

Prevalência sorológica e intensidade da resposta humoral ao Vírus da Hepatite C entre os indivíduos atendidos em um hospital público.

Seroprevalence and the intensity of the humoral response among HCV chronic infected individuals attending in a public hospital.

Michele Rodrigues Leitemperguer¹; Sandra Trevisan Beck²

Resumo

A infecção crônica pelo vírus da Hepatite C (HCV) é considerada grave, podendo progredir para cirrose e descompensação hepática. **Objetivos:** Verificar a prevalência da infecção pelo HCV entre os indivíduos triados, entre setembro de 2007 e setembro de 2009 determinando a correlação dos níveis séricos de anticorpos com presença do RNA viral. **Métodos:** Os resultados sorológicos da pesquisa de anticorpos anti HCV pelo método imunoenzimático ELISA (*BioMérieux*®) de 4536 indivíduos foram analisados retrospectivamente. O resultado da pesquisa molecular (COBAS AMPLICOR HCV *Roche Diagnostics*®) de 79 pacientes foi obtido através de registros médicos, sendo os genótipos 1 e 3 os mais frequentes. A probabilidade do resultado sorológico estar relacionado com a pesquisa molecular foi verificada através de curva ROC, construída para diferentes valores de Índice (DO amostra/DO ponto de corte do ELISA). **Resultados:** Das amostras para as quais foi realizado o teste molecular, 82,3% confirmaram presença de RNA HCV. Os Valores preditivos positivos (VPP) e Valores preditivos negativos (VPN) para presença de viremia, considerando valores de Índice 4,0 3,0 e 2,0 foram: para Índice 4,0 sensibilidade (S) de 62%, especificidade (E) 64%, VPP de 89%, VPN de 27%. Para Índice 3,0 S=93,0%; E=36,0%, VPP 87%, VPN 55%. Para Índice 2,0 S=100%, E=21%, VPP 85%; VPN 100%. **Conclusão:** Pode-se inferir que há grande probabilidade de pacientes com reação sorológica para pesquisa de anti-HCV reagente e Índice menor que 2,0, terem suprimido a infecção pelo HCV, e com Índice superior a 4,0 apresentarem viremia presente.

Palavras-chave: HCV. Genótipo. Índice.

Abstract

Chronic infection with hepatitis C virus (HCV) is a severe infection that may progress to cirrhosis and hepatic decompensation. **Objectives:** To determine the prevalence of HCV infection amongst screened individuals, between September 2007 and September 2009 to determine the relationships between serum antibody levels and the presence of viral RNA. **Methods:** Serological results of the research to anti HCV antibodies by enzyme-linked immunosorbent assay-ELISA (*BioMérieux*®) of 4536 subjects were analyzed retrospectively. The results of molecular research (*Cobas AMPLICOR HCV Roche Diagnostics*®) of 79 patients were extracted from medical records, and genotypes 1 and 3 were the most frequent. The probability of serologic results to be related to molecular analysis was verified by ROC curve constructed for different values of Index (OD sample / OD cutoff ELISA). **Results:** Of samples for which the molecular test was performed, 82.3% confirmed the presence of HCV RNA. Positive predictive values (PPV) and negative predictive values (NPV) for the presence of viremia, considering Index values of 4.0 3.0 and 2.0 were: for the Index 4.0 sensitivity (S) of 62%, specificity (Sp) 64%, PPV 89%, NPV of 27%. In the Index 3.0 S = 93.0%; E = 36.0%, PPV 87%, NPV 55%. In the Index 2.0 S=100, E=21%, PPV 85%; VPN 100%. **Conclusion:** It can be inferred that there is high probability of patients with serological reaction for screening anti-HCV reagent, presenting Index lower than 2.0 have suppressed HCV infection, and index above 4.0 have present viremia.

Key words: HCV. Genótipo. Índice.

¹ Farmacêutica. Mestre em Ciências Farmacêutica pela Universidade Federal de Santa Maria, UFSM. E-mail: mikasm.rs@gmail.com.

² Doutora em Farmácia (Análises Clínicas) pela Universidade de São Paulo. Professora do Curso de Farmácia da Universidade Federal de Santa Maria, UFSM. E-mail: sbeck@ig.com.br.

Introdução

A infecção pelo HCV é considerada uma das principais causas de hepatite crônica, cirrose hepática e carcinoma hepatocelular no mundo. A cada ano, entre três a quatro milhões de pessoas são infectadas (VERBEECK et al., 2008). O Brasil, segundo dados da Organização Mundial da Saúde (WHO), se encontra entre os países com prevalência de infecção por HCV entre 2,5 a 10% (TE; JENSEN, 2010). Contudo, estudo recente de base populacional reporta uma prevalência de 1,38% de indivíduos positivos para HCV, colocando o Brasil entre os países com baixa prevalência da infecção (PEREIRA et al., 2013).

O curso natural da hepatite C é lento e progressivo na maioria dos casos, sendo que cerca de 80,0% dos infectados tornam-se portadores crônicos do HCV. Nos casos mais graves, ocorre progressão para cirrose e descompensação hepática, caracterizada por alterações sistêmicas e hipertensão portal cursando com ascite, varizes esofágicas e encefalopatia hepática (ALAZAWI et al., 2010). Na ausência de tratamento, quando ocorre a cronificação, em média, 20% dos pacientes podem evoluir para cirrose e 1 a 5% desenvolvem carcinoma hepatocelular (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2003).

A infecção pelo HCV pode ser diagnosticada por testes sorológicos, usados para triagem, que pesquisam anticorpos anti-HCV e por testes moleculares de confirmação diagnóstica por meio da detecção do genoma viral. O primeiro teste sorológico, Imunoenzimático (ELISA I), de primeira geração, detectava anticorpos somente contra o antígeno viral c100-3, apresentando sensibilidade de 80%. Os métodos imunoenzimáticos de terceira geração passaram a apresentar na fase sólida do teste, quatro antígenos, o c33c, o c100-3 e o c22 e antígeno da região NS5 melhorando a sensibilidade e a especificidade na pesquisa de anticorpos anti-

HCV em comparação com o ELISA I. Contudo, mesmo assim, estes anticorpos somente serão detectados no soro do paciente quatro a seis semanas após infecção viral (TEIXEIRA; BASSETI-SOARES; OLIVEIRA, 2004).

Em relação à especificidade, os imunoenaios de terceira-geração, apesar de demonstrarem desempenho superior às gerações anteriores, ainda podem apresentar resultados falso positivos para anti-HCV, geralmente com reatividade de baixa intensidade, ocorrendo numa frequência de 15% a 62%, principalmente quando realizados em população com baixa prevalência da infecção (CONTRERAS, 2006). Por esta razão, uma reação sorológica positiva deve ser complementada por teste de ácido nucleico (NAT), o qual determina a presença do RNA viral. Quando o RNA viral não é detectado isto pode indicar uma infecção passada, onde ocorreu a eliminação do vírus; ou uma pesquisa de anticorpos falso positiva. Quando o RNA viral é detectado, a viremia encontra-se presente, sendo caracterizada uma infecção atual, causada pelo HCV (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2013).

Portanto, só os testes moleculares, que determinam a presença do vírus na amostra examinada, caracterizados pela elevada sensibilidade e especificidade, são considerados padrão ouro para confirmação da infecção pelo HCV. Entretanto, esses métodos são mais caros e exigem indicações precisas.

Após a confirmação da presença do genoma viral, é importante também determinar o genótipo viral responsável pela infecção. O HCV apresenta alta diversidade genética, traduzida em diferentes tipos e subtipos. Cepas do vírus isoladas em diferentes regiões do mundo mostraram diferenças em 30,0% a 35,0% no seu genoma, o que permitiu classificá-las em seis genótipos maiores e mais de 100 subtipos (SY; JAMAL, 2006). Sabe-se que a evolução

da hepatopatia e a resposta ao tratamento instituído estão vinculadas ao genótipo viral (VASCONCELOS et al., 2006).

Com base nesses achados, alguns estudos têm procurado expressar os resultados sorológicos não apenas de forma qualitativa, baseado no ponto de corte da reação (*cut off*) mas também de forma semi-quantitativa, avaliando a razão entre o valor da densidade ótica (DO) da amostra testada e o ponto de corte. Este valor está diretamente relacionado à concentração de anticorpos na amostra (CONTRERAS et al., 2007), e níveis altos de anticorpos anti-HCV tem mostrado ser um marcador preciso para prever a presença de viremia, a qual será confirmada por testes de ácido nucleico (NAT), demonstrando a infecção pelo HCV (CONTRERAS et al., 2012).

Frente a estes fatos, este estudo teve como objetivos determinar a frequência de hepatite C, por meio da pesquisa de anticorpos anti-HCV, entre os indivíduos atendidos em um Hospital Universitário no período de 2007 a 2009, e correlacionar os níveis séricos dos anticorpos anti-HCV à detecção do HCV por PCR, investigando os genótipos circulantes quando possível.

Materiais e Métodos

Para a determinação da prevalência pelo HCV, foram analisados 4536 registros do banco de dados do Laboratório Central do Hospital Universitário de Santa Maria (LAC_HUSM), obtidos entre setembro de 2007 e setembro de 2009, de pacientes que haviam sido triados para pesquisa de anticorpos anti-HCV, pelo método imunoenzimático ELISA de terceira geração (BioMérieux®). Os testes sorológicos foram solicitados após consulta ambulatorial, principalmente pela clínica de gastroenterologia.

Para verificar a correlação da intensidade da reação sorológica (ELISA), com o resultado da pesquisa molecular para HCV, foram incluídos no

estudo apenas 79 pacientes que possuíam prontuário com registro de solicitação e resultado de pesquisa do RNA do HCV. O RNA viral foi detectado utilizando o teste qualitativo Cobas Amplicor v2.0 HCV® (Roche Molecular Systems®, Califórnia); com limite inferior de detecção de 50 UI/mL. Para estes indivíduos foi verificado, sexo, presença de co-infecção pelo vírus HIV e, resultado da genotipagem para HCV, quando solicitada, tendo o sequenciamento sido realizado segundo metodologia descrita por Simmonds (1995).

A intensidade da resposta humoral foi então determinada através do cálculo de um Índice, onde a partir do resultado do teste ELISA, a densidade ótica (DO) da amostra testada é dividida pela DO que corresponde ao ponto de corte da reação (do inglês, *cut off*). (CONTRERAS et al., 2007). Valores com Índice superiores a 1,0 foram considerados reagentes. Foi então determinado o Valor preditivo positivo (VPP) e negativo (VPN) de diferentes valores de Índice para verificar a probabilidade de o indivíduo ter pesquisa viral (PCR) positiva ou negativa, e através de uma curva ROC, demonstrada a sensibilidade e especificidade para estes diferentes valores de Índice. Os dados foram analisados através de estatística descritiva.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) da UFSM, conforme protocolo 0261.0.243.000-09.

Resultados

A prevalência sorológica para HCV na população estudada foi de 7,7% (349/4536).

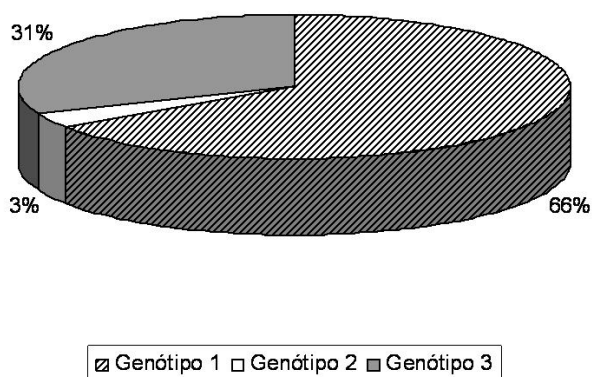
Entre os pacientes que tiveram a confirmação do resultado sorológico através da realização da pesquisa viral por método molecular (n=79), 14 tiveram resultado de PCR negativa e 65 tiveram resultado de PCR positiva, confirmando a infecção por HCV em 82,3% deste grupo. Entre estes pacientes com infecção pelo HCV confirmada por PCR, 18 apresentavam co-

infecção pelo vírus da Imunodeficiência Humana (HIV).

Em relação ao sexo, entre os indivíduos com pesquisa molecular positiva, 24 eram do sexo feminino e 41 do sexo masculino. Entre os indivíduos com resultado de PCR negativo, 7 eram do sexo feminino e 7 do sexo masculino.

Apenas foi possível verificar o genótipo do HCV de 29 dos 65 pacientes com pesquisa molecular para HCV positiva. Os genótipos encontrados foram 1, 1a, 1b, 2, 3, 3a. A frequência maior foi do genótipo 1 e 3. (Figura 1).

Figura 1 - Frequência dos genótipos de HCV na amostra estudada. HUSM (2007-2009)



Fonte: Leitemperguer, M.

Entre os 19 genótipos 1 encontrados, 2 foram do subtipo 1a e 1 do subtipo 1b. Entre os 9 genótipos 3, 3 eram do subtipo 3a. O genótipo 2 foi encontrado em apenas 1 paciente, não pertencendo a nenhum subtipo.

Entre os indivíduos apresentando co-infecção HCV/HIV verificou-se que todos os indivíduos infectados com os subtipos do HCV (1a e 3a) apresentavam co-infecção (Tabela 1), estando estes genótipos ausentes nos indivíduos não co-infectados.

Tabela 1 - Distribuição dos genótipos de HCV encontrados segundo a presença de co-infecção pelo HIV. HUSM (2007-2009).

GENÓTIPO	CO-INFEÇÃO	
	COM HIV	SEM CO-INFEÇÃO
	N(%)	N(%)
1	3 (10,3)	13 (45)
1a	2 (7,0)	0
1b	0	1 (2,9)
2	0	1 (2,9)
3	1 (2,9)	5 (17,3)
3a	3 (10,3)	0
Total	9 (31)	20 (69)

Fonte: Leitemperguer, M.

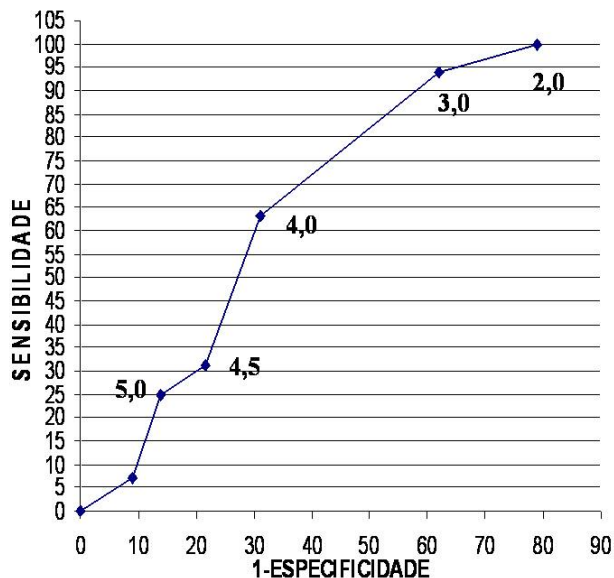
Comparando a intensidade da resposta sorológica por ELISA e o resultado da pesquisa molecular (n=79), foi determinado o melhor ponto de corte (Índex) para confirmação da infecção por HCV.

Ressalta-se que entre os indivíduos com pesquisa molecular para HCV e soropositivos para HIV (n=18), 10 apresentaram intensidade de resposta sorológica com Índex > 4, apenas cinco apresentaram Índex entre 3 e 4 e nenhum apresentou Índex menor que dois, indicando que a co-infecção não estava, neste momento, alterando a produção de anticorpos específicos. Desta forma, a análise da resposta sorológica foi feita de forma global.

Considerando resposta sorológica em ambos os grupos (HIV + e HIV -) com Índex maior que 4,0, a sensibilidade (S) foi de 63%, especificidade (E) 69%, VPP 91%, VPN 27%. Para Índex maior que 3,0 a S=93,8%; E=38,0%, VPP 88%, VPN 55%. Para Índex maior que 2,0, a S=100%, E=23%, VPP 86%; VPN 100%.

A curva ROC mostra os diferentes pontos de corte, evidenciando o Índex 4,0 como melhor ponto de corte, para auxílio diagnóstico, devido maior VPP. Valores de Índex entre 4,5 e 5,0 apresentaram sensibilidades muito baixas (menores que 50%), não sendo aplicáveis para o estudo (Figura 2).

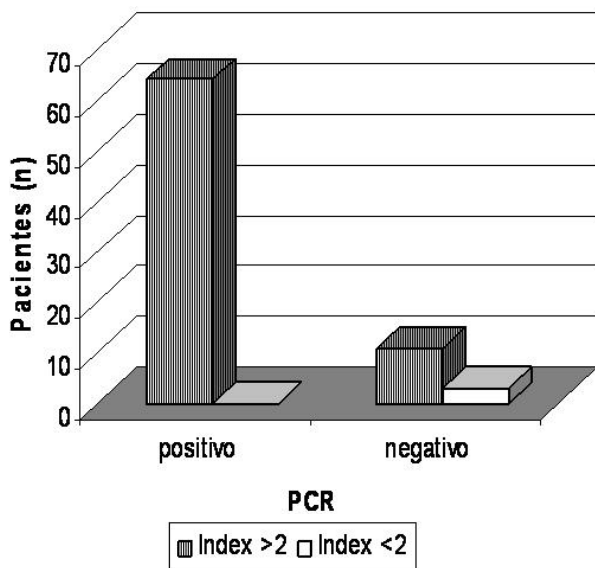
Figura 2 - Curva ROC: Relação entre frequência de falsos resultados positivos (1-especificidade) e sensibilidades para diferentes pontos de corte (Índex). HUSM (2007-2009).



Fonte: Leitemperguer, M.

Utilizado Índex 2, como ponto de corte, o VPN passa a ser 100%, uma vez que nenhum paciente com PCR positiva apresentou pesquisa de anticorpos com Índex menor que este ponto de corte (Figura 3).

Figura 3 - Relação entre intensidade de reação sorológica (Índex) e pesquisa molecular (PCR). HUSM (2007-2009)



Fonte: Leitemperguer, M.

Discussão

De acordo com os resultados da pesquisa de anticorpos obtidos, a prevalência sorológica do HCV no grupo estudado foi de 7,7%. O fato de alguns indivíduos HCV positivo serem também positivos para HIV não foi fator interveniente para a determinação da soroprevalência, pois ser HIV positivo não determina a presença da Síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), a qual só vai se manifestar no decorrer da infecção. Além disso, os pacientes avaliados no presente estudo mostraram uma resposta humoral preservada, uma vez que todos apresentaram intensidade de reação (Índex) acima de três. Estudos anteriores observaram que a co-infecção pelo HIV não trouxe impacto negativo relevante em relação aos mono infectados pelo vírus da imunodeficiência humana no que diz respeito a características de imunidade (TOVO et al., 2007).

Uma vez que a prevalência varia conforme o grupo estudado, o índice expressivo de 7,7% pode ser justificado devido às amostras analisadas no presente estudo envolverem paciente com queixas hepáticas, encaminhados ao serviço de gastroenterologia, não se tratando de população em geral. Se analisada a prevalência entre doadores de sangue, segundo dados da Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA (BRASIL, 2011) a inaptidão sorológica para HCV (anticorpos anti-HCV positivo) entre candidatos à doação de sangue no Brasil encontrada é de 0,29%. Entre os profissionais da saúde a ocorrência de HCV varia de 2% a 10%, sendo estimado em 5% após acidente percutâneo (MEDEIROS et al., 2012). No presente estudo, entre os 79 pacientes em que foi realizada a pesquisa molecular do HCV, em 82,3% das amostras foi detectado o genoma viral. Entre estes pacientes, 29 tinham em seu prontuário a informação referente ao genótipo viral responsável pela infecção, dado importante, pois diferenças em cepas do HCV isoladas ao redor do mundo demonstraram que a variabilidade na sequência de nucleotídeos do HCV pode explicar algumas das diferenças de resultados da doença e resposta ao tratamento, observadas em pessoas infectadas por este vírus. Pacientes infectados

pelo genótipo 1 apresentam respostas virológicas próximas de 50%, enquanto os infectados pelos genótipos 2 e 3 têm maior chance de erradicar a infecção, da ordem de 80% (PERONE et al., 2008).

Os seis genótipos já descritos possuem diferentes distribuições geográficas (VERBEECK et al., 2008). Enquanto que os genótipos 1, 2 e 3 circulam pelo mundo, os genótipos 4, 5 e 6 estão restritos a determinadas áreas geográficas. No Brasil, os genótipos 1, 2 e 3 são os mais frequentemente encontrados, com predominância do genótipo 1 na maioria dos estados, apesar dos genótipos 4 e 5 já terem sido reportados (SILVA et al., 2007).

No presente estudo, foi possível verificar no grupo genotipado que nenhum paciente era portador do HCV com genótipo 4, 5 ou 6. Entre os genótipos encontrados, a maior prevalência foi do genótipo 1 (65,5%) seguido pelo genótipo 3 (31,03%) (Figura 1). Resultado semelhante foi encontrado por Sawada et al. (2011), em estudo realizado no Pará, estudando 312 indivíduos infectados pelo HCV, pertencentes a diferentes categorias de exposição, onde o genótipo 1 também foi predominante.

Devido à similaridade em suas rotas de transmissão (via parenteral), a co-infecção do HCV em pessoas portadoras do vírus da imunodeficiência humana (HIV) é frequentemente observada, principalmente em pacientes que adquiriram HIV por uso de drogas injetáveis ou transfusão sanguínea. No Brasil, a prevalência depende da área geográfica considerada, variando de 8,9% a 54% (CARVALHO et al., 2009). No grupo estudado, observou-se uma frequência de co-infecção em 31% dos pacientes (Tabela 1), os quais apresentaram infecção pelo sub-grupo 1a e 3a, ausentes entre os indivíduos não portadores do vírus HIV. A presença destes genótipos também foi observada por Amorin et al. (2010) ao estudar pacientes submetidos à hemodiálise no Distrito Federal, onde a frequência do subtipo 1a foi seguida do subtipo 3a e 1b.

Pode ser verificado que a confirmação da sorologia através do método molecular não foi realizada

para todos os pacientes soropositivos para HCV aqui estudados. Então, uma tentativa para auxiliar a determinar a probabilidade de o indivíduo ter se tornado portador crônico foi estudar a intensidade da reação sorológica pelo teste ELISA, através de um Índice, verificando a correlação com o método molecular.

O Índice 4,0 determinado a partir da construção de uma curva ROC (Figura 2), foi o melhor ponto de corte para confirmação de pacientes portadores crônicos do vírus da Hepatite C, apesar de apresentar uma sensibilidade relativamente baixa (S=63%), mas com um VPP satisfatório (91%). Estudo semelhante foi realizado por Contreras et al. (2008), para confirmar pesquisa de anticorpos anti-HCV, sem necessidade de teste complementar. Os autores demonstram que utilizando o ensaio anti-HCV, de terceira geração, em amostras de doadores de sangue, um Índice igual a 4,0, confirma resultado verdadeiramente positivo, relatando que pacientes com Índice inferior a 2,0 raramente apresentavam viremia. Isto também foi verificado no presente estudo, utilizando reagente comercial diferente, mas com metodologia de terceira geração, apresentando especificidade e sensibilidade semelhantes. Como pode ser visto na Figura 3, quando utilizado valor 2,0 de Índice, obteve-se VPN de 100% em relação a pesquisa molecular.

Embora não tenha sido possível realizar a correlação da intensidade da reação sorológica com o resultado da pesquisa molecular para todos os pacientes que realizaram a triagem para presença de anticorpos anti-HCV, evidenciou-se que resultados com baixa reatividade apresentam alto valor preditivo negativo, auxiliando na exclusão da situação de portador crônico do HCV.

Deve-se considerar como limitação do estudo o fato do número de indivíduos com PCR negativa ser pequeno, em relação aos que apresentaram PCR positiva, porém pode-se inferir que pacientes que apresentam reação sorológica para pesquisa de anticorpos com Índice menor que 2,0 possuem grande probabilidade de não estarem portando o

vírus da hepatite C. Cabe ressaltar que, como a relação calculada (DO amostra/cut off) pode variar dependendo do sistema de análise utilizado, é interessante que diferentes métodos sejam avaliados para que os resultados sorológicos de pesquisa de anticorpos possam fornecer uma informação mais robusta, otimizando a solicitação da pesquisa molecular, uma vez que esta ainda é não rotina em laboratórios de pequeno e médio porte.

Referências

- ALAZAWI, W.; CUNNINGHAM, M.; DEARDEN, J.; FOSTER, G. R. Natural history of compensated cirrhosis due to chronic hepatitis C infection: a systematic review. EASL 2010. Abstract 1038. *Journal of Hepatology*, Oxfordshire, v. 52, Suppl 1, p. S402, 2010.
- AMORIM, R. M. S.; RAIOL, T.; TREVIZOLI, J. E.; NEVES, F. A. R.; MARTINS, C. R. F.; MARTINS, R. M. B. Hepatitis C virus genotypes in hemodialysis patients in the Federal District, Brazil. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, São Paulo, v. 52, n. 1, p. 57-60, 2010.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). *Boletim Anual de Produção Hemoterápica*, Ano 1, n. 1, 2011. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/5818d500491bf162bd86bd466b74119d/boletim_producao_hemoterapica.pdf?MOD=AJPERES>. Acesso em: 21 set. 2011.
- CARVALHO, F. H. P.; COELHO, M. R. C. D.; VILELLA, T. A. S.; SILVA, J. L. A.; MELO, H. R. L. Co-infecção HIV/HCV em hospital universitário de Recife, Brasil. *Revista de Saúde Pública*, São Paulo, v. 43, n. 1, p. 133-139, 2009.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Testing for HCV infection: an update of guidance for clinicians and laboratorians. *Morbidity and Mortality Weekly Report - MMWR*, Atlanta, v. 62, n. 18, p. 362-365, 2013. Disponível em: <<http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/wk/mm6218.pdf>>. Acesso em: 21 jul. 2014.
- CONTRERAS, A. M. Hepatitis C antibody: true or false? New diagnosis strategies. *Revista de Investigación Clínica*, Mexico, v. 58, p. 153-160, 2006.
- CONTRERAS, A. M.; OCHOA-JIMÉNEZ, R. J.; KERSHENOBICH, D.; GRANADOS-GARCÍA, V.; CONDE-GONZÁLEZ, C. J.; CELIS, A.; PÉREZ-GÓMEZ, H. R.; RUELAS-HERNÁNDEZ, S.; ROMERO-FLORES, P.; ALCÁNTAR-LUNA, E.; SIERRA-GARCÍA DE QUEVEDO, J.; ANCONA-PISTÉ, Ó. Guideline for interpretation and report of the antibody to hepatitis C virus. *Revista de Investigación Clínica*, Mexico, v. 64, n. 6, p. 641-678, 2012.
- CONTRERAS, A. M.; TORNERO-ROMO, C. M.; CELIS, A.; OROZCO-HERNÁNDEZ, A.; RIVERA, P. K.; MÉNDEZ, C.; HERNÁNDEZ-LUGO, M. I.; OLIVARES, L.; ALVARADO, M. A. Very low hepatitis C antibody levels avoid supplemental testing. *Transfusion*, Arlington, v. 48, p. 2540-2548, 2008.
- CONTRERAS, A. M.; TORNERO-ROMO, C. M.; OROZCO-HERNANDEZ, A.; HERNANDEZ-LUGO, M. I.; ROMERO-FLORES, P.; CELIS, A. Rediscovering hepatitis C antibody: new screening and diagnosis strategies. *Gaceta Médica de México*, Mexico, v. 143, p. 3-12, 2007.
- MEDEIROS, W. P.; SETÚBAL, S.; PINHEIRO, P. Y.; DALSTON, M. O.; BAZIN, A. R.; DE OLIVEIRA, S. A. Occupational hepatitis C seroconversions in a brazilian hospital. *Occupational Medicine*, Londres, v. 62, p. 655-657, 2012.
- PEREIRA, L. M. M. B.; MARTELLI, C. M. T.; MOREIRA, R. C.; MERCHAN-HAMMAN, E.; STEIN, A. T.; CARDOSO, M. R. A.; FIGUEIREDO, G. M.; MONTARROYOS, U. R.; BRAGA, C.; TURCHI, M. D.; CORAL, G.; CRESPO, D.; LIMA, M. L. C.; ALENCAR, L. C. A.; COSTA, M.; DOS SANTOS, A. A.; XIMENES, R. A. A. Prevalence and risk factors of hepatitis C virus infection in Brazil, 2005 through 2009: a cross-sectional study. *BMC Infectious Diseases*, London, v. 13, n. 60, p. 1-12, feb. 2013. Disponível em: <<http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1471-2334-13-60.pdf>>. Acesso em: 15 jul. 2013.
- PERONE, C.; DEL CASTILHO, D. M.; PEREIRA, G. L.; CARVALHO, N. O.; JANUÁRIO, J. N.; TEIXEIRA, R. Alta prevalência do genótipo 1 em portadores de hepatite C crônica em Belo Horizonte, MG. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, Rio de Janeiro, v. 41, n. 3, p. 238-242, 2008.

- SAWADA, L.; PINHEIRO, A. S. S.; LOCKS, D.; PIMENTA, A. S. C.; REZENDE, P. R.; CRESPO, D. M.; CRESCENTE, J. Á. B.; DE LEMOS, J. A. R.; DE OLIVEIRA FILHO, A. B. Distribution of hepatitis C virus genotypes among different exposure categories in the State of Pará, Brazilian Amazon. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, Rio de Janeiro, v. 44, n. 1, p. 8-12, 2011.
- SILVA, C. M. D.; COSTI, C.; KRUG, L. P.; RAMOS, A. B.; GRANDI, T.; GANDOLFI, V. L.; MENEZES, M. E.; OCAMPOS, M.; NIEL, C.; ROSSETTI, M. L. R. High proportion of hepatitis C virus genotypes 1 and 3 a large cohort of patients from Southern Brazil. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro, v. 102, n. 7, p. 867-870, 2007.
- SIMMONDS, P. Variability of hepatitis C virus. *Hepatology*, Orlando, v. 21, p. 570-583, 1995.
- SY, T.; JAMAL, M. M. Epidemiology of hepatitis C Virus (HCV) infection. *International Journal of Medical Sciences*, Australia, v. 3, n. 2, p. 41-46, 2006.
- TE, H. S.; JENSEN, D. M. Epidemiology of hepatitis B and C viruses: a global overview. *Clinics In Liver Disease*, Philadelphia, v. 14, n. 1. p. 1-21, 2010.
- TEIXEIRA, R.; BASSETI-SOARES, E.; OLIVEIRA, G. C. Paciente anti-HCV positivo: o que fazer. In: SAVASSI-ROCHA, P. R.; COELHO, L. G.; SANCHES, M. D.; RAUSCH, M. (Ed.). *Tópicos em gastroenterologia*. Rio de Janeiro: Medsi, 2004. p. 443-456.
- TOVO, C. V.; SANTOS, D. E.; MATTOS, A. Z.; MATTOS, A. A.; SANTOS, B. R.; GALPERIM, B. Avaliação da imunidade celular nos pacientes co-infectados pelo vírus da hepatite C e vírus da imunodeficiência humana. *Arquivos de Gastroenterologia*, São Paulo, v. 44, n. 2, p. 113-117, 2007.
- VASCONCELOS, R. R.; TENGAN, F. M.; CAVALHEIRO, N. P.; IBRAHIM, K.; PEREIRA, H.; BARONE, A. A. Fatores associados às formas evolutivas graves da infecção crônica pelo vírus da hepatite C. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, Rio de Janeiro, v. 39, n. 5, p. 433-438, 2006.
- VERBEECK, J.; STANLEY, M. J.; SHIEH, J.; CELIS, L.; HUYCK, E.; WOLLANTS, E.; MORIMOTO, J.; FARRIOR, A.; SABLON, E.; JANKOWSKI-HENNIG, M.; SCHAPER, C.; JOHNSON, P.; VAN RANST, M.; VAN BRUSSEL, M. Evaluation of versant hepatitis C virus genotype assay (LiPA) 2.0. *Journal of Clinical Microbiology*, Washington, v. 46, n. 6, p. 1901-1906, 2008.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). *Hepatitis C: 2002*. Geneva, 2003. Disponível em: <<http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/Hepc.pdf>>. Acesso em: 20 set. 2012.

Recebido em: 25 mar. 2013.

Aceito em: 04 ago. 2014.