

Roberta Maria Fachini

Estudo epidemiológico das vias de
transmissão do vírus da hepatite C e
resposta ao tratamento segundo a
genotipagem

São José do Rio Preto

2008

Roberta Maria Fachini

Estudo epidemiológico das vias de transmissão
do vírus da hepatite C e resposta ao tratamento
segundo a genotipagem

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina de São José do Rio
Preto para obtenção do Título de
Doutor no Curso de Pós-
graduação em Ciências da
Saúde.

Eixo temático: Medicina.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Dirce Maria Trevisan
Zanetta

São José do Rio Preto

2008

Fachini, Roberta Maria

Estudo epidemiológico das vias de transmissão do vírus da hepatite C e resposta ao tratamento segundo a genotipagem / Roberta Mari Fachini. São José do Rio Preto, 2008.
197 p.; 33 cm

Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto
Eixo Temático: Medicina

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Dirce Maria Trevisan Zanetta

1. Hepatite C; 2. Vias de transmissão; 3. Genótipos; 4. Tratamento

Sumário

Dedicatória.....	i
Agradecimentos.....	ii
Epígrafe.....	iii
Lista de Figuras.....	iv
Lista de Tabelas.....	v
Lista de Abreviaturas.....	vi
Resumo.....	vii
<i>Abstract</i>	viii
1. Introdução.....	1
1.1 Considerações gerais.....	1
1.2 O vírus da hepatite C.....	3
1.2.1 Variabilidade genética do vírus da hepatite C.....	7
1.3 Exames laboratoriais.....	11
1.4 Epidemiologia.....	13
1.5 História natural da doença e manifestações clínicas.....	21
1.6 Modalidades terapêuticas.....	24
1.6.1 Considerações sobre variações nas respostas ao tratamento.....	29
1.6.2 Novas opções terapêuticas em potencial.....	32
1.7 Objetivos.....	33

2.	Casística e Método.....	34
2.1	Questões éticas, tipo de estudo e casística.....	34
2.2	Procedimentos.....	37
2.2.1	Questionário e levantamento de dados em prontuário.....	37
2.2.2	Estudos moleculares.....	39
2.2.2.1	PCR qualitativo.....	40
2.2.2.2	Genotipagem.....	44
2.3	Tratamento e acompanhamento clínico.....	46
2.4	Análise estatística.....	48
3.	Resultados.....	52
3.1	Avaliação de fatores de risco para transmissão do VHC.....	52
3.2	Descrição dos pacientes infectados pelo VHC quanto às frequências dos genótipos, características epidemiológicas e anátomo-patológicas para cada genótipo.....	67
3.3	Avaliação da resposta terapêutica de acordo com os genótipos.....	75
4.	Discussão.....	87
4.1	Características epidemiológicas gerais da infecção.....	87
4.2	Distribuição dos genótipos.....	93
4.3	Tratamento.....	95
5.	Conclusões.....	105

6.	Referências Bibliográficas.....	107
7.	Apêndices.....	163
	Apêndice 1. Parecer de aprovação do trabalho pelo Comitê de Ética em Pesquisa.....	163
	Apêndice 2. Termos de Consentimento Livre e Esclarecido.....	164
	Apêndice 3. Questionário.....	170

Dedicatória

A Deus, pela minha vida e daqueles que são a razão de meu viver.

À minha mãe Inês, meu anjo da guarda e sustento, pelo amor e doação incondicionais.

Aos meus pais, pela possibilidade da minha formação moral e intelectual.

Aos meus amores eternos, Juliana e Mariana.

Agradecimentos

Agradeço a todos que me prepararam ou participaram deste período da minha vida, e que de alguma forma contribuíram para a realização deste estudo.

Em especial, agradeço à Prof^a. Dr^a. Dirce Maria Trevisan Zanetta, que com extrema competência e paciência, me orientou na elaboração deste trabalho.

À Prof^a. Dr^a. Paula Rahal e toda sua equipe, pelo incentivo, orientações e análises laboratoriais do presente estudo.

À Diretoria e profissionais do Hemocentro, pelas colaborações que permitiram a realização deste estudo. Em especial, à sempre presente Viviane Motta que recepcionou todos os pacientes com muita dedicação e ao Fábio E. Sanchez que de forma muito competente acondicionou as amostras até o envio das mesmas para as análises.

À Prof^a. Dr^a. Andréa Borduchi Carvalho Franco de Salles, pela amizade, doação e apoio que me foram vitais na finalização do trabalho.

À Marta Elisa, pela colaboração na coleta dos dados.

Ao meu pai Ângelo, pela convivência curta, mas que me ajudou a enxergar o mundo de forma mais bela.

Ao meu esposo Walter, pelo companheirismo e horas sacrificadas do nosso convívio.

Aos meus irmãos, Ângela e Ricardo, pelo apoio e retaguarda nas horas difíceis de minha ausência no cuidado às meninas (minhas filhas).

Às razões de minha vida, Juliana e Mariana, pela inspiração, força e compreensão nas minhas ausências.

Ao meu sustento, minha mãe Inês, pela minha existência e das minhas filhas. Seu amor, luz, humildade e doação me iluminam em todos os momentos de minha vida.

Agradecimento especial aos **portadores de hepatite C crônica** que se dispuseram, também num ato de doação, a participar do presente estudo.

Epígrafe

“A vida é uma oportunidade, aproveite-a...

A vida é beleza, admire-a...

A vida é felicidade, deguste-a...

A vida é um sonho, torne-o realidade...

A vida é um desafio, enfrente-o...

A vida é um dever, cumpra-o...

A vida é um jogo, jogue-o...

A vida é preciosa, cuide dela...

A vida é uma riqueza, conserve-a...

A vida é amor, goze-o...

A vida é um mistério, descubra-o...

A vida é promessa, cumpra-a...

A vida é tristeza, supere-a...

A vida é um hino, cante-o...

A vida é uma luta, aceite-a...

A vida é aventura, arrisque-a...

A vida é alegria, mereça-a...

A vida é vida, defenda-a...”

(Madre Teresa de Calcutá).

Lista de Figuras

Figura 1.	Morfologia do vírus da hepatite C: partícula viral. Fonte: adaptada de James, 2001 ⁽²²⁾	4
Figura 2.	Estrutura genômica e proteônica do vírus da hepatite C. Fonte: adaptada de Rosemberg, 2001 ⁽²⁰⁾	6
Figura 3.	História natural da infecção pelo vírus da hepatite C. Reproduzida de Seeff, 2002 ⁽¹³⁾	23
Figura 4.	Esquema representativo dos tipos de estudo delineados para os objetivos do trabalho.....	36
Figura 5.	Esquema representativo do número dos pacientes que iniciaram o tratamento e foram seguidos no presente estudo.....	77
Figura 6.	Probabilidade de tempo livre de recidiva da infecção após o término do tratamento para os pacientes infectados pelos genótipos 1 <i>versus</i> 3.....	86

Lista de Tabelas

- Tabela 1. Distribuição dos genótipos do vírus da hepatite C entre pacientes e doadores de sangue no Brasil.....9
- Tabela 2. Fatores de risco para a infecção pelo vírus da hepatite C. Adaptada de Wong & Lee, 2006 ⁽¹⁵⁴⁾20
- Tabela 3. Características sócio-demográficas do grupo de casos e do grupo controle.....53
- Tabela 4. Distribuição dos diferentes tipos de atividades de risco exercidas pelos 19 participantes com hepatite C e pelos 10 do grupo controle que relataram exposição ocupacional.....54
- Tabela 5. Freqüências dos riscos de exposição ao sangue, pela infusão de hemoderivados ou pela transfusão de hemocomponentes, nos grupos de casos e de controles.....56

Tabela 6.	Hábitos apresentados pelos usuários de drogas que implicam em risco para a transmissão do VHC.....	57
Tabela 7.	Freqüências dos procedimentos odontológicos, médicos diagnósticos ou terapêuticos, tatuagem e <i>piercing</i> , considerados como potenciais fatores de risco para a transmissão do VHC.....	59
Tabela 8.	Risco pelo convívio entre pessoas sem contato sexual para o grupo de casos e de controles.....	60
Tabela 9.	Freqüências do uso de preservativo (“camisinha”) sempre, para os contatos sexuais regulares e casuais, nos grupos de casos e de controles.....	64
Tabela 10.	Risco da transmissão sexual por exposição a um parceiro sexual considerado de risco para a hepatite C nos grupos de casos e de controles.....	65
Tabela 11.	Análise multivariada (regressão logística) de fatores de risco para transmissão do VHC.....	66
Tabela 12.	Distribuição dos subtipos do VHC nos 136 pacientes com hepatite C crônica.....	68

Tabela 13.	Características epidemiológicas dos 136 pacientes com hepatite C crônica, estratificados pelos genótipos.....	69
Tabela 14.	Características epidemiológicas dos 136 pacientes com hepatite C crônica, estratificados pelos subtipos.....	70
Tabela 15.	Características anátomo-patológicas nas biópsias hepáticas realizadas em 78 dos 136 pacientes com hepatite C crônica.....	72
Tabela 16.	Características das biópsias hepáticas realizadas em 78 dos 136 pacientes com hepatite C crônica, estratificados pelos genótipos.....	73
Tabela 17.	Características das biópsias hepáticas realizadas em 78 dos 136 pacientes com hepatite C crônica, estratificados pelos subtipos.....	74
Tabela 18.	Distribuição da freqüência dos pacientes com diferentes genótipos que foram seguidos ao longo do tratamento (<u>protocolo do Governo Federal</u>) e até 24 semanas após o seu término de acordo com a resposta ao tratamento.....	78

Tabela 19.	Distribuição da freqüência dos pacientes com diferentes subtipos do VHC acompanhados ao longo do tratamento (<u>protocolo do Governo Federal</u>) e até 24 semanas após o seu término de acordo com a resposta ao tratamento.....	79
Tabela 20.	Distribuição dos 32 pacientes com o genótipo 1 do VHC tratados e com seguimento de 24 semanas após o término do tratamento, de acordo com a resposta virológica ao tratamento e o grau de fibrose pela classificação METAVIR evidenciado na biópsia hepática realizada pré-tratamento.....	81
Tabela 21.	Distribuição dos 15 pacientes com o genótipo 3 do VHC tratados e seguidos por 24 semanas após o término do tratamento convencional, de acordo com a resposta virológica ao tratamento e o grau de fibrose pela classificação METAVIR evidenciado na biópsia hepática realizada pré-tratamento.....	82
Tabela 22.	Comparação entre o grupo de pacientes do genótipo 1 com resposta virológica sustentada e o grupo sem resposta virológica ou com resposta não sustentada (recidiva).....	84
Tabela 23.	Comparação entre o grupo de pacientes do genótipo 3 com resposta virológica sustentada e o grupo sem resposta virológica ou com resposta não sustentada (recidiva).....	85

Lista de Abreviaturas

ALT:	alanina aminotransferase
Anti:	anticorpos
Anti-VHC:	anticorpos contra o vírus da hepatite C
ARE:	Ambulatório Regional de Especialidades
C:	core
CA:	casos
CDC:	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
cDNA:	DNA complementar
CO:	controles
DII:	drogas injetáveis ou inalatórias
DNA:	<i>desoxyribonucleic acid</i>
DST:	doença sexualmente transmissível
E:	envelope
EIA:	<i>enzyme immunoassay</i> (enzima imunoensaio ou teste imunoenzimático)
EUA:	Estados Unidos da América
FAMERP:	Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto
FDA:	<i>Food and Drug Administration</i>
HAART:	<i>highly active antiretroviral therapy</i> (terapia anti-retroviral altamente ativa)

HIV:	<i>human immunodeficiency virus</i> (vírus da imunodeficiência humana)
HNANB:	hepatite não-A não-B
IFN:	interferon
IFN- α :	interferon alfa
IL:	interleucina
KD:	kilodalton
mcg:	micrograma
mL:	mililitro
mg:	miligrama
MUI:	milhões de unidades internacionais
NC:	não codificadora
NIH:	<i>National Institutes of Health</i>
nm:	nanômetro
NS:	não estrutural
OMS:	Organização Mundial da Saúde
OR:	<i>odds ratio</i>
ORF:	<i>open reading frame</i> (região aberta de leitura)
PCR:	<i>Polimerase Chain Reaction</i> (reação em cadeia da polimerase)
PEG:	polietilenoglicol
PEG-IFN:	interferon peguilado
q.s.p.:	quantidade suficiente para
RBV:	ribavirina
RFT:	resposta ao final do tratamento
RNA:	<i>ribonucleic acid</i> (ácido ribonucléico)
rpm:	rotações por minuto
RT:	transcriptase reversa
RVNS:	resposta virológica não sustentada (recidiva)

RVP:	resposta virológica precoce
RVR:	resposta virológica rápida
RVS:	resposta virológica sustentada
SBH:	Sociedade Brasileira de Hepatologia
SC:	sub-cutâneo
SOD:	superóxido-desmutase
SR:	sem resposta ao tratamento
TGP:	transaminase glutâmico pirúvica
UI:	unidades internacionais
UNESP:	Universidade Estadual Paulista
UTR:	<i>untranslated region</i> (região não traduzida)
VHA:	vírus da hepatite A
VHB:	vírus da hepatite B
VHC:	vírus da hepatite C
WHO:	<i>World Health Organization</i>

Resumo

Introdução: O vírus da hepatite C (VHC) é considerado um importante problema mundial de saúde pública. A heterogeneidade do genoma viral pode ser relacionada às variabilidades clínicas e patológicas da hepatopatia crônica causada pelo vírus. Os objetivos do presente estudo foram: avaliar fatores de risco associados à transmissão do vírus da hepatite C, descrever as freqüências dos genótipos, identificar algumas das características epidemiológicas e histopatológicas para cada subtipo viral, e descrever os índices de resposta virológica sustentada associados a cada genótipo.

Métodos: A genotipagem foi realizada em 136 pacientes com hepatite C crônica. As possíveis vias de contaminação e algumas características clínicas foram avaliadas por um questionário. Sessenta e três do total de pacientes foram submetidos ao tratamento durante o período do estudo. Estes pacientes foram seguidos com coletas de amostras periodicamente durante o tratamento e até completarem 24 semanas após o final do uso da medicação para a avaliação dos índices de resposta virológica sustentada por métodos de biologia molecular (PCR qualitativo). **Resultados:** O predomínio do genótipo 1 (62,5%) foi claramente demonstrado, seguido de 33,1% do genótipo 3 e 4,4% do genótipo 2. Nenhuma diferença foi observada entre os genótipos em relação: ao sexo, idade, freqüência de antecedente transfusional antes do ano de 1992, abuso de álcool e cirrose hepática ao diagnóstico. Um maior número de pacientes infectados pelo genótipo 3 relatou antecedente de uso de drogas injetáveis e/ou inalatórias. Outros fatores de risco foram associados à infecção pelo VHC, como: contato sexual com pessoa considerada de risco para o vírus

(valor-p=0,000) e o compartilhamento de objetos de uso pessoal (valor-p=0,000). O tratamento com interferon peguilado associado à ribavirina para os pacientes infectados pelo genótipo 1 proporcionou 61,0% de resposta virológica sustentada, e apenas 31,6% de resposta foi obtida com o interferon alfa convencional indicado para pacientes infectados pelo genótipo 3 (valor-p=0,051). Esta taxa mais baixa de resposta não foi associada a: antecedente de uso de drogas ou transfusão, tempo de infecção, cirrose hepática ou abuso de álcool. Adicionalmente, a recidiva foi mais precoce em pacientes tratados com interferon alfa em comparação aos que receberam interferon peguilado (valor-p = 0,085). **Conclusões:** A distribuição dos genótipos do VHC neste grupo de pacientes foi semelhante a dos Estados Unidos e de vários países europeus. O risco do uso de drogas parece estar mais associado à transmissão do genótipo 3 do VHC. O contato sexual com pessoa considerada de risco para a hepatite C e o compartilhamento de objetos de uso pessoal foram demonstrados como fatores de risco para a transmissão do vírus. Foi também observada a eficácia do tratamento com interferon peguilado e ribavirina para os pacientes infectados pelo genótipo 1, porém a taxa de resposta virológica sustentada obtida pelos pacientes infectados pelo genótipo 3, que foram tratados com interferon alfa convencional associado à ribavirina, esteve abaixo dos valores apresentados previamente na literatura (31,6% *versus* 80,0%). A recidiva foi mais precoce nos pacientes tratados com interferon alfa em comparação aos que receberam interferon peguilado.

Palavras-chave: Hepatite C; vírus da hepatite C; VHC genótipos; tratamento; Brasil.

Abstract

Introduction: Hepatitis C virus (HCV) remains an important health care burden worldwide. The genome heterogeneity may be related to the wide variability of clinical and pathological features in HCV-related chronic liver disease. Additionally, knowing the frequency and distribution of the genotypes may enable us to understand the spread of HCV. This study addresses to identify the risk factors for transmission of the hepatitis C, to describe the distribution of the genotypes in a southeast area of Brazil, in patients with chronic hepatitis C, identifying some of the epidemiological and histopathological characteristics of each virus subtype and, to describe the treatment response associated to each genotype. **Methods:** Genotyping was performed in samples from 136 patients with chronic hepatitis C. The possible routes of contamination and some clinical characteristics were evaluated by a questionnaire. 63 of these patients were submitted to treatment: 41 infected by genotype 1 received peginterferon alfa-2a or alfa-2b plus ribavirin during 48 weeks and 22 received interferon alfa plus ribavirin during 24 weeks (3 infected by genotype 2 and 19 by genotype 3). These patients were followed with samples collection periodically during the treatment and for 24 weeks after the end of therapy to evaluate a sustained virological response. **Results:** The predominance of HCV genotype 1 (62.5%) was clearly shown, followed by 33.1% for genotype 3 and 4.4% for genotype 2. No difference was observed among the genotypes according to sex, age, frequency of transfusion history prior 1992, alcohol abuse and liver cirrhosis at the diagnosis; a higher number of patients infected by genotype 3 reported a

past drug abuse history. Other risk factors were associated with the HCV infection, as the sexual contact with person that had risk compartment and the objects shared by different people. The peginterferon alfa plus ribavirin treatment to the genotype 1 was associated with 61.0% of virological response, and only 31.6% was obtained with interferon alfa indicated to patients infected by genotype 3 (*p value* = 0,051). This low rate was not associated to previous history of drug use or blood transfusion, length of infection, cirrhosis in the liver biopsy or alcohol previous history. And, the recidive was early in patients that were treated with interferon alfa in comparing with that received peginterferon (*log rank – p value* = 0,085). **Conclusions:** The distribution of the HCV genotypes in the evaluated area in Brazil is similar to that in the United States and several European countries. The risk of drug use seems more closely associated with the transmission of genotype 3 when compared to genotype 1. The sexual contact and the objects shared by different people were shown as risk factors to HCV contamination. It was shown the efficacy of peginterferon plus ribavirin to treat patients infected by genotype 1. The rate of sustained virological response with the interferon alfa plus ribavirin therapy to genotype 3 was lower than the showed by the literature (31.6% *versus* 80.0%).

Key-words: Hepatitis C; Hepatitis C virus; HCV genotypes; HCV treatment; Brazil.

1.1 Considerações gerais

Durante quase duas décadas, as hepatites pós-transfusionais não classificadas pelos marcadores sorológicos das hepatites A ou B foram diagnosticadas como hepatites por vírus não-A, não-B (HNANB), e se caracterizavam por evoluir, em mais de 50% dos casos, para formas crônicas (1).

Em 1989, mediante sucessivos estudos de biologia molecular, foi possível a identificação de um agente denominado vírus da hepatite C (VHC), o qual correspondia a cerca de 90% dos casos de HNANB associados à transfusão de sangue nos Estados Unidos da América (2).

O conhecimento do comportamento viral e a introdução de testes diagnósticos de maior sensibilidade e especificidade, durante a década de 1990, tornaram possível esclarecer melhor a situação epidemiológica da infecção.

A hepatite C constitui um problema de saúde pública, onde aproximadamente 3% da população mundial estão infectados, o que representa cerca de 170 milhões de pessoas (3, 4).

Porém, os estudos demonstram uma considerável variabilidade na prevalência desta infecção. A maioria dos países europeus, América e do sudeste da Ásia têm uma prevalência populacional menor que 2,5%, com os índices mais baixos (de 0,01 a 0,1%) descritos para o Reino Unido e Escandinávia. O oposto é observado no Egito, onde de 17 a 26% da população

encontra-se infectada. Os dados para a América Latina são heterogêneos, variando de 0,3% no Chile a 6,3% em Porto Rico ⁽⁵⁻¹⁰⁾.

No Brasil, segundo a Sociedade Brasileira de Hepatologia (SBH), aproximadamente 1,6% da população em geral encontra-se infectada. Porém, em hemofílicos, esta taxa atinge 87,3%, enquanto que em pacientes hemodializados varia de 19 a 47% ⁽¹¹⁾.

Estes valores tão elevados se devem ao fato de que, no Brasil, apenas em 1992, com a Portaria CVS nº10 do Ministério da Saúde, a triagem sorológica para o VHC tornou-se obrigatória em bancos de sangue. Assim, no período de 1960 a 1991, é estimado que a cada 100 indivíduos transfundidos, de 5 a 15 infectaram-se com o vírus ^(11, 12).

Apesar da alta prevalência, apenas 4 a 10% das pessoas infectadas apresentam sintomas de hepatite aguda e cerca de 80% desenvolvem infecção crônica que pode permanecer assintomática por décadas ^(13, 14).

A hepatite C crônica pode causar mudanças necroinflamatórias e fibrose hepática severa; progredir para cirrose e estar associada ao risco aumentado de carcinoma hepatocelular ⁽¹⁵⁻¹⁷⁾.

Portanto, a hepatopatia crônica causada pelo VHC permanece a principal indicação de transplante de fígado ^(18, 19).

1.2 O vírus da hepatite C

O vírus da hepatite C pertence ao gênero *Hepacivirus* da família *Flaviviridae* ⁽²⁰⁾ que contêm estruturas conservadas essenciais para a da proteína viral e replicação do genoma ⁽²³⁾.

A região 5' é altamente conservada e estudada e um papel regulador importante a replicação viral. Devido a esta homogeneidade, normalmente é a região eleita para a seleção de *primers* para os testes moleculares ^(1, 24, 25).

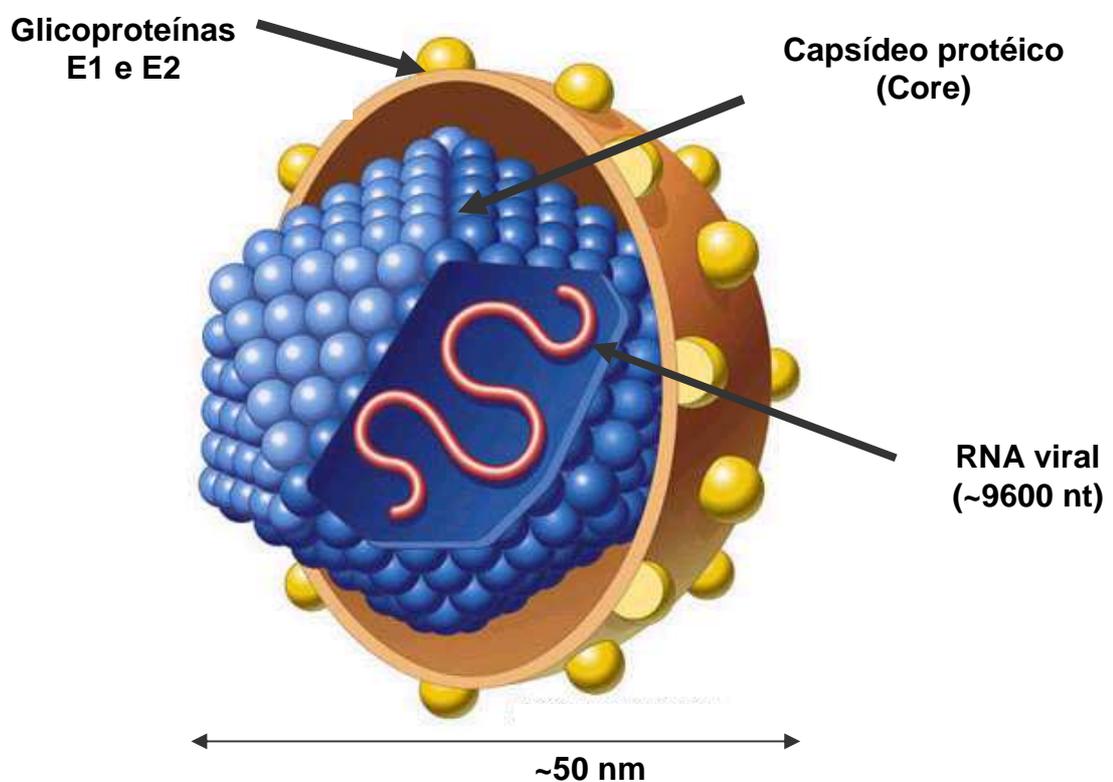
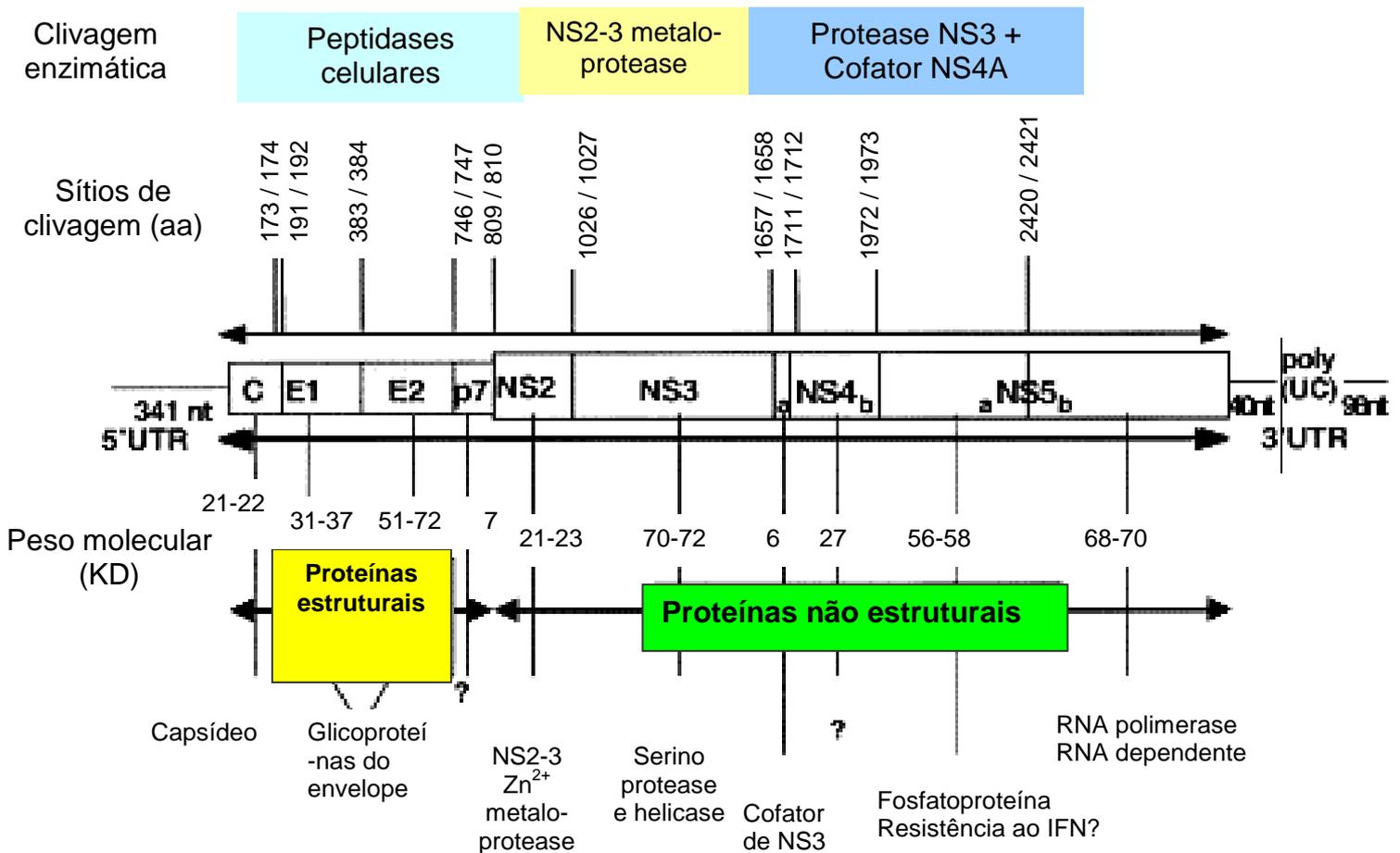


Figura 1. Morfologia do vírus da hepatite C: partícula viral. Fonte: adaptada de James, 2001 ⁽²²⁾.

Seu ciclo replicativo se inicia com a fusão do envelope viral a receptores ainda não identificados na membrana da célula hospedeira. Posteriormente, o RNA viral é liberado do nucleocapsídeo para o citoplasma, onde é traduzido produzindo uma poliproteína precursora com cerca de 30 aminoácidos, que sofre clivagens proteolíticas, originando proteínas nucleocapsídeo ou Core (C) duas glicoproteínas do envelope viral “E1” e “E2/NS1, NS2, NS3, NS4a, NS4b, NS5a e NS5b.



1.2.1 Variabilidade genética do vírus da hepatite C

Análises das seqüências C, isolados em diferentes partes do mundo, têm demonstrado uma diversidade de até 3 a categorização do vírus em: tipos, subtipos, isolados e *quasispécies*. As causas desta variabilidade são os erros introduzidos aleatoriamente pela RNA polimerase viral no processo de replicação. Para se identificar estas diferenças, várias técnicas de genotipagem e sorotipagem têm sido descritas ⁽²⁶⁻²⁹⁾.

Em seis genótipos, designados por numerais arábicos de 1 a 6 subtipos, identificados por letras minúsculas de a _ f ⁽³⁰⁻³⁴⁾.

Mesmo entre isolados de um determinado genótipo e subtipo são observadas variantes com diferenças mínimas a nível molecular, formando as chamadas *quasispécies*. Esta heterogeneidade do VHC ocorre num mesmo hospedeiro durante o curso da infecção e sugere implicações patobiológicas com influência na resposta terapêutica antiviral e formas de transmissão ⁽³⁵⁻³⁷⁾.

A distribuição geográfica dos genótipos é heterogênea, porém os genótipos 1, 2 e 3 possuem distribuição universal. O genótipo 1 predomina nos Estados Unidos, Canadá, Chile, Europa e Japão, com freqüências variando de 50% até mais de 80%, enquanto que o tipo 2 é o mais freqüente na China (50% dos casos) ^(33, 38-45).

Na Tailândia, Índia e Ásia, o genótipo 3 foi observado em 50 a 60% dos casos de hepatite C, enquanto que o genótipo 4 é endêmico no Egito e

encontrado em outros países da África e Oriente Médio ⁽⁴⁶⁻⁵⁰⁾. Os genótipos 5 e 6 África do Sul sudeste da Ásia ⁽⁵¹⁻⁵³⁾.

No Brasil, a prevalência genotípica tem um padrão semelhante à dos EUA e de alguns países europeus, sendo o genótipo 1 o mais encontrado nas regiões norte, nordeste e sudeste, enquanto que o genótipo 3 é mais evidente na região sul do país ^(54, 55).

Os trabalhos não mostram diferenças significativas entre as distribuições dos genótipos nas populações de doadores de sangue e pacientes com hepatite crônica. A Tabela 1 apresenta dados de distribuição genotípica em algumas cidades ou regiões do Brasil.

Tabela 1. Distribuição dos genótipos do vírus da hepatite C entre pacientes e doadores de sangue no Brasil.

Pacientes:	n	Gen 1	Gen 2	Gen 3	Gen 4	Gen 5	Co- infecção
		N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	
Brasil [®]	250	180 (72,0)	5 (2,0)	63 (25,3)	2 (0,7)		
Norte [*]	85	63 (74,1)	1 (1,2)	21 (24,7)			
Nordeste [*]	247	165 (66,8)	7 (2,8)	75 (30,4)			
Nordeste ^{^^}	114	1a: (5,3) 1b: (44,7)	(3,5)	(41,2)			(5,3)
Pernambuco [^]	34	1a: (21,0) 1b: (63,0)		3a: (16,0)			
Salvador (BA) ^{&}	83	52 (62,7)	3 (3,6)	18 (21,7)			10 (12,0)
Centro-oeste [*]	77	44 (57,1)	8 (10,4)	25 (32,5)			
Sudeste [*]	1114	744 (66,8)	49 (4,4)	316 (28,4)	3 (0,2)	2 (0,2)	
Minas Gerais [§]		(84,1)	(2,3)	(13,6)			
Minas Gerais ^{§§}	112	98 (87,5)	1 (0,9)	10 (8,9)	3 (2,7)		
Sul [*]	175	91 (52,0)	8 (4,6)	76 (43,4)			

Porto Alegre(RS) [#]	100	55 (55,0)	8 (8,0)	37 (37,0)	
Doadores de sangue:					
Total **	70	1a: 24(34,3) 1b: 21(30,0) 1: 4 (5,7)	2b: 2 (2,9)	3a: 18 (25,7)	1 (1,4)
Nordeste **	17	1a: 1 (5,9) 1b: 6 (35,3) 1: 2 (11,7)	2b: 1 (5,9)	3a: 6 (35,3)	1 (5,9)
Centro-oeste **	22	1a: 12 (54,6) 1b: 2 (9,1)	2b: 1 (4,5)	3a: 7 (31,8)	
Centro-oeste £	165	(67,9)	(3,0)	(29,1)	
Goiás £		1a: (50,0) 1b: (16,7)	2b: (2,4)	3a: (30,9)	
Mato Grosso £		1a: (41,0) 1b: (29,5)	2b: (4,5)	3a: (25,0)	
Mato Grosso Sul£		1a: (36,8) 1b: (36,8)	2b: (5,3)	3a: (21,1)	
Distrito Federal £		1a: (31,7) 1b: (29,3)		3a: (39,0)	
Sudeste **	31	1a: 11 (35,5) 1b: 13 (41,9) 1: 2 (6,5)		3a: 5 (16,1)	

[@] Oliveira MLA *et al.*, 1999 ⁽⁵⁶⁾; ^{*} Campiotto S *et al.*, 2005 ⁽⁵⁵⁾; ^{^^} Pereira LM *et al.*, 2002 ⁽⁵⁷⁾; [^] Torres MCMR *et al.*, 2003 ⁽⁵⁸⁾; [&] Silva LK *et al.*, 2000 ⁽⁵⁹⁾; [§] Oliveira GC *et al.*, 1999 ⁽⁶⁰⁾; ^{§§} Carmo RA *et al.*, 2002 ⁽⁶¹⁾; [#] Krug LP *et al.*, 1996 ⁽⁶²⁾; ^{**} Martins RMB *et al.*, 1998 ⁽⁶³⁾; [£] Martins RMB *et al.*, 2006 ⁽⁵³⁾.

1.3 Exames laboratoriais

O VHC foi o primeiro vírus a ser descoberto exclusivamente por técnicas de biologia molecular. A primeira geração de testes imunoenzimáticos (EIA) se tornou disponível em 1990 e detectava diretamente os anticorpos anti C100-3, um antígeno da região NS4 do genoma viral. Estes testes apresentavam uma baixa sensibilidade e especificidade. Em maio de 1991, foi lançado um EIA de segunda geração, onde se introduziu uma combinação de antígenos da região estrutural (Core) e não estrutural (NS2, NS3 e NS4). Desde a metade da década de 1990, um teste de terceira geração, que inclui antígenos da fração NS5, tem sido utilizado para confirmar uma hipótese diagnóstica ou na triagem de doadores de sangue. A sensibilidade destes testes é de 95% a 99% com possibilidade de detectar anticorpos seis a oito semanas após a exposição ao vírus ^(64, 65).

Para a confirmação da positividade dos testes EIA, algumas alternativas suplementares têm sido utilizadas fazendo uso dos mesmos antígenos, mas, com diferentes apresentações. O método de imunoblot tem os antígenos fixados em bandas individuais, sobre tiras de nitrocelulose ou nylon. Este ensaio evidencia a presença de anticorpos anti-VHC e não do vírus propriamente dito.

A detecção direta e a quantificação da carga viral são possíveis pelas técnicas de biologia molecular que permitem o diagnóstico inclusive em amostras ainda soronegativas. A técnica mais comumente utilizada é a Reação em Cadeia da Polimerase (PCR), que segue após uma reação de transcriptase

reversa (RT), utilizando, principalmente, *primers* da região 5'UTR do genoma viral ^(27, 66-68).

Quanto aos testes bioquímicos para avaliação da função hepática, já foi descrito que, alguns pacientes com diagnóstico confirmado de hepatite C permanecem com níveis normais de transaminases, independentemente dos testes moleculares apresentarem-se negativos ou persistirem positivos após a infecção ^(65, 69, 70).

Na busca ativa de novos casos, com o objetivo final de indicação precoce do tratamento para que, à longo-prazo, ocorra uma menor demanda de transplantes de fígado e uma maior sobrevida dos pacientes, algumas instituições do Canadá e dos EUA recomendam a realização do teste sorológico nas pessoas com risco aumentado de infecção ^(64, 69, 71-73).

Esta recomendação é baseada nas combinações terapêuticas anti-virais atuais, capazes de eliminar o vírus em até 80% dos casos, freqüentemente com melhora histológica e, em outras intervenções, como: restrição ao uso de álcool e às outras práticas de risco, imunização para hepatite A e B, tratamento de co-infecções que restringem a progressão da doença e a transmissão secundária ^(69, 71, 74-77).

1.4 Epidemiologia

Até foram introduzidos os testes para detecção do anti-VHC na triagem sorológica dos doadores de sangue, a prevalência deste agente era muito

elevada em pacientes que recebiam múltiplas transfusões, 40% dos casos de hepatite C ocorridos nos Estados Unidos ⁽⁷⁸⁾.

o Canadá o risco de infecção pelo VHC a partir de uma transfusão de sangue estimado em menos que 1 em 3 milhões de unidades transfundidas. Enquanto que na Inglaterra, que realiza a triagem molecular, a incidência é dez vezes menor (1 em 30 milhões) ^(82, 83).

Todavia, a incidência de transmissão de hepatite C por transfusão ainda permanece elevada. Num estudo com 147 pacientes chilenos com hepatite C crônica, o fator de risco mais comum identificado foi transfusão de sangue em 54% dos casos contra apenas 5% pelo uso de drogas injetáveis ⁽⁴⁴⁾.

Ainda não se tem a obrigatoriedade da triagem dos doadores de sangue por testes de biologia molecular; assim, estudo num banco de sangue de Santa Catarina, entre 1991 e 2001, mostrou uma incidência de 1:13.721 transfusões, o que é dez vezes mais elevada que a de alguns países desenvolvidos ⁽⁸⁴⁾.

De forma globalizada, na Europa, uma revisão de 98 estudos publicados entre 1990 e 2000, mostrou que a prevalência do anti-VHC entre usuários de drogas variou de 30 a 98%; e a incidência variou de 6,2 a 39,3 por 100 pessoas_ano. Assim, os autores consideram que, diante destes índices alarmantes apresentados pelos estudos, uma abordagem estratégica utilizando métodos robustos de vigilância emergencial ⁽⁸⁷⁾.

Autores também acreditam que o compartilhamento de instrumento contaminado para a inalação de cocaína intra-nasal (canudo ou dinheiro enrolado) pode estar associado com a transmissão do VHC ^(64, 94, 95).

Quanto ao risco ocupacional, assim como o profissional infectado pode disseminar a infecção caso haja exposição do seu sangue através de incidentes com instrumentos perfuro-cortantes, o profissional da área da saúde não-infectado está exposto ao risco de adquirir o vírus através dos mesmos tipos de acidentes com perfuração do tecido cutâneo ou exposição da mucosa ao material biológico proveniente de pacientes infectados ⁽⁹⁶⁾.

O risco de transmissão do VHC por acidente ocupacional no re-encapamento de agulhas foi estimado ser de 1% a 3%; comparado com 30% para o vírus da hepatite B e 0,3% para o HIV ^(97, 98).

Para pacientes submetidos a seções de hemodiálise, a infecção pelo vírus da hepatite C também é freqüente. Os principais fatores de risco: o número de transfusões de sangue e a duração do tratamento, assim como, se os pacientes permanecem na mesma máquina de diálise ou não, e se são transferidos de centros de tratamento ou não, sugerindo a transmissão nosocomial, independente da transfusão ⁽⁹⁹⁾.

A taxa de soroconversão entre pacientes hemodializados sem nenhum outro risco foi reportada como sendo de 1,4 a 1,9% ao ano ⁽¹⁰⁰⁾; e a prevalência variou de 1,7 a 50% ⁽¹⁰¹⁻¹⁰⁵⁾.

Estudos têm sugerido a via sexual como forma de contágio pelo VHC ⁽¹⁰⁶⁻¹⁰⁸⁾.

Existem fatores que já foram descritos como comportamento sexual de alto risco e que levariam a uma maior exposição à infecção, como: contato com múltiplos parceiros, idade precoce do primeiro coito, parceiro soro-positivo para herpes simplex tipo 2 e parceiros usuários de drogas. Além desses, foi

observado um aumento da freqüência entre homens europeus com comportamento homossexual e não usuários de drogas, que apresentavam, também, prevalência aumentada para linfogranuloma venéreo, vírus da imunodeficiência humana (HIV) e outras doenças sexualmente transmissíveis (DST) ^(7, 109-114).

Em um estudo realizado na Fundação Pró-Sangue de São Paulo–Brasil, foi observado uma freqüência de 11,76% entre os parceiros de doadores de sangue infectados pelo VHC, sugerindo uma participação da transmissão sexual ⁽¹¹⁵⁾.

Porém, estes dados são controversos. Mais recentemente, um estudo observacional prospectivo, com seguimento de 10 anos (8060 pessoas-ano), não mostrou evidência de transmissão sexual entre parceiros monogâmicos na Itália ⁽¹¹⁶⁾. Ao contrário, num outro estudo entre casais realizado no Egito, foi estimado um risco de transmissão de até 34%. É importante considerar que a prevalência do VHC na população geral é muito maior no Egito e que este estudo não enfatizou casais monogâmicos; assim, a transmissão pode ser assumida como sendo de natureza sexual, apenas na ausência de outro fator de risco ⁽¹¹⁷⁾.

Também não foi evidenciada transmissão sexual do VHC entre homens que mantinham relações sexuais com outros homens num estudo prospectivo de coorte nos Estados Unidos (2653 pessoas-ano de seguimento) ⁽¹¹⁸⁾.

As evidências sugerem que, apesar da transmissão sexual poder ocorrer, ela tem sido considerada extremamente ineficiente, principalmente se comparada ao HIV e ao vírus da hepatite B (VHB) ^(8, 118). O risco é maior entre

aqueles com atividade sexual de alto risco, trabalhadores do sexo ou pessoas que têm múltiplos parceiros e que também freqüentemente fazem uso de droga injetável ⁽¹¹⁹⁻¹²¹⁾.

A transmissão vertical já foi documentada, mas seu risco parece ser baixo, entre 4% e 7%. Aumenta na presença de co-infecção pelo HIV e de uma alta carga viral materna do VHC ⁽¹²²⁻¹²⁴⁾. Viral esta situação não foi associada à transmissão da infecção para a criança ⁽¹²⁵⁾.

Além destas, outras vias de transmissão têm sido descritas em menor freqüência.

As condições indesejáveis de higiene e de esterilização dos instrumentos e ambientes utilizados em procedimentos médicos diagnósticos ou terapêuticos foram reportadas como possíveis fontes da infecção pelo VHC ⁽¹²⁶⁻¹²⁸⁾.

Em muitos países, durante algum tempo, as injeções parenterais eram aplicadas com seringas de vidro e agulhas reutilizadas após esterilização. Dados epidemiológicos indicam que tais injeções parenterais podem justificar altas taxas de prevalência do VHC em regiões como Egito, Paquistão, Ásia e, mais no passado, no sul da Itália e Japão ^(8, 129-147).

Nos Estados Unidos, em setembro de 2003, o CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) comunicou quatro processos de investigação de casos de transmissão de VHC e VHB ocorridos em estabelecimentos de assistência médica ⁽¹⁴⁸⁾. Os relatórios sugeriram que práticas não seguras de injeção, reutilização de seringas e agulhas, contaminação das vias de administração de

medicação e contaminação do local de preparo das injeções levaram à transmissão do VHC e do VHB de paciente para paciente.

Paquistão, um estudo prospectivo observacional constatou alta prevalência de pacientes com hepatite C crônica pode ter sido métodos de controle de infecção praticados pelos cirurgiões dentistas. Porém, considera-se que estudos epidemiológicos sejam necessários para se esclarecer o papel do dentista na transmissão da hepatite C ⁽¹⁴⁹⁾.

Existem também evidências de que o convívio familiar não sexual ou em ambiente de encarceramento pode levar à transmissão do VHC pelo compartilhamento de objetos contaminados por sangue, como: escovas de dente, lâmina de barbear e utensílios de manicure ⁽¹⁵⁰⁻¹⁵³⁾.

Segundo Wong & Lee, 2006, os possíveis riscos de transmissão do vírus da hepatite C podem ser categorizados em alto, moderado ou ausente, e estão apresentados na Tabela 2 ⁽¹⁵⁴⁾.

Tabela 2. Fatores de risco para a infecção pelo vírus da hepatite C. Adaptada de Wong & Lee, 2006 ⁽¹⁵⁴⁾.

Fatores de risco para a infecção pelo vírus da hepatite C (VHC)

Alto risco de infecção pelo VHC está associado com:

- Uso de drogas injetáveis
 - Sangue ou hemoderivados contaminados ou transplante de órgãos antes de 1990 *
 - Acidentes com instrumentos perfuro-cortantes
 - Procedimentos (exemplo: injeção, vacinação, cirurgia, transfusão, rituais religiosos) que envolvem reutilização ou compartilhamento de instrumentos contaminados
 - Instrumentos para tatuagem ou *piercing* contaminados e não esterelizados
 - Hemodiálise
 - Compartilhamento de objetos de uso pessoal contaminados com sangue de uma pessoa infectada pelo VHC (exemplo: aparelho de barbear, cortador de unha, escova de dentes)
 - Compartilhamento de instrumentos para inalação de cocaína contaminados
-

-
- Encarceramento
 - Infecção pelo vírus da hepatite B ou pelo HIV
 - Criança nascida de mãe com infecção pelo VHC **
 - Doença hepática não diagnosticada

Moderado risco de infecção pelo VHC está associado com:

- Um parceiro sexual com o VHC
- Múltiplos parceiros sexuais
- Infecção transmitida sexualmente, incluindo HIV e linfogranuloma venéreo
- Sexo traumático com instrumentos que podem ferir a mucosa dos órgãos genitais
- Sexo vaginal durante a menstruação

Transmissão do VHC não está associada com:

- Tosse ou espirro
- Água ou alimentos
- Compartilhamento de utensílios de cozinha
- Abraço, beijo ou aperto de mãos
- Assento de banheiro
- Outro contato casual
- Amamentação (a menos que os mamilos estejam feridos e sangrando)
- Sexo oral (a menos que esteja envolvida exposição de sangue)

* No Brasil, a triagem sorológica para o Anti-VHC nos doadores de sangue se tornou obrigatória em 30/06/1992 (Portaria CVS 10, de 30/06/1992).

** Gravidez não é contra-indicada, mas monitoramento invasivo do feto ou parto prolongado depois da ruptura da membrana deveriam ser evitados. Interferon e ribavirina são contra-indicados durante a gravidez.

1.5 História natural da doença e manifestações clínicas

A história natural da hepatite C é difícil de ser avaliada pela falta de dados prospectivos, dificuldade de se definir a data da transmissão e associações com outros fatores que alteram o curso da doença como co-infecção e uso de álcool ⁽⁴⁵⁾.

O período de incubação após a exposição viral é de, em média, seis a oito semanas. Na fase aguda 60 a 75% das pessoas não apresentam

sintomas. Para aqueles com infecção aguda sintomática, as manifestações são semelhantes às das hepatites A ou B: mal-estar, fadiga, letargia, anorexia, dor abdominal, icterícia, hepatoesplenomegalia discreta, rash cutâneo máculo-papular, artralgia e, em alguns casos, uma repugnância transitória por cigarro, álcool ou ambos. Estes sintomas podem se estender por duas a 12 semanas. A hepatite fulminante é muito rara no estágio agudo da infecção ⁽¹³⁾.

De 15 a 50% dos pacientes recém-infectados eliminam espontaneamente o vírus. O risco de cronicidade é de 50 a 70% para os casos adquiridos na comunidade e chega a 85% nos casos de hepatite pós-transfusional ⁽¹⁵⁴⁾.

Alguns pacientes com infecção crônica apresentam mal-estar, náusea, dor abdominal e prurido. Níveis de transaminases flutuantes são característicos. O exame físico do paciente pode revelar sinais de doença hepática como telangiectasias e eritema palmar. Além de ciclos de inflamação do fígado, seguidos de necrose, apoptose e fibrose; existe um risco de cirrose de 2 a 20%, que pode levar a icterícia, esplenomegalia, ascite, varizes de esôfago e encefalopatia hepática ⁽¹⁵⁾. Depois da cirrose instalada, o risco de carcinoma hepatocelular é de 1% a 4% a cada ano ^(13, 155).

Todavia, existe variação considerável na taxa de progressão para fibrose hepática. Alguns fatores de risco que têm sido relacionados à presença de doença hepática avançada na primeira biópsia são: pacientes do sexo masculino, duração mais longa da infecção, aquisição da infecção após os 40 anos de idade, alcoolismo, obesidade, imunossupressão (por exemplo, pela co-infecção com o HIV) e co-infecção por hepatite B crônica ^(13, 15, 43, 156-161).

Entretanto, estes fatores são descritos em estudos retrospectivos, nos quais os dados de início da infecção são desconhecidos.

Manifestações extra-hepáticas são raras e podem incluir a crioglobulinemia essencial, glomerulonefrite membranosa ou membranoproliferativa, linfoma não-Hodgkin, síndrome de Sjögren, líquen plano e porfiria cutânea tarda ⁽¹⁶²⁻¹⁷¹⁾.

A Figura 3 representa a evolução da doença, segundo Seeff, 2002 ⁽¹³⁾.

Pelo grande número de pessoas com infecção crônica, que atinge cerca de 3 milhões na América do Norte, muitos dos quais infectados há três ou quatro décadas, além da sua característica de progressão para cirrose e falência hepática no estágio final da doença, a insuficiência hepática pela hepatite C é a principal indicação de transplante de fígado na América do Norte ^(17, 19, 172, 173).

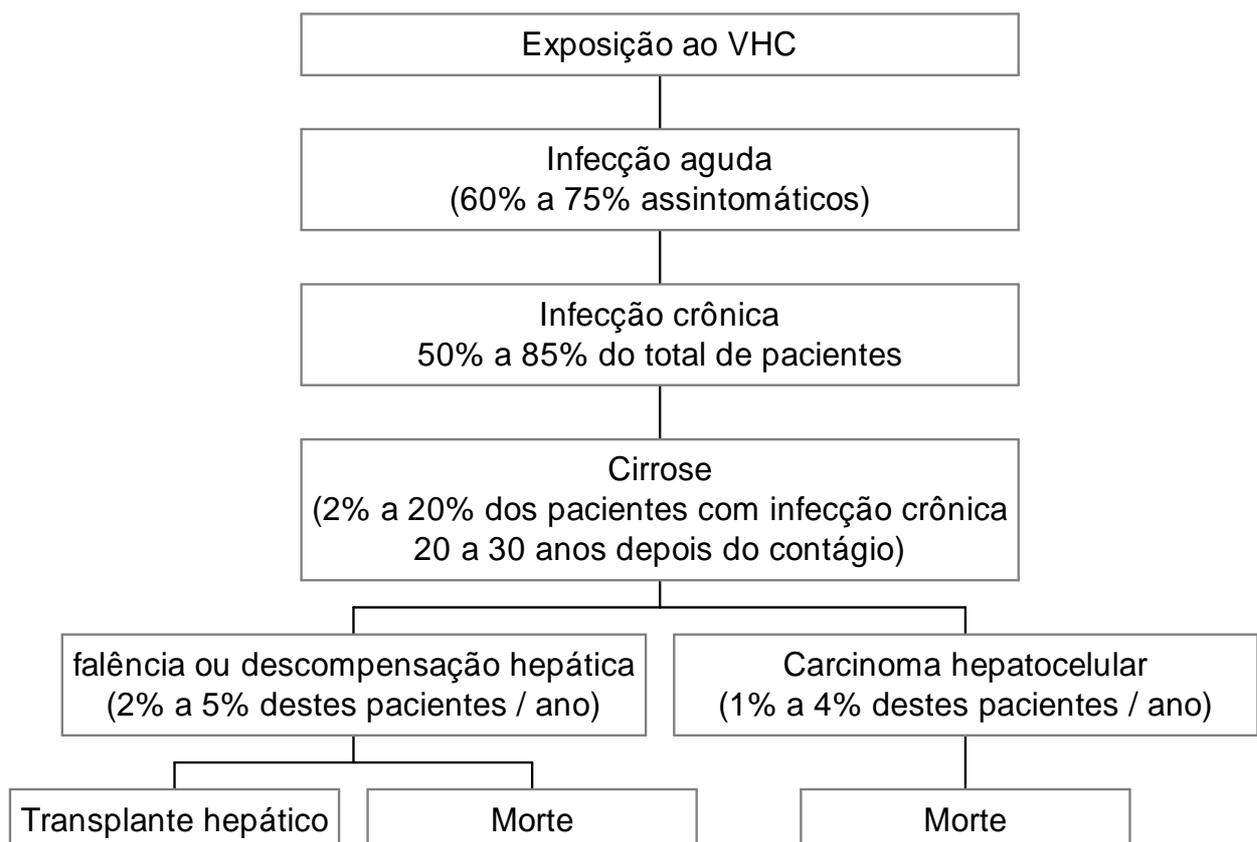


Figura 3. História natural da infecção pelo vírus da hepatite C. Reproduzida de Seeff, 2002 ⁽¹³⁾.

1.6 Modalidades terapêuticas

Para a grande maioria (em média, 85%) dos pacientes com hepatite C aguda que não elimina espontaneamente o vírus e que evolui para a forma crônica, os protocolos terapêuticos têm alcançado resultados progressivamente melhores ⁽¹⁷⁴⁻¹⁷⁶⁾. Há poucos anos o sucesso era obtido em apenas 10 a 30% dos casos. Atualmente, pode ocorrer uma resposta virológica sustentada em até 90% dos pacientes ⁽¹⁷⁷⁾.

Embora grandes avanços tenham ocorrido quanto à compreensão da patogênese do VHC, o desenvolvimento de uma vacina efetiva ainda não foi possível. As poucas espécies de hospedeiro e a falta de sistemas adequados para cultura tecidual tornam-se obstáculos aos estudos de biologia e patogênese do vírus. Assim, o enfoque clínico atual é tratar pacientes cronicamente infectados, e otimizar os regimes e combinações terapêuticas existentes como a do interferon convencional ou peguilado com a ribavirina, por períodos de 24 a 48 semanas ⁽¹⁶⁾.

O Interferon alfa (IFN- α) foi o primeiro tratamento que mostrou ter um efeito benéfico nos pacientes com hepatite C crônica ⁽¹⁷⁷⁾.

Os interferons (IFN) são glicoproteínas produzidas pelas células de todos os animais vertebrados e por alguns invertebrados, para defendê-los de agentes estranhos como vírus, bactérias e células tumorais. Estas proteínas induzem um estado de resistência antiviral em células não infectadas. O vírus, ao replicar-se, ativa a síntese do IFN que é eliminado da célula para a corrente sanguínea atingindo as células que ainda não foram infectadas e liga-se aos receptores de membrana gerando um estímulo para a síntese de IFN nestas células, que se forem infectadas, impedirão a replicação viral. Até o momento, foram identificados três tipos de IFN: o alfa, produzido por linfócitos B e monócitos, o beta, por fibroblastos e o gama, por linfócitos *T-helper* e *Natural Killer*. O Interferon-alfa (IFN- α) age diretamente contra o VHC inibindo sua replicação ^(178, 179) e tem propriedades imunomoduladoras que provavelmente aceleram o *clearance* das células infectadas com a indução de síntese de IFN nas células responsivas, interrompendo a replicação viral ⁽¹⁸⁰⁾.

O histórico mostra que, no início, a administração de IFN- α como monoterapia apresentou uma taxa de resposta virológica sustentada (RVS) de 6 a 12% quando o período de administração foi de 6 meses, e de 16 a 20% com 12 meses de tratamento ^(181, 182).

A RVS é definida pela ausência de detecção de RNA do VHC por, no mínimo, 24 semanas após o término da terapia, utilizando-se testes moleculares com sensibilidade para detecção de até 50 unidades internacionais/mL ⁽¹⁸³⁾. Outros dois grupos são considerados quanto à resposta a terapia antiviral: aqueles que apresentam apenas resposta ao final do tratamento (RFT) e em seguida o VHC RNA volta a ser detectado, e aqueles

que não respondem ao tratamento medicamentoso (SR), permanecendo com RNA detectável mesmo durante o tratamento. A não resposta ao tratamento ocorre em aproximadamente um terço dos pacientes ^(182, 184).

Alguns estudos também sugerem que a terapia com IFN diminui o risco de desenvolvimento de carcinoma hepatocelular ou morte por complicações da doença hepática ^(185, 186).

Um maior avanço no tratamento da hepatite C foi observado com a associação do IFN alfa com a Ribavirina, um análogo nucleosídeo sintético com atividade *in vitro* contra vários vírus ⁽¹⁸⁷⁾. A ribavirina pode exercer sua atividade anti-viral indiretamente estimulando a produção de interferon gama (IFN derivado de células T) ⁽¹⁸⁸⁾, embora este mecanismo ainda não esteja claramente compreendido, requerendo estudos complementares ⁽¹⁸⁹⁾.

Foi demonstrado que o tratamento apenas com ribavirina é capaz de reduzir a concentração sérica de transaminases, mas não o nível sérico de VHC RNA, em pacientes com hepatite C crônica ^(190, 191). Todavia, quando a ribavirina é associada ao IFN, existe um aumento significativo (38 a 43%) na resposta virológica sustentada comparada com o IFN isoladamente ^(177, 182, 192-195).

Como efeitos adversos provocados pela medicação, são descritos: fadiga, sintomas gripais ("*influenza like*"), anormalidades hematológicas e sintomas neuropsiquiátricos. A ribavirina se acumula nos eritrócitos podendo causar anemia hemolítica moderada dependendo da dose. Assim, são consideradas contra-indicações ao tratamento com IFN alfa e ribavirina: anemia, leucopenia ou plaquetopenia, cirrose descompensada, coronariopatia,

diabetes descompensada, doenças auto-imunes, doenças psiquiátricas severas, vertigens e gestação ou incapacidade de contracepção ⁽¹⁹⁶⁾.

Para aumentar as propriedades farmacocinéticas e a eficácia terapêutica do IFN, dois IFNs peguilados foram desenvolvidos e estão aprovados para o tratamento da hepatite C crônica: peguinterferon alfa-2a (40 KD) (Pegasys[®], Roche, Basel, Suíça) e o peguinterferon alfa-2b (12 KD) (PegIntron[™], Schering-Plough Corp., Kenilworth, NJ, USA). A peguilação envolve a associação de moléculas de polietilenoglicol (PEG) ao IFN ^(16, 184).

O PEG é um polímero modular não tóxico solúvel em água que faz com que este produto de IFN peguilado tenha menor taxa de excreção, maior meia-vida e menor antigenicidade que o interferon alfa convencional. Esta menor taxa de excreção resulta em níveis plasmáticos mais sustentados da droga e permite que a sua administração seja feita uma vez por semana ^(197, 198).

O IFN peguilado alfa-2b (12 KD) tem uma pequena e linear molécula de PEG, o que resulta numa absorção subcutânea mais rápida, maior volume de distribuição, com uma duração intermediária de atividade e excreção predominantemente renal ^(197, 198); enquanto que o peguinterferon alfa-2a (40 KD) incorpora uma grande cadeia de PEG, que resulta numa absorção mais lenta, distribuição predominantemente intravascular e em tecidos, excreção principalmente hepática e com uma meia-vida mais longa que o IFN alfa convencional e que o IFN peguilado alfa-2b (12 KD) ^(199, 200).

Além de melhor farmacocinética e uma reduzida freqüência de administração, os interferons peguilados têm melhor eficácia em pacientes com hepatite C crônica ^(75, 76, 201, 202).

Lindsay e colaboradores, em 2001, num estudo randomizado duplo-cego envolvendo mais que 1200 pacientes com hepatite C crônica compensada, compararam a resposta terapêutica entre um grupo de pacientes com hepatite C crônica que tratou com interferon peguilado alfa-2b e outro que recebeu o interferon alfa-2b convencional e demonstraram que 48 semanas de tratamento com IFN peguilado alfa-2b (12 KD), na dose de 0,5 - 1,0 ou 1,5 µg/kg uma vez por semana, produziu um índice maior de resposta virológica sustentada que o IFN 3 milhões de unidades internacionais (MUI) três vezes por semana (18 a 25% *versus* 12%) ⁽²⁰³⁾.

A dose mais adequada do peguinterferon alfa-2a (40 KD) em um estudo randomizado em que 159 pacientes receberam doses entre 45 e 270 µg uma vez por semana, durante 48 semanas, foi definida como sendo de 180 µg uma vez por semana, pois levou à maior resposta virológica sustentada (36% *versus* 3% nos receptores de IFN alfa-2a, $p = 0,0006$). Esta dose foi bem tolerada e utilizada em todos os estudos subseqüentes envolvendo a droga ⁽²⁰⁴⁾.

Apesar do aumento significativo na taxa de resposta virológica sustentada, autores demonstraram que esses resultados são ainda melhores com a associação da ribavirina ⁽⁷⁵⁾.

E a combinação de IFN peguilado mais ribavirina aumenta significativamente a taxa de resposta virológica sustentada comparando-se ao IFN convencional mais ribavirina em pacientes com hepatite C crônica ^(16, 75).

A incidência de efeitos colaterais pela medicação, como: febre, mialgia e depressão, foi significativamente menor em receptores do peguinterferon alfa-2a e ribavirina do que nos de interferon alfa-2b convencional e ribavirina ⁽¹⁹⁶⁾.

Assim, em estudos com pacientes infectados cronicamente pelo VHC e que não apresentavam cirrose hepática, a taxa de resposta virológica sustentada foi de 76 a 84% em pacientes com infecção pelo genótipo 2 ou 3 do vírus, e de 42 a 52% em pacientes infectados pelo genótipo 1 ^(177, 205).

1.6.1 Considerações sobre variações nas respostas ao tratamento

Apesar dos avanços nos protocolos de tratamento, resultados menos satisfatórios têm sido obtidos em algumas populações de pacientes. Vários fatores associados ao vírus ou ao paciente podem resultar numa taxa de resposta virológica sustentada mais baixa ^(16, 206, 207).

Alguns estudos sugerem a relação entre o genótipo viral e o tratamento utilizado, sendo que os pacientes infectados com o genótipo 1 apresentam resposta menos efetiva ao tratamento com IFN do que os infectados com os genótipos 2 ou 3. Isto tem sido considerado quando se discute os protocolos de tratamento, incluindo aqueles que envolvem a indicação de IFN peguilado ^(75, 76, 192, 193, 201, 203, 208-210).

Neste contexto, já foi observado que pacientes infectados pelos subtipos 1a ou 1b apresentam resposta menos efetiva ao tratamento com IFN isolado, estando indicado o uso do IFN peguilado associado com ribavirina em uma dose ajustada ao peso do paciente, por um período de 48 semanas; enquanto que, indivíduos portadores do genótipo viral 2 ou 3 apresentam uma resposta

virológica sustentada máxima após 24 semanas de tratamento com IFN associado a uma dose fixa de ribavirina de 800 mg/dia ⁽²¹¹⁾.

Outro fator que foi considerado por alguns autores como preditor da evolução da doença em resposta ao tratamento é a carga viral elevada ⁽²¹²⁾. Porém, estes dados são controversos, provavelmente por problemas metodológicos, pelo baixo número de pacientes que realizam a quantificação do RNA viral e, talvez, por flutuações do mesmo no curso da infecção ⁽²¹²⁻²¹⁶⁾.

Para Abbate e colaboradores, a resposta precoce ao tratamento está relacionada a variações nas *quasispécies* ⁽²¹⁷⁾. Outros autores também acreditam que o sucesso das novas terapias será influenciado pela habilidade destas drogas em inibir todas as variantes virais e prevenir a emergência de novos mutantes pelos mecanismos de escape viral ⁽²¹⁸⁾.

Quanto ao estágio de comprometimento anátomo-patológico do fígado, dados promissores sobre eficácia e segurança dos IFNs peguilados combinados com ribavirina têm sido observados nos subgrupos de pacientes com fibrose avançada ou cirrose, embora as taxas de resposta virológica sustentada sejam mais baixas do que nos pacientes sem cirrose ^(16, 75, 76, 219).

Em pacientes infectados pelo HIV, a incidência de hepatite C é maior do que na população geral, e o curso da doença mais acelerado. Estes pacientes têm um maior risco de necrose periportal, inflamação portal e fibrose comparado com aqueles que não são co-infectados pelo HIV ^(156, 220). Além disso, apresentam risco aumentado (25%) de desenvolver cirrose num período de tempo menor, quando comparado àqueles com infecção apenas pelo VHC (6,5%) ⁽²²¹⁾.

A disponibilidade da terapia anti-retroviral altamente ativa (HAART: *highly active antiretroviral therapy*) tem aumentado a expectativa e qualidade de vida de pacientes com HIV. Assim, a terapia anti-VHC com IFN peguilado e ribavirina tem sido considerada em conjunto com o HAART ⁽²²²⁻²²⁴⁾.

Além dos fatores descritos, outros parecem interferir no tratamento, como: a idade mais avançada do paciente, o sexo masculino, a maior duração da infecção, a idade à infecção e o modo de contaminação. Porém são polêmicos, uma vez que, devem ser analisados levando-se em consideração os fatores comprovadamente relacionados ao sucesso terapêutico como, por exemplo, o subtipo viral 1a ou 1b ^(16, 64, 225-232).

Ostapowicz e colaboradores (1998) ⁷ demonstraram que pacientes com cirrose eram mais velhos, tinham sido infectados mais tardiamente na vida ⁷ e tinham uma duração mais longa da infecção ⁷ do que aqueles com hepatite crônica. Porém, apenas a idade foi considerada um fator independente associado à cirrose ⁽²¹⁵⁾.

Quanto à via de infecção, alguns estudos demonstram que não seria um fator na progressão da hepatite C ^(16, 216, 233), contradizendo um grande estudo francês que indicou que a progressão para cirrose é mais comum quando os pacientes adquirem a infecção por produtos do sangue ⁽²³⁴⁾.

Serfaty e colaboradores, além dos autores até então referendados, não demonstraram a importância de algum dos sexos na evolução da hepatite C ⁽²³⁵⁾. Com exceção, o trabalho de Poynard (1997), onde o sexo masculino foi associado com maior fibrose, como um fator independente da idade infecção e do consumo de álcool ⁽¹⁵⁾.

1.6.2 Novas opções terapêuticas em potencial

Com o aumento no número de pacientes com hepatite C crônica tratados, o número de não-respondedores às terapias atualmente disponíveis também tem aumentado. Esta observação aponta a necessidade de desenvolvimento de terapêuticas anti-VHC mais eficazes ^(154, 189, 236).

Além do IFN, IFN peguilado e da ribavirina, uma ampla variedade de agentes tem sido avaliada para o tratamento de pacientes com hepatite C crônica, como: alguns novos interferons, análogos da ribavirina, oligodeoxinucleotídeos antisense sintéticos, agentes imunomoduladores, inibidores do vírus, agentes antifibróticos, vacinas terapêuticas e anticorpos monoclonais ^(180, 189, 237-284).

Também foi descrito que remédios naturais, como a tradicional medicina chinesa, podem trazer efeitos benéficos para o controle da infecção crônica pelo VHC ⁽²³⁶⁾. Porém, os dados sobre a segurança e eficácia destes agentes são limitados e freqüentemente ambíguos ^(285, 286).

1.7 Objetivos

No contexto em que hepatite C tem sido considerada um problema de saúde pública global; justificado pela: alta prevalência da infecção, com distribuição universal, alta variabilidade genética do vírus, falta de conhecimento de todas as possíveis vias de transmissão, altas taxas de

evolução para formas crônicas e, mais ainda, pelas diferentes respostas terapêuticas aos tratamentos já preconizados, são objetivos deste trabalho:

2.1 Questões éticas, tipo de estudo e casuística

Em conformidade com as Normas Regulamentadoras de Pesquisa em Seres Humanos, Resolução 196/96 do Ministério da Saúde, este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP), em 10 de maio de 2004, com o Parecer nº 087/2004 (Apêndice 1).

Os indivíduos que voluntariamente e em pleno conhecimento da causa participaram deste estudo representaram sua decisão por meio do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice 2).

A população estudada foi composta por 136 pacientes com diagnóstico de hepatite C acompanhados no ambulatório de hepatologia do Hospital de Base – Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, no Ambulatório Regional de Especialidades (ARE) do município e encaminhados por médicos de clínicas privadas de infectologia e gastro-hepatologia, durante o período de maio de 2004 a novembro de 2005.

Para identificação de fator(es) de risco para a transmissão da infecção, foi realizado um estudo de caso-controle constituído pelos 136 pacientes portadores de hepatite C crônica e por 136 voluntários que doaram sangue pela primeira vez no Hemocentro de São José do Rio Preto, no período de

junho de 2005 a abril de 2007 (controles), com pareamento de freqüência de sexo e faixas etárias nos grupos de casos e controles.

Para análise dos fatores preditivos de resposta terapêutica segundo o genótipo, foi feito uma coorte de todos os pacientes que no período de maio de 2004 a novembro de 2005 iniciaram o tratamento previsto no Protocolo Clínico e de Diretrizes Terapêuticas definido na Portaria nº 863 do Ministério da Saúde, publicada em 4 de novembro de 2002. Os pacientes foram acompanhados com determinação qualitativa da viremia em amostras de sangue periférico seriadas coletadas com: 12, 24 e 48 semanas do início da medicação, e também com: uma, duas, três, quatro, oito, 12, 16, 20 e 24 semanas após o término do tratamento.

O fluxograma abaixo representa os três estudos delineados de acordo com os objetivos deste trabalho (Figura 4).

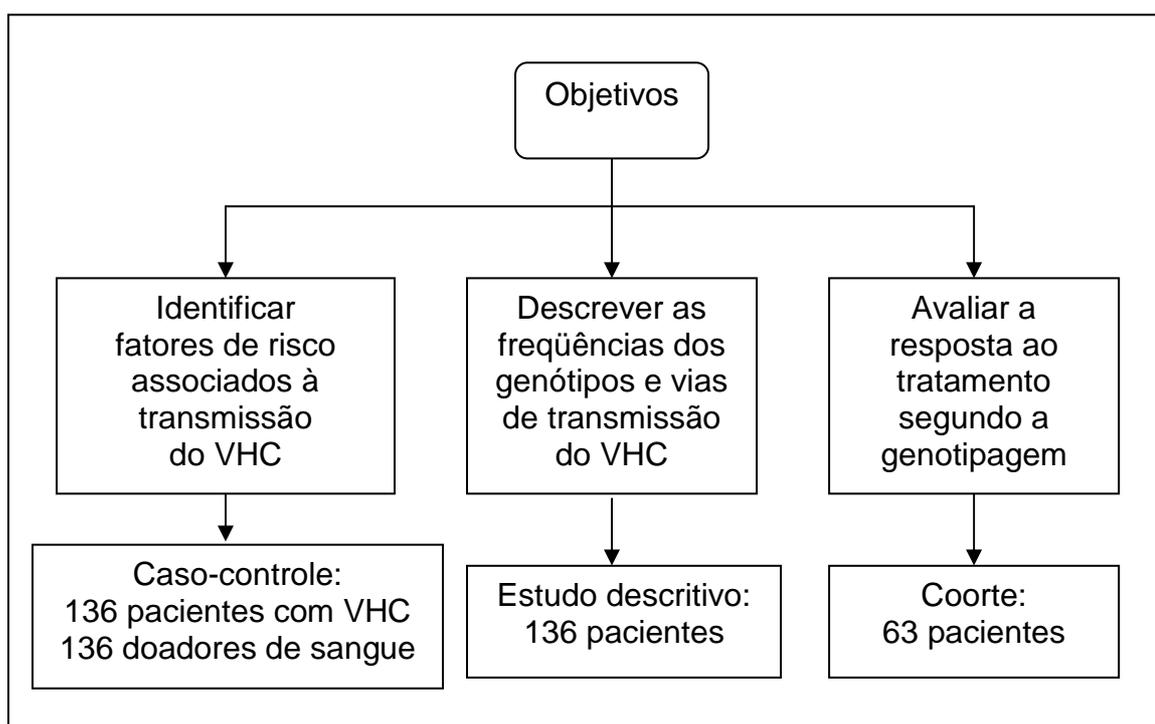


Figura 4. Esquema representativo dos tipos de estudo delineados para os objetivos do trabalho.

2.2 Procedimentos

2.2.1 Questionário e levantamento de dados em prontuário

Todos os participantes do estudo (casos com hepatite C e controles) responderam a um questionário, elaborado para identificação das possíveis vias de transmissão e fatores de risco para a infecção pelo VHC, com informações sobre procedência, sexo, idade, estado conjugal, escolaridade, ocupação e histórico de detenção do participante.

Foram elaboradas questões sobre as diferentes categorias de exposição já evidenciadas ou de interesse para a pesquisa como: risco ocupacional, da transmissão por transfusão de sangue e hemoderivados, da transmissão materno-fetal, uso de drogas ilícitas injetáveis ou inalatórias, procedimentos médicos diagnósticos ou terapêuticos invasivos, procedimentos odontológicos, ritual religioso, tatuagem, *piercing*, eletrólise, acupuntura, compartilhamento de objetos ou convívio com pessoas pertencentes a grupos de risco e, por fim, promiscuidade sexual do participante ou contato com parceiro sexual de risco (Apêndice 3).

A condição de alcoolismo foi definida como uma ingestão regular de bebida alcoólica com prejuízo das atividades habituais, ou a ingestão superior a

10 gramas de álcool por dia, considerando-se que cada dose de bebida alcoólica corresponda a aproximadamente 10 gramas de álcool ⁽²¹⁵⁾.

As entrevistas foram realizadas por duas pessoas treinadas para homogeneidade de condutas, sem a presença de acompanhante, em ambiente que garantisse o sigilo e confidencialidade.

Para obtenção de alguns dados diagnósticos complementares, como a classificação do grau de comprometimento anátomo-patológico do fígado, foi solicitado que os pacientes apresentassem o laudo da biópsia hepática, quando a mesma já havia sido realizada. Caso a biópsia tenha sido realizada no Hospital de Base de São José do Rio Preto, o laudo foi consultado no sistema de prontuário médico hospitalar após autorização do paciente em questão.

Apenas foram considerados os resultados dos exames em que o patologista aplicou a classificação preconizada pelo grupo francês METAVIR ⁽²⁸⁷⁾ onde, o grau de fibrose é categorizado em: F0 que significa ausência de fibrose, F1 presença de fibrose portal sem septo, F2 fibrose portal com poucos septos, F3 fibrose com inúmeros septos e sem cirrose, F4 cirrose; e o grau de atividade inflamatória tecidual em: A0 nenhuma atividade histológica é observada, A1 para atividade leve, A2 moderada e A3 atividade severa.

Todas as informações foram armazenadas em uma planilha Excell para as análises estatísticas.

2.2.2 Estudos moleculares

Na inclusão de cada paciente no estudo, para confirmação da presença da infecção (viremia) e para determinação do genótipo do VHC, foram colhidas duas amostras de 4,5 mL de sangue total, a primeira em um tubo com anticoagulante (EDTA) e a segunda em um tubo seco.

Imediatamente após a coleta, as amostras foram centrifugadas e o plasma/soro foram congelados a -80°C , por procedimentos estéreis, em quatro alíquotas, até serem encaminhados ao laboratório de biologia molecular da Universidade Estadual Paulista (UNESP) – Campus de São José do Rio Preto, onde o PCR qualitativo e a genotipagem foram realizados. Durante o transporte até o laboratório, as amostras permaneceram por aproximadamente 20 minutos em caixa térmica preenchida com gelo seco para que não sofressem nenhum ciclo de descongelamento antes das análises.

Caso qualquer exame necessitasse de repetição, uma nova alíquota era descongelada, para garantir que nenhum resultado fosse proveniente de amostra de soro que tivesse sofrido ciclos prévios de descongelamento, com risco de degradação viral.

Pelo menos uma alíquota de soro de cada momento de coleta permanece congelada a -80°C para estudos futuros relacionados à presente pesquisa e com autorização formal dos participantes para tal procedimento.

2.2.2.1 PCR qualitativo

Os reagentes para a extração do RNA, síntese do cDNA e PCR foram adquiridos da Life Technologies (São Paulo, SP, Brasil).

As amostras de soro ou plasma de cada paciente foram mantidas a - 80°C e descongeladas imediatamente antes dos procedimentos de análise.

Os *primers* utilizados foram descritos por Garson e colaboradores, em 1990^(66, 67).

- **Extração de RNA viral**

O RNA foi extraído a partir 100 µL de soro ou plasma com a utilização do método de guanidina isotiocianeto-fenol-clorofórmio segundo Chomcynsk & Sacchi⁽²⁸⁸⁾, com modificações descritas a seguir.

Inicialmente, a amostra foi centrifugada a 4°C por 5 minutos a 10.000 rotações por minuto (rpm) e, em 100 µL do sobrenadante foi acrescentado 300 µL de Trizol e 50 µL de clorofórmio absoluto. Após a homogeneização por inversão dos tubos cinco vezes, nova centrifugação a 4°C, por 10 minutos, a 10.000 rpm. Em seguida, o sobrenadante foi coletado e transferido para um tubo contendo 300 µL de isopropanol absoluto. Após nova homogeneização, as amostras foram centrifugadas a 4°C, por 15 minutos, a 10.000 rpm. O sobrenadante foi descartado e, então, adicionado 300 µL de etanol 75% ao tubo que foi centrifugado por 10 minutos. Finalmente, o sobrenadante foi desprezado e os tubos colocados invertidos em papel absorvente por aproximadamente 15 minutos para que o *pellet* fosse seco.

Todas as soluções utilizadas estavam geladas e o experimento foi realizado no gelo.

- **Transcrição reversa do RNA**

Para realizar a transcrição reversa foi utilizado o Kit High Capacity cDNA Archive (Applied Biosystems). O *pellet* de RNA obtido no procedimento anterior foi re-suspenso em 12,5 µL de RNase OUT (Invitrogen) e em seguida adicionado a solução descrita abaixo (High Capacity cDNA Archive)

Transcriptase reversa para VHC:	Para cada reação (amostra):
H ₂ O DEPC	5,25 µL
10X RT-Buffer	2,5 µL
10X Random primers	2,5 µL
25X dNTP mix	1,0 µL
Multiscribe	1,25 µL

Os tubos foram incubados a 25°C por 10 minutos, em seguida, a 37°C durante 120 minutos e, por fim, conservados a 4°C até serem armazenados a – 20°C, aguardando o momento da amplificação.

- **Reação em cadeia da polimerase (PCR)**

Para a amplificação do DNA viral foram utilizados os seguintes oligonucleotídeos iniciadores:

PTC1 (5' CGT TAG TAT GAG TGT CGT GC 3'),

NCR2 (5' ATA CTC GAG GTG CAC GGT CTA CGA GAC CT 3'),

PTC3 (5' AGT GTC GTG CAG CCT CCA GG 3') e

NCR4 (5' CAC TCT CGA GCA CCC TAT CAG GCA GT 3')^(66, 67).

A amplificação foi efetuada em duas etapas PCR e *Nested-PCR*. Na reação de PCR, em solução contendo 5 µl de tampão (Tris-HCl 75mM, KCl 50 mM, (NH₄)₂ SO₄ 20mM), 1,5 µl de MgCl₂ 50mM, 2 µl de dNTP 10mM, 0,5 µl de cada *primer* a 20pmol (PTC1 e NCR2), 0,3 µl de Taq Polimerase (Biotools 5U/µl) e água Milli-Q autoclavada q.s.p. 40 µl, foi adicionado ao final 10 µl de cDNA. As amostras então foram submetidas ao termociclador passando por uma etapa inicial a 94°C por 1 minuto, em seguida, vinte e cinco ciclos de: 94°C por 55 segundos, 55°C por 40 segundos e 72°C por 40 segundos; em seguida, submetidas a 72°C por 7 minutos e, ao término desta etapa, as amostras eram mantidas a 10°C até que fossem retiradas do termociclador.

Na reação de *Nested-PCR* em solução contendo 5 µl de tampão (Tris-HCl 75mM, KCl 50mM, (NH₄)₂ SO₄ 20mM), 1,5 µl de MgCl₂ 50mM, 2 µl de dNTP 10mM, 0,5 µl de cada *primer* a 20pmol (PTC3 e NCR4), 0,3 µl de Taq Polimerase (Biotools 5U/µl) e água Milli-Q autoclavada q.s.p. 45 µl, foi adicionado ao final 5 µl de produto da primeira reação. As amostras foram

levadas ao termociclador sendo submetidas às mesmas condições da reação de PCR.

Observação: Os *primers* utilizados são específicos para a região 5´UTR do vírus da hepatite C.

Após a reação de *Nested-PCR*, os produtos amplificados foram analisados por eletroforese em gel de agarose. Foi aplicado 3 µl de PCR Dye (Azul de Bromofenol, Xileno Cianol e Glicerol) e 5 µl de produto amplificado em gel de agarose 1% (Gibco BRL) em tampão Tris-Borato-EDTA 1x (90 mM de Tris-Borato e 2mM de EDTA - pH 8,0) com adição de Brometo de Etídeo numa concentração final de 0,5 µg/ml. O resultado foi visualizado em aparelho de foto-documentação submetendo o gel à luz ultra-violeta.

Em todas as amostras positivas, uma banda de amplificação de aproximadamente 250 pares de bases foi observada. Nas amostras negativas, não ocorreu a visualização de banda.

2.2.2.2 Genotipagem

Para a realização da genotipagem, os produtos amplificados na reação de *Nested-PCR* foram purificados com o Quiaquick PCR Purification Kit (Quiagem). As amostras foram então submetidas à reação de marcação para seqüenciamento com o reagente BigDye™ Terminator Cycle Sequencing Ready Reaction kit (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA). Para cada amostra, em um tubo para centrífuga, foram pipetados 2µl de Termination

Ready Reaction Mix, 1µl de *primer* PTC3 e 2µl de produto de *Nested-PCR*. Em outro tubo para centrifuga foram pipetados 2µl de Termination Ready Reaction Mix, 1µl de *primer* NCR4 e 2µl de produto de *Nested-PCR*. As amostras foram levadas ao termociclador a 96°C por 10 segundos, em seguida submetidas a 35 ciclos de 96°C por 10 segundos, 50°C por 5 segundos e 60°C por 3 minutos, ao final dos 35 ciclos as amostras ficaram a 10°C até que fossem colocadas a -20°C aguardando a realização da precipitação.

A reação de precipitação inicia-se com a adição de 40µl de isopropanol a 70% em cada amostra sendo em seguida homogeneizadas em vórtex por 1 minuto. Na seqüência, as amostras ficaram dentro da centrífuga a 4°C, descansando por 30 minutos, sendo posteriormente centrifugadas a 4.000rpm por 25 minutos também a 4°C. As amostras foram então invertidas na pia para desprezar o sobrenadante e colocadas invertidas em papel absorvente. Foi acrescentado às amostras 150µl de etanol 70%, homogeneizadas em vórtex e centrifugadas a 4°C por 10 minutos a 4.000rpm. O etanol foi em seguida desprezado por inversão, as amostras foram colocadas invertidas em papel absorvente e, da mesma forma, colocadas na centrífuga para uma rápida centrifugação ("spin down"). As amostras foram submetidas à secagem no termociclador a 90°C por 2 minutos e em seguida deixadas na bancada por 10 minutos descobertas. Posteriormente, guardadas a -20°C ou submetidas diretamente à etapa de desnaturação.

A desnaturação inicia-se com a re-suspensão de cada amostra 30X com Loading Buffer (EDTA 0,5M; pH 8,0; Blue Dextran; Formamida), seguidas por uma etapa de desnaturação no termociclador a 95°C por 2 minutos sendo

colocadas imediatamente no gelo até que fossem aplicadas no gel de seqüenciamento. A desnaturaçãõ deve ser realizada pouco antes de a amostra ser submetida ao seqüenciamento.

O seqüenciamento foi realizado em um seqüenciador automatizado de DNA ABI 377 (Applied Biosystems).

As seqüências obtidas foram comparadas com seqüências do GeneBank e através de porcentagem de semelhança classificadas nos genótipos 1, 2, 3, 4, 5 e 6 do vírus da hepatite C.

2.3 Tratamento e acompanhamento clínico

Para os 63 pacientes que foram seguidos durante o período do estudo para avaliação da resposta ao tratamento; a sua indicação e acompanhamento clínico foram feitos pelo médico infectologista ou gastro-hepatologista do serviço de origem dos mesmos. O protocolo seguido foi o preconizado pelo Ministério da Saúde em 04 de novembro de 2002, compreendido na Portaria nº 863.

Para os pacientes com genótipo 1 foi indicado Interferon peguilado alfa-2a 180 mcg sub-cutâneo (SC) por semana associado à ribavirina na dose de 1.000 mg por dia para pessoas com peso corpóreo menor que 75 kg e 1.250 mg por dia para aquelas com 75 kg ou mais, ou Interferon peguilado alfa-2b 1,5 mcg/kg SC por semana também associado à ribavirina, durante 48 semanas, dependendo das apresentações comerciais de Interferon peguilado disponíveis no país. Por razões de fármaco-economia, racionalização de dose e aplicação,

os pacientes em tratamento com Interferon peguilado alfa-2b (com dose ajustada ao peso) receberam suas doses semanais em serviços da Secretaria Estadual de Saúde.

Os pacientes com genótipos diferentes de 1 foram tratados durante 24 semanas com Interferon-alfa 3.000.000 UI subcutâneo (SC), três vezes por semana, associado à ribavirina nas mesmas doses acima descritas. A dose para pacientes com menos de 40 kg foi de 3.000.000 UI/m² de superfície corporal e a dose de ribavirina foi de 15 mg/kg de peso.

Foi considerada resposta virológica sustentada (RVS) se nas amostras de sangue coletadas durante o tratamento não houve a detecção de RNA do VHC e se em todas as amostras coletadas após o seu término, ou seja, semanalmente no primeiro mês, e a seguir, a cada 4 semanas por um período máximo de 24 semanas de seguimento, não houve nova detecção de RNA viral.

Sem resposta (SR) ao tratamento foram classificados os indivíduos com RNA viral presente nas amostras coletadas tanto no decorrer como após o término do tratamento; e o indivíduo com resposta virológica não sustentada (RVNS), ou também chamado com recidiva, aquele com resultado de PCR negativo nas amostras coletadas durante o tratamento, mas com posterior positividade nas amostras coletadas no período de seguimento após o término do uso da medicação.

2.4 Análise estatística

As análises estatísticas foram realizadas com o programa de computador SPSS 11.0, SPSS Inc., Chicago, IL. Os resultados são expressos em porcentagem, média e desvio padrão, ou mediana e valores mínimo e máximo. As comparações entre grupos de casos e controles, bem como a avaliação da associação de dados epidemiológicos e condições anátomo-patológicas com os genótipos, foram feitas pelos testes de Fischer, qui-quadrado, t-Student ou Mann-Whitney, conforme apropriado.

Foi feita análise de regressão logística multivariada para avaliar a associação entre os potenciais fatores de risco e a presença do VHC.

Embora tenha sido feito pareamento por frequência de sexo e idade, estas variáveis entraram no modelo para controle de confusão resultante de diferença residual no pareamento.

Para avaliar comportamento sexual promíscuo do parceiro como risco para transmissão sexual do vírus, foi questionado se o parceiro sexual regular do participante possuiu outro(s) parceiro(s) sexual(ais) regular(es) no período em que mantinham contato sexual, se o seu parceiro sexual regular possuiu outro(s) parceiro(s) sexual(ais) casual(ais) no período em que mantinham contato sexual, se o seu parceiro sexual casual possuiu outro(s) parceiro(s) sexual(ais) regular(es), se o seu parceiro sexual casual possuiu outro(s) parceiro(s) sexual(ais) casual(ais) no período em que mantinham contato sexual, se ele(a) já teve contato sexual com algum homem que já havia tido relação sexual com outro homem, se o parceiro sexual já teve relações bissexuais, se o parceiro já manteve relações com múltiplos parceiros, ou se o parceiro já teve relações com profissionais do sexo. Foi criada uma variável

para avaliação de promiscuidade sexual do parceiro sexual do participante, categorizada em ausente se nenhum desses comportamentos esteve presente, baixa ou elevada, se houve de 1 a 5 ou mais de 5 respostas afirmativas às perguntas acima.

Na regressão logística multivariada, parceiro sexual de risco foi considerado como: sem risco se o participante não teve parceiro sexual promíscuo, usuário de droga, com história de transfusão ou contaminado pelo VHC. Foi considerado parceiro sexual de risco intermediário quando uma das seguintes condições esteve presente: promiscuidade baixa do parceiro, parceiro usuário de droga não injetável ou que havia recebido transfusão. Foi considerado risco elevado se mais de uma destas situações esteve presente ou o parceiro apresentasse promiscuidade elevada, fosse usuário de droga injetável ou fosse portador de hepatite C.

O convívio num mesmo ambiente (moradia) e sem contato sexual com pessoas com antecedente de risco para hepatite C foi avaliado por questões que abordavam especificadamente o convívio com pessoas que tiveram algum tipo de hepatite, ou que haviam recebido transfusão de sangue, ou usuários de drogas, ou que faziam tratamento de hemodiálise. Se pelo menos uma destas respostas foi positiva, este participante foi considerado como tendo apresentado risco de convívio com pessoas com potencial risco de serem portadoras do VHC.

Assim, o modelo inicial de regressão logística foi composto pelas seguintes variáveis:

- Idade: referência o grupo com idade ≤ 45 anos,

- Sexo: referência o sexo feminino,
- Antecedente de detenção, ocupação de risco, transfusão antes do ano de 1992, sutura, procedimento médico invasivo, tatuagem, convívio com pessoa pertencente a grupo de risco para hepatite C, compartilhamento de objetos, sexo com retribuição material, doença sexualmente transmissível, tendo como a referência ausência dessas exposições,
- Idade da primeira relação sexual: como referência o grupo de mais de 17 anos,
- Número de parceiros sexuais regulares na vida: como referência o grupo de menos que dois parceiros regulares,
- Número de parceiros sexuais casuais na vida: como referência o grupo que não relatou contato com parceiros casuais,
- Sexualidade: como referência o grupo de contato exclusivamente heterossexual ou homossexual feminino,
- Parceiro sexual de risco: a referência foi ausência de risco,
- Droga: a referência foi o grupo que negou uso de droga injetável e inalatória,
- Sexo vaginal ou sexo anal sem o uso de preservativo: a referência foi nunca ter praticado este tipo de sexo ou sempre ter praticado com “camisinha”.

Como o sexo oral praticado sempre com “camisinha” antes do suposto momento da infecção, portanto considerado seguro, esteve presente apenas no grupo de casos, esta variável não pôde ser avaliada no modelo multivariado final.

O ajuste do modelo de análise multivariada foi avaliado pelo teste de Hosmer-Lemeshow e a significância das variáveis, pelo teste de Wald.

A avaliação da recidiva após o término do tratamento em pacientes com infecção pelos genótipos 1 e 3 que apresentaram boa resposta durante o tratamento foi feita pela análise de sobrevivência de Kaplan Méier e a comparação das curvas de recidiva pelo teste *log-rank*.

3.1 Avaliação de fatores de risco para transmissão do VHC

Os possíveis fatores de risco associados à transmissão do vírus da hepatite C foram avaliados num estudo de caso - controle, em que o grupo de casos (CA) foi composto por 136 indivíduos com diagnóstico de hepatite C crônica, com idade entre 18 e 72 anos (média de $45,2 \pm 11,5$); e o grupo controle (CO) composto por 136 doadores de sangue com as frequências das faixas etárias semelhantes às dos casos, variando entre 18 e 64 anos, com média de $43,8 \pm 9,8$ anos (valor-p=0,403). O predomínio do sexo masculino foi observado nos dois grupos.

Características sócio-demográficas dos grupos estudados são apresentadas na Tabela 3. Um maior número de casos relatou história prévia de detenção (valor-p=0,005) e de alcoolismo (valor-p=0,000). A proporção de pessoas que exerceram atividades consideradas de risco para a transmissão

do VHC também mostrou uma tendência de predominância no grupo de casos (valor-p=0,077).

A distribuição dos diferentes tipos de atividades de risco exercidas pelos 19 participantes com hepatite C e pelos 10 do grupo controle que relataram exposição ao risco ocupacional é apresentada na Tabela 4.

Tabela 3. Características sócio-demográficas do grupo de casos e do grupo controle.

Características	CA (n = 136)	CO (n = 136)	Valor-p
Sexo	98 (72,1%)	97 (71,3%)	0,893
masculino			
Procedência urbana	128 (94,1%)	130 (95,6%)	0,583
Estado civil (casado)	100 (73,5%)	104 (76,5%)	0,575
Nível universitário	33 (24,3%)	24 (17,6%)	0,180
História de detenção	16 (11,8%)	4 (2,9%)	0,005
Alcoolismo	44 (32,4%)	14 (10,3%)	0,000
Ocupação de risco	19 (14,0%)	10 (7,4%)	0,077

CA = casos;

CO = controles.

Tabela 4. Distribuição dos diferentes tipos de atividades de risco exercidas pelos 19 participantes com hepatite C e pelos 10 do grupo controle que relataram exposição ocupacional.

Atividades	CA (n = 19)	CO (n = 10)
Banco de sangue	2 (10,5%)	0 (0,0%)
Laboratório	4 (21,1%)	1 (10,0%)
Farmácia	6 (31,6%)	4 (40,0%)
Consultório odontológico	1 (5,3%)	1 (10,0%)
Serviço emergência	3 (15,8%)	0 (0,0%)
Hospital	8 (42,1%)	1 (10,0%)
Clínica	2 (10,5%)	0 (0,0%)
Outra	5 (26,3%)	4 (40,0%)

CA = casos;

CO = controles.

Dos 19 casos de hepatite C com antecedente de atividade de risco, 8 (42,1%) relataram pelo menos um episódio de acidente de trabalho com material biológico; e dos 10 participantes do grupo controle, 1 (10,0%) relatou acidente de trabalho com instrumento perfurante contaminado por material biológico. Em nenhuma das referidas situações, o participante teve conhecimento se o material biológico estava contaminado pelo VHC.

Os tipos de acidente descritos pelos 8 pacientes com hepatite C foram: acidente com instrumento perfurante em 6 casos (75,0%), com instrumento

cortante em 3 (37,5%), aerosol de material biológico na mucosa ocular em 1 (12,5%) e aerosol na mucosa bucal em 2 (25,0%).

As frequências dos riscos de exposição ao sangue, pela infusão de hemoderivados ou pela transfusão de hemocomponentes, são mostradas na Tabela 5. O risco pôde ser avaliado em 129 casos e em 134 controles que souberam responder à questão. A proporção de pessoas com histórico de transfusão de sangue antes do ano de 1992, quando a triagem sorológica para hepatite C passou a ser obrigatória em doadores de sangue no Brasil (Portaria CVS 10, DE 30/06/1992), foi significativamente maior no grupo de casos (valor- $p=0,000$).

Não foi observada diferença entre os grupos nas frequências de exposições a imunoglobulina e Rhogan[®].

Como mostrado na Tabela 6, o uso de drogas também foi significativamente maior para os participantes do grupo de casos do que para o grupo controle. Para os indivíduos com histórico de uso de drogas foi questionado quando à via de administração, inalatória ou endovenosa, e quanto ao compartilhamento de instrumentos.

O uso de drogas inalatórias foi maior no grupo de casos e o uso de drogas injetáveis foi observado apenas para os casos, sem nenhum participante do grupo controle ter feito uso desta via de administração de drogas.

Tabela 5. Freqüências dos riscos de exposição ao sangue, pela infusão de hemoderivados ou pela transfusão de hemocomponentes, nos grupos de casos e de controles.

Variável	Casos		Controles		Valor-p
	N	N+ (%)	N	N+ (%)	
Transfusão	129	47 (36,4%)	134	6 (4,5%)	0,000
Imunoglobulina	133	4 (3,0%)	129	2 (1,6%)	0,684
Rhogan [®]	38	2 (5,3%)	38	5 (13,2%)	0,430

N = número de pessoas que responderam à questão;

N + = número de respostas afirmativas para a questão;

% relativa às pessoas que puderam ser avaliadas (responderam à questão).

Tabela 6. Hábitos apresentados pelos usuários de drogas que implicam em risco para a transmissão do VHC.

Variável	Casos		Controles		Valor-p
	N	N+ (%)	N	N+ (%)	
Droga	136	49 (36,0%)	136	13 (9,6%)	0,000
Droga inalatória	136	34 (25,0%)	136	4 (2,9%)	0,011
Compartilha instrumento	136	32 (23,5%)	136	3 (2,2%)	
Instrumento contaminado de sangue	136	11 (8,1%)	136	0 (0,0%)	
Sangramento de nariz	136	16 (11,8%)	136	0 (0,0%)	
Droga injetável	136	28 (20,6%)	136	0 (0,0%)	0,000
Uso regular	136	21 (15,4%)			
Compartilha seringa	136	19 (14,0%)			

N = número de pessoas que responderam à questão;

N + = número de respostas afirmativas para a questão;

% relativa às pessoas que puderam ser avaliadas (responderam à questão).

As frequências de procedimentos odontológicos, procedimentos médicos diagnósticos ou terapêuticos, tatuagem e *piercing*, considerados como potenciais fatores de risco para a transmissão do VHC são apresentados na Tabela 7.

Não houve diferença estatisticamente significativa entre as frequências destes procedimentos para os grupos participantes do estudo. Apenas foi observada uma tendência dos casos estarem mais expostos aos procedimentos médicos invasivos (valor-p=0,076).

Quanto à investigação da possibilidade de transmissão esporádica do VHC pelo simples convívio entre pessoas numa mesma moradia sem contato sexual, foi observado que 17,9% dos participantes do grupo de casos relataram convívio com usuários de drogas em relação à apenas 5,9% dos participantes do grupo controle (valor-p=0,002). Os demais potenciais riscos considerados pelo convívio com pessoas com algum risco de estarem infectadas pelo VHC não foram diferentes entre os grupos de casos e de controles (Tabela 8).

É importante considerar que no grupo de casos, 13 dos 24 indivíduos que conviveram com usuários de drogas também o eram. Assim, não houve diferença entre os grupos se compararmos os 11 indivíduos com hepatite C (grupo de casos) que conviveram com usuários de drogas injetáveis e/ou inalatórias sem fazer uso das mesmas com os 7 indivíduos do grupo controle que relataram também esta situação de convívio sem uso próprio.

Tabela 7. Freqüências dos procedimentos odontológicos, médicos diagnósticos ou terapêuticos, tatuagem e *piercing*, considerados como potenciais fatores de risco para a transmissão do VHC.

Variável	Casos		Controles		Valor-p
	N	N+ (%)	N	N+ (%)	
Proc odontológicos invasivos	135	128 (94,8%)	136	124 (91,2%)	0,241
Hospitalização	136	115 (84,6%)	136	116 (85,3%)	0,865
Cirurgia	136	97 (71,3%)	136	93 (68,4%)	0,597
Sutura	136	64 (47,1%)	136	51 (37,5%)	0,111
Proc médicos invasivos	136	9 (6,6%)	136	3 (2,2%)	0,076
Endoscopia	136	42 (30,9%)	136	43 (31,6%)	0,896
Tatuagem	136	15 (11,0%)	136	8 (5,9%)	0,127
<i>Piercing</i>	136	4 (2,9%)	136	1 (0,7%)	0,370
Eletrólise	136	4 (2,9%)	136	0 (0,0%)	0,122
Acupuntura	136	9 (6,6%)	136	18 (13,2%)	0,068

Proc = procedimentos;

N = número de pessoas que responderam à questão;

N + = número de respostas afirmativas para a questão;

% relativa às pessoas que puderam ser avaliadas (responderam à questão).

Tabela 8. Risco pelo convívio entre pessoas sem contato sexual para o grupo de casos e de controles.

Variável (convívio com pessoa com)	Casos		Controles		Valor-p
	N	N+ (%)	N	N+ (%)	
Hepatite	129	23 (17,8%)	136	17 (12,5%)	0,226
Transfusão	122	19 (15,6%)	134	13 (9,7%)	0,156
Uso de drogas	134	24 (17,9%)	135	8 (5,9%)	0,002
Hemodiálise	136	2 (1,5%)	136	4 (2,9%)	0,684

N = número de pessoas que responderam à questão;

N + = número de respostas afirmativas para a questão;

% relativa às pessoas que puderam ser avaliadas (responderam à questão).

Também foi observada uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos quanto ao hábito de compartilhamento de objetos de uso pessoal que poderiam estar contaminados por sangue, ou seja, 80,1% dos casos relataram tal situação *versus* 39,0% dos controles (valor-p=0,000). Para os diferentes objetos investigados, houve diferença entre os grupos quanto ao hábito de compartilhar: lâmina de barbear (50,5% dos casos *versus* 34,0% dos controles; valor-p=0,048) e cortador de unha (85,3% *versus* 69,8%; valor-p=0,020).

Quanto à provável transmissão sexual do VHC, foi observado que o grupo de casos apresentou comportamento sexual que pode ser considerado de maior risco do que o grupo controle.

Em ambos os grupos, 135 dos 136 participantes já apresentavam atividade sexual (99,3%). Houve diferença significativa (valor-p=0,004) para a idade que apresentavam no momento da primeira relação sexual. Para o grupo de casos, a idade média relatada foi de 16,4 anos \pm 3,5 anos, com mínima de 9 e máxima de 29 anos; e para o grupo controle, a idade média foi de 17,7 \pm 4,2 anos, com mínima de 12 e máxima de 43 anos.

No grupo de casos, 22 indivíduos do sexo masculino (16,3%) relataram preferência por relações sexuais com outros homens ou por relações bissexuais. Esta frequência foi maior em relação aos controles (valor-p=0,000), em que apenas 3 homens (2,2%) relataram preferência por relações homo ou bissexuais.

Também houve maior freqüência de antecedente de doença sexualmente transmissível (DST) nos casos (55,6%) do que nos controles (18,5%) (valor-p=0,000).

Quanto ao número de parceiros sexuais regulares durante toda vida, caracterizados pelos contatos sexuais freqüentes, com estabelecimento de vínculo de namoro ou casamento, os casos relataram em média $3,6 \pm 3,5$ parceiros, em comparação aos controles que relataram $2,5 \pm 2,3$ parceiros (valor-p=0,001). A mesma diferença significativa foi observada para o número de parceiros sexuais casuais durante a vida, caracterizados pelos contatos sexuais esporádicos. O grupo de casos relatou uma média de $13,1 \pm 25,5$ parceiros casuais e o grupo controle $5,8 \pm 14,5$ parceiros (valor-p=0,000).

Foi também possível mostrar, no grupo de casos de portadores do VHC, uma freqüência maior de contato sexual sem a preocupação quanto ao uso do preservativo (“camisinha”) em relação ao grupo controle; seja para sexo via vaginal, anal ou oral, bem como com parceiros regulares ou casuais (Tabela 9).

As freqüências de contato sexual por retribuição material foram maiores no grupo de casos do que de controles (valor-p=0,001), tanto em relação ao recebimento de dinheiro pelos participantes quanto em relação ao pagamento pelo ato sexual (8,9% *versus* 0,7% e 28,9% *versus* 11,9%, respectivamente).

O risco da transmissão sexual por exposição a um parceiro que pode ser considerado com risco de estar infectado pela hepatite C está apresentado na

Tabela 10. Foi observada uma prevalência significativamente maior no grupo de casos de exposição a parceiros: usuários de drogas, com histórico de contato bissexual ou homossexual, com antecedente de múltiplos parceiros sexuais diferentes, com o hábito de manterem contato sexual com profissionais do sexo e com histórico de manterem contato sexual com outros parceiros (regulares ou casuais) enquanto se relacionavam com os participantes deste estudo.

Tabela 9. Freqüências do uso de preservativo (“camisinha”) sempre, para os contatos sexuais regulares e casuais, nos grupos de casos e de controles.

Variável	Casos		Controles		Valor-p
	N	N + (%)	N	N + (%)	
Parceiro regular com camisinha:					
Sexo vaginal	132	4 (3,0%)	135	16 (11,9%)	0,006
Sexo oral	83	0	56	8 (14,3%)	0,001
Sexo anal	46	3 (6,5%)	43	9 (20,9%)	0,047
Parceiro casual com camisinha:					
Sexo vaginal	100	17 (17,0%)	76	35 (46,1%)	0,000
Sexo oral	49	4 (8,2%)	32	15 (46,9%)	0,000
Sexo anal	32	6 (18,7%)	28	16 (57,1%)	0,002
Problema com camisinha	34	9 (26,5%)	38	4 (10,5%)	0,079

N = número de pessoas que responderam à questão;

N + = número de respostas afirmativas para a questão;

% relativa às pessoas que puderam ser avaliadas (responderam à questão).

Tabela 10. Risco da transmissão sexual por exposição a um parceiro sexual considerado de risco para a hepatite C nos grupos de casos e de controlos.

Variável	Casos		Controlos		Valor-p
	N	N + (%)	N	N + (%)	
Parceiro com:					
Hepatite C	102	8 (7,8%)	109	0 (0,0%)	-
Transfusão	72	8 (11,1%)	100	8 (8,0%)	0,488
Hemodiálise	135	1 (0,7%)	135	0 (0,0%)	1,000
Uso de drogas	118	37 (31,4%)	124	4 (3,2%)	0,000
Bissexual	107	15 (14,0%)	124	1 (0,8%)	0,000
Homossexual feminino	74	12 (16,2%)	83	1 (1,2%)	0,001
Homossexual masculino	51	18 (35,3%)	39	3 (7,7%)	0,002
Múltiplos parceiros	117	64 (54,7%)	125	23 (18,4%)	0,000
Profissional do sexo	110	39 (35,5%)	115	12 (10,4%)	0,000
Parceiro regular com:					
Outros parceiros regulares	99	33 (33,3%)	123	12 (9,8%)	0,000
Outros parceiros casuais	92	29 (31,5%)	120	5 (4,2%)	0,000
Parceiro casual com:					
Outros parceiros regulares	68	57 (83,8%)	49	28 (57,1%)	0,000
Outros parceiros casuais	66	59 (89,4%)	53	31 (58,5%)	0,000

N = número de pessoas que responderam à questão;

N + = número de respostas afirmativas para a questão;

% relativa às pessoas que puderam ser avaliadas (responderam à questão).

As variáveis significantes no modelo final da análise multivariada, que representaram risco de transmissão de hepatite C, foram: antecedente transfusional e de uso de drogas, contato sexual com parceiro pertencente a grupos de risco elevado para transmissão da hepatite C e hábito de compartilhar objetos (Tabela 11).

Tabela 11. Análise multivariada (regressão logística) de fatores de risco para transmissão do VHC.

Variável	OR ajustada	IC (95%)	valor-p
Transfusão	30,407	10,461 – 88,383	0,000
Droga	9,285	2,565 – 33,610	0,001
Parceiro sexual de risco intermediário	2,513	1,095 – 5,764	0,030
Parceiro sexual de risco elevado	9,268	3,018 – 28,460	0,000
Compartilhamento de objetos	6,693	3,016 – 14,852	0,000

OR = Odds ratio;

IC = intervalo de confiança.

3.2 Descrição dos pacientes infectados pelo VHC quanto às frequências dos genótipos, características epidemiológicas e anátomo-patológicas para cada genótipo

Na Tabela 12 está apresentada a distribuição dos genótipos do VHC. Houve predominância do genótipo 1 (62,5%), sendo 27,2% do subtipo 1a e 35,3% do subtipo 1b.

As características epidemiológicas para cada genótipo e, mais detalhadamente, para cada subtipo viral são apresentadas nas Tabelas 13 e 14, respectivamente.

Foi observada uma tendência à maior frequência de antecedente transfusional nos pacientes infectados pelo genótipo 1 (42,5%) em relação aos demais. Comparando-se os dois grupos com maior número de pacientes (os infectados pelo genótipo 1 *versus* os infectados pelo genótipo 3) esta diferença mostrou um valor-p de 0,19. Ao contrário, foi observada também uma tendência quanto a uma maior frequência de uso de drogas injetáveis e/ou inalatórias nos infectados pelo genótipo 3 (42,2%) em comparação aos infectados pelo genótipo 1 (25,9%), com valor-p=0,09.

Cerca de 30% dos pacientes infectados pelo genótipo 1 e 20% dos infectados pelo genótipo 3 não relataram antecedente transfusional, de uso de drogas ou de qualquer outra exposição ao sangue. De forma mais acentuada, este desconhecimento da provável via de contaminação foi demonstrado em 5 dos 6 pacientes portadores do genótipo 2 (Tabela 13).

Tabela 12. Distribuição dos subtipos do VHC nos 136 pacientes com hepatite C crônica.

Genótipos	N (%)
Subtotal de genótipo 1	85 (62,5%)
1a	37 (27,2%)
1b	48 (35,3%)
Subtotal de genótipo 2	6 (4,4%)
2a	5 (3,7%)
2b	1 (0,7%)
Subtotal de genótipo 3	45 (33,1%)
3a	44 (32,4%)
3	1 (0,7%)

N = número.

Tabela 13. Características epidemiológicas dos 136 pacientes com hepatite C crônica, estratificados pelos genótipos.

	Genótipo			Valor-p (genótipo 1 versus 3)
	1 N=85	2 N=6	3 N=45	
Idade média (anos) \pm dp	45,6 \pm 11,7	42,3 \pm 10,3	44,8 \pm 11,2	0,76
Sexo masculino: n (%)	59 (69,4%)	6 (100,0%)	33 (73,3%)	0,79
Transmissão do VHC ^{&} : n (%)				
Transusão de sangue	34(42,5%)*	1 (16,7%)	12(27,9%) [#]	0,19
Droga injetável e/ou inalatória	22 (25,9%)	0	19 (42,2%)	0,09
Droga injetável	18 (21,2%)	0	16 (35,6%)	0,12
Droga inalatória	17 (20,0%)	0	11 (24,4%)	0,72
Ocupacional	5 (6,5%)	0	5 (11,1%)	0,50
Desconhecido	25 (29,4%)	5 (83,3%)	9 (20,0%)	0,34
Alcoolismo (\geq 10 gramas/dia)	26 (30,6%)	3 (50,0%)	15 (33,3%)	0,90

N = número;

[&] pode haver mais de uma via para cada paciente;

* apenas 80 pacientes do genótipo 1 souberam responder quanto ao antecedente transfusional (% relativa aos 80 pacientes);

[#] apenas 43 pacientes do genótipo 3 souberam responder quanto ao antecedente transfusional (% relativa aos 43 pacientes).

Tabela 14. Características epidemiológicas dos 136 pacientes com hepatite C crônica, estratificados pelos subtipos.

	Subtipo					
	1a	1b	2a	2b	3a	3
N paciente	37	48	5	1	44	1
Masculino (%)	26 (70,3%)	33 (68,8%)	5 (100%)	1 (100%)	33 (75,0%)	0 (0,0%)
Média de idade \pm dp (anos)	41 \pm 10,4	49 \pm 12,3	37 \pm 7,2	49	44 \pm 10,9	57
Fonte de infecção do VHC: n casos / total avaliado (%)						
Transfusão de sangue	15 / 34* (44,1%)	19 / 46* (41,3%)	1 (20,0%)	-	11 / 42* (26,2%)	1 (100%)
Uso droga	13 (35,1%)	9 (18,8%)	-	-	19 (43,2%)	-
Outra exposição ao sangue	1 (2,7%)	4 (8,3%)	-	-	5 (11,4%)	-
Desconhecida	9 (24,3%)	16 (33,3%)	4 (75,0%)	1 (100%)	9 (20,5%)	-

N = número; dp = desvio-padrão; VHC = vírus da hepatite C;

* número de indivíduos que souberam responder quanto ao antecedente transfusional.

Os graus de fibrose e de atividade da infecção hepática foram analisados em 78 dos 136 indivíduos estudados que realizaram biópsia antes de qualquer tratamento (Tabela 15). Os demais 58 indivíduos ainda não haviam sido submetidos à biópsia no momento da inclusão neste estudo, pela fase da investigação clínica em que se encontravam.

Apenas 1 paciente (1,3%) não mostrou evidência de atividade inflamatória ou qualquer grau de fibrose. Por outro lado, 15,4% dos pacientes apresentavam cirrose hepática ao diagnóstico da hepatite C.

As características anátomo-patológicas de acordo com cada um dos genótipos e, mais detalhadamente, para cada subtipo viral são apresentadas nas Tabelas 16 e 17. Foi possível observar que a porcentagem de pacientes que se apresentou ao diagnóstico com a condição de cirrose hepática tende a ser maior nos infectados pelo genótipo 3 (22,2%) em relação aos infectados pelo genótipo 1 (12,8%), apesar de não ter sido evidenciada diferença estatisticamente significativa (valor-p=0,46). Nenhum paciente infectado pelo genótipo 2 (n=4) apresentou cirrose hepática.

Tabela 15. Características anátomo-patológicas nas biópsias hepáticas realizadas em 78 dos 136 pacientes com hepatite C crônica.

Características anátomo-patológicas do fígado	N (%)
<i>Fibrose:</i>	
<i>F0: sem fibrose</i>	1 (1,3%)
<i>F1: fibrose portal, sem septo</i>	14 (18,0%)
<i>F2: fibrose portal, com poucos septos</i>	36 (46,1%)
<i>F3: fibrose portal, com inúmeros septos</i>	15 (19,2%)
<i>F4: cirrose</i>	12 (15,4%)
<i>Atividade:</i>	
<i>A0: nenhuma atividade histológica</i>	1 (1,3%)
<i>A1: atividade leve</i>	46 (59,0%)
<i>A2: atividade moderada</i>	28 (35,9%)
<i>A3: atividade severa</i>	3 (3,8%)

N = número.

Tabela 16. Características das biópsias hepáticas realizadas em 78 dos 136 pacientes com hepatite C crônica, estratificados pelos genótipos.

	Genótipo		
	1 (n=47)	2 (n=4)	3 (n=27)
	N (%) *	N (%) *	N (%) *
Fibrose:			
F0	1 (2,1%)	0	0
F1	6 (12,8%)	0	8 (29,6%)
F2	24 (51,1%)	4 (100,0%)	8 (29,7%)
F3	10 (21,3%)	0	5 (18,5%)
F4	6 (12,8%)	0	6 (22,2%)
Atividade:			
A0	1 (2,1%)	0	0
A1	30 (63,8%)	1 (25,0%)	15 (55,6%)
A2	14 (29,8%)	3 (75,0%)	11 (40,7%)
A3	2 (4,3%)	0	1 (3,7%)

N = número; F0 = nenhuma fibrose; F1 = fibrose portal sem septo; F2 = poucos septos; F3 = inúmeros septos sem cirrose; F4 = cirrose; A0 = nenhuma atividade histológica; A1 = atividade leve; A2 = atividade moderada; A3 = atividade severa.

* = % relativa aos casos com biópsia realizada para cada genótipo.

Tabela 17. Características das biópsias hepáticas realizadas em 78 dos 136 pacientes com hepatite C crônica, estratificados pelos subtipos.

	Subtipo					
	1a (n=20)	1b (n=27)	2a (n=3)	2b (n=1)	3a (n=26)	3 (n=1)
	N (%) *	N (%) *	N (%) *	N (%) *	N (%) *	N (%) *
Fibrose:						
F0	1 (5,0%)	-	-	-	-	-
F1	4 (20,0%)	2 (7,4%)	-	-	8 (30,8%)	-
F2	10 (50,0%)	14 (51,9%)	3 (100%)	1 (100%)	7 (26,9%)	1 (100%)
F3	3 (15,0%)	7 (25,9%)	-	-	5 (19,2%)	-
F4	2 (10,0%)	4 (14,8%)	-	-	6 (23,1%)	-
Atividade:						
A0	-	1 (3,7%)	-	-	-	-
A1	13 (65,0%)	17 (63,0%)	1 (33,3%)	-	14 (53,9%)	1 (100%)
A2	5 (25,0%)	9 (33,3%)	2 (66,7%)	1 (100%)	11 (42,3%)	-
A3	2 (10,0%)	-	-	-	1 (3,8%)	-

N = número; F0 = nenhuma fibrose; F1 = fibrose portal sem septo; F2 = poucos septos; F3 = inúmeros septos sem cirrose; F4 = cirrose; A0 = nenhuma atividade histológica; A1 = atividade leve; A2 = atividade moderada; A3 = atividade severa.

* = % relativa aos casos com biópsia realizada para cada subtipo.

3.3 Avaliação da resposta terapêutica de acordo com os genótipos

Dos 136 pacientes estudados, 78 (57,4%) iniciaram o tratamento preconizado pelo Ministério da Saúde no período do estudo. Destes, foi possível acompanhar 63 pacientes com coleta de amostras de sangue a cada 12 semanas ao longo do tratamento e após seu término, semanalmente, durante o primeiro mês após a interrupção da medicação e, após, mensalmente até completarem 24 semanas do seu término.

A distribuição dos genótipos dos 78 pacientes que iniciaram o tratamento e as frequências dos que completaram o seguimento proposto neste estudo, bem como os motivos de perda de seguimento estão apresentados na Figura 5.

Dos 85 pacientes portadores do VHC genótipo 1, 52 pacientes foram tratados (61,2%) e foi possível acompanhá-los com coletas de amostras periódicas ao longo do tratamento e num seguimento até 24 semanas após o seu término em 41 casos (78,9% dos casos tratados). Deste total, 25 pacientes (61,0%) apresentaram resposta virológica sustentada e 16 (39,0%) não apresentaram resposta virológica ao tratamento com PCR permanentemente positivo ou apresentaram resposta virológica não sustentada ao longo das 24 semanas de acompanhamento.

Dos 51 pacientes portadores do VHC genótipos 2 e 3, 26 foram tratados (51,0%), e foi possível acompanhamento do tratamento com amostras coletadas periodicamente num seguimento até 24 semanas após o seu término

em 22 casos (84,6%). Ao contrário do observado para os pacientes infectados pelo genótipo 1, 15 destes pacientes seguidos (68,2%) não apresentaram resposta virológica ao tratamento com PCR permanentemente positivo ou apresentaram resposta virológica não sustentada ao longo das 24 semanas de acompanhamento. Comparando-se os índices de resposta virológica sustentada apresentados pelos pacientes infectados pelo genótipo 1 com os dos infectados pelos genótipos 2 e 3 observou-se uma diferença estatisticamente significativa (valor-p=0,052).

Assim, dos 78 pacientes que iniciaram o tratamento, apenas 63 completaram o seguimento. As respostas ao tratamento de acordo com cada genótipo e, mais detalhadamente, de acordo com cada subtipo viral estão apresentadas nas Tabelas 18 e 19, respectivamente.

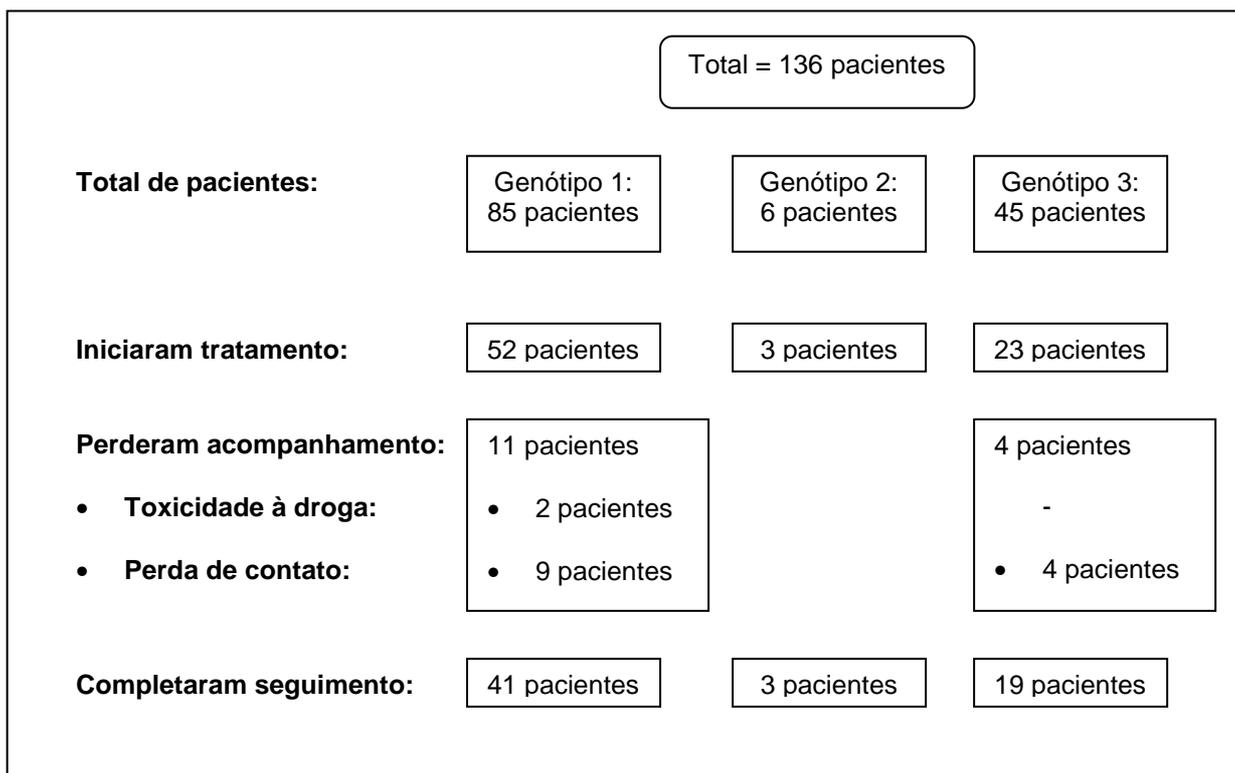


Figura 5. Esquema representativo do número dos pacientes que iniciaram o tratamento e foram seguidos no presente estudo.

Tabela 18. Distribuição da frequência dos pacientes com diferentes genótipos que foram seguidos ao longo do tratamento (**protocolo do Governo Federal**) e até 24 semanas após o seu término de acordo com a resposta ao tratamento.

Genótipos	RVS N (%)	RVNS (recidiva) N (%)	SR N (%)
Genótipo 1 (n = 41)	25 (61,0%)	11 (26,8%)	5 (12,2%)
Genótipo 2 (n = 3)	1 (33,3%)	0	2 (66,7%)
Genótipo 3 (n = 19)	6 (31,6%)	7 (36,8%)	6 (31,6%)

N = número; RVS = resposta virológica sustentada; RVNS = resposta virológica não sustentada (recidiva); SR = sem resposta.

Tabela 19. Distribuição da frequência dos pacientes com os diferentes subtipos do VHC acompanhados ao longo do tratamento (**protocolo do Governo Federal**) e até 24 semanas após o seu término de acordo com a resposta ao tratamento.

Subtipos	RVS	RVNS (recidiva)	SR
	N (%)	N (%)	N (%)
1a (n = 16)	10 (62,5%)	6 (37,5%)	0
1b (n = 25)	15 (60,0%)	5 (20,0%)	5 (20,0%)
2a (n = 2)	0	0	2 (100,0%)
2b (n = 1)	1 (100,0%)	0	0
3a (n = 18)	6 (33,3%)	6 (33,3%)	6 (33,3%)
3 (n = 1)	0	1 (100,0%)	0

N = número; RVS = resposta virológica sustentada; RVNS = resposta virológica não sustentada (recidiva); SR = sem resposta.

Além dos 78 pacientes que iniciaram o tratamento de acordo com o Protocolo oficial do Ministério da Saúde, sete pacientes receberam um esquema medicamentoso diferente, ou seja, foi observado um paciente infectado pelo genótipo 1 que recebeu apenas IFN alfa não peguilado por ser portador de insuficiência renal crônica em hemodiálise, e que apresentou uma resposta virológica não sustentada. Além deste, foram seguidos seis pacientes infectados pelos genótipos 2 e 3 do VHC que receberam IFN peguilado mais ribavirina durante 24 semanas, dos quais, cinco apresentaram resposta virológica sustentada (83,3%).

Na Tabela 20 encontra-se a distribuição dos 32 pacientes infectados pelo genótipo 1, que foram submetidos à biópsia hepática pré-tratamento e cujo resultado foi emitido de acordo com a classificação METAVIR, tratados e acompanhados até 24 semanas do término do uso da medicação. Foi possível observar a relação entre a resposta virológica não sustentada ou ausência de resposta ao tratamento com o grau de maior fibrose ou cirrose (F4) evidenciado na biópsia hepática (valor-p=0,029).

E na Tabela 21, da mesma forma, encontra-se a distribuição dos 15 pacientes infectados pelo genótipo 3 do VHC que puderam ser seguidos por até 24 semanas após o término do tratamento convencional e que tiveram resultado de biópsia hepática com descrição dos graus de atividade e de fibrose de acordo com a classificação METAVIR. Destes, três apresentaram RVS e 12 não apresentaram resposta ou apresentaram RVNS (recidiva) ao tratamento. Dos 12 pacientes sem resposta virológica sustentada, três (25,0%) possuíam um grau acentuado de fibrose hepática (F4).

Tabela 20. Distribuição dos 32 pacientes com o genótipo 1 do VHC tratados e com seguimento de 24 semanas após o término do tratamento, de acordo com a resposta virológica ao tratamento e o grau de fibrose pela classificação METAVIR evidenciado na biópsia hepática realizada pré-tratamento.

Grau de fibrose	RVS (n = 19)	RVNS / SR (n = 13)
	N (%)	N (%)
F0	0	1 (7,7%)
F1	0	2 (15,4%)
F2	13 (68,4%)	3 (23,1%)
F3	5 (26,3%)	2 (15,4%)
F4	1 (5,3%)	5 (38,5%)

N = número; RVS = resposta virológica sustentada; RVNS = resposta virológica não sustentada (recidiva); SR = sem resposta.

Tabela 21. Distribuição dos 15 pacientes com o genótipo 3 do VHC tratados e seguidos por 24 semanas após o término do tratamento convencional, de acordo com a resposta virológica ao tratamento e o grau de fibrose pela classificação METAVIR evidenciado na biópsia hepática realizada pré-tratamento.

Grau de fibrose	RVS (n = 3)	RVNS / SR (n = 12)
	N (%)	N (%)
F0	0	0
F1	1 (33,3%)	1 (8,3%)
F2	1 (33,3%)	6 (50,0%)
F3	0	2 (16,7%)
F4	1 (33,3%)	3 (25,0%)

N = número; RVS = resposta virológica sustentada; RVNS = resposta virológica não sustentada (recidiva); SR = sem resposta.

Nenhum dos três pacientes infectados pelo genótipo 2 tratados e seguidos pelo protocolo convencional apresentaram-se com cirrose hepática.

A Tabela 22 apresenta uma análise comparativa dos principais dados epidemiológicos para os 41 pacientes infectados pelo genótipo 1 seguidos por até 24 semanas após o término do tratamento com PEG-IFN e ribavirina por 48 semanas. Foi possível observar que para os pacientes com antecedente de uso de drogas, o tempo estimado de infecção esteve relacionado à ausência de resposta virológica sustentada (valor-p=0,039).

E na Tabela 23 encontram-se os principais dados epidemiológicos dos 19 pacientes infectados pelo genótipo 3 do VHC tratados e seguidos para avaliação da RVS. Para este genótipo, não foi demonstrado associação entre: idade, tempo de infecção, antecedente transfusional, de uso de drogas ou de alcoolismo e presença de cirrose hepática com a resposta virológica ao tratamento.

Ao acompanhar os pacientes semanalmente após o término do uso da medicação, durante o primeiro mês, e, a seguir, mensalmente, até completarem as 24 semanas de seguimento, foi possível observar, conforme demonstrado na Figura 6, que houve uma tendência a recidiva mais precoce para os pacientes infectados pelo genótipo 3 e que foram tratados com interferon convencional (valor-p=0,085 pelo método de log-rank).

Tabela 22. Comparação entre o grupo de pacientes do genótipo 1 com resposta virológica sustentada e o grupo sem resposta virológica ou com resposta não sustentada (recidiva).

	RVS (n=25)	RVNS / SR (n=16)	Valor-p
Média de idade ± dp (anos)	46,5 ±10,4	45,8 ±15,6	0,87
Sexo masculino (%)	19 (76,0%)	12 (75,0%)	1,00
Uso de droga (%)	11 (44,0%)	5 (31,3%)	0,52
Tempo de infecção estimado - do início das drogas ao diagnóstico (anos)	26,9 ± 11,8	40,6 ± 9,9	0,039
Transfusão (%)	6 (24,0%)	5 (31,3%)	0,72
Tempo de infecção estimado – do momento da transfusão ao diagnóstico (anos)	16,2 ± 7,9	19,2 ± 7,9	0,54
Alcoolismo (%)	9 (36,0%)	3 (18,8%)	0,31
Cirrose (%)	1 / 19 (5,3%)	5 / 13 (38,5%)	0,029

N = número; RVS = resposta virológica sustentada; RVNS = resposta virológica não sustentada (recidiva); SR = sem resposta.

Tabela 23. Comparação entre os grupos de pacientes com genótipo 3 com resposta virológica sustentada e o grupo sem resposta virológica ou com resposta não sustentada (recidiva).

	RVS (n=6)	SR / RVNS (n=13)	Valor-p
Média de idade ± dp (anos)	53,5 ± 9,8	46,3 ± 9,2	0,14
Sexo masculino (%)	5 (83,3%)	8 (61,5%)	0,60
Uso de droga (%)	2 (33,3%)	8 (61,5%)	0,63
Tempo de infecção estimado - do início das drogas ao diagnóstico (anos)	34 ± 21,2	32,8 ± 21,2	0,95
Transfusão (%)	1 (16,7%)	3 (23,1%)	1,00
Tempo de infecção estimado – do momento da transfusão ao diagnóstico (anos)	34	24,7 ± 3,5	-
Alcoolismo (%)	3 (50,0%)	2 (15,0%)	0,26
Cirrose (%)	1 / 3 (33,3%)	3 / 12 (25,0%)	1,00

N = número; RVS = resposta virológica sustentada; RVNS = resposta virológica não sustentada (recidiva); SR = sem resposta.

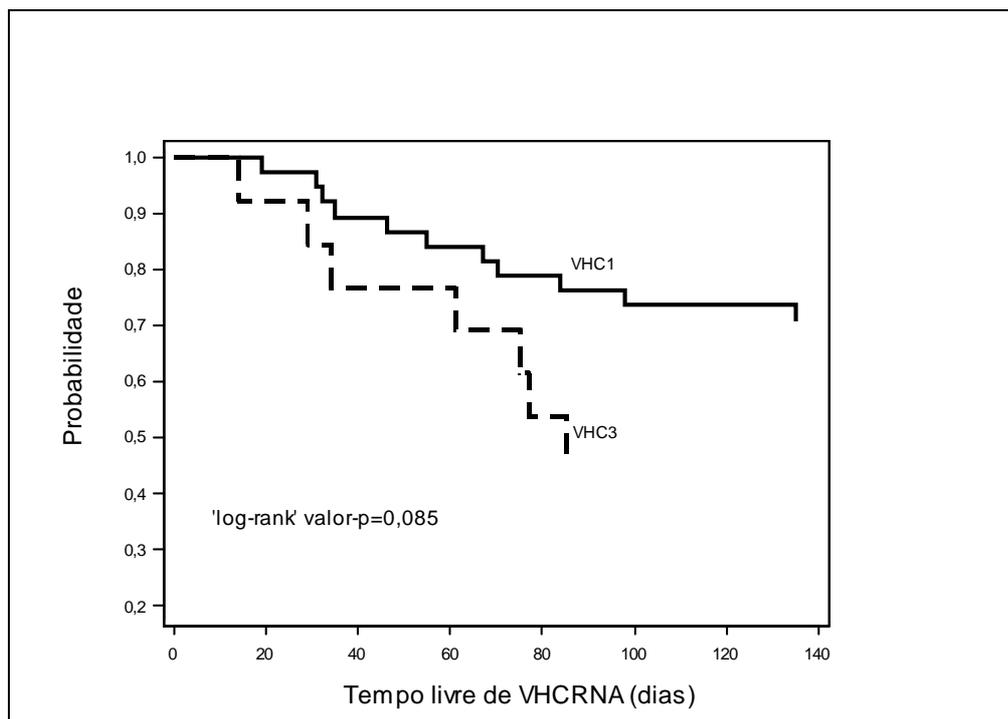


Figura 6. Probabilidade de tempo livre de recidiva da infecção após o término do tratamento para os pacientes infectados pelos genótipos 1 *versus* 3.

4. DISCUSSÃO

4.1 Características epidemiológicas gerais da infecção

Apesar do presente estudo não ter como objetivo uma análise de prevalência da infecção, é importante a menção de que a hepatite C tem sido descrita como um problema mundial de saúde pública, também pela expectativa de que os índices de mortalidade pelas complicações do seu estado crônico aumentem duas a três vezes nos próximos 20 anos⁽²⁸⁹⁻²⁹¹⁾.

Assim, foi considerado pertinente buscar uma melhor compreensão das vias de transmissão do vírus, para que políticas de prevenção possam ser cada vez mais aprimoradas; bem como, a observação dos índices de resposta ao tratamento disponibilizado pelo Ministério da Saúde do Brasil, que permanece individualizado aos genótipos.

No presente trabalho, a distribuição etária dos casos de portadores crônicos do vírus da hepatite C mostrou uma menor prevalência em indivíduos com menos de 20 anos de idade, que aumenta significativamente nas próximas décadas, atingindo seu valor mais elevado para a faixa etária de 30 a 49 anos, com decréscimo após os 50 anos.

Esta distribuição etária dos pacientes foi semelhante à apresentada nos EUA, na Itália e no Japão^(7, 292). De forma distinta, um aumento sustentado na prevalência com o passar da idade é observada no Egito, em todas as faixas etárias⁽²⁹³⁾.

Quanto aos dados epidemiológicos que possam indicar indiretamente risco de contaminação pelo vírus, o estudo mostrou que os pacientes com hepatite C relataram, em maior frequência que a dos controles, antecedente de já terem estado detidos em período anterior ao diagnóstico da infecção e antecedente de alcoolismo. As duas situações podem ser consideradas adjuvantes a comportamentos de risco para a exposição ao vírus, pois, a detenção pode estar associada a uma punição pelo uso de drogas, e o alcoolismo pode estar associado à promiscuidade sexual, bem como ao uso de drogas injetáveis ou inalatórias.

A detenção por si também pode ser considerada um fator de risco para exposição ao vírus, pelo convívio, num mesmo ambiente, com pessoas onde a prevalência da hepatite C é maior do que na população geral. Assim, o risco existe pelo compartilhamento de objetos que possam estar contaminados por sangue.

Quanto aos modos de transmissão e às características clínicas da hepatite C, neste estudo também foi observado que, a exemplo do que é descrito na maioria dos países desenvolvidos ou em desenvolvimento ^(294, 295), aproximadamente um terço dos pacientes investigados relatou transfusão sangüínea antes da introdução dos testes de triagem sorológica em doadores de sangue, o que, no Brasil, ocorreu em 1992. Outro terço provavelmente foi infectado pelo uso de drogas injetáveis e/ou inalatórias; um pequeno grupo de pessoas esteve exposto ao contágio ocupacional e, por fim, quase que um

terço das pessoas desconhecem a sua via de contaminação, pois negam qualquer uma das três vias de contato com sangue, até então mencionadas.

Tal fato justifica a importância da investigação de outras possíveis vias de transmissão do vírus; especialmente para aqueles pacientes que desconhecem o modo de contágio e não se enquadram nas vias já descritas.

No presente estudo, além da confirmação de que o antecedente de transfusão de sangue, em período anterior a 1992, ainda é o maior fator de risco para a infecção pelo VHC ^(16, 294); como esperado, o uso de hemoderivados, ou seja, produtos industrializados do sangue, como: rhogan[®] e imunoglobulina, não foram evidenciados como variáveis de risco, pois, tais produtos são submetidos a processos químico-físicos de produção que levam à potencial inativação viral.

O risco residual da transmissão da hepatite C por transfusão, após a introdução dos testes de triagem em doadores de sangue não foi avaliado pois o trabalho não é apropriado para estudo de soroconversão, ou seja, incidência de infecção. Apenas como informação, não houve casos com histórico de transfusão após 1992.

Ainda em relação às vias de contágio, os dados obtidos das análises individuais de cada uma das possíveis variáveis de exposição ao vírus sugerem que sua transmissão também pode estar associada ao comportamento sexual promíscuo.

Os dados obtidos neste trabalho sugerem uma tendência à associação entre a orientação sexual (relações homo ou bissexuais) e a infecção pela hepatite C, porém apenas o contato sexual com parceiro considerado de risco para a hepatite C pôde ser relacionado. Este risco foi considerado caso o parceiro tenha relatado antecedente de: transfusão de sangue ou de ter sido usuário de drogas, ou até por já possuir o diagnóstico de hepatite C, além do risco pelo parceiro sexual apresentar comportamento sexual de risco como contato homossexual, com múltiplos parceiros ou com profissionais do sexo. Outros dados de comportamento sexual, que nas análises univariadas se mostraram relevantes, não foram confirmados como risco independente na regressão logística. Assim, devem consistir em uma característica num contexto comportamental que pode estar relacionado ao risco da transmissão de hepatite C. Como: a história de doença sexualmente transmissível ao longo da vida, contato sexual sem uso de preservativo e sexo por retribuição material.

Nossos achados estão de acordo com a maioria dos trabalhos sobre risco de transmissão da hepatite C, que consideram o contágio sexual como possível, apesar de apresentar-se em menor proporção quando comparado com os riscos pela transfusão de sangue não testado para hepatite C ou pelo uso de drogas injetáveis e/ou inalatórias ^(8, 115, 117). Este risco de transmissão do vírus via sexual realmente parece ser maior entre aqueles com atividade sexual de alto risco, caracterizada por: trabalhadores do sexo, pessoas que têm múltiplos parceiros e que também fazem uso freqüente de droga injetável ⁽¹¹⁹⁻¹²¹⁾.

Porém, é importante considerar que existem publicações de estudos observacionais prospectivos, que avaliaram quantidades significativas de indivíduos e que não evidenciaram transmissão sexual entre parceiros heterossexuais monogâmicos ou entre homens que mantinham relações com outros homens ^(116, 118).

Quanto ao convívio familiar com pessoa potencialmente portadora de hepatite C, existem alguns autores que defendem esta possibilidade, apesar da forma de contágio ainda não ser bem definida ^(151, 152). Neste trabalho, nas análises estatísticas univariadas, foi possível associar o convívio com pessoa portadora de hepatite C como um risco para a transmissão. Porém, na análise multivariada este dado não foi confirmado como uma variável independente.

Também foi investigado no modelo estatístico de análise multivariada se o convívio, sem contato sexual, com usuário de drogas pode elevar o risco para a transmissão do VHC. A presente situação não se mostrou como um fator de risco independente pois a maioria das pessoas que relataram convívio com usuários de drogas, também o eram. Assim, não houve diferença entre os grupos estudados para aqueles que relataram tal convívio e negaram o uso da droga (11 casos *versus* 7 controles).

Quanto ao hábito de compartilhamento de objetos de uso pessoal, como: lâmina de barbear e cortador de unhas, podem representar um risco.

Em relação ao compartilhamento de objetos de uso pessoal que foram associados à infecção, acredita-se que a lâmina de barbear possa estar envolvida com potencial contaminação por sangue proveniente de acidentes e ferimentos na pele. Mas, para o cortador de unhas, não existe uma explicação

lógica de como o mesmo possa ser responsável pela transmissão do vírus se não houver um ferimento de pele e sangramento.

Apesar da literatura também sugerir que procedimentos odontológicos ou médicos que envolvam uso de instrumentais que possam não ter sido adequadamente esterilizados sejam situações de risco para a transmissão do VHC, no presente estudo não foi observada associação entre a transmissão da infecção e tais procedimentos ⁽¹²⁶⁻¹⁵¹⁾.

Outra via de exposição parenteral já descrita, como a prática da tatuagem com potencial contaminação pelo uso de instrumentos ou materiais não estéreis, no presente estudo não foi associada à transmissão do vírus ^(8, 296).

A semelhança do presente trabalho, vários estudos ainda elegem o doador de sangue como controle, para representar a população mais saudável, pela maior facilidade na viabilização da pesquisa. Mas, é importante se considerar que o mesmo se caracteriza por uma população com hábitos muito seguros, e que pode, em algumas situações, não representar a população em geral.

Para minimizar esta situação em que o controle seja uma população diferenciada quanto à orientação habitual dos mecanismos de se prevenir de situações de risco para a infecção pelo VHC, neste estudo apenas aceitamos para fazer parte do grupo controle pessoas que estavam pela primeira vez se candidatando à doação de sangue, portanto que não haviam previamente sido submetidos ao exaustivo questionário aplicado na triagem dos bancos de sangue, em busca de evidências de comportamento ou exposições a riscos.

4.2 Distribuição dos genótipos

Quanto à distribuição dos genótipos do VHC na América Latina, o genótipo 1 é o mais prevalente no Caribe e nas Américas do Sul e Central ⁽²⁹⁷⁾.

Neste trabalho, embora não seja amostra populacional, vale considerar que os pacientes estudados são da região de São José do Rio Preto e encaminhados pelos centros de referência da cidade, que por sua vez, também é a referência para atendimento de saúde para toda a região noroeste do estado de São Paulo.

A predominância do genótipo 1 pôde ser claramente demonstrada, representando 62,5% dos 136 pacientes analisados. As freqüências de 27,2% para o subtipo 1a e 35,3% para o subtipo 1b foram semelhantes às observadas na maioria dos países do mundo ^(10, 298) e também às apresentadas na mais recente publicação sobre pacientes brasileiros ⁽⁵⁵⁾.

Outros autores observaram freqüências menores dos genótipos 2 (0%) e 3 (16%) do vírus em amostras provenientes da região sudeste do Brasil, do que as freqüências demonstradas neste estudo (4,4% e 33,1%, respectivamente) ⁽⁶³⁾.

Em relação aos genótipos, houve uma tendência à associação da história de transfusão anterior ao ano de 1992 com os pacientes infectados pelo genótipo 1 e do uso de drogas injetáveis ou inalatórias com os infectados

pelo genótipo 3. Porém, talvez pelo pequeno número de pacientes avaliados, esta associação não foi estatisticamente confirmada.

Alguns trabalhos da Alemanha, Grã Bretanha e Grécia também descreveram a predominância do genótipo 3 em pacientes mais jovens usuários de drogas endovenosas e do genótipo 1 em pacientes com mais idade que foram infectados por via transfusional ^(43, 45, 299, 300).

Também na França, os genótipos 1b, 2 e 5 foram mais freqüentes em pacientes com antecedente transfusional; e os genótipos 1a, 3 e 4 mais freqüentes nos pacientes com histórico de uso de drogas ⁽³⁰¹⁾.

Quanto às características histológicas, embora não significante, foi observada uma maior porcentagem de pacientes infectados pelo genótipo 3 que já se apresentaram com cirrose ao diagnóstico da hepatite, em relação aos demais genótipos. Estes dados estão de acordo com os dados da Grã Bretanha, onde o genótipo 3 esteve associado à doença hepática mais severa ⁽²⁹⁸⁾. Em contrapartida, em dois estudos japoneses não foi demonstrada associação entre genótipos do VHC e a atividade da doença ^(40, 208).

Quanto às observações do presente estudo, deve-se considerar que o número de casos avaliados pode ser pequeno para que sejam estabelecidas conclusões em relação a cada genótipo. Apenas podemos mostrar estes achados como colaboração para que estudos maiores e multicêntricos sejam definidos.

4.3 Tratamento

Embora a terapia atual para os casos de hepatite C crônica atinja índices de cura de até 40%, a mesma ainda não é considerada ideal, e está associada à frequência elevada de efeitos colaterais e complicações. Estas razões têm contribuído para que um número ainda relativamente pequeno de pacientes esteja sendo tratado.

No presente trabalho, dos 136 pacientes portadores de hepatite C crônica, apenas 78 (57,4%) iniciaram o tratamento preconizado pelo Ministério da Saúde no período do estudo. Esta proporção de pacientes também pode ser considerada baixa, e imposta pela morosidade do sistema público de saúde no Brasil até que todas as etapas de investigação diagnóstica e da situação da doença sejam cumpridas.

No Brasil, pode ser considerado um limitante para que um número maior de pacientes seja tratado, a necessidade, imposta pelo Protocolo de Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde ⁽³⁰²⁾, de preenchimento de critérios ainda baseados em níveis bioquímicos, como a necessidade de dosagens de alanina aminotransferase (ALT) alteradas em pelo menos três momentos diferentes, ou a necessidade de comprovação de atividade histológica necro-inflamatória de moderada a intensa (maior ou igual a A2 pela classificação METAVIR) e/ou

presença de fibrose hepática de moderada a intensa (maior ou igual a F1, ou a F2 para os pacientes infectados pelo genótipo 1).

Muitos dos pacientes do presente estudo ainda permaneceram sendo acompanhados clinicamente, sem introdução de medicação específica, seja porque aguardavam o agendamento da biópsia hepática, seja porque ainda apresentavam níveis de transaminases normais ou sendo repetidos em tempos diferentes.

Porém, como contribuição para a reavaliação das diretrizes terapêuticas, seria importante ressaltar que, na literatura, já existem opiniões de que a ALT deva ser cada vez menos um fator influente na decisão sobre o início do tratamento ⁽²⁰²⁾. É também mostrado que um terço dos pacientes com hepatite C crônica se apresentam com níveis normais de ALT, e que mais da metade deles apresenta evidência de fibrose portal ⁽³⁰³⁾.

Apesar da progressão para cirrose ser considerada baixa ou ausente em pacientes que persistem com ALT normal ao longo de 10 anos de seguimento ⁽⁷⁰⁾, estes pacientes apresentam índices de cura semelhantes aos dos com ALT elevada ⁽³⁰⁴⁾. Portanto, considerando o direito universal da igualdade e possibilidade de cura também para os pacientes com hepatite C crônica e níveis normais de ALT, talvez este critério não devesse mais excluir a possibilidade de indicação terapêutica.

Neste trabalho, ao estratificarmos os pacientes por genótipo, observamos que 52 dos 85 pacientes infectados pelo genótipo 1 (62,1%) iniciaram o tratamento preconizado pelo Ministério da Saúde. Destes, foi

possível seguir 41 pacientes durante as 48 semanas de tratamento com Interferon peguilado mais ribavirina e até 24 semanas após o seu término. A taxa de resposta virológica sustentada de 61,0% esteve de acordo com as apresentadas em estudos prévios ^(75, 76, 177, 203, 205, 209).

Entretanto, foi observado que, dos 51 pacientes infectados pelos genótipos 2 e 3, apenas 26 (51,0%) iniciaram o tratamento que para eles constou de Interferon convencional mais ribavirina durante 24 semanas. Neste grupo, seguimos 22 pacientes por até 24 semanas após o término do tratamento, e os índices de resposta virológica sustentada estiveram abaixo do descrito na literatura (33,3% e 31,6%, respectivamente) ^(75, 76).

Este protocolo, onde o tipo de medicação é individualizado ao genótipo, é justificado pelo histórico de diferentes índices de resposta apresentados pelos diferentes genótipos desde as primeiras propostas terapêuticas.

Atualmente, a taxa de resposta terapêutica com IFN peguilado (PEG-IFN) e RBV tem sido de mais que 46% para os pacientes com genótipo 1 e de 70 a 80% para os genótipos 2 e 3. E, a possibilidade da administração semanal tem promovido maior aderência ao tratamento ^(75, 76, 177, 203, 205, 209).

Porém, no presente estudo, apenas os pacientes infectados pelo genótipo 1 foram tratados com o Interferon peguilado pois, até 2002, quando as diretrizes do Ministério da Saúde foram constituídas, alguns especialistas tinham dúvidas sobre a superioridade do IFN peguilado em relação ao convencional. Era apontado pelos especialistas que os estudos que comparavam a eficácia das duas formulações de Interferon tinham sido

abertos, ou seja, todos os pacientes e seus respectivos médicos sabiam qual tratamento estava sendo dado para cada paciente; sendo postulado que, estudos abertos tendem mostrar de 17 a 30% a mais de resposta para a nova terapia, mesmo que na realidade não exista diferença entre os tratamentos ⁽³⁰⁵⁾.

No Brasil, a portaria ministerial que regulamenta o protocolo de tratamento para hepatite C ⁽³⁰²⁾, e segundo a qual os pacientes deste estudo foram tratados, está baseada na versão final do documento elaborado pelo Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos sobre o tratamento da hepatite C, de autoria de 72 dos maiores especialistas em doenças hepáticas dos Estados Unidos, França, Canadá e Itália, elaborado entre 10 e 12 de junho de 2002, onde consta que para os pacientes infectados pelos genótipos 2 e 3 as respostas virais sustentadas com IFN convencional e ribavirina são comparáveis àquelas obtidas com IFN peguilado e ribavirina, podendo o IFN convencional e ribavirina permanecer como recomendação de tratamentos para estes pacientes ⁽⁶⁴⁾.

Porém, no presente estudo observacional, os pacientes infectados pelos genótipos 2 e 3 que foram tratados com interferon convencional mais ribavirina, não mostraram os mesmos índices de resposta virológica publicados por Manns e colaboradores ⁽⁷⁵⁾ que haviam evidenciado um discreto benefício da combinação que utilizou o IFN peguilado (taxa de resposta virológica sustentada de 54%) em relação aos que foram tratados com IFN convencional (47%).

Os nossos resultados também não reproduziram a expectativa de resposta que está baseada em outro ensaio clínico randomizado aberto de fase

3 que foi realizado por Fried e colaboradores (2002), comparando três grupos: um deles recebeu IFN peguilado associado à ribavirina, outro recebeu IFN peguilado monoterapia e um terceiro grupo foi tratado com IFN convencional, com demonstração de uma taxa de resposta virológica sustentada de 56% no grupo que associou IFN peguilado e ribavirina, 30% no grupo que recebeu IFN peguilado monoterapia e 44% no grupo com associação do IFN convencional e ribavirina ⁽⁷⁶⁾.

Diferente do que tem sido descrito ^(201, 306-308), não observamos, no grupo de pacientes infectados pelos genótipos 2 e 3 tratados com IFN convencional, uma associação de resposta virológica sustentada e fatores como: idade, sexo, grau de fibrose na biópsia hepática realizada antes do tratamento e hábito de ingestão abusiva de álcool pré-tratamento. Provavelmente, pelo número pequeno de pacientes que puderam ser acompanhados.

Porém, deve-se ressaltar que ainda pode ser considerada difícil a avaliação destes fatores todos como associados à resposta terapêutica pois, a maioria dos estudos que os descrevem são retrospectivos, com número de pacientes também considerado pequeno, com as amostras de biópsia ainda tendo sido avaliadas através de métodos não validados, sem distinguir os graus de fibrose e de atividade da doença no fígado, e com a grande limitação que é a dificuldade de se estimar o tempo de infecção ⁽³⁰⁹⁾.

No presente estudo, apenas o tempo estimado de infecção até o início do tratamento foi maior nos pacientes infectados pelo genótipo 3 que não

apresentaram resposta viral sustentada. Com a ressalva de que este tempo de infecção é aproximado, pois no que diz respeito ao contágio por transfusão de sangue, a data da transmissão é mais facilmente definida do que nos infectados por uso de drogas, onde a data utilizada para a estimativa do tempo de infecção foi o ano do início do uso de drogas.

Esta escolha pelo ano do início do uso de drogas foi baseada no trabalho de Villano e colaboradores (1997) que acompanhou, entre 1988 e 1996, uma coorte formada por usuários de drogas, nos EUA, e mostrou que 30,3% dos participantes desenvolveram anticorpos contra o VHC, sendo a maioria absoluta desses nos dois primeiros anos do estudo ⁽⁹³⁾.

A raça não pôde ser avaliada como fator preditivo de resposta, pois apenas um paciente tratado era da raça negra e um da raça amarela, os demais eram caucasóides.

Quanto às condições relacionadas ao vírus na fase de pré-tratamento, os trabalhos apresentam que a principal variável que pode ser relacionada aos índices de RVS é o genótipo do VHC; sendo secundariamente relacionados, a carga viral e o grau de fibrose hepática.

Neste estudo não podemos avaliar o genótipo como um fator determinante da melhor ou pior resposta terapêutica, pois os tratamentos são diferentes para o genótipo 1 em comparação aos demais.

Diferentemente dos trabalhos que buscam conhecer a cinética viral durante o curso do tratamento para a determinação da resposta terapêutica e para a definição da duração do tratamento ⁽³¹⁰⁻³²⁰⁾, o presente estudo visou o seguimento do comportamento viral após o término do uso da medicação, com coleta de amostras semanalmente durante quatro semanas, após a interrupção do uso da medicação, e a seguir a cada 4 semanas até completar 24 semanas de acompanhamento.

Assim, foi possível observar que, para os pacientes que apresentaram PCR negativo ao término da medicação houve uma recidiva maior e significativamente mais precoce para os pacientes infectados pelo genótipo 3 que foram tratados com IFN convencional em relação aos infectados pelo genótipo 1 que foram tratados com IFN peguilado.

Pudemos então observar que, apesar do Brasil ainda acreditar na indicação do IFN convencional para o tratamento dos pacientes com genótipos 2 e 3 com base nos índices de RVS demonstrados no trabalho de Manns, em 2001 ⁽⁷⁵⁾, nos casos acompanhados por ocasião do presente estudo, além da RVS ter sido alcançada em apenas 30% deles; para os casos recidivantes, a detecção de vírus foi muito precoce após o término da medicação.

Apenas como informação complementar, com a ressalta de que não foi objetivo do estudo o acompanhamento de pacientes infectados pelos genótipos 2 e 3, que por alguma razão foram tratados com IFN peguilado mais ribavirina por 24 semanas, e com a importante consideração de que foram apenas 6

pacientes que tiveram esta condição, foi observado nestes casos um índice de resposta virológica sustentada de 83,3%, o que então está equivalente ao demonstrado nos estudos terapêuticos mais recentes ^(177, 205).

Pode também ser considerada polêmica a definição de diferentes tipos de tratamento para cada paciente dependendo das diferentes condições que o mesmo apresente. Como, diferentes tratamentos para diferentes genótipos. Atualmente, é consagrada a superioridade do IFN peguilado, assim considerações sobre o custo-benefício do tratamento, e a manutenção da indicação de IFN convencional para os pacientes com genótipos 2 e 3, considerados mais benignos pode ser apontada como não ética, dependendo da ótica de cada parte envolvida.

Para o paciente, a terapia “padrão ouro” é sempre desejada e, na pior das hipóteses, o fato de se utilizar uma droga de administração semanal como o IFN peguilado já é por si uma grande vantagem. Para o médico assistente, respeitando-se as regras de segurança e ética, a terapia “padrão ouro” também é sempre desejada e, apesar da análise técnica, esse sempre tentará incluir seu paciente dentro do grupo que obtém sucesso nas estatísticas ou no grupo das exceções, quando existirem referências literárias que o permitam. E, finalmente, para os gestores da saúde, a terapia deve ser aquela comprovadamente eficaz não só em protocolos, mas também após sua transposição para a vida real, o que nem sempre é possível porque o número de pacientes tratados nesse contexto é insuficiente ou não monitorado (<http://www.sbhepatologia.org.br>).

No Brasil, a saúde do indivíduo é assegurada constitucionalmente. Assim, cabe ao médico indicar a terapia mais apropriada para o paciente sob sua responsabilidade, e ao Estado, cujo interesse deve ser o coletivo, prover, da melhor maneira, estas condições terapêuticas.

Adicionalmente, é sabido que o sucesso do tratamento é influenciado fortemente pela aderência do paciente ao tratamento, e esta se correlaciona diretamente com a presença e a tolerância aos efeitos colaterais causados pela terapia antiviral. Assim, é esperado que uso semanal do IFN peguilado possa proporcionar uma terapia supervisionada em grupos selecionados, aumentando a adesão ao tratamento e, assim, melhorando as respostas.

Embora o sucesso terapêutico seja atribuído à capacidade dos antivirais de erradicar o vírus da hepatite C, é importante a consideração de que o tratamento pode levar aos ganhos secundários como prevenção da evolução da doença, inclusive para carcinoma hepatocelular, mesmo naqueles com resposta virológica parcial ^(321, 322).

Assim, como para o tratamento do VHC permanece o uso da combinação interferon peguilado e ribavirina, pode ser sugerido que estudos maiores, multicêntricos sejam instituídos, para o acompanhamento desta resposta virológica aos tratamentos ainda com IFN convencional para os genótipos 2 e 3. Talvez, os nossos resultados tenham sido insatisfatórios pelo pequeno número de pacientes que foi possível seguir, porém, podem ser considerados indícios de que a terapia com o interferon convencional para os pacientes infectados pelos genótipos 2 e 3 precisa ser revista, até em relação

às questões referentes ao custo-benefício que também devem alicerçar a formação das políticas públicas.

Conclusões

1. Os fatores de risco associados à via parenteral para transmissão do VHC foram confirmados, como: antecedente de transfusão de sangue antes de 1992 e de uso de droga injetável e/ou inalatória com compartilhamento de objetos. Foram também mostrados como fatores de risco: a exposição sexual a um parceiro considerado de risco quanto à infecção pelo vírus da hepatite C e o compartilhamento de objetos de uso pessoal.
2. A distribuição dos genótipos nos pacientes portadores de hepatite C crônica atendidos nos ambulatórios do Hospital de Base e no Ambulatório Regional de Especialidades de São José do Rio Preto foi de 62,5% para o genótipo 1, 4,4% para o genótipo 2 e 33,1% para o genótipo 3. Houve uma tendência de associação do genótipo 1 ao risco de contaminação pelo antecedente de transfusão de sangue e do genótipo 3 ao uso de drogas.

3. O tratamento da hepatite C crônica com interferon peguilado associado à ribavirina para o genótipo 1 foi satisfatório; porém o tratamento com interferon convencional mais ribavirina para os genótipos 2 e 3 apresentou índice de resposta virológica sustentada abaixo do descrito previamente. A recidiva após o término do tratamento foi mais precoce para os pacientes tratados com interferon convencional.

1. Kato N. Molecular virology of hepatitis C virus. *Acta Medica Okayama* 2001; 55(3): 133-59.
2. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989; 244: 359-62.
3. World Health Organization. Global surveillance and control of hepatitis C. Report of a WHO Consultation organized in collaboration with the Viral Hepatitis Prevention Board, Antwerp, Belgium. *J Viral Hepat* 1999; 6: 35-47.
4. Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 558-67.
5. Saeed AA, al-Admawi AM, al-Rasheed A, Fairclough D, Bacchus R, Ring C, Garson J. Hepatitis C virus in Egyptian blood donors in Riyadh. *Lancet* 1991; 33: 359-60.
6. Robinson JW, Rosas M, Guzman F, Patarroyo ME, Moreno A. Comparison of prevalence of anti-hepatitis C virus antibodies in differing South American populations. *J Med Virol* 1996; 50: 188-92.

7. Alter MJ, Kruszon-Moran, Nainan O, McQuillan GM, Gao F, Moyer LA, Kaslow RA, Margolis HS. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994. *N Engl J Med* 1999; 341: 556-62.
8. Wasley A, Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C: geographic differences and temporal trends. *Semin Liver Dis* 2000; 20: 1-16.
9. Perez CM, Suarez E, Torres EA, Roman K, Colon V. Seroprevalence of hepatitis C virus and associated risk behaviours: a population-based study in San Juan, Puerto Rico. *Int J Epidemiol* 2005; 34(3): 593-9.
10. Sy T, Jamal MM. Epidemiology of hepatitis C virus (HCV) infection. *Int J Med Sci* 2006; 3: 41-6.
11. <http://www.sbhepatologia.org.br/nacional/Epidemiologia/S3.htm>.
12. Portaria CVS nº10, de 30/06/1992, trata da obrigatoriedade da realização de teste sorológico para detecção de anticorpos Anti-VHC nas doações de sangue.
13. Seeff LB. Natural history of chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36(Suppl 1): S35-46.

14. Chisari FV. Unscrambling hepatitis C virus – host interactions. *Nature* 2005; 436(7053): 930-2.
15. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Lancet* 1997; 349: 825-32.
16. Moreno-Otero R. Therapeutic modalities in hepatitis C: challenges and development. *Journal of Viral Hepatitis* 2005; 12(1): 10-9.
17. Levrero M. Viral hepatitis and liver cancer: the case of hepatitis C. *Oncogene* 2006; 25 (27): 3834-47.
18. Detre KM, Belle SH, Lombardo M. Liver transplantation for chronic viral hepatitis. *Viral Hep Rev* 1997; 2: 219-28.
19. Brown RS. Hepatitis C and liver transplantation. *Nature* 2005; 436(7053): 973-8.
20. Rosenberg S. Recent advances in the molecular biology of hepatitis C virus. *J Mol Biol* 2001; 313: 451-64.
21. Kaito M, *et al.* Hepatitis C virus particle detected by immunoelectron microscopic study. *The Journal of General Virology* 1994; 75: 1755-60.

22. James A. Ilustração do vírus da hepatite C. Disponível em: <http://www.rit.edu/~japfaa/hcv.jpg>. Acesso em: outubro de 2007.
23. Penin F, *et al.* Structural biology of hepatitis C virus. *Hepatology* 2004; 39(1): 5-19.
24. Kuo G, Choo QL, Alter HJ, Gitnick GL, Redeker AG, Purcell RH, *et al.* An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. *Science* 1989; 244: 362-4.
25. Lindenbach BD, Rice CM. Unravelling hepatitis C virus replication from genome to function. *Nature* 2005; 436 (7053): 933-8.
26. Dixit V, Quan S, Martin P, Larson D, Brezina M, Dinello R, *et al.* Evaluation of a novel serotyping system for hepatitis C virus: Strong correlation with standard genotyping methodologies. *J Clin Microbiol* 1995; 33: 2978-83.
27. Doorn LJD, Kleter B, Pike I, Quint W. Analysis of hepatitis C virus isolates by serotyping and genotyping. *J Clin Microbiol* 1996; 34: 1784-7.

28. Cretel E, Gallian P, Obadia Y, Rousseau S, De Micco P, De Lamballerie X. Analysis of hepatitis C virus isolates using molecular and serological typing methods. *Acta Virol* 1997; 41: 269-75.
29. Pawlotsky JM, Prescott L, Simmonds P, Pellet C, Laurent-Puig P, Labonne C, *et al.* Serological determination of hepatitis C virus genotype: comparison with a standardized genotyping assay. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 1734-9.
30. Simmonds P, Alberti A, Alter HJ, Bonino F, Bradley DW, Brechot C, *et al.* A proposed system for the nomenclature of hepatitis C viral genotypes. *Hepatology* 1994; 19: 1321-4.
31. Simmonds P, Smidt DB, Mcomish F, Yap PL, Kolberg J, Urdea MS, Holmes EC. Identification of genotypes of hepatitis C virus by sequence comparisons in the core, E1 and NS-5 regions. *J Gen Virol* 1994; 75: 1053-61.
32. Simmonds P. Variability of hepatitis C virus. *Hepatology* 1995, 21: 570-83.
33. Simmonds P. Genetic diversity and evolution of hepatitis C virus – 15 years on. *The Journal of General Virology* 2004; 85(11): 3173-88.

34. Pawlotsky JM. Hepatitis C virus genetic variability: pathogenic and clinical implications. *Clinics in Liver Disease* 2007; 7(1): 45-66.
35. Bukh J, Miller RH, Purcell RH. Genetic heterogeneity of hepatitis C virus: Quasispecies and genotypes. *Semin Liver Dis* 1995; 15: 41-63.
36. Enomoto N, Sato C. Clinical relevance of hepatitis C virus quasispecies. *J Viral Hepatitis* 1995; 2: 267-72.
37. Domingo E, *et al.* Viruses as quasispecies: biological implications. *Current Topics in Microbiology and Immunology* 2006; 299: 51-82.
38. Wang Y, Tao QM, Zhao HY, Tsuda F, Nagayama R, Yamamoto K, *et al.* Hepatitis C virus RNA and antibodies among blood donors in Beijing. *J Hepatol* 1994; 21: 634-40.
39. Andonov A, Chaudhary RK. Genotyping of Canadian hepatitis C virus isolates by PCR. *J Clin Microbiol* 1994; 32: 2031-4.
40. Yamada G, Tanaka E, Miura T, Kiyosawa K, Yano M, Matsushima T, *et al.* Epidemiology of genotypes of hepatitis C virus in Japanese patients with type C chronic liver disease; a multi-institution analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 1995; 10: 538-45.

41. Bernier I, Willems B, Delage G, *et al.* Identification of numerous hepatitis C virus genotypes in Montreal, Canada. *J Clin Microbiol* 1996; 34: 2815-8.
42. Ohno O, Mizokami M, Wu RR, Saleh MG, Ohba K, Orito E, *et al.* New hepatitis C virus genotyping system that allows for identification of HCV genotypes 1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 3b, 4, 5a, and 6a. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 201-7.
43. Mohsen AH, Trent HCV study group. The epidemiology of hepatitis C in a UK health regional population of 5.12 million. *Gut* 2001; 48: 707-13.
44. Soza A, Arrese M, Gonzalez R, Alvarez M, Perez RM, Cortes P, Patillo A, Riquelme A. Clinical and epidemiological features of 147 Chilean patients with chronic hepatitis C. *Ann Hepatol* 2004; 3(4): 146-51.
45. Thomson BJ, Finch RG. Hepatitis C virus infection. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11: 86-94.
46. Valliammai T, Thyagarajan SP, Zuckerman AJ, Harrison TJ. Diversity of genotypes of hepatitis C virus in southern India. *J General Virol* 1995; 76(3): 711-6.

47. Shah HA, Jafri W, Malik I, Prescott L, Simmonds P. Hepatitis C virus genotypes and chronic liver disease in Pakistan. *J Gastroenterology Hepatology* 1997; 12: 758-61.
48. Apichartpiyakul C, Apichartpiyakul N, Urwijitaroon Y, Gray J, Natpratan C, Katayama Y, *et al.* Seroprevalence and subtype distribution of hepatitis C virus among blood donors and intravenous drug users in northern/ northeastern Thailand. *Jpn J Infect Dis* 1999; 52: 121-3.
49. Bdour S. Hepatitis C virus infection in Jordanian haemodialysis units, serological diagnosis and genotyping. *J Med Microbiol* 2002; 51: 700-4.
50. Das BR, Kundu B, Khandapkar R, Sahni S. Geographical distribution of hepatitis C virus genotypes in India. *Indian J Pathol Microbiol* 2002; 45: 323-8.
51. Smuts HE, Kannemeyer J. Genotyping of hepatitis C virus infection in South Africa. *J Clin Microbiol* 1995; 33: 1679-81.
52. Huy TT, Abe K. Molecular epidemiology of hepatitis B and C virus infections in Asia. *Pediatrics International* 2004; 46: 223-30.

53. Martins RMB, *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* 2006; 48 (1): 53-5.
54. Campiotto S, Pinho JRR, da Silva LC, Coelho HSM, Carrilho FJ, Sumita LM, *et al.* Distribuição dos genótipos do vírus da hepatite C nas diferentes regiões do Brasil. Dados preliminares. *GED (Gastroenterologia Endoscopia Digestiva)* 1998; 17: S50.
55. Campiotto S, *et al.* Geographic distribution of hepatitis C virus genotypes in Brazil. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 2005; 38(1): 41-9.
56. Oliveira MLA, Bastos FI, Sabino RR, Paetzold U, Schreier E, Pauli G, Yoshida CFT. Distribution of HCV genotypes among different exposure categories in Brazil. *Braz J Med Biol Res* 1999; 32: 279-82.
57. Pereira LM, Spinelli V, Ximenes RA, Cavalcanti MS, Melo R, Juca N, *et al.* Chronic hepatitis C infection: influence of the viral load genotypes, and GBV-C/HGV coinfection on the severity of the disease in a Brazilian population. *J Med Virol* 2002; 67(1): 27-32.
58. Torres MCMR, Pereira LMMB, Ximenes RAA, Araújo AS, Secaf M, Rodrigues SS, *et al.* Hepatitis C virus infection in a Brazilian population

with sickle-cell anemia. Brazilian Journal of Medical and Biological Research 2003; 36: 323-9.

59. Silva LK, Paraná R, Souza SP, Berby F, Kay A, Trepó C, *et al.* Hepatitis C virus genotypes in a northeastern area of Brazil. Am J Trop Med Hyg 2000; 62(2): 257-60.
60. Oliveira GC, Carmo RA, Rocha MO, Silva MO, Lima AT, Guimarães MD, Corrêa-Oliveira R. Hepatitis C virus genotypes in hemophiliacs in the state of Minas Gerais, Brazil. Transfusion 1999; 39(11-12): 1194-9.
61. Carmo RA, Oliveira GC, Guimarães MDC, Oliveira MS, Lima AA, Buzek SC, *et al.* Hepatitis C virus infection among Brazilian hemophiliacs: a virological, clinical and epidemiological study. Brazilian Journal of Medical and Biological Research 2002; 35: 589-98.
62. Krug LP, Lunge VR, Ikuta N, Fonseca AS, Cheinquer H, Ozaki LS, Barros SG. Hepatitis C virus genotypes in Southern Brazil. Braz J Med Res 1996; 29(12): 1629-32.
63. Martins RMB, Vanderborght BOM, Yoshida CFT. Hepatitis C virus genotypes among blood donors from different regions of Brazil. Mem Inst Oswaldo Cruz 1998; 93 (3): 299-300.

64. National Institutes of Health Expert Panel. NIH Consensus Statement on Management of Hepatitis C: 2002. NIH Consens State Sci Statements 2002; 19: 1-46.
65. Alter MJ, Kuhnerr WL, Finelli L, et al. Guidelines for laboratory testing and result reporting of antibody to hepatitis C virus. Centers for Disease Control and Prevention. MMWR Recomm Rep 2003; 52: 1 13-15.
66. Garson JA, Tedder RS, Briggs M, Tuke P, Glazebrook JA, Trute A, *et al.* Detection of hepatitis C viral sequences in blood donations by “nested” polymerase chain reaction and prediction of infectivity. Lancet 1990; 335: 1419-22.
67. Garson JA, Ring C, Tuke P, Tedder RS. Enhanced detection by PCR of hepatitis C virus RNA. Lancet 1990; 336: 878-9.
68. Pawlotsky JM, Germanidis G. The non-structural 5A protein of hepatitis C virus. Journal of Viral Hepatitis 1999; 6(5): 343-56.
69. Sherman M, Bain V, Villeneuve JP, *et al.* The management of chronic viral hepatitis: a Canadian consensus conference 2004. Can J Gastroenterol 2004; 18: 715-28.

70. Persico M, Perrotta S, Persico E, Terracciano L, Folgori A, Ruggeri L, *et al.* Hepatitis C virus carriers with persistently normal ALT levels: biological peculiarities and update of the natural history of liver disease at 10 years. *J Viral Hepat* 2006; 13: 290-6.
71. Alter MJ, Seeff LB, Bacon BR, *et al.* Testing for hepatitis C virus infection should be routine for persons at increased risk for infection. *Ann Intern Med* 2004; 141: 715-7.
72. Calonge N, Randhawa G. The meaning of the U.S. Preventive Services Task Force grade I recommendation: screening for hepatitis C virus infection. *Ann Intern Med* 2004; 141: 718-9.
73. Chou R, Clark EC, Helfand M. Screening for hepatitis C virus infection: a review of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2004; 140: 465-79.
74. International Interferon-alpha Hepatocellular Carcinoma Study Group. Effect of interferon-alpha on progression of cirrhosis to hepatocellular carcinoma: a retrospective cohort study. *Lancet* 1998; 351: 1535-9.
75. Manns MP, McHutchinson JG, Gordon SC, *et al.* Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial

treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358: 958-65.

76. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gonçalves FL Jr, *et al.* Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 975-82.
77. Lee SS. Histological response to interferon alfa-based therapies in hepatitis C. *Semin Liver Dis* 2004; 24(Suppl 2): 55-60.
78. Ian Williams. Epidemiology of hepatitis C in the United States. *Am J Med* 1999; 107: 2S-9S.
79. Japanese Red Cross Non-A Non-B Hepatitis Research Group. Effect of screening for hepatitis C virus antibody and hepatitis B core antibody on incidence of post-transfusion hepatitis. *Lancet* 1991; 338: 1040-1.
80. Donahue JG, Munoz A, Ness PM, Brown DE Jr, Yawn DH, McAllister HA Jr, *et al.* The declining risk of post-transfusion hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 1992; 327: 369-73.
81. Nogueira CA, Edelman DC, Nogueira CM, Nogueira AS, Coelho HS, Abrahao LJ, *et al.* Hepatitis C virus transfusion-transmitted infection in Brazilian cardiac surgery patients. *Clin Lab* 2002; 48(9-10): 529-33.

82. Soldan K, Barbara JA, Ramsay ME, Hall AJ. Estimation of the risk of hepatitis B virus, hepatitis C virus and human immunodeficiency virus infectious donations entering the blood supply in England, 1993-2001. *Vox Sang.* 2003; 84(4): 274-86.
83. Infectious Diseases and Immunization Committee CPS. Transfusion and risk of infection in Canada: Update 2005. *J Paediatr Child Health* 2005; 10: 149-53.
84. Kupek E. Transfusion risk for hepatitis B, hepatitis C, and HIV in the State of Santa Catarina, Brazil, 1991-2001. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases* 2004; 8(3): 236-40.
85. Theodore G, Mazen Jamal M. *Int J Med Sci* 2006; 3(2): 41-6.
86. Dehesa-Violante M, Nuñez-Nateras R. Epidemiology of hepatitis virus B and C. *Archives of Medical Research* 2007; 38: 606-11.
87. Roy K, Hay G, Andragetti R, Taylor A, Goldberg D, Wiessing L. Monitoring hepatitis C virus infection among injecting drug users in the European Union: a review of the literature. *Epidemiol Infect* 2002; 129(3): 577-85.

88. Judd A, Hickman M, Jones S, McDonald T, Parry JV, Stimson GV, Hall AJ. Incidence of hepatitis C virus and HIV among new injecting drug users in London: prospective cohort study. *BMJ* 2005; 330: 24-5.
89. Mathei C, Robaey G, Van Damme P, Buntinx F, Verrando R. Prevalence of hepatitis C in drug users in Flanders: determinants and geographic differences. *Epidemiol. Infection* 2005; 133: 127-36.
90. Myers RP, Hilsden RJ, Lee SS. Historical features are poor predictors of liver fibrosis in Canadian patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2001; 8: 249-55.
91. Maher L, Chant K, Jalaludin B, Sargent P. Risk behaviours and antibody hepatitis B and C prevalence among injecting drug users in south-western Sydney, Australia. *J Gastroenterology Hepatology* 2004; 19(10): 1114-20.
92. Bradshaw CS, Pierce LI, Tabrizi SN, Fairley CK, Garland SM. Screening drug users for sexually transmitted infections and blood borne viruses using street outreach and self collected sampling. *Sex Transm Infect* 2005; 81(1): 53-8.

93. Villano AS, Vlahov D, Nelson KE, Lyles CM, Cohn S, Thomas DL. Incidence and risk factors for hepatitis C among injection drug users in Baltimore, Maryland. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 3274-7.
94. Conry-Cantilena C, VanRaden M, Gible J, *et al.* Routes of infection, viremia, and liver disease in blood donors found to have hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 1996; 334: 1691-6.
95. Koblin BA, Factor SH, Wu Y, *et al.* Hepatitis C virus infection among noninjecting drug users in New York City. *J Med Virol* 2003; 70: 387-90.
96. Henderson DK. Managing occupational risks for hepatitis C transmission in the health care setting. *Clin Microbiol Rev* 2003; 16(3): 546-68.
97. Seeff LB, Wright EC, Zimmerman HJ, *et al.* Type B hepatitis after needlestick exposure: prevention with hepatitis B immune globulin. Final report of the Veterans Administration Cooperative Study. *Ann Intern Med* 1978; 88: 285-93.
98. Mitsui T, Iwano K, Masuko K, *et al.* Hepatitis C virus infection in medical personnel after needlestick accident. *Hepatology* 1992; 16: 1109-14.
99. Busek SU, Babá EH, Tavares Filho HA, Pimenta L, Salomão A, Corrêa-Oliveira R, Oliveira GC. Hepatitis C and hepatitis B virus infection in

different hemodialysis units in Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil. Mem. Inst. Oswaldo Cruz 2002; 97(6): 775-8.

100. Halfon P, Khiri H, Feryn JM, Sayada C, Chanas M, Ouzan D. Prospective virological followup of hepatitis C infection in a haemodialysis unit. J Viral Hepat 1998; 5: 115-21.
101. Medin C, Allander T, Roll M, Jacobson SH, Grillner L. Seroconversion to hepatitis C virus in dialysis patients: a retrospective and prospective study. Nephron 1993; 65: 40-5.
102. Niu MT, Coleman PJ, Alter MJ. Multicenter study of hepatitis C virus infection in chronic hemodialysis patients and staff. Am J Kidney Dis 1993; 22: 568-73.
103. Touzet S, Kraemer L, Colin C, Pradat P, Lanoir D, Bailly F, *et al.* Epidemiology of hepatitis C virus infection in seven European Union countries: a critical analysis of the literature. HENCORE Group (Hepatitis C European Network for Cooperative Research). Eur J Gastroenterol Hepatol 2000; 12: 667-78.
104. Qadi AA, Tamim H, Ameen G, Bu-Ali A, Al-Arrayed S, Fawaz NA, Almawi WY. Hepatitis B and Hepatitis C virus prevalence among dialysis

patients in Bahrain and Saudi Arabia: a survey by serologic and molecular methods. *Am J Infect Control* 2004; 32(8): 493-5.

105. Mendez-Sanchez N, Motola-Kuba D, Chavez-Tapia NC, Bahena J, Correa-Rotter R, Uribe M. Prevalence of Hepatitis C virus infection among hemodialysis patients at a tertiary-care hospital in Mexico City, Mexico. *Journal of Clinical Microbiology*, 2004; 42(9): 4321-2.
106. Eyster ME, Alter HJ, Aledort LM, *et al.* Heterosexual co-transmission of hepatitis C virus (HCV) and human immunodeficiency virus (HIV). *Ann Intern Med* 1991; 115: 764-8.
107. Brettler DB, Mannucci PM, Gringeri A, *et al.* The low risk of hepatitis C virus transmission among sexual partners of hepatitis C-infected hemophilic males: an international, multicenter study. *Blood* 1992; 80: 540-3.
108. Gordon SC, Patel AH, Kulesza GW, Barnes RE, Silverman AL. Lack of evidence for the heterosexual transmission of hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 1849-51.
109. Thomas DL, Cannon RO, Shapiro CN, Hook EW 3rd, Alter MJ, Quinn TC. Hepatitis C, hepatitis B, and human immunodeficiency virus infections

among non-intravenous drug-using patients attending clinics for sexually transmitted diseases. *J Infect Dis* 1994; 169: 990-5.

110. Goldberg D, McIntyre PG, Smith R, Appleyard K, Dunlop J, Taylor A, Hutchinson S. Hepatitis C virus among high and low risk pregnant women in Dundee: unlinked anonymous testing. *Br J Obstet Gynaecol* 2001; 108: 365-70.
111. Fletcher S. Sexual transmission of hepatitis C and early intervention. *J Assoc Nurses AIDS Care* 2003; 14(Suppl 5): 87S-94S.
112. Ghosn J, Pierre-François S, Thibault V, *et al.* Acute hepatitis C in HIV-infected men who have sex with men. *HIV Med* 2004; 5: 303-6.
113. Ruys TA, den Hollander JG, Beld MG, *et al.* Sexual transmission of hepatitis C in homosexual men. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2004; 148: 2309-12.
114. Van Agtmael MA, Perenboom RM. Two HIV-positive men with anorectal lymphogranuloma venereum and hepatitis C: emerging sexually transmitted diseases. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2004; 148: 2547-50.

115. Tengan FM, Eluf-Neto J, Cavalheiro NP, Barone AA. Sexual transmission of hepatitis C virus. *Rev Inst Med Trop S Paulo* 2001; 43(3): 133-7.
116. Vandelli C, Renzo F, Romano L, Tisminetzky S, De Palma M, Stroffolini T, *et al.* Lack of evidence of sexual transmission of hepatitis C among monogamous couples: results of a 10-year prospective follow-up study. *Am J Gastroenterol.* 2004; 99(5): 855-9.
117. Magder, Fix AD, Mikhail NN, Mohamed MK, Abdel-Hamid M, Abdel-Aziz F, Medhat A, Strickland GT. Estimation of the risk of transmission of hepatitis C between spouses in Egypt based on seroprevalence data. *International Journal of Epidemiology* 2005; 34: 160-5.
118. Alary M, Joly JR, Vincelette J, Lavoie R, Turmel B, Remis RS. Lack of evidence of sexual transmission of hepatitis C virus in a prospective cohort study of men who have sex with men. *American Journal of Public Health* 2005; 95(3): 502-5.
119. Van Doornum GJ, Hooykaas C, Cuypers MT, *et al.* Prevalence of hepatitis C virus infections among heterosexuals with multiple partners. *J Med Virol* 1991; 35: 22-7.

120. Nakashima K, Kashiwagi S, Hayashi J, *et al.* Sexual transmission of hepatitis C virus among female prostitutes and patients with sexually transmitted diseases in Fukuoka, Kyushu, Japan. *Am J Epidemiol* 1992; 136: 1132-7.
121. Petersen EE, Clemens R, Bock HL, *et al.* Hepatitis B and C in heterosexual patients with various sexually transmitted diseases. *Infection* 1992; 20: 128-31.
122. Zanetti AR, Tanzi E, Paccagnini S, *et al.* Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. Lombardy Study Group on Vertical HCV Transmission. *Lancet* 1995; 345: 289-91.
123. Manzini P, Saracco G, Cerchier A, *et al.* Human immunodeficiency virus infection as risk factor for mother-to-child hepatitis C virus transmission; persistence of anti-hepatitis C virus in children is associated with the mother's anti-hepatitis C virus immunoblotting pattern. *Hepatology* 1995; 21: 328-32.
124. Roberts FA, Yeung L. Maternal-infant transmission of hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2002; 36(Suppl 1): S106-13.
125. Ohto H, Terazawa S, Sasaki N, Hino K, Ishiwata C, Kako M, *et al.* The vertical transmission of hepatitis C virus collaborative study group.

Transmission of hepatitis C virus from mothers to infants. *N Engl J Med* 1994; 330: 774-50.

126. Gaeta GB, Stroffolini T, Taliani G, Ippolito FM, Giusti G, De Bac C. Surgical procedures as a major risk factor for chronic hepatitis C virus infection in Italy: evidence from a case-control study. *Int J Infect Dis* 1999; 3(4): 207-10.
127. Massari M, Petrosillo N, Giuseppe I, Solforosi L, Bonazzi L, Clementi M, Manzin A. Transmission of hepatitis C virus in a gynecological surgery setting. *Journal of clinical microbiology* 2001; 39(8): 2860-3.
128. Labedzka H, Simon K, Gladysz A. Clinical and epidemiological assessment of hepatitis C virus infection among voluntary blood donors. *Méd Sci Monit* 2002; 8(8): 591-6.
129. Chen TZ, Wu JC, Yen FS, *et al.* Injection with nondisposable needles as an important route for transmission of acute community-acquired hepatitis C virus infection in Taiwan. *J Med Virol* 1995; 46: 247-51.
130. Luby SP, Qamruddin K, Shah AA, *et al.* The relationship between therapeutic injections and high prevalence of hepatitis C infection in Hafizabad, Pakistan. *Epidemiol Infect* 1997; 119: 349-56.

131. Comandini UV, Tossini G, Longo MA, *et al.* Sporadic hepatitis C virus infection: a case-control study of transmission routes in a selected hospital sample of the general population in Italy. *Scand J Infect Dis* 1998; 30: 11-5.
132. Kane A, Lloyd J, Zaffran M, *et al.* Transmission of hepatitis B, hepatitis C and human immunodeficiency viruses through unsafe injections in the developing world: model-based regional estimates. *Bull World Health Organ* 1999; 77: 801-7.
133. Miller MA, Pisani E. The cost of unsafe injections. *Bull World Health Organ* 1999; 77: 808-11.
134. Simonsen L, Kane A, Lloyd J, *et al.* Unsafe injections in the developing world and transmission of bloodborne pathogens: a review. *Bull World Health Organ* 1999; 77: 789-800.
135. Frank C, Mohamed MK, Strickland GT, *et al.* The role of parenteral antischistosomal therapy in the spread of hepatitis C virus in Egypt. *Lancet* 2000; 355: 887-91.
136. Khan AJ, Luby SP, Fikree F, *et al.* Unsafe injections and the transmission of hepatitis B and C in a periurban community in Pakistan. *Bull World Health Organ* 2000; 78: 956-63.

137. Maio G, d'Argenio P, Stroffolini T, *et al.* Hepatitis C virus infection and alanine transaminase levels in the general population: a survey in a southern Italian town. *J Hepatol* 2000; 33: 116-20.
138. Singh S, Kumar J, Singh R, *et al.* Hepatitis B and C viral infections in Indian kalaazar patients receiving injectable anti-leishmanial drugs: a community-based study. *Int J Infect Dis* 2000; 4: 203-8.
139. Habib M, Mohamed MK, bdel-Aziz F, *et al.* Hepatitis C virus infection in a community in the Nile Delta: risk factors for seropositivity. *Hepatology* 2001; 33(1): 248-53.
140. Mele A, Spada E, Saggiocca L, *et al.* Risk of parenterally transmitted hepatitis following exposure to surgery or other invasive procedures: results from the hepatitis surveillance system in Italy. *J Hepatol* 2001; 35: 284-9.
141. Sun CA, Chen HC, Lu SN, *et al.* Persistent hyperendemicity of hepatitis C virus infection in Taiwan: the important role of iatrogenic risk factors. *J Med Virol* 2001; 65: 30-4.

142. Hutin YJ, Hauri AM, Armstrong GL. Use of injections in healthcare settings world-wide, 2000: literature review and regional estimates. *BMJ* 2003; 327: 1075.
143. Montella M, Crispo A, Grimaldi M, *et al.* Assessment of iatrogenic transmission of HCV in Southern Italy: was the cause the Salk polio vaccination? *J Med Virol* 2003; 70: 49-50.
144. Ahmad K. Pakistan: a cirrhotic state? *Lancet* 2004; 364: 1843-4.
145. Chlabicz S, Grzeszczuk A, Prokopowicz D. Medical procedures and the risk of iatrogenic hepatitis C infection: case-controlled study in north-eastern Poland. *J Hosp Infect* 2004; 58: 204-9.
146. Hauri AM, Armstrong GL, Hutin YJ. The global burden of disease attributable to contaminated injections given in health care settings. *Int J STD AIDS* 2004; 15: 7-16.
147. Tanaka Y, Hanada K, Orito E, *et al.* Molecular evolutionary analyses implicate injection treatment for schistosomiasis in the initial hepatitis C epidemics in Japan. *J Hepatol* 2005; 42: 47-53.
148. CDC Weekly Report MMWR 2003, September 26; 52(38): 901-6.

149. Butt AK, Khan AA, Khan SY, Sharea I. Dentistry as a possible route of hepatitis C transmission in Pakistan. *Int Dent J* 2003; 53(3): 141-4.
150. Zimmermann R, Glaser A, Eckstein R. Hepatitis virus infections in spouses of blood donors. *Vox Sang* 1996; 71: 189-90.
151. Ackerman Z, Ackerman E, Paltiel O. Intrafamilial transmission of hepatitis C virus: a systematic review. *Journal of Viral Hepatitis* 2000; 7: 93-103.
152. Akhtar S, Moatter T, Azam SI, Rahbar MH, Adil S. Prevalence and risk factors for intrafamilial transmission of hepatitis C virus in Karachi, Pakistan. *Journal of Viral Hepatitis* 2002; 9: 309-14.
153. Dominitz JA, Boyko EJ, Koepsell TD, Heagerty PJ, Maynard C, Sporleder JL, et al. Elevated prevalence of hepatitis C infection in users of United States veteran medical centers. *Hepatology* 2005; 41(1): 88-96.
154. Wong T, Lee SS. Hepatitis C: a review for primary care physicians. *CMAJ* 2006; 174(5): 649-59.
155. Kenny-Walsh E. Clinical outcomes after hepatitis C infection from contaminated anti-D immune globulin. Irish Hepatology Research Group. *N Engl J Med* 1999; 340: 1228-33.

156. Eyster ME, Diamondstone LS, Lien JM, *et al.* Natural history of hepatitis C virus infection in multitransfused hemophiliacs: effect of coinfection with human immunodeficiency virus. The Multicenter Hemophilia Cohort Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1993; 6: 602-10.
157. Benvegna L, Fattovich G, Noventa F, *et al.* Concurrent hepatitis B and C virus infection and risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. A prospective study. *Cancer* 1994; 74: 2442-8.
158. Thomas DL, Shih JW, Alter HJ, *et al.* Effect of human immunodeficiency virus on hepatitis C virus infection among injecting drug users. *J Infect Dis* 1996; 174: 690-5.
159. Schiff ER. Hepatitis C and alcohol. *Hepatology* 1997; 26(Suppl 1): 39S-42S.
160. Corrao G, Arico S. Independent and combined action of hepatitis C virus infection and alcohol consumption on the risk of symptomatic liver cirrhosis. *Hepatology* 1998; 27: 914-9.
161. Collier J, Heathcote J. Hepatitis C viral infection in the immunosuppressed patient. *Hepatology* 1998; 27: 2-6.

162. Agnello V, Chung RT, Kaplan LM. A role for hepatitis C virus infection in type II cryoglobulinemia. *N Engl J Med* 1992; 327: 1490-5.
163. Fargion S, Piperno A, Cappellini MD, *et al.* Hepatitis C virus and porphyria cutanea tarda: evidence of a strong association. *Hepatology* 1992; 16: 1322-6.
164. Misiani R, Bellavita P, Fenili D, *et al.* Hepatitis C virus infection in patients with essential mixed cryoglobulinemia. *Ann Intern Med* 1992; 117: 573-7.
165. DeCastro M, Sanchez J, Herrera JF, *et al.* Hepatitis C virus antibodies and liver disease in patients with porphyria cutanea tarda. *Hepatology* 1993; 17: 551-7.
166. Herrero C, Vicente A, Bruguera M, *et al.* Is hepatitis C virus infection a trigger of porphyria cutanea tarda? *Lancet* 1993; 341: 788-9.
167. Johnson RJ, Gretch DR, Yamabe H, *et al.* Membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 1993; 328: 465-70.
168. Ferri C, Caracciolo F, Zignego AL, *et al.* Hepatitis C virus infection in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol* 1994; 88: 392-4.

169. Pozzato G, Mazzaro C, Crovatto M, *et al.* Low-grade malignant lymphoma, hepatitis C virus infection, and mixed cryoglobulinemia. *Blood* 1994; 84: 3047-53.
170. Gumber SC, Chopra S. Hepatitis C: a multifaceted disease. Review of extrahepatic manifestations. *Ann Intern Med* 1995; 123: 615-20.
171. Fireman M, Indest DW, Blackwell A, *et al.* Addressing tri-morbidity (hepatitis C, psychiatric disorders, and substance use): the importance of routine mental health screening as a component of a comanagement model of care. *Clin Infect Dis* 2005; 40(Suppl 5): S286-91.
172. Gully PR, Tepper ML. Hepatitis C. *CMAJ* 1997; 156: 1427-30.
173. Taylor MC, Greig PD, Detsky AS, *et al.* Factors associated with the high cost of liver transplantation in adults. *Can J Surg* 2002; 45: 425-34.
174. Anonymous. Management of hepatitis C. NIH Consensus Statement. *Hepatology* 1997; 15(Suppl): 1-41.
175. Anonymous. EASL International Consensus Conference on Hepatitis C. *J Hepatol* 1999; 31: 3-8.

176. Pérez V. Viral hepatitis: historical perspectives from the 20th to 21st century. *Archives of Medical Research* 2007; 38: 593-605.
177. Pawlotsky JM. Therapy of hepatitis C: from empiricism to eradication. *Hepatology* 2006; 42(2) – Suppl 1: 5207-20.
178. Cacciarelli TV, Martinez OM, Gish RG, Villanueva JC, Krams SM. Immunoregulatory cytokines in chronic hepatitis C virus infection: pre- and posttreatment with interferon alfa. *Hepatology* 1996; 24: 6-9.
179. Zeuzem S, Schmidt JM, Lee JH, Ruster B, Roth WK. Effect of interferon alfa on the dynamics of hepatitis C virus turn-over in vivo. *Hepatology* 1996; 23: 366-71.
180. Pawlotsky JM. Current and future concept in hepatitis C therapy. *Sem Liver Dis* 2005; 25: 72-83.
181. Hoofnagle JH, Di Bisceglie AM. The treatment of chronic viral hepatitis. *N Engl J Med* 1997; 336: 347-56.
182. Feld JJ, Hoofnagle JH. Mechanism of action of interferon and ribavirin in treatment of hepatitis C. *Nature* 2005; 436(7053); 967-72.

183. Lindsay KL. Therapy of hepatitis C: overview. *Hepatology* 1997; 26 (3) – (Suppl 1): 715-75.
184. Hayashi N, Takehara T. Antiviral therapy for chronic hepatitis C: past, present, and future. *Journal of Gastroenterology* 2006; 41(1): 17-27.
185. Kasahara A, Hayashi N, Mochizuki K *et al.* Risk factors for hepatocellular carcinoma among chronic hepatitis C patients treated with interferon. *Hepatology* 1996; 24 (Suppl.): 397.
186. Serfaty L, Aumaitre H, Chazouilleres O *et al.* Determinants of outcome of compensated hepatitis C virus-related cirrhosis. *Hepatology* 1998; 27: 1435-40.
187. Patterson JL, Fernandez-Larsson R. Molecular mechanisms of action of ribavirin. *Rev Infect Dis* 1990; 12: 1139-46.
188. Fang SH, Lai MY, Hwang LH *et al.* Ribavirin enhances interferon-gamma levels in patients with chronic hepatitis C treated with interferon-alpha. *J Biolmed Sci* 2001; 8: 484-91.
189. Bhopale GM, Nanda RK. Emerging drugs for chronic hepatitis C. *Hepatology Research* 2005; 32: 146-153.

190. Dusheiko G, Main J, Thomas H *et al.* Ribavirin treatment for patients with chronic hepatitis C: results of a placebo-controlled study. *J Hepatol* 1996; 25: 591-8.
191. Bodenheimer HC Jr, Lindsay KL, Davis GL, Lewis JH, Thung SN, Seeff LB. Tolerance and efficacy of oral ribavirin treatment of chronic hepatitis C: a multicenter trial. *Hepatology* 1997; 26: 473-7.
192. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER *et al.* Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998; 339: 1485-92.
193. Poynard T, Marcellin P, Lee SS *et al.* Randomised trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *Lancet* 1998; 352: 1426-32.
194. Reichard O, Norkrans G, Fryden A, Braconier JH, Sonnerborg A, Weiland O. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of interferon alpha-2b with and without ribavirin for chronic hepatitis C. *Lancet* 1998; 351: 83-7.
195. Lino S, Tomita E, Kumada H, *et al.* Prediction of treatment outcome with daily high dose IFN alpha-2b plus ribavirin in patients with chronic

- hepatitis C with genotype 1b and high HCV RNA levels: relationship of baseline viral levels and viral dynamics during and after therapy. *Hepatol Res* 2004; 30: 63-70.
196. Fried MW. Side effects of therapy of hepatitis and their management. *Hepatology* 2002; 36: 237-44.
197. Glue P, Fang JW, Rouzier-Panis R *et al.* Pegylated interferon-alpha 2b: pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and preliminary efficacy data. Hepatitis C Intervention Therapy Group. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 68: 556-67.
198. Formann E, Jessner W, Bennett L, Ferenci P. Twice weekly administration of peginterferon alfa-2b improves viral kinetics in patients with chronic hepatitis C genotype 1. *J Viral Hep* 2003; 10: 271-6.
199. Algranati NE, Sy S, Modi M *et al.* A branched methoxy 40 KDA polyethylene glycol (PEG) moiety optimizes the pharmacokinetics of peginterferon alpha-2A and may explain its enhanced efficacy in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1999; 30 (Suppl.): 190.
200. Harris JM, Martin NE, Modi M. Pegylation: a novel process for modifying pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 2001; 40: 539-51.

201. Zeuzem S, Feinman SV, Rasenack J *et al.* Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 2000; 343: 1666-72.
202. Firpi RJ, Nelson DR. Current and Future Hepatitis C Therapies. *Archives of Medical Research* 2007; 38: 678-90.
203. Lindsay KL, Trepo C, Heintges T, *et al.* A randomized, double-blind trial comparing pegylated interferon alfa-2b to interferon alfa-2b as initial treatment for chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001; 34: 395-403.
204. Reddy KR, Wright TL, Pockros PJ, *et al.* Efficacy and safety of pegylated (40-kd) interferon α -2a compared with interferon α -2a in noncirrhotic patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001; 33: 433-8.
205. Wohnsland A, Hofmann WP, Sarrazin C. Viral determinants resistance to treatment in patients with hepatitis C. *Clinical Microbiology Reviews* 2007; 20(1): 23-28.
206. Bruno R, Sacchi P, Maiocchi L, Zocchetti C, Filice G. Host factors affecting the outcome of treatment of hepatitis C. *Rev Gastroenterol Disord* 2004; 4: 53-7.
207. Fried MD. Viral factors affecting the outcome of therapy for chronic hepatitis C. *Rev Gastroenterol Disord* 2004; 4: 38-51.

208. Kobayashi M, Tanaka E, Sodeyama T, Urushihara A, Matsumoto A, Kiyosawa K. The natural course of chronic hepatitis C: a comparison between patients with genotypes 1 and 2 hepatitis C viruses. *Hepatology* 1996; 23: 695-9.
209. Heathcote EJ, Shiffman ML, Cooksley WG *et al.* Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1673-80.
210. Hadziyannis SJ, Sette Jr H, Morgan TR, *et al.*, PEGASYS international study group. Peginterferon alfa-2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C. A randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004; 140: 346-55.
211. Hadziyannis SJ, Cheinquer H, Morgan T *et al.* Peginterferon alfa-2a (40 KD) (Pegasys) in combination with ribavirin (RBV): efficacy and safety results from a phase III, randomized, double-blind, multicentre study examining effect of duration of treatment and ribavirin dose. *J Hepatol* 2002; 36 (Suppl. 1): 3.
212. Pessione F, Degos F, Marcellin P, Duchatelle V, *et al.* Effect of alcohol consumption on serum hepatitis C virus RNA and histological lesions in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1998; 27: 1717-22.

213. Gretch DR, Dela Rosa C, Carithers RL, Willson RA, Williams B, Corey L. Assessment of hepatitis C viremia using molecular amplification technologies: Correlation and clinical implications. *Ann Intern Med* 1995; 123: 321-9.
214. Hayashi J, Kishihara Y, Yoshimura E, Tani Y, Yamji K, Ikematsu H, Ishiko H, Kashiwagi S. Relationship of genotype to level of hepatitis C viraemia determined by competitive polymerase chain reaction. *J Infect* 1995; 30: 235-9.
215. Ostapowicz G, Watson JK, Locarnini AS, Desmond PV. Role of alcohol in the progression of liver disease caused by hepatitis virus infection. *Hepatology* 1998; 27: 1730-5.
216. Wiley TE, McCarthy M, Breidi L, Layden TJ. Impact of alcohol on the histological and clinical progression of hepatitis C infection. *Hepatology* 1998; 28: 805-9.
217. Abbate I, Lo Iacono O, Ki Stefano R, Cappiello G, Girardi E, Longo R, *et al.* HVR-1 quasispecies modifications occur early and are correlated to initial but not sustained response in HCV-infected patients treated with pegylated- or standard-interferon and ribavirin. *J Hepatol* 2004; 40(5): 831-6.

218. De Francesco R, Migliaccio G. Challenges and successes in developing new therapies for hepatitis C. *Nature* 2005; 436(7053): 983-60.
219. Bacon BR. Treatment of patients with hepatitis C and normal serum aminotransferase levels. *Hepatology* 2002; 36 (5 Pt 2): S179-S184.
220. Garcia-Samaniego J, Soriano V, Castilla J *et al.* Influence of hepatitis C virus genotypes and HIV infection on histological severity of chronic hepatitis C. The hepatitis/HIV Spanish Study Group. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1130-4.
221. Sanchez-Quijano A, Andreu J, Gavilan F *et al.* Influence of human immunodeficiency virus type 1 infection on the natural course of chronic parenterally acquired hepatitis C. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995; 14: 949-53.
222. Zylberberg H, Benhamou Y, Lagneaux JL *et al.* Safety and efficacy of interferon-ribavirin combination therapy in HCV-HIV coinfecting subjects: an early report. *Gut* 2000; 47: 694-7.
223. Landau A, Batisse D, Van Huyen JP *et al.* Efficacy and safety of combination therapy with interferon-alpha 2b and ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *AIDS* 2000; 14: 839-44.

224. Cargnel A, Casella A, Angeli E, Gubertini G, Orlando G, Duca P. Pegylated interferon alfa-2b (PEG-IFN) plus ribavirin versus PEG-IFN for treatment of HIV/HCV co-infected patients: an open, multicenter randomized trial. *Gastroenterology* 2002; 122 (4 Suppl. 1): A630.
225. Dusheiko G, Schmilovitz-Weiss H, Brown D, McOmish F, Yap P, Sherlock S, McIntyre N, *et al.* Hepatitis C virus genotypes: an investigation of type-specific differences in geographic origin and disease. *Hepatology* 1994; 19: 13-8.
226. Pozzato G, Kaneko S, Morreti M, Croce L, Franzin F, Unoura M, Bercich L, *et al.* Different genotypes of hepatitis C virus are associated with different severity of liver disease. *J Med Virol* 1994; 43: 291-6.
227. Pawlotzsky JM, Tsakiris L, Roudot-Thoraval F, Pellet C, Stuyver L, Duval J, Dhumeaux D. Relationship between hepatitis C virus genotypes and source of infection in patients with chronic hepatitis C. *J Infect Dis* 1995; 171: 1607-10.
228. Noursbaum JB, Pol S, Nalpas B, Landais P, Berthelot P, Brechot C, and the collaborative study group. Hepatitis C virus type 1B (II) infection in France and Italy. *Ann Intern Med* 1995; 122: 161-8.

229. Silini E, Bottelli R, Asti M, Bruno S, Candusso ME, Brambilla S, Bono F, *et al.* Hepatitis C virus genotypes and risk of carcinoma hepatocellular in cirrosis: a case-control study. *Gastroenterology* 1996; 111: 199-205.
230. Romeo R, Colombo M, Rumi M, Soffredini R, Del Ninno E, Russo A, Simmonds P. Lack of association between type of hepatitis C virus, serum load and severity of liver disease. *J Viral Hepat* 1996; 3: 183-90.
231. Benvegna L, Pontisso P, Cavaletto D, Noventa F, Chemello L, Alberti A. Lack of correlation between hepatitis C virus genotypes and clinical course of hepatitis C virus-related cirrhosis. *Hepatology* 1997; 25: 211-5.
232. Donato F, Tagger A, Chiesa R, Ribero ML, Tomasoni V, *et al.* Hepatitis B and C virus infection, alcohol drinking, and hepatocellular carcinoma: a case-control study in Italy. *Hepatology* 1997; 26: 579-84.
233. Kao JH, Tsai SL, Chen PJ, Yang PM, Shev JC, Lai MY, Hsu HC, *et al.* A clinicopathological study of chronic nonA, nonB hepatitis in Taywan: comparison between post-transfusion and sporadic pattern. *Hepatology* 1994; 21: 244-9.
234. Roudot-Thoraval F, Bastie A, Pawlotsky JM, Dhumeaux D. Epidemiologic factors affecting the severity of hepatitis C virus-related liver disease: a French survey of 6,664 patients. The study group the

- prevalence and the epidemiology of hepatitis C. *Hepatology* 1997; 26: 485-90.
235. Serfaty L, Chazouilleres O, Poujol-Robert A, Morand-Joubert L, *et al.* Risk factors for cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection: results of a case-control study. *Hepatology* 1997; 26: 776-9.
236. Coon JT, Ernst E. Complementary and alternative therapies in the treatment of chronic hepatitis C. A systematic review. *J Hepatol* 2004; 40: 491-500.
237. Pardo M, Castillo I, Oliva H *et al.* A pilot study of recombinant interleukin-2 for treatment of chronic hepatitis C. *Hepatology* 1997; 26: 1318-21.
238. Nelson DR, Lauwers GY, Lau JY *et al.* A pilot study of recombinant human interleukin 10 (Tenovil TM) in patients with chronic hepatitis C who failed interferon-based therapy. *Hepatology* 1999; 30 (Suppl.): 189.
239. Zeuzem S, Hopf U, Carreno V *et al.* A phase I/II study of recombinant human interleukin-12 in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1999; 29: 1280-7.
240. Younossi ZM, Mullen KD, Zakko W *et al.* Interferon alpha-2B-ribavirin vs interferon alpha-2B-amantadine combination in chronic hepatitis C:

analyses of a randomized double-blind trial. *Hepatology* 1999; 30(Suppl.): 372.

241. Adinolfi LE, Marracino M, Tonziello A *et al.* Interferon induction plus ribavirin and amantadine as a novel approach for treatment of interferon nonresponder chronic hepatitis C patients. *Hepatology* 2000; 32: 352.
242. Brillanti S, Levantesi F, Masi L, Foli M, Bolondi L. Triple antiviral therapy as a new option for patients with interferon nonresponsive chronic hepatitis C. *Hepatology* 2000; 32: 630-4.
243. Cornberg M, Jaeckel E, Schueler A *et al.* Treatment of chronic hepatitis C in nonresponder patients with high daily induction dosing of interferon- α , ribavirin and amantadine/placebo. *Hepatology* 2000; 32: 351.
244. Nelson DR, Lauwers GY, Lau JY, Davis GL. Interleukin-10 treatment reduces fibrosis in patients with chronic hepatitis C; A pilot trials of interferon nonresponders. *Gastroenterology* 2000; 118: 655-66.
245. Rigopoulou EI, Abbott WG, Williams R, Lau JYN, Naoumov NV. Blocking of IL-10 receptor – a novel approach to stimulate virus-specific T cell reactivity in chronic hepatitis C virus (HCV) infection. *Hepatology* 2000; 32 (4 Pt 2): 304A.

246. Younossi ZM, Mullen KD, Hodnick S *et al.* Triple combination of interferon A2B, ribavirin and amantadine for hepatitis C treatment failures. *Hepatology* 2000; 32: 444.
247. Zeuzem S, Teuber G, Naumann U, *et al.* Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of interferon alfa 2a with and without amantadine as initial treatment for chronic hepatitis C. *Hepatology* 2000; 32: 835-41.
248. Caronia S, Bassendine MF, Barry R *et al.* Interferon plus amantadine versus interferon alone in the treatment of naive patients with chronic hepatitis C: a UK multicentre study. *J Hepatol* 2001; 35: 512-6.
249. Gruener NN, Lechner F, Jung MC, *et al.* Sustained dysfunction of antiviral CD8+ T lymphocytes after infections with hepatitis C virus. *J Virol* 2001; 75: 5550-8.
250. Macejak DG, Jensen KL, Pavco PA, *et al.* Enhanced antiviral effect in cell culture of type 1 interferon and ribozymes targeting HCV RNA. *J Viral Hepat* 2001; 81: 400-5.
251. Rossi S, Wright T, Lin CC, Lau JY, Edalatpour N, Fang JW. Phase 1 clinical studies of levovirin a second generation ribavirin candidate. *Hepatology* 2001; 34: 327A.

252. Teuber G, Berg T, Naumann U *et al.* Randomized, placebo-controlled, double-blind trial with interferon-alpha with and without amantadine sulphate in primary interferon-alpha nonresponders with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2001; 8: 276-83.
253. Arora S, Lau D, Gish R. Phase I clinical studies of viraclidine – a liver targeting prodrug of ribavirin. *Hepatology* 2002; 36: 356A.
254. Eren R, Lian E, Nussbaum O. Development and clinical evaluation of human monoclonal antibodies for treating HCV infection. *Hepatology* 2002; 36: 498A.
255. Frellich B, Weston A, DeGuzmann L, Kissinger J. Triple therapy for intron/ribavirin failure patients with hepatitis C: interim data. *Hepatology* 2002; 36: 792A.
256. Hinrichsen H, Benhamou Y, Reiser M *et al.* First report on the antiviral efficacy of BILN 2061, a novel oral HCV serine protease inhibitor, in patients with chronic hepatitis C genotype 1. *Hepatology* 2002; 36 (4 Pt 2): 379A.
257. Lurie Y, Nevens F, Aprosina ZG, *et al.* A multicenter randomized study to evaluate the safety and efficacy of histamine dihydrochloride and

interferon alpha-2b for the treatment of chronic hepatitis C. *J Viral Hepatol* 2002; 9: 346-53.

258. McHutchison JG, Pockros PJ, Patel K, *et al.* A phase 1b dose escalation trial of ISIS 14803, an antisense inhibitor of HCV, in patients with chronic HCV. Final report. *Hepatology* 2002; 36: 303A.
259. Watson J. Prospects for hepatitis C virus therapeutics: levovirin and viramidine as improved derivatives of ribavirin. *Curr Opin Invest Drugs* 2002; 3: 680-3.
260. Wedemeyer H, He XS, Nascimbeni M, *et al.* Impaired effectors function of hepatitis C virus-specific CD8+ T cells in chronic hepatitis C virus infection. *J Immunol* 2002; 169: 3447-58.
261. Firpi R, Nelson D, Davis G. Lack of antiviral effect of a short course of mycophenolate mofetil in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Liver Transpl* 2003; 9: 57-61.
262. Lamarre D, Anderson PC, Bailey M, Beaulieu P, Bolger B, Bonneau P, *et al.* An NS3 protease inhibitor with antiviral effects in humans infected with hepatitis C virus. *Nature* 2003; 426: 186-9.

263. Pockros PJ, Patel K, O'Brien C *et al.* A randomized double-blind, placebo controlled, multimember study of recombinant human interleukin-12 for the treatment of chronic hepatitis C virus infection in patients non-responsive to previous treatment with interferon alfa with or without ribavirin. *Hepatology* 2003; 37: 1368-74.
264. Andreone P, Gramenzi A, Cursaro C, *et al.* Thymosin-alpha 1 plus interferon-alpha for anive patients with chronic hepatitis C: results of a randomized controlled pilot trial. *J Viral Hepat* 2004; 11: 69-73.
265. Bhopale GM, Nanda RK. Prospects for hepatitis C vaccine. *Acta Virol* 2004; 48: 215-21.
266. Hinrichsen H, Benhamou Y, Wedemeyer H, *et al.* Short term antiviral efficacy of BILN 2061, a hepatitis C virus serine protease inhibitor, in hepatitis C genotype 1 patients. *Gastroenterology* 2004; 127: 1347-55.
267. Pawlotsky JM, McHutchison JG. Hepatitis C. Development of new drugs and clinical trials: promises and pitfalls. Summary of an AASLD Hepatitis single topic conference. *Hepatology* 2004; 39: 554-67.
268. O'Brien C, Godofsky E, Rodriguez-Torres M, Afdhal N, Pappas S, Pockros P, *et al.* Randomized trial of Valopicitabine (NM283), alone or with PEG-interferon, vs, retreatment with PEG-interferon plus ribavirin

(PEGIFN/RBV) in hepatitis C patients with previous non-response to PEGIFN/RBV: first interim results. *Hepatology* 2005; 42(Suppl 1): 234A.

269. Balan V, Nelson DR, Sulkowski MS, Everson GT, Lambiase LR, Wiesner RH, et al. A phase I/II study evaluating escalating doses of recombinant human albumin-interferon-alpha fusion protein in chronic hepatitis C patients who have failed previous interferon-alpha-based therapy. *Antivir Ther* 2006; 11: 35-45.
270. Moreno-Otero R, Trapero-Marugan M, Gomez-Dominguez E, Garcia-Buey L, Moreno-Monteagudo JA. Is interferon-beta an alternative treatment for chronic hepatitis C? *World J Gastroenterol* 2006; 12: 2730-6.
271. Bain VG, Kaita KD, Yoshida EM, Swain MG, Heathcote EJ, Neumann AU, et al. A phase 2 study to evaluate the antiviral activity safety, and pharmacokinetics of recombinant human albumin-interferon alfa fusion protein in genotype 1 chronic hepatitis C patients. *J Hepatol* 2006; 44: 671-8.
272. Bartosch B, Cosset FL. Cell entry of hepatitis C virus. *Virology* 2006; 348: 1-12.

273. Benhamou Y, Pockros P, Rodriguez-Torres M, Gordon SC, Shiffman ML, Lurie Y, *et al.* The safety and efficacy of Virmidine plus pegylated interferon alpha-2b versus ribavirin plus pegylated interferon alpha-2b therapy-naïve patients infected with HCV: phase 3 results. *J Hepatol* 2006; 44(Suppl 2): S273.
274. Bogen SL, Arasappan A, Bennett F, Chen K, Jao E, Liu YT, *et al.* Discovery of SCH446211 (SCH6): a new ketoamide inhibitor of the HCV NS3 serine protease and HCV subgenomic RNA replication. *J Med Chem* 2006; 49: 2750-7.
275. Chandra P, Raible D, Harper D, Speth J, Villano S. Antiviral activity of the non-nucleoside polymerase inhibitor, HCV-796, in patients with chronic hepatitis C virus: preliminary results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, ascending multiple dose study. *Gastroenterology* 2006; 130(Suppl 2): A-748.
276. Dieterich DT, Lawitz E, Nguyen T, Younes Z, Santoro J, Gitlin N, *et al.* Early clearance of HCV RNA with Valopicitabine (NM283) plus PEG-interferon in treatment-naive patients with HCV-1 infection: first results from a phase IIb trial. *J Hepatol* 2006; 44(Suppl 2): S271-S272.

277. Heo TH, Lee SM, Bartosch B, Cossel FL, Kang CY. Hepatitis C virus E2 links soluble human CD81 and SR-B1 protein. *Virus Res* 2006; 121: 58-64.
278. Roberts S, Cooksley G, Shw D, Berns HK, Brandl MT, Fettner SH, et al. Interim results of a multiple ascending dose study of R1626, a novel nucleoside analog targeting HCV polymerase in chronic HCV patients. *J Hepatol* 2006; 44(Suppl 2): S269.
279. Reesink HW, Zeuzem S, Weegink CJ, Forestier N, van Vliet A, van de Wetering de Rooij J, et al. Rapid decline of viral RNA in hepatitis C patients treated with VX-950: a phase 1b, placebo-controlled, randomized study. *Gastroenterology* 2006; 131: 997-1002.
280. Schiano TD, Charlton M, Younossi Z, Galun E, Pruett T, Tur-Kaspa R, et al. Monoclonal antibody HCV-Ab(XTL)68 in patients undergoing liver transplantation for HCV: results of a phase 2 randomized study. *Liver Transpl* 2006; 12: 1381-9.
281. McHutchison JG, Patel K, Pockros P, Nyberg L, Pianko S, Yu RZ, et al. A phase 1 trial of an antisense inhibitor of hepatitis C virus (ISIS 14803), administered of chronic hepatitis C patients. *J Hepatol* 2006; 44: 88-96.

282. Malcolm BA, Liu R, Lahser F, Agrawal S, Belanger B, Butkiewicz N, *et al.* SCH 503034, a mechanism-based inhibitor of hepatitis C virus NS3 protease, suppresses polyprotein maturation and enhances the antiviral activity of alpha interferon in replicon cells. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 1013-20.
283. Perni RB, Almquist SJ, Byrn RA, Chandorkar G, Chaturvedi PR, Courtney LF, *et al.* Preclinical profile of VX-950, a potent, selective, and orally bioavailable inhibitor of hepatitis C virus NS3-4A serine protease. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 899-909.
284. Zeuzem S, Sarrazin C, Wagner F, Rouzier R, Forestier N, Gupta S, *et al.* The HCV NS3 protease inhibitor SCH 503034 in combination with PEG-IFN alpha-2b in the treatment of HCV-1 PEG-IFN alpha-2b non-responders: antiviral activity and HCV variant analysis. *J Hepatol* 2006; 44(Suppl 2): S35.
285. Liu J, Manheimer E, Tsutani K, Glund C. Medicinal herbs for hepatitis C virus infection: a cochrane hepatobiliary systemic review of randomized trials. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 538-44.
286. Jakkula M, Boucher JA, Beyendorff U, *et al.* A randomized trial of Chinese herbal medicines for the treatment of symptomatic hepatitis C. *Intern Med* 2004; 164: 1341-6.

287. Bedossa P, Poynard T, The METAVIR Cooperative Study Group. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1996; 24(2): 289-93.
288. Chomczynski P & Sacchi N. Single-step method of RNA isolation by acid guanidinium thiocyanate-phenol-chloroform extraction. *Analytical Biochemistry* 1987; 162: 156-159.
289. Kim WR. The burden of hepatitis C in the United States. *Hepatology* 2002; 36(5 Suppl 1): 530-4.
290. Yent T, Kleffe EB, Ahmed A. The epidemiology of hepatitis C virus infection. *J Clin Gastroenterol* 2003; 36: 47-53.
291. Hadziyannis SJ, Koskinas JS. Differences in epidemiology, liver disease and treatment response among HCV genotypes. *Hepatology Research* 2004; 29(3): 129-35.
292. Ishibari M, Shinzawa H, Kuloki M, Tsuchida H, Takahashi T. Prevalence on inhabitants with anti-hepatitis C virus antibody in an area following an acute hepatitis C epidemic: age and area related features. *J Epidemiol* 1996; 6: 1-7.

293. Mohamed MK, Hussein MH, Massoud AA. History of risk factors for viral hepatitis C infection among Egyptians applying for work abroad. *J Egypt Public Health Assoc* 1996; 71: 113-42.
294. 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(18): 1-8.
295. Kew M, *et al.* Prevention of hepatitis C virus infection. *Journal of Viral Hepatitis* 2004; 11(3): 198-205.
296. Delage G, Infante-Rivard C, Chiavetta JA, Willems B, Pi D, Fast M. Risk factors for acquisition of hepatitis C virus infection in blood donors: Results of a case-control study. *Gastroenterology* 1999; 116: 893-9.
297. Cristina J. Genetic diversity and evolution of hepatitis C virus in the Latin American region. *J Clin Virol* 2005; 34(Suppl 1): 1-7.
298. McOmish F, Yap PL, Dow BC, Follett EAC, Seed C, Keller AJ, *et al.* Geographical distribution of hepatitis C virus genotypes in blood donors: an international collaborative survey. *J Clin Microbiol* 1994; 32: 884-92.
299. Berg T, Hoph U, Stark K, Baumgarten R, Lobeck H, Schreier E. Distribution of hepatitis C virus genotypes in German patients with

chronic hepatitis C: correlation with clinical and virological parameters.
Journal of Hepatology 1997; 26: 484-91.

300. Savvas SP, Koskinas J, Sinani C, Hadziyannis A, Spanou f, Hadziyannis SJ. Changes in epidemiological patterns of HCV infection and their impact on liver disease over the last 20 years in Greece. Journal of Viral Hepatitis 2005; 12: 551-7.
301. Payan C, *et al.* Changing of hepatitis c virus genotype patterns in France at the beginning of the third millenium: the GEMHEP Geno CII Study. Journal of Viral Hepatitis 2005; 12: 405-13.
302. Portaria nº863, de 4 de novembro de 2002, estabelece o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o tratamento da Hepatite Viral Crônica C.
303. Shiffmann ML, Pappas S, Nyberg L, Greenbloom S, Gibas A, Bacon B, *et al.* Peginterferon alpha 2a (Pegasys) plus ribavirin (Copegus) for 16 or 24 weeks in patients with HCV genotype 2 or 3. Final results of the ACCELERATE Trial. J Hepatol 2006; 94: 5271.
304. Jacobson IM, Ahmed F, Russo MW, Lebovics E, Kieterich DT, Esposito SP, *et al.* Interferon alfa-2b and ribavirin for patients with chronic hepatitis C and normal ALT. Am J Gastroenterol 2004; 99: 1700-5.

305. Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ, Altman DG. Empirical evidence of bias. Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. *JAMA* 1995; 272(5): 408-12.
306. Jeffers LT, Cassidy W, Howell CD, Hu S, Reddy KR. Peginterferon alfa-2a (40 KD) and ribavirin for black American patients with chronic HCV genotype 1. *Hepatology* 2004; 39: 1702-8.
307. Muir AJ, Bornstein JD, Killenberg PG. Peginterferon alfa 2b and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in Blacks and non-Hispanic whites. *N Engl J Med* 2004; 350: 2265-71.
308. Conjeevaram HS, Fried MW, Jeffers LJ, Terrault NA, Wiley-Lucas TE, Afdhal N, *et al.* Peginterferon and ribavirin treatment in african american and caucasian american patients with hepatitis C genotype 1. *Gastroenterology* 2006; 131: 470-7.
309. Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, Manna M, Scheuer PJ. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatology* 1994; 19: 1513-9.
310. Layden-Almer JE, Cotler SJ, Layden TJ. Viral kinetics in the treatment of chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2006; 13: 499-504.

311. Layden-Almer JE, Layden TJ. Viral kinetics in hepatitis C virus: special patient populations. *Semin Liver Dis* 2003; 23 (Suppl 1): 29-33.
312. Lam NP, Neumann AV, Gretch DR, Wiley TE, Perelson AS, Layden TJ. Dose-dependent acute clearance of hepatitis C genotype 1 virus with interferon alfa. *Hepatology* 1997; 26: 226-31.
313. Neumann AV, Lam NP, Dahari H, Gretch DR, Wiley TE, Layden TJ, *et al.* Hepatitis C viral dynamics in vivo and the antiviral efficacy of interferon-alfa therapy. *Science* 1998; 282: 103-7.
314. Zeuzem S, Hermann E, Lee JH, Fricke J, Neumann AU, Modi M, *et al.* Viral kinetics in patients with chronic hepatitis C treated with standard or peginterferon alfa 2a. *Gastroenterology* 2001; 120: 1438-47.
315. Hermann E, Lee JH, Marinos G, Modi M, Zeuzem S. Effect of ribavirin on hepatitis C viral kinetics in patients treated with pegylated interferon. *Hepatology* 2003; 37: 1351-8.
316. Davis GL, Wong JB, McHutchison JG, Manns MP, Harvey J, Alvrecht J. Early virologic response to treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38: 645-52.

317. Lee SS, Heathcote EJ, Reddy KR, Zeuzem S, Fried MW, Wright TL, *et al.* Prognostic factors and early predicatbility of sustained viral response with peg-interferon alfa-2a (40 KD). *J Hepatol* 2002; 37: 500-6.
318. Davis GL. Monitoring of viral levels during therapy of hepatitis C. *Hepatology* 2002; 38(Suppl 1): 5145-51.
319. Berg T, Sarrazin C, Herrmann E, Hinrichsen H, Gerlach T, Zachoval R, *et al.* Prediction of treatment outcome in patients with chronic hepatitis C: significance of baseline parameters and viral dynamics during therapy. *Hepatology* 2003; 37: 600-9
320. Ferenci P, Fried MW, Shifman ML, Smith CI, Marinos G, Gonçalves FL Jr, *et al.* Predicting sustained virologic responses in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon alfa-2a (40 KD)/ribavirin. *J Hepatol* 2005; 43: 425-33.
321. Shiratori Y, Ito Y, Yokosuka O, Imazeki F, Nakata R, Tanaka N, *et al.* Antiviral therapy for cirrhotic hepatitis C: association with reduced hepatocellular carcinoma development and improved survival. *Ann Intern Med* 2005; 142: 105-14.

322. Lisker-Melman M, Sayuk GS. Defining Optimal Therapeutic Outcomes in Chronic Hepatitis. *Archives of Medical Research* 2007; 38: 652-60.

**Apêndice 1. Parecer de aprovação do trabalho pelo Comitê de Ética em
Pesquisa**

Apêndice 2. Termos de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE

Nome: _____
Prontuário: _____ R.G: _____
Data de nascimento: ____/____/____ Sexo: |M |F
Endereço: _____
Bairro: _____
Cidade: _____
CEP: _____ - ____ Telefone de contato: (____) _____

II – DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

Título : Estudo Epidemiológico das Principais Vias de Transmissão do Vírus da Hepatite C, em uma População Fechada, e Descrição da Evolução da Carga Viral com o Tratamento, Segundo a Genotipagem ao Diagnóstico

Pesquisadores Responsáveis:

Dra. Roberta Maria Fachini
Faculdade Regional de Medicina de São José do Rio Preto - SP

Dra. Dirce Maria Trevisan Zanetta
Faculdade Regional de Medicina de São José do Rio Preto - SP

Aprovação do estudo pela Comissão de Ética em Pesquisa em 12 de abril de 2004.

III – EXPLICAÇÕES AO PACIENTE

Durante a leitura deste termo de consentimento, o sr(a) poderá interromper o investigador (a pessoa que está lendo) para esclarecer eventuais dúvidas.

A Faculdade Regional de Medicina de São José do Rio Preto está desenvolvendo este projeto, cujos objetivos principais são:

1. Identificar vias de transmissão do vírus da hepatite C e descrever a distribuição dos “sub-tipos” ou “sub-classes” deste vírus na nossa população de pacientes (genótipos HCV).

2. Para os pacientes com diagnóstico de Hepatite C, descrever a evolução da carga viral (quantidade de vírus no sangue do paciente) após início da medicação, com seguimento por até 24 semanas após o término do tratamento, relacionando esta evolução com o “sub-tipo” do vírus da hepatite C (genótipo) identificado ao diagnóstico.

Este projeto será conduzido sob a responsabilidade da Dra. Roberta Maria Fachini e da Dra. Dirce Maria Trevisan Zanetta.

Sua participação no estudo:

Como paciente, sua participação constará de uma entrevista abordando questões sobre as prováveis vias de transmissão do vírus da hepatite C, no levantamento de alguns dados de seu prontuário referentes a exames laboratoriais e a medicações utilizadas no seu tratamento e, caso o(a) Sr(a) ainda não tenha iniciado o tratamento, na coleta de amostra de sangue para a determinação do seu “sub-tipo” (genótipo) do vírus da hepatite C e sua carga viral. Além desta primeira amostra, coletada antes do início do tratamento, novas amostras de sangue para a determinação da carga viral serão coletadas após 12, 24 e 48 semanas. Dentro do objetivo do estudo, o intervalo de seguimento será de até 24 semanas após o término do seu tratamento, com uma ou mais coletas podendo ser solicitadas a você neste período, mas a autorização a essa(s) coleta(s) atual não o obriga a aceitar a(s) coleta(s) posterior(es).

A coleta será feita com agulhas descartáveis e por profissional capacitado, de modo a minimizar os riscos inerentes a este procedimento, tais como: dor pela punção, hematoma e flebite (inflamação no local onde foi feita a picada para a coleta de sangue). A soroteca (material coletado dos pacientes e que será estocado) será utilizada apenas para as finalidades acima descritas. Para qualquer outro uso será apresentado novo Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O estudo não implica em riscos do ponto de vista clínico, e sua participação é voluntária, podendo seu consentimento ser retirado a qualquer momento, sem que isto traga prejuízo ao seu atendimento ou à continuação de seu tratamento.

Resultados e sigilo dos dados:

O estudo garante a confidencialidade dos dados obtidos. Em nenhum momento serão tornados públicos dados relacionados à sua identidade. Estes dados serão sempre abordados em grupo para a descrição dos resultados da pesquisa, a nível de publicações e apresentações científicas.

IV – CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após a leitura do texto acima e após ter sido convenientemente esclarecido, consinto em participar, na qualidade de paciente, deste projeto de pesquisa.

Local e data: _____, ____/____/_____.

Assinatura do paciente: _____

Pesquisador que obteve o consentimento:

(nome) _____

(assinatura) _____

Qualquer dúvida favor entrar em contato com Dra. Roberta Maria Fachini, no telefone (017) 210-5076, ou com algum membro da Comissão de Ética em Pesquisa (CEP), no telefone (017) 227-5733.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO DOADOR DE SANGUE

Nome: _____
Prontuário: _____ R.G: _____
Data de nascimento: ____/____/____ Sexo: M F
Endereço: _____
Bairro: _____ Cidade: _____
CEP: _____ - _____ Telefone de contato: (____) _____

II – DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

Título: Estudo Epidemiológico das Principais Vias de Transmissão do Vírus da Hepatite C, em uma População Fechada, e Descrição da Evolução da Carga Viral com o Tratamento, Segundo a Genotipagem ao Diagnóstico

Pesquisadores Responsáveis:

Dra. Roberta Maria Fachini
Faculdade Regional de Medicina de São José do Rio Preto - SP

Dra. Dirce Maria Trevisan Zanetta
Faculdade Regional de Medicina de São José do Rio Preto - SP

Aprovação do estudo pela Comissão de Ética em Pesquisa em 12 de abril de 2004.

III – EXPLICAÇÕES AO PACIENTE

Durante a leitura deste termo de consentimento, o sr(a) poderá interromper o investigador (a pessoa que está lendo) para esclarecer eventuais dúvidas.

A Faculdade Regional de Medicina de São José do Rio Preto está desenvolvendo este projeto, cujos objetivos principais são:

1. Identificar vias de transmissão do vírus da hepatite C e descrever a distribuição dos “sub-tipos” ou “sub-classes” deste vírus na nossa população de pacientes (genótipos HCV).
2. Para os pacientes com diagnóstico de Hepatite C, descrever a evolução da carga viral (quantidade de vírus no sangue do paciente) após início do tratamento, com seguimento por até 24 semanas após o término do

tratamento, relacionando esta evolução com o “sub-tipo” do vírus da hepatite C (genótipo) identificado ao diagnóstico.

Este projeto será conduzido sob a responsabilidade da Dra. Roberta Maria Fachini e da Dra. Dirce Maria Trevisan Zanetta.

Sua participação no estudo:

Como doador(a) de sangue, sua participação constará de uma entrevista abordando questões sobre os prováveis fatores de risco para a transmissão do vírus da hepatite C e no levantamento dos resultados das sorologias realizadas por ocasião desta sua doação de sangue. Caso alguma sorologia seja Reativa ou Inconclusiva, o Sr(a) receberá uma notificação do Hemocentro, convocando-o para uma consulta para esclarecimento dos achados laboratoriais e conduta médica.

O estudo não implica em riscos do ponto de vista clínico, e sua participação é voluntária, podendo seu consentimento ser retirado a qualquer momento, sem que isto traga prejuízo ao seu atendimento como doador de sangue.

Resultados e sigilo dos dados:

O estudo garante a confidencialidade dos dados obtidos. Em nenhum momento serão tornados públicos dados relacionados à sua identidade. Estes dados serão sempre abordados em grupo para a descrição dos resultados da pesquisa, a nível de publicações e apresentações científicas.

IV – CONSENTIMENTO PÓS ESCLARECIDO

Declaro que, após a leitura do texto acima e após ter sido convenientemente esclarecido, consinto em participar, na qualidade de doador de sangue, deste projeto de pesquisa.

Local e data: _____, ____/____/____.

Assinatura do doador: _____

Pesquisador que obteve o consentimento:

(nome) _____

(assinatura) _____

Qualquer dúvida favor entrar em contato com Dra. Roberta Maria Fachini, no telefone (017) 210-5076, ou com algum membro da Comissão de Ética em Pesquisa (CEP) pelo telefone (017) 227-5733.

Dra. Roberta Maria Fachini

Faculdade Regional de Medicina de São José do Rio Preto

Apêndice 3. Questionário

PROJETO: Fatores de risco para a transmissão do HCV

Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto

QUESTIONÁRIO UTILIZADO NA ENTREVISTA

Data da entrevista: |_|_| / |_|_| / |_|_|_|_| Investigador: _____

Orientações Gerais:

Realizar entrevista somente em paciente **com 18 anos ou mais** de idade e que tenha consentido em participar do estudo.

I. Dados do caso:

Dados da unidade de atendimento:

1. Nome da Unidade: _____ 2. Município: _____

Dados do paciente:

3. Nome: _____

4. Prontuário: _____

5. Endereço: _____

Bairro: _____ Município: _____

Estado: _____ Telefone: () _____ CEP: _____

Zona: () urbana () rural Morador de rua: () sim () não

6. Autoriza contato: () sim () não

Endereço e telefone para contato (anote somente se for diferente do especificado acima):

Rua: _____

Bairro: _____ Município: _____

Estado: _____ Telefone: () _____ CEP: _____

Contato também com: _____ Grau de parentesco: _____

7. Data de nascimento: |_|_| / |_|_| / |_|_|_|_| Idade: |_|_| anos

8. Sexo: 1. Masculino 2. Feminino
9. Qual seu estado conjugal? (situação real, sem levar em conta o papel)
1. Casado(a) / amigado(a) 2. Viúvo(a)
3. Divorciado(a) / separado(a) 4. Solteiro(a)
10. Até que ano escolar cursou?
1. Analfabeto
2. Primeiro grau incompleto 3. Primeiro grau completo
4. Segundo grau incompleto 5. Segundo grau completo
6. Universitário incompleto 7. Universitário completo

11. Ocupação atual: _____

12. Já esteve detido(a)?

1. Sim 2. Não

Se sim, especifique o local e o período em ano(s):

_____ de |__||__||__||__| (ano) a |__||__||__||__|

_____ de |__||__||__||__| (ano) a |__||__||__||__|

II. Dados Laboratoriais:

1. Quando foi seu **primeiro** teste anti-HCV **positivo**?

Data (mês/ano): |__||__|| / |__||__||__||__|

2. **Antes** desse primeiro teste positivo, você tinha feito algum teste que tivesse sido **negativo**?

1. Sim 2. Não 3. Não sabe 4. Não quis responder

3. Se sim, quando foi?

Data (mês/ano): |__||__|| / |__||__||__||__|

(caso haja mais de um teste negativo, transcreva somente o mais próximo da data do primeiro teste positivo)

4. Porque fez este teste?

+++++

III. Categoria de exposição:

A) Para os pacientes: as questões seguintes se referem ao período anterior à descoberta de sua positividade para a Hepatite C

Para os doadores de sangue: as questões seguintes se referem ao período anterior à data desta entrevista:

Perguntas para avaliação do risco ocupacional para a transmissão do HCV.

1. Antes da “data do seu diagnóstico”, alguma vez você trabalhou numa função que envolvia a manipulação ou o contato com sangue humano? Isto pode incluir trabalhar num hospital, clínica, laboratório de análises clínicas, funerária, consultório odontológico, clínicas de enfermagem, serviços de emergência.

1. sim 2. não *(se não, passe para outro fator de risco)*

2. Qual tipo de atividade?

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> 1. Banco de sangue | <input type="checkbox"/> 6. Contato com doentes em Hospital |
| <input type="checkbox"/> 2. Laboratório | <input type="checkbox"/> 7. Clínicas de enfermagem |
| <input type="checkbox"/> 3. Farmácia | <input type="checkbox"/> 8. Funerária |
| <input type="checkbox"/> 4. Consultório odontológico | <input type="checkbox"/> 9. Outro: _____ |
| <input type="checkbox"/> 5. Serviço de emergência (pronto socorro) | |

3. Período de trabalho:

Quando começou a trabalhar nesta atividade? |__||__||__||__| (ano)

Quando deixou de trabalhar nesta atividade? |__||__||__||__| (ano)

Ainda trabalha.

4. Você alguma vez já se **acidentou** com material biológico que pudesse estar contaminado pelo HCV (por exemplo, com seringa contaminada, ou sangue que espirrou no seu olho)?

1. sim 2. não *(se não, passe para outro fator de risco)*

5. Quando foi o acidente de trabalho?|__||__| / |__||__||__||__| (mês / ano)

6. Qual o tipo de acidente?

- 1. se furou com agulha
- 2. se cortou
- 3. espirrou sangue no olho
- 4. espirrou sangue na mucosa da boca

Perguntas para avaliação do risco da transmissão por sangue.

1. (*Questão somente para homens*) Você é hemofílico?

- 1. sim
- 2. não
- 3. não sei

2. (*Questão somente para mulheres*) Antes da “data do seu diagnóstico”, alguma vez você recebeu uma injeção de Rhogam (“vacina” aplicada para mães Rh negativas) durante ou depois de uma gravidez?

- 1. sim
- 2. não
- 3. não sei

Se sim, quando foi? |__||__||__||__| (ano)

3. Antes da “data do seu diagnóstico”, alguma vez você recebeu uma injeção de imunoglobulina (IgG, gamaglobulina) para prevenir hepatite ou alguma outra infecção?

- 1. sim
- 2. não
- 3. não sei

Se sim, quando foi? |__||__||__||__| (ano)

4. Antes da “data do seu diagnóstico” do HCV, você já tinha recebido alguma transfusão de sangue?

- 1. sim
- 2. não
- 3. não sei (*se não ou não souber, passe para outro fator de risco*)

5. Número total de vezes que recebeu transfusão de sangue: _____ vez (es).

6. Quando e onde foi(foram) sua(s) transfusão(ões):

a primeira transfusão de sangue: |__||__||__||__| (ano)

Município: _____ UF: _____

Instituição: _____

1. não sei quando recebi a primeira transfusão

a última transfusão de sangue: |__||__||__||__| (ano)

Município: _____ UF: _____

Instituição: _____

1. não sei quando recebi a última transfusão

Outros possíveis fatores de risco para transmissão do HCV.

1. Antes da “data do seu diagnóstico”, alguma vez você **extraiu dente** (por exemplo, dente do siso; não incluir os “dentes decíduos”), **tratou canal ou fez cirurgia de gengiva**?

1. sim 2. não 3. não sei

Se sim, quando foi o último procedimento? 1. não me lembro

|__||__| / |__||__||__||__| (mês / ano)

2. Antes da “data do seu diagnóstico”, alguma vez você já **esteve internado num hospital**?

1. sim 2. não 3. não sei

Se sim, quando foi a última internação? 1. não me lembro

|__||__| / |__||__||__||__| (mês / ano)

Qual o motivo da internação? _____

3. Antes da “data do seu diagnóstico”, alguma vez você **fez cirurgia** num hospital, numa clínica médica ou num centro cirúrgico (considerar aborto)?

1. sim 2. não 3. não sei

Se sim, quando foi a última cirurgia? 1. não me lembro
|_|_|_| / |_|_|_|_|_|_|_| (mês / ano)

De que foi operado? _____

4. Antes da “data do seu diagnóstico”, você **recebeu sutura** (ponto) para fechar uma lesão ou ferida?

1. sim 2. não 3. não sei

Se sim, quando foi o último procedimento? 1. não me lembro
|_|_|_| / |_|_|_|_|_|_|_| (mês / ano)

5. Antes da “data do seu diagnóstico”, você **fez endoscopia** (digestiva, colonoscopia ou broncoscopia)?

1. sim 2. não 3. não sei

Se sim, quando foi o último procedimento? 1. não me lembro
|_|_|_| / |_|_|_|_|_|_|_| (mês / ano)

6. Antes da “data do seu diagnóstico”, você **fez algum outro procedimento de diagnóstico ou tratamento, como: cateterismo, quimioterapia,...**)?

1. sim 2. não 3. não sei

Se sim, quando foi o último procedimento? 1. não me lembro
|_|_|_| / |_|_|_|_|_|_|_| (mês / ano)

Qual foi o procedimento? _____

7. Antes da “data do seu diagnóstico”, você já **fez, ou ainda faz, hemodiálise**?

1. sim 2. não 3. não sei

Se sim, quando começou a tratar com hemodiálise? 1. não me lembro
|_|_|_| / |_|_|_|_|_|_|_| (mês / ano)

Se sim, quando parou de tratar com hemodiálise?

1. não me lembro 2. ainda faço hemodiálise
|_|_|_| / |_|_|_|_|_|_|_| (mês / ano)

8. Antes da “data do seu diagnóstico”, você se cortou ou se espetou como parte de alguma **prática religiosa** ou cerimonial que envolvia sangue, agulhas ou facas?

1. sim 2. não 3. não sei

Se sim, quando foi a última prática? 1. não me lembro

|_|_|_| / |_|_|_|_|_|_| (mês / ano)

9. Antes da “data do seu diagnóstico”, você já tinha sido **tatuado**?

1. sim 2. não (*se não, passe para o item 13*)

10. Quantas vezes você foi tatuado?

1. 1 vez
 2. 2 – 5 vezes
 3. 6 – 10 vezes
 4. + que 10 vezes

11. Em que ano você fez sua última tatuagem?

|_|_|_|_|_|_|_| (ano) 1. não me lembro

12. Quando você fez sua(s) tatuagem(ens), você pagou um profissional para fazê-la(s)?

1. Sim, toda vez
 2. Sim, algumas vezes
 3. Não, nunca paguei um profissional

13. Antes da “data do seu diagnóstico”, você colocou **piercing** em alguma parte do seu corpo?

1. sim 2. não (*se não, passe para o item 17*)

14. Quantas vezes você colocou **piercing**?

1. 1 vez

- 2. 2 – 5 vezes
- 3. 6 – 10 vezes
- 4. + que 10 vezes

15. Em que ano você colocou seu último *piercing*?

|__||__||__||__| (ano) 1. não me lembro

16. Quando você colocou seu(s) *piercing*(s), você pagou um profissional para fazê-lo?

- 1. Sim, toda vez
- 2. Sim, algumas vezes
- 3. Não, nunca paguei um profissional

17. Antes da “data do seu diagnóstico”, você alguma vez fez **tratamento com eletrólise** para remover pêlos indesejáveis?

1. sim 2. não (*se não, passe para o item 20*)

18. Quantas vezes você fez tratamento com eletrólise?

- 1. 1 vez
- 2. 2 – 5 vezes
- 3. 6 – 10 vezes
- 4. + que 10 vezes

19. Em que ano você fez seu último tratamento de eletrólise?

|__||__||__||__| (ano) 1. não me lembro

20. Antes da “data do seu diagnóstico”, você alguma vez fez tratamento com **acupuntura**?

1. sim 2. não (*se não, passe para outro fator de risco*)

21. As agulhas eram próprias?

- 1. Sim, toda vez
- 2. Sim, algumas vezes

3. Não

22. Quantas vezes você fez tratamento com acupuntura?

- 1. 1 vez
- 2. 2 – 5 vezes
- 3. 6 – 10 vezes
- 4. + que 10 vezes

23. Em que ano você fez seu último tratamento com acupuntura?

|__||__||__||__| (ano) 1. não me lembro

Convívio entre pessoas – sem contato sexual.

1. Alguma vez você morou com alguém, sem manter contato sexual, que foi diagnosticado **com hepatite** antes ou durante o período em que vocês viveram juntos?

(incluir apenas pessoas com quem você viveu antes da “data do seu diagnóstico”)

1. sim 2. não 3. não sei (se não ou não souber, passe para o item 4)

2. Se sim, em que ano esta(s) pessoa(s) foi(ram) diagnosticada(s) com hepatite?

Pessoa 1: |__||__||__||__| (ano) - grau de parentesco: _____

Pessoa 2: |__||__||__||__| (ano) - grau de parentesco: _____

3. Qual o tipo de hepatite?

- 1. A
- 2. B
- 3. C
- 4. Outro: _____
- 5. Não sabe o tipo

4. Alguma vez você morou com alguém, sem manter contato sexual, que tenha **recebido transfusão** de sangue antes ou durante o período em que vocês viveram juntos?

(incluir apenas pessoas com quem você viveu antes da “data do seu diagnóstico”)

1. sim 2. não 3. não sei

(se não ou não souber, passe para o item 6)

5. Se sim, em que ano esta(s) pessoa(s) recebeu(ram) uma transfusão?

Pessoa 1: |__||__||__||__| (ano) - grau de parentesco: _____

Pessoa 2: |__||__||__||__| (ano) - grau de parentesco: _____

6. Alguma vez você morou com alguém, sem manter contato sexual, que usava agulha, seringa ou outros instrumentos para **injetar ou inalar drogas ilícitas**, antes ou durante o período em que vocês viveram juntos?

(incluir apenas pessoas com quem você viveu antes da “data do seu diagnóstico”)

1. sim 2. não 3. não sei

7. Alguma vez você morou com alguém, sem manter contato sexual, que já fez tratamento com **diálise** (para problema de rins), antes ou durante o período em que vocês viveram juntos?

(incluir apenas pessoas com quem você viveu antes da “data do seu diagnóstico”)

1. sim 2. não 3. não sei

8. Antes da “data do seu diagnóstico”, você alguma vez compartilhou, com frequência, escova de dente, lâmina de barbear ou utensílios de manicure com alguém?

1. sim 2. não *(se não, passe para o item 10)*

9. Se sim, qual tipo de objeto?

- 1. Escova de dentes
- 2. Lâmina de barbear
- 3. Barbeador elétrico
- 4. Cortador de unha
- 5. Utensílios de manicure

10. Você sabe se sua mãe já teve hepatite ou icterícia (pele e/ou olhos amarelos) antes do seu nascimento (incluindo o período da sua gestação)?

1. sim 2. não 3. não sei

(se não, passe para outro fator de risco)

11. Se sim, em que ano ela foi diagnosticada com hepatite?

|__||__||__||__| (ano)

12. Qual o tipo de hepatite?

- 1. A
- 2. B
- 3. C
- 4. Outro: _____
- 5. Não sabe o tipo

Perguntas para avaliação do risco da transmissão sexual.

1. Você alguma vez já fez sexo vaginal e/ou anal e/ou oral?

1. sim 2. não *(se não, passe para outro fator de risco)*

2. Com quantos anos você teve sua primeira relação sexual?

_____ anos

Para responder as perguntas abaixo, estamos definindo **parceiro sexual casual** como alguém com quem você teve uma ou mais relações sexuais sem

estabelecer um vínculo ou compromisso (num relacionamento de fim de semana, numa viagem de férias, etc); NÃO CONSIDERAR PROSTITUTA OU GAROTO DE PROGRAMA COMO PARCEIRO CASUAL; e **parceiro sexual regular** como alguém com quem você teve relações sexuais estabelecendo um vínculo mais fixo, mais freqüente (num namoro, num casamento, etc).

3. **Atualmente**, você tem um(a) ou mais de um(a) **parceiro(a) regular**?

Quantos(as)?

0. Nenhum(a)

1. Um(a)

2. Dois(duas) ou mais

As perguntas de 4 a 14 referem-se a situações que podem ter ocorrido **desde a sua primeira relação sexual**.

4. **Em toda a sua vida**, quantos(as) **parceiros(as) regulares** você já teve, até hoje?

_____ parceiros(as) regulares

(caso não tenha tido parceiros regulares, passe para o item 8)

5. Quando tinha relação sexual (**sexo vaginal**) com este(s) parceiro(s) regular(es), você costumava usar camisinha?

1. Sempre

2. Sim, mais da metade das vezes

3. Sim, às vezes

4. Nunca

6. Quando fazia **sexo anal** com este(s) parceiro(s) regular(es), você costumava usar camisinha?

1. Sempre

2. Sim, mais da metade das vezes

3. Sim, às vezes

4. Nunca usei camisinha

5. Nunca fiz sexo anal com este(s) parceiro(s)
7. Quando fazia **sexo oral** com este(s) parceiro(s) regular(es), você costumava usar camisinha?
1. Sempre
2. Sim, mais da metade das vezes
3. Sim, às vezes
4. Nunca usei camisinha
5. Nunca fiz sexo oral com este(s) parceiro(s)
-
8. **Em toda a sua vida**, quantos(as) **parceiros(as) casuais** você já teve, até hoje?
- _____ parceiros(as) casuais
- (caso não tenha tido parceiros casuais, passe para o item 12)*
9. Quando tinha relação sexual (**sexo vaginal**) com este(s) parceiro(s) casual(is), você costumava usar camisinha?
1. Sempre
2. Sim, mais da metade das vezes
3. Sim, às vezes
4. Nunca
10. Quando fazia **sexo anal** com este(s) parceiro(s) casual(is), você costumava usar camisinha?
1. Sempre
2. Sim, mais da metade das vezes
3. Sim, às vezes
4. Nunca usei camisinha
5. Nunca fiz sexo anal com este(s) parceiro(s)
11. Quando fazia **sexo oral** com este(s) parceiro(s) casual(is) você costumava usar camisinha?

- 1. Sempre
 - 2. Sim, mais da metade das vezes
 - 3. Sim, às vezes
 - 4. Nunca usei camisinha
 - 5. Nunca fiz sexo oral com este(s) parceiro(s)
-

12. Em termos da sua atividade sexual, qual das seguintes declarações melhor descreve o que você realmente faz (ou fez)?

- 1. Eu só fiz sexo com mulheres.
- 2. Na maioria das vezes, eu fiz sexo com mulheres, mas ocasionalmente com homens.
- 3. Eu fiz sexo igualmente com homens e mulheres.
- 4. Na maioria das vezes eu fiz sexo com homens, mas ocasionalmente com mulheres.
- 5. Eu só fiz sexo com homens.

13. Alguma vez na vida você **recebeu** qualquer retribuição material (presentes, dinheiro, etc.) para manter relação sexual?

- 1. Nunca
- 2. 1 vez
- 3. 2 a 5 vezes
- 4. 6 a 10 vezes
- 5. Mais de 10 vezes

14. Alguma vez na vida você **deu** qualquer retribuição material (presentes, dinheiro, etc.) para manter relação sexual?

- 1. Nunca
- 2. 1 vez
- 3. 2 a 5 vezes
- 4. 6 a 10 vezes
- 5. Mais de 10 vezes

As perguntas de 15 a 28 referem-se a situações que podem ter ocorrido **nos últimos 12 meses**.

15. **Nos últimos 12 meses**, quantos(as) **parceiros(as) regulares** você teve?

_____ parceiros(as) regulares

(caso não tenha tido parceiros regulares, passe para o item 20)

16. Nestes 12 meses, quando tinha relação sexual (**sexo vaginal**) com este(s) parceiro(s) regular(es), você costumava usar camisinha?

- 1. Sempre
- 2. Sim, mais da metade das vezes
- 3. Sim, às vezes
- 4. Nunca

17. Nestes 12 meses, quando fazia **sexo anal** com este(s) parceiro(s) regular(es), você costumava usar camisinha?

- 1. Sempre
- 2. Sim, mais da metade das vezes
- 3. Sim, às vezes
- 4. Nunca usei camisinha
- 5. Nunca fiz sexo anal com este(s) parceiro(s)

18. Nestes 12 meses, quando fazia **sexo oral** com este(s) parceiro(s) regular(es), você costumava usar camisinha?

- 1. Sempre
- 2. Sim, mais da metade das vezes
- 3. Sim, às vezes
- 4. Nunca usei camisinha
- 5. Nunca fiz sexo oral com este(s) parceiro(s)

19. Nestes últimos 12 meses, com que frequência você manteve relação sexual com seu(s) parceiro(s) regulares?

- 1. Nenhuma vez
- 2. Menos de 1 vez por mês
- 3. 2 a mais vezes por mês
- 4. 2 a mais vezes por semana
- 5. diariamente

20. **Nos últimos 12 meses**, quantos(as) **parceiros(as) casuais** você teve?

_____ parceiros(as) casuais

(caso não tenha tido parceiros casuais, passe para o item 25)

21. Nestes 12 meses, quando tinha relação sexual (**sexo vaginal**) com este(s) parceiro(s) casual(is), você costumava usar camisinha?

- 1. Sempre
- 2. Sim, mais da metade das vezes
- 3. Sim, às vezes
- 4. Nunca

22. Nestes 12 meses, quando fazia **sexo anal** com este(s) parceiro(s) casual(is), você costumava usar camisinha?

- 1. Sempre
- 2. Sim, mais da metade das vezes
- 3. Sim, às vezes
- 4. Nunca usei camisinha
- 5. Nunca fiz sexo anal com este(s) parceiro(s)

23. Nestes 12 meses, quando fazia **sexo oral** com este(s) parceiro(s) casual(is) você costumava usar camisinha?

- 1. Sempre
- 2. Sim, mais da metade das vezes

- 3. Sim, às vezes
- 4. Nunca usei camisinha
- 5. Nunca fiz sexo oral com este(s) parceiro(s)

24. Nestes últimos 12 meses, com que frequência você manteve relação sexual com seu(s) parceiro(s) casuais?

- 1. Nenhuma vez
- 2. Menos de 1 vez por mês
- 3. 2 a mais vezes por mês
- 4. 2 a mais vezes por semana
- 5. diariamente

25. Nos últimos 12 meses, quando você e seu(sua)(s) parceiro(a)(s) estavam tendo relação sexual, houve algum problema com a camisinha (rasgar, escorregar, vazar, etc.)?

- 1 sempre acontece
- 2. quase sempre acontece
- 3. algumas vezes acontece
- 4. quase nunca acontece
- 5. nunca aconteceu
- 6. nunca usou camisinha

26. Nos últimos 12 meses, você **recebeu** qualquer retribuição material (presentes, dinheiro, etc.) para manter relação sexual?

- 1. Nunca
- 2. 1 vez
- 3. 2 a 5 vezes
- 4. 6 a 10 vezes
- 5. Mais de 10 vezes

27. Nos últimos 12 meses, você **deu** qualquer retribuição material (presentes, dinheiro, etc.) para manter relação sexual?

- 1. Nunca
- 2. 1 vez
- 3. 2 a 5 vezes
- 4. 6 a 10 vezes
- 5. Mais de 10 vezes

28. Caso tenha tido relação sexual em troca de alguma retribuição material, você costumava usar camisinha?

- 1. Sempre
- 2. Sim, mais da metade das vezes
- 3. Sim, às vezes
- 4. Nunca usei camisinha
- 5. Nunca tive relação sexual em troca de retribuição material

29. Caso você tenha tido (ou tenha) **parceiros(as) regulares**, algum(a)(s) desses homens ou mulheres, durante o relacionamento de vocês, tem/teve outros(as) parceiros(as):

- Regulares? 1. sim 2. não 3. não sei
- Casuais? 1. sim 2. não 3. não sei
4. nunca tive parceiros(as) regulares

30. Caso você tenha tido (ou tenha) **parceiros(as) casuais**, algum(a)(s) desses homens ou mulheres, durante o relacionamento de vocês, tem/teve outros(as) parceiros(as):

- Regulares? 1. sim 2. não 3. não sei
- Casuais? 1. sim 2. não 3. não sei
4. nunca tive parceiros(as) casuais

31. Você alguma vez teve relação sexual com parceiro que **usa drogas**?

1. sim 2. não 3. não sei

Caso sim, esta pessoa usa droga injetável?

1. sim 2. não 3. não sei

Esta(s) pessoa(s) é(ou foi) / são (ou foram) seu(s) parceiro(s) regulares ou casuais?

1. regulares 2. casuais

32. Você alguma vez teve relação sexual com um(alguns) homem(ns) que mantinha(m) relações sexuais com **outro(s) homem(ns)**?

1. sim 2. não 3. não sei
 4. não se aplica (nunca teve relação com homem)

Caso sim, ele(s) é / são (ou foram) seus parceiros regulares ou casuais?

1. regulares 2. casuais

33. Você alguma vez teve relação sexual com uma(algumas) mulher(es) que mantinha(m) relações sexuais com **outra(s) mulher(es)**?

1. sim 2. não 3. não sei
 4. não se aplica (nunca teve relação com mulher)

Caso sim, ela(s) é / são (ou foram) suas parceiras regulares ou casuais?

1. regulares 2. casuais

34. Você alguma vez teve relação sexual com algum parceiro que mantinha relações sexuais com outros **homens e mulheres (relações bissexuais)**?

1. sim 2. não 3. não sei

Caso sim, ela(ele)(s) foi(foram) sua(seu)(s) parceira(o)(s) regular(es) ou casual(is)?

1. regulares 2. casuais

35. Você alguma vez teve relação sexual com algum(a) homem (mulher) que mantinha relações sexuais com **múltiplos parceiros**?

1. sim 2. não 3. não sei

Caso sim, ela(ele)(s) foi(foram) sua(seu)(s) parceira(o)(s) regular(es) ou casual(is)?

1. regulares 2. casuais

36. Você alguma vez teve relação sexual com algum(a) homem (mulher) que mantinha relações sexuais **com profissional(is) do sexo?**

1. sim 2. não 3. não sei

Caso sim, ela(ele)(s) foi(foram) sua(seu)(s) parceira(o)(s) regular(es) ou casual(is)?

1. regulares 2. casuais

37. Você alguma vez teve relação sexual com algum(a) homem (mulher) que já tinha **recebido transfusão de sangue ou derivados?**

1. sim 2. não 3. não sei

Caso sim, ela(ele)(s) foi(foram) sua(seu)(s) parceira(o)(s) regular(es) ou casual(is)?

1. regulares 2. casuais

38. Você alguma vez teve relação sexual com algum homem **hemofílico?**

1. sim 2. não 3. não sei

Caso sim, ele(s) foi(foram) seu(s) parceiro(s) regular(es) ou casual(is)?

1. regulares 2. casuais

39. Você alguma vez teve relação sexual desprotegida com indivíduo sabidamente **HCV positivo** ou com Hepatite C?

1. sim 2. não 3. não sei

(se não, passe para o item IV - História de alcoolismo)

2. Antes da “data do seu diagnóstico”, alguma vez você **inalou droga ilícita** (por exemplo, cocaína, heroína ou combinadas) utilizando um canudo, papel ou dinheiro enrolado, ou outro instrumento?

1. sim 2. não (se não, passe para o item 7)

3. Antes da “data do seu diagnóstico”, alguma vez você inalou droga ilícita (por exemplo, cocaína, heroína ou combinadas) utilizando um canudo, papel ou dinheiro enrolado, ou outro instrumento **que alguém já tinha utilizado antes que você?**

1. sim 2. não (se não, passe para o item 7)

4. Se sim, quantas vezes você utilizou um instrumento que alguém já tinha utilizado antes que você?

1. 1 a 5 vezes
 2. 6 a 20 vezes
 3. 21 a 100 vezes
 4. mais de 100 vezes

5. Quantas vezes você teve sangramento de nariz durante ou após o uso de um instrumento para inalação de droga?

1. nunca
 2. muito raramente
 3. algumas vezes
 4. a maioria das vezes

6. Quantas vezes você notou que os outros experimentaram sangramento de nariz quando você estava compartilhando um instrumento para inalação de droga com eles?

1. nunca
 2. muito raramente

- 3. algumas vezes
- 4. a maioria das vezes

7. Antes da “data do seu diagnóstico”, alguma vez você já usou drogas injetáveis?

- 1. sim
- 2. não

(se não, passe para o item IV – História de alcoolismo)

Quais drogas? _____

Com que idade começou? _____

8. Em algum período da sua vida, o uso de droga foi importante (ou regular, freqüente)?

- 1. sim
- 2. não

9. Você já compartilhou a mesma seringa / agulha com outra pessoa ao usar droga injetável? (pelo menos uma vez)

- 1. sim
- 2. não

(se não, passe para o item IV – História de alcoolismo)

10. Caso sim, com que freqüência você o faz?

- 1. 1 a 5 vezes
- 2. 6 a 20 vezes
- 3. 21 a 100 vezes
- 4. mais de 100 vezes

10. Ao compartilhar seringas / agulhas com que freqüência você as lava, antes de reutiliza-las:

- 1. sempre
- 2. quase sempre
- 3. às vezes
- 4. quase nunca

5. nunca

11. O que você usa para lavá-las:

1. água

2. água fervendo

3. álcool

4. cândida/cloro

5. outros:

6. não compartilho

+++++

IV. História de alcoolismo:

1. Em algum período da sua vida, a bebida alcoólica foi importante (ou regular, freqüente), chegando a afetar sua atividade normal?

1. sim

2. não

(se não, encerra-se o questionário, passando-se para a questão 7)

Se sim:

2. Com quantos anos você começou a beber?

_____ anos.

3. Em média, quantas doses você costuma beber por dia, quando você está bebendo? Obs.: uma dose de bebida é equivalente a 10 g de álcool.

_____ doses.

4. Como você classificaria o seu estilo usual de beber, durante um mês típico de sua vida?

1. ocasional

2. de final de semana

3. freqüente

4. diário

calcular o consumo total de álcool durante o período acima:

número de dias / mês x média de doses / dia (g de álcool) x período de tempo = _____

5. Atualmente, seu comportamento quanto à bebida mudou, quando comparado com o descrito no período acima?

1. sim 2. não

Se sim:

6. Quantos anos você tinha quando começou a beber de uma maneira diferente? Volte para a questão 3.

_____ anos.

7. Você já enfrentou alguma outra situação, diferente das que foram colocadas nas questões anteriores, na qual você possa ter se contaminado com o HCV?

1. sim 2. não

8. Se sim, qual foi ela: _____

+++++

V. Dados clínicos e laboratoriais:

Exames laboratoriais:

1. Ao diagnóstico:

2. 12 semanas:

3. 48 semanas:

Data: ____ / ____ / ____

____ / ____ / ____

____ / ____ / ____

Anti-HCV (ELISA):

1.1 _____ 1.2 _____ 1.3 _____

Absorbância: _____

Cut-off: _____

HCV-RNA (PCR Qualitativo):

2.1 _____ 2.2 _____ 2.3 _____

Carga viral:

3.1 _____ 3.2 _____ 3.3 _____

Genotipagem:

4.1 _____ 4.2 _____ 4.3 _____

Biópsia hepática:

Grau de fibrose:

5.1 _____ 5.2 _____ 5.3 _____

Para preencher os itens 5.1, 5.2 e 5.3 utilizar a classificação:

F0: nenhuma fibrose, F1: fibrose portal sem septo, F2: poucos septos, F3: números septos sem cirrose, F4: cirrose

Grau de atividade necro-inflamatória:

6.1 _____ 6.2 _____ 6.3 _____

Para preencher os itens 6.1, 6.2 e 6.3 utilizar a classificação:

A0: nenhuma atividade histológica, A1: atividade leve, A2: atividade moderada, A3: atividade severa

+++++

VI. Terapêutica anti-viral (AV):

1. Está, atualmente, fazendo uso de AV? |___|

(utilize os códigos: 1. Sim 2.não 9.não sabe)

(Em caso de resposta negativa, passe para a questão 7);

(caso paciente diga que não sabe, questione-o a respeito dos nomes de alguns anti-retrovirais);

(caso paciente responda afirmativamente, faça as questões 2 a 5, abaixo):

2. Quais são os medicamentos anti-virais que o sr. está tomando, e quando começou?

(Escreva cada uma das drogas referidas, utilizando a sigla correspondente a cada uma delas, especificadas no final do questionário; para cada uma, registre a data de início referida pelo paciente, colocando "99" para mês ignorado, porém registrando o ano)

<u>Droga</u>	<u>Início</u>	<u>Droga</u>	<u>Início</u>
_____	____/____	_____	____/____
_____	____/____	_____	____/____

3. Quantos comprimidos de anti-viral o sr.(a) toma por dia: _____

4. Quantos comprimidos de AV tomou:

Ontem: _____ ante-ontem: _____ ante-anteontem: _____

5. De 1 a 10 (sendo 10 a nota máxima), que nota o sr(a). se daria para sua regularidade (de drogas e de doses) na tomada dos medicamentos anti-virais prescritos pelo seu médico? _____

6. CAMPO A SER PREENCHIDO POSTERIORMENTE PELO SUPERVISOR :

(DE ACORDO COM AS DROGAS REFERIDAS, O PACIENTE DEVERIA TOMAR _____ COMPRIMIDOS/DIA)

7. Já fez uso anteriormente de medicamento anti-viral?

() Sim () não () não sabe

(Em caso de resposta afirmativa, passe para a questão 8);

(caso paciente diga que não sabe, forneça-lhe os nomes de alguns dos principais anti-virais; se houver reconhecimento de algum que já tenha sido utilizado, passe para a questão 8)

(Em caso de resposta negativa, considere encerrada a entrevista).

8. Tente se recordar, agora, das drogas que o sr(a). já tenha utilizado, e qual o período:

(coloque data aproximada de início e suspensão, referida pelo paciente; coloque "99" para mês ignorado, mas especifique o ano. Utilize as siglas das drogas, especificadas abaixo).

<u>Drogas</u>	<u>Início</u>	<u>Suspensão</u>	<u>Aderência**</u>
_____	___/___	___/___	()regular ()irregular
_____	___/___	___/___	()regular ()irregular
_____	___/___	___/___	()regular ()irregular
_____	___/___	___/___	()regular ()irregular
_____	___/___	___/___	()regular ()irregular

*sigla das drogas:

**** para aderência, considerar como regular a tomada de todas as doses prescritas (com tolerância no atraso de até 2hs do horário prescrito, ou de 4 doses não-tomadas ou não-ingestão da medicação em 1 dia no mês)**