

Prevalência de genótipos em portadores crônicos do vírus da hepatite C

Prevalence of genotypes in patients with chronic hepatitis C virus

Brunelly Cesconetto Coutinho¹, Moacir Soprani¹, Natasha Carvalho Pandolfi¹, Regina Célia Tonini¹

Recebido da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória, Vitória, ES, Brasil.

RESUMO

OBJETIVO: Conhecer a prevalência dos genótipos do vírus da hepatite C, comparando-a com os dados de trabalhos semelhantes realizados no país. **MÉTODOS:** Estudo observacional descritivo retrospectivo, no qual foi analisado o banco de dados do Laboratório Central de Saúde Pública do Espírito Santo, para verificação de exames realizados no período de dezembro de 2004 a dezembro de 2012. **RESULTADOS:** Foram analisados 1.649 registros de pacientes anti-HCV positivos submetidos à detecção da quantificação do RNA do vírus da hepatite C e genotipagem. O RNA viral foi detectado em 72,71% dos pacientes analisados. O genótipo mais prevalente foi o 1, com 79,10%, seguido do 3, com 16,70%, do 2, com 3,24% e do 4, com 0,96%. Não tiveram sua genotipagem descrita 151 portadores do vírus. Os subgenótipos mais frequente dentre os examinados foram os tipos 1a e 1b, apresentando, inclusive, um genótipo duplo 2a/2c. **CONCLUSÃO:** Os dados refletiram a situação epidemiológica em relação aos portadores crônicos e prevalência de genótipos.

Descritores: Hepatite C crônica; Hepacivirus; Genótipo; Biologia molecular

ABSTRACT

OBJECTIVE: To know the prevalence of genotypes of hepatitis C virus, comparing it with data from similar studies conducted in Brazil. **METHODS:** Retrospective descriptive observational study in which we analyzed the database of the Central Public Health Laboratory of the state of Espírito Santo, to check

the exams performed from December 2004 to December 2012. **RESULTS:** The records of 1649 patients who were anti-HCV-positive and underwent HCV RNA detection and genotyping were analyzed. The viral RNA was detected in 72.71 % of these patients. The most prevalent genotype was genotype 1 with 79.10 %, followed by 16.70% with genotype 3, 3.24 % with genotype 2, and 0.96 % with genotype 4. The genotyping of 151 carriers of the virus was not described. The most common subgenotypes were types 1a and 1b, even with a double 2a/2c genotype. **CONCLUSIONS:** Data reflect the epidemiological situation regarding chronic carriers and prevalence of genotypes.

Keywords: Hepatitis C, chronic; Hepacivirus; Genotype; Molecular biology

INTRODUÇÃO

Estima-se que 3% da população mundial esteja infectada pelo vírus da hepatite C (HCV), com provável infecção crônica e sob risco de desenvolver as complicações da doença. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), o Brasil é considerado um país de endemicidade intermediária para hepatite C. Grande parte destas pessoas é assintomática e sem conhecimento do estado de portador do vírus.^(1,2)

O HCV é um vírus ácido ribonucleico (RNA) da família *Flaviviridae* que foi isolado pela primeira vez em 1989.⁽³⁾ É classificado de acordo com a análise filogenética das sequências genômicas em seis principais genótipos, que foram designados de 1 a 6, diversos subtipos e cerca de cem diferentes cepas. Dentro de um mesmo genótipo e subtipo, podemos ainda ter variações do HCV, denominadas *quasispecies*. Isto é possível devido à replicação imperfeita do vírus, com o surgimento de pequenas e constantes mutações.^(4,5)

Na maioria dos portadores do HCV, as primeiras duas décadas após a transmissão caracterizam-se por evolução insidiosa, de forma assintomática.⁽⁶⁾ Nos casos mais graves, ocorrem progressão para cirrose e descompensação, caracterizada por alterações sistêmicas e hipertensão portal, originando ascite, varizes esofágicas e encefalopatia hepática.⁽⁷⁾ Na ausência de tratamento, ocorre cronificação em 60 a 85% dos casos; em média, 20% podem evoluir para cirrose, e 1 a 5% dos pacientes desenvolvem carcinoma hepatocelular (CHC). A insuficiência hepática desenvolvida pela infecção pelo HCV é a indicação mais comum de transplante de fígado.⁽⁸⁾

O exame de genotipagem do HCV, utilizado no diagnóstico da hepatite C, usa testes moleculares baseados em amplificação

1. Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória, Vitória, ES, Brasil.

Data de submissão: 10/09/2014 – Data de aceite: 17/09/2014

Conflito de interesse: não há.

Fonte de financiamento: não há.

Endereço para correspondência:

Natasha Carvalho Pandolfi

Avenida Nossa Senhora da Penha, 2.190 – Santa Luiza

CEP: 29045-402 – Vitória, ES, Brasil

Tel.: (27) 3334-3500 – E-mail: natashacp@hotmail.com

do RNA viral, capazes de identificar os diversos genótipos, subtipos e populações mistas do HCV. A caracterização genotípica complementa a avaliação clínico-laboratorial na definição da estratégia de tratamento da hepatite crônica,⁽⁹⁾ e alguns autores consideram o genótipo como o mais forte preditor de resposta ao tratamento.⁽¹⁰⁾

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C e coinfeções do Ministério da Saúde recomenda o método quantitativo para diagnóstico e o monitoramento da infecção pela hepatite C, assim como a realização de teste de genotipagem na ocasião da confirmação do diagnóstico.⁽²⁾

O objetivo deste artigo foi conhecer a prevalência dos genótipos do vírus da hepatite C, comparando-a com os dados de trabalhos semelhantes realizados no país.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo observacional descritivo retrospectivo, no qual foi analisado o banco de dados do Laboratório Central de Saúde Pública do Estado do Espírito Santo, no período compreendido entre dezembro de 2004 e dezembro de 2012, totalizando uma amostra de 1.649 indivíduos.

Foram registrados sobre cada paciente fatores epidemiológicos (idade, sexo, procedência do exame e data da análise da amostra) e da biologia molecular do RNA-HCV (análise qualitativa, análise quantitativa e análise do genótipo e subgenótipo).

Por se tratar de um estudo observacional retrospectivo baseado na utilização de informações coletadas do livro de Carga Viral da Hepatite C do Laboratório Central de Saúde Pública do Espírito Santo e do Sistema Gerenciador de Ambiente de Laboratório, não foi possível coletar 100% de todas as variáveis propostas na metodologia. Assim, descrevemos para cada resultado a amostra (n) utilizada para aquela variável, calculando também as perdas.

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

Número do processo da comissão de ética: CAAE 14816613. 5.0000.5065

RESULTADOS

Foram analisados 1.649 registros de pacientes anti-HCV positivos de todo o Estado, que foram submetidos à detecção da quantificação do RNA-HCV.

Quanto às características da população estudada, 62% (1.017/1.649) eram do sexo masculino e 38% (632/1.649) do sexo feminino. A faixa etária mais prevalente neste estudo encontrava-se entre 41 e 60 anos de idade, conforme aponta a tabela 1.

O RNA viral foi detectado em 72,71% (1.199/1.649) dos pacientes analisados (Figura 1), sendo que, de acordo com o sexo, 36,28% (435/1.199) dos portadores eram mulheres e 63,72% (764/1.199) homens. As faixas etárias mais prevalentes foram de 51 a 60 anos (28,35%) e 41 a 50 anos (26,68%).

Em relação aos genótipos encontrados nos pacientes RNA-HCV positivos, o mais prevalente foi o 1, com 79,10%

Tabela 1. Frequência relativa das faixas etárias em pacientes anti-HCV positivos submetidos à detecção do RNA-HCV no Laboratório Central de Saúde Pública do Espírito Santo, Vitória (ES), dezembro de 2004 a dezembro de 2012

Faixa etária, anos	População analisada (n=1.649) (%)
0-10	1,39
11-20	0,60
21-30	4,06
31-40	16,61
41-50	26,92
51-60	26,62
61-70	12,67
71-80	3,09
81-90	0,54
Acima de 90	0,12
Data de nascimento não especificada	7,38

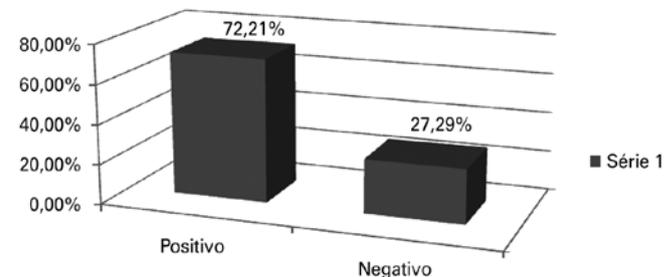


Figura 1. Pacientes anti-HCV positivos que apresentaram positividade do RNA-HCV no Laboratório Central de Saúde Pública do Espírito Santo, Vitória (ES), Brasil, dezembro de 2004 a dezembro de 2012.

(829/1.048), seguido do 3, com 16,70%, (175/1.048), do 2, com 3,24% (34/1.048) e do 4, com 0,96% (10/1.048), como visualizado na figura 2. A genotipagem não foi descrita em 151 pacientes RNA-HCV positivos no livro de Carga Viral da Hepatite C.

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

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

O sexo masculino foi predominante em todos os genótipos, de acordo com os dados demonstrados na figura 3.

DISCUSSÃO

Este é o primeiro estudo da prevalência do genótipo do HCV no Estado do Espírito Santo. Foram analisadas 1.649 amostras, das quais houve predominância do sexo masculino, principalmente entre 41 e 60 anos de idade. Análises similares, conduzidas em outras partes do país, encontraram o vírus predominante na faixa dos 35 anos ou mais.⁽¹¹⁾ Bezerra et al. apresentaram em seu estudo prevalência masculina de 60%, sendo que 82% dos pacientes encontravam-se entre 32 e 58 anos.⁽¹¹⁾ Albuquerque et al.⁽¹²⁾ e Busek et al.⁽¹³⁾ não encontraram correlação entre sexo e infecção pelo HCV, porém podemos associar a predominância nos homens como resultado de estigmas sociais e comportamentais desenvolvidos pelo sexo masculino.

Os resultados deste trabalho demonstraram alta prevalência da infecção pelo genótipo 1 nos pacientes portadores de hepatite C crônica analisados, contabilizando 79,10% das amostras dos

pacientes incluídos. Não apresentaram o genótipo descrito 151 pacientes com RNA-HCV positivos, pois eles obtiveram apenas a quantificação do RNA-HCV para o seguimento e o acompanhamento do tratamento. Outros genótipos encontrados foram dos tipos 3, 2 e 4, em ordem de relevância. Em geral, os genótipos 1, 2 e 3 têm distribuição mundial e são predominantes no Brasil, sendo o 1 o mais encontrado.^(14,15)

Em outros estudos brasileiros, a prevalência do genótipo 1 nas amostras testadas na Região Sudeste variou de 62,5%, em São Paulo, a 79,1%, no Rio de Janeiro.⁽¹⁴⁾ Houve também variação em outras partes do país, como de 52,6% no Estado do Paraná⁽¹⁴⁾ a 85% em Tocantins⁽¹⁶⁾. Em Belo Horizonte, Perone et al. encontraram alta prevalência do genótipo 1 (78,4%) semelhante ao encontrado no Estado do Rio de Janeiro.⁽¹⁷⁾

Entre os portadores diagnosticados no Brasil que não apresentam o genótipo 1, o genótipo 3 é observado em aproximadamente 25% dos casos e 5% são diagnosticados com o genótipo

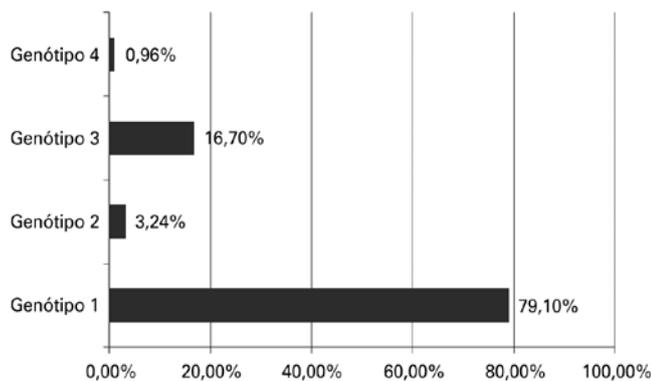


Figura 2. Genótipos dos pacientes que apresentaram positividade do RNA-HCV no Laboratório Central de Saúde Pública do Espírito Santo, excluindo-se as perdas. Vitória (ES), Brasil, dezembro de 2004 a dezembro de 2012.

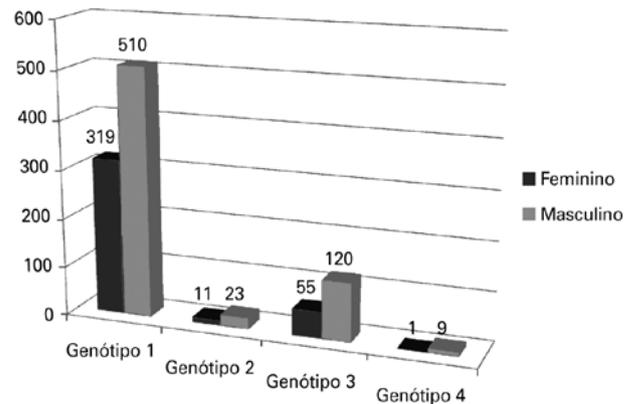


Figura 3. Genótipos dos pacientes que apresentaram positividade do RNA-HCV no Laboratório Central de Saúde Pública do Espírito Santo, de acordo com o sexo. Vitória (ES), Brasil, dezembro de 2004 a dezembro de 2012.

Tabela 2. Faixas etárias em pacientes RNA-HCV positivos submetidos à genotipagem no Laboratório Central de Saúde Pública do Espírito Santo, de acordo com cada genótipo. Vitória (ES), dezembro de 2004 a dezembro de 2012

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

2.⁽¹⁸⁾ O genótipo 4 é comumente encontrado na África Central, no Egito e no Oriente Médio; o genótipo 5, na África do Sul; e o genótipo 6, na Ásia.⁽¹⁹⁾

Dos pacientes subgenotipados, o subtipo 1b foi o mais encontrado, seguido do 1a. Outros estudos também mostraram predominância dos genótipos 1a e 1b, representando 60% das infecções no mundo.⁽²⁰⁾ Por se tratar de uma amostra pequena no nosso estudo, não foi incluída estatisticamente, sendo necessários mais estudos para determinar a prevalência dos subgenótipos.

Em amostra classificada como genótipo 2, foi observada frequência que apresenta subgenotipagem 2a/c. Subgenotipagem mista é um evento raro, e sua detecção depende da técnica usada pelo laboratório.⁽¹⁴⁾ É possível que a superposição observada nesta posição seja devida à coinfeção por ambos os subtipos. Outra possibilidade é a presença de diferentes *quasispecies* originadas a partir do mesmo subtipo infectante.⁽²¹⁾

CONCLUSÃO

O genótipo mais prevalente encontrado entre os RNA-HCV positivos foi o 1, contabilizando 79,10% dos analisados, seguido dos genótipos 3, 2 e 4. Em todos os genótipos, houve domínio do sexo masculino. Os subgenótipos mais frequente dentre os examinados foram o 1a e o 1b, porém este dado necessita de mais estudos para melhor descrição, devido à pequena amostragem obtida na nossa investigação.

Este estudo contribuiu para o maior conhecimento da distribuição da frequência dos genótipos do vírus da hepatite C. Além disso, foi uma iniciativa para realização de mais investigações, a fim de ampliar o conhecimento a respeito da diversidade genômica do vírus da hepatite C no Estado investigado.

REFERÊNCIAS

- World Health Organization (WHO). Hepatitis C [Internet]. Geneva: WHO; 2002. [cited 2013 Feb 25]. Available from: <http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/Hepc.pdf>
- Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para hepatite viral C e coinfeções [Internet]. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2011. [citado 2014 Jun 21]. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolos_diretrizes_hepatite_viral_c_coinfeccoes.pdf
- Farci P, Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley LR, et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. [Science. 1989;244:359-62]. J Hepatol. 2002;36(5):582-5.
- Strauss E. Hepatite C. Rev Soc Bras Med Trop. 2001;34(1):69-82.
- Bukh J, Miller RH, Purcell RH. Genetic heterogeneity of hepatitis C virus: quasispecies and genotypes. Sem Liver Dis. 1995;15(1):41-63.
- Seeff LB. Natural history of chronic hepatitis C. Hepatology. 2002;36(5 Suppl 1):S35-46.
- Alazawi M, Cunningham M, Dearden J, Foster GR. Systematic review: natural history of compensated cirrhosis due to chronic hepatitis C infection. Aliment Pharmacol Ther. 2010;32(3):344-55.
- Charlton M. Hepatitis C infection in liver transplantation. Am J Transplant. 2001;1(3):197-203.
- Germer JJ, Rys PN, Thorvilson JN, Persing DH. Determination of hepatitis C virus genotype by direct sequence analysis of products generated with the AmpliCor HCV test. J Clin Microbiol. 1999;37(8):2625-30.
- Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, Ramadori G, Bodenheimer H Jr, Bernstein D, Rizzetto M, Zeuzem S, Pockros PJ, Lin A, Ackrill AM; PEGASYS International Study Group. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. Ann Intern Med. 2004;140(5):346-55. Comment in: Ann Intern Med. 2004;140(5):167.
- Bezerra CS, Lima JM, Vilar JL, Moreira JL, Frota CC. Viral hepatitis C in a leading Brazilian hospital: epidemiological factors and genotyping. Braz J Microbiol. 2007;38(4):656-61.
- Albuquerque AC, Coelho MR, Lopes EP, Lemos MF, Moreira RC. Prevalence and risk factors of hemodialysis patients from one center in Recife, Brazil. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2005;100(5):467-70.
- Busek SU, Babá EH, Tavares Filho HA, Pimenta L, Salomão A, Correa-Oliveira R, et al. Hepatitis C and hepatitis B virus infection in different hemodialysis units in Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2002;97(6):775-8.
- Campiotto S, Pinho JR, Carrilho FJ, Da Silva LC, Souto FJ, Spinelli V, et al. Geographic distribution of hepatitis C virus genotypes in Brazil. Braz J Med Biol Res. 2005;38(1):41-9.
- Focaccia R, Baraldo DC, Ferraz ML, Martinelli AL, Carillho FJ, Gonçalves FL Jr, et al. Demographic and anthropometrical analysis and genotype distribution of chronic hepatitis C patients treated in public and private reference centers in Brazil. Braz J Infect Dis. 2004;8(5):348-55.
- Souza KP, Luz JA, Teles AS, Carneiro MA, Oliveira LA, Gomes AS, et al. Hepatitis B and C in the hemodialysis unit of Tocantins, Brazil: serological and molecular profiles. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2003;98(5):599-603.
- Perone C, Del Castillo DM, Pereira GL, Carvalho NL, Januário JN, Teixeira R. Alta prevalência do genótipo 1 em portadores de hepatite C crônica em Belo Horizonte, MG. Rev Soc Bras Med Trop. 2008;41(3):238-42.
- Martins RM, Teles SA, Freitas NR, Motta-Castro AR, Souto FJ, Mussi A, et al. Distribution of hepatitis C virus genotypes among blood donors from mid-west region of Brazil. Rev Inst Med Trop São Paulo. 2006;48(1):53-5.
- Nguyen MH, Keefe EB. Prevalence and treatment of hepatitis C virus genotypes 4, 5 and 6. Clin Gastroenterol Hepatol. 2005;3(10 Suppl 2):S97-S101.
- 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 Hepatol. 1990;6(1):35-47.
- Forns X, Purcell RH, Bukh J. Quasispecies in viral persistence and pathogenesis of hepatitis C virus. Trends Microbiol. 1999;7(10):402-10.