírus da Hepatite C. Análise dos exames de biologia molecular realizados no Laboratório Central de Saúde Pública do Estado do ES entre 2004 e 2012".

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Todos os termos foram apresentados corretamente.

**Recomendações:**

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Não há

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

VITÓRIA, 02 de Maio de 2013

Assinador por:  
Paulo Augusto Sessa  
(Coordenador)

Endereço: EMESCAM, Av. N. S. da Penha 2190 Prédio da Fisiote.  
Bairro: Bairro Santa Luzia CEP: 29.045-402  
UF: ES Município: VITÓRIA  
Telefone: (27)3334-3586 Fax: (27)3334-3586 E-mail: comite.etica@emescam.br