

Infecção pelo vírus da hepatite C na região Amazônica brasileira

Hepatitis C virus infection in the Amazon Brazilian region

José Carlos Ferraz da Fonseca¹ e Leila Melo Brasil¹

RESUMO

O artigo avalia informações científicas disponíveis sobre a prevalência e características clínicas da infecção pelo vírus da hepatite C na Amazônia Brasileira, uma área sabidamente endêmica para infecção pelos vírus das hepatites A, B e D. Toda a informação foi obtida através de extensa revisão bibliográfica de artigos originais e de revisão e de resumos publicados em periódicos conceituados ou em eventos científicos. Na Região Amazônica, a taxa de prevalência de infecção por VHC na população geral varia de 1,1 a 2,4%. Entre doadores de sangue as taxas de prevalência variam de 0,8% a 5,9%. O Estado do Pará (Amazônia oriental) e do Acre (Amazônia ocidental) apresentam as maiores taxas, 2% e 5,9%, respectivamente. Com relação à prevalência da infecção pelo VHC em grupos de risco, observa-se alta prevalência entre hemodiálisados (48,1% - 51,9%), profissionais de saúde (3,2%), contactantes de portadores do VHC (10%) e pacientes com lichen planus (7,5%). Existe uma predominância significativa do genótipo 1, com maior frequência do subtipo 1b. A infecção pelo VHC é similar em homens e mulheres e a maioria dos infectados têm mais de 39 anos de idade. A principal via de infecção é a parenteral e os principais fatores de risco são transfusão sanguínea e procedimentos cirúrgicos. O VHC raramente é responsável por hepatite aguda grave nesta região. Por outro lado, de todas as hepatites crônicas, 22,6% são atribuídas ao VHC na Amazônia Ocidental e 25% na Amazônia Oriental. Na Amazônia Brasileira, a infecção pelo VHC parece ter o mesmo comportamento da infecção em outras partes do mundo.

Palavras-chaves: Região Amazônica brasileira. Epidemiologia. Hepatite C. Prevalência. História natural.

ABSTRACT

The article evaluates available scientific information concerning the prevalence and clinical characteristics of hepatitis C virus infection in the Brazilian Amazon, a know endemic area for hepatitis A, B and D viruses infection. All the information was obtained through extensive analysis of original and review articles and abstracts published in distinguished journals or in scientific meetings. In the Amazon Region, HCV infection prevalence rate in the general population varies from 1.1 to 2.4%. Among blood donators the prevalence rate varies from 0.8 to 5.9%. Pará (Eastern Amazon) and Acre (Western Amazon) State present the highest rates, 2% and 5.9%, respectively. In respect to the HCV infection prevalence rate in the risk groups, one observes high prevalence In the Brazilian Amazon, infection by HCV seems to cope in the same way of infection in other parts of the world among the hemodialized (48.1 - 51.9%), health professionals (3.2%), HCV carriers contactants (10%) and lichen planus patients (7.5%). There is a significant predominance of genotype 1, being sub-type 1b the most frequent. The HCV infection is similar in men and women and most of the infected are above 39 years of age. The major route of infection is parenteral and the major risk factors are blood transfusion and surgical procedures. HCV is rarely responsible for acute severe hepatitis in this region. On the other hand, of all chronic hepatitis, 22.6% are attributed to HCV in the Western Amazon and 25% in the Eastern Amazon. In the Brazilian Amazon, infection by HCV seems to cope in the same way of infection in other parts of the world.

Key-words: Amazon Brazilian region. Epidemiology. Hepatitis C. Prevalence. Natural history.

1. Gerência de Virologia da Fundação de Medicina Tropical, Manaus, AM.

Endereço para correspondência: Prof. José Carlos Fonseca. Av. Pedro Teixeira 25, Planalto, 69040-000 Manaus, AM.
e-mail: fonseca@prodannet.com.br

A infecção pelo vírus da hepatite C tem uma distribuição universal e as suas altas taxas de prevalência estão diretamente relacionadas com os chamados grupos de riscos: hemofílicos; pacientes hemodializados; receptores de múltiplas transfusões de sangue; recém-nascidos de mães portadoras; toxicômanos⁴⁸.

Complexa, a história natural da infecção pelo VHC tem sido extensivamente estudada, e diversos fatores podem influir em sua evolução como o uso abusivo do álcool, carga viral, genótipo [?], co-infecção com outros vírus hepatotrópicos, associação com HIV². A infecção pelo VHC é uma das maiores causas de hepatite crônica no mundo, com evolução lenta para cirrose e carcinoma hepatocelular².

O genoma do VHC, como outros vírus constituídos de ARN, apresenta um notável grau de variabilidade, determinando variações de sua seqüência e, conseqüentemente, mutação genética. A análise comparativa de sua seqüência evidenciou a existência de pelo menos seis genótipos virais, subtipados como 1a/1b, 2a/2b, 3a, 4, 5, 6, de acordo com classificação proposta em 1994 por Simmonds e cols⁴³.

Estima-se que existam no mundo 180 milhões de pessoas infectadas pelo VHC⁴⁷, sendo grande parte assintomáticas e sem conhecimento do estado de portador do VHC e, o que é mais grave, 99,9% teriam doença hepática, seja de caráter incipiente ou uma forma mais agressiva. No Brasil, estudos soropidemiológicos revelam uma prevalência de infecção pelo VHC em torno de 1,2%, e baseado neste percentual os autores estimaram a existência de aproximadamente 2,1 milhões de brasileiros infectados pelo VHC²².

Estudos soropidemiológicos caracterizam a região Amazônica brasileira, especificamente a região Amazônica ocidental, como uma das áreas de maior prevalência de infecção pelos vírus das hepatites A (VHA), B (VHB) e D (VHD) no mundo^{19 23}.

PREVALÊNCIA DE INFECÇÃO PELO VHC EM POPULAÇÃO GERAL

De acordo com a Organização Mundial de Saúde, é estimado que 3% da população mundial esteja infectada pelo VHC, ou seja, mais de 180 milhões de pessoas⁴⁷. Na população adulta em geral, os índices de prevalência variam de região para região e, entre alguns países, de etnia para etnia⁴⁷. Em nosso país estima-se que exista um número maior que 2,1 milhões de pessoas infectadas pelo VHC²².

No Estado do Amazonas (Amazônia ocidental), com uma população estimada em 2.117.163 mil habitantes (censo de 1993), estudos realizados com relação à prevalência de infecção pelo VHC em população geral revelam que 1,1% desta população é portadora deste vírus, ou seja, aproximadamente 21.171 amazonenses estariam infectados com o VHC³⁰. Em relação à distribuição geográfica do VHC no Estado do Amazonas, observa-se neste mesmo estudo uma peculiaridade, ou seja, todos os pacientes reativos para o marcador de infecção pelo VHC eram residentes na calha do

Rio Negro, área considerada de baixa endemicidade para o VHB e VHD³⁰. Nas áreas hiperendêmicas de infecção pelo VHB e VHD (Purús, Juruá, Madeira e médio Solimões) não foi evidenciada infecção pelo VHC³⁰.

Em outro estudo, realizado entre populações imigrantes e residentes na localidade de Terra Nova do Norte (Estado de Mato Grosso), ao Sul da Amazônia e fronteira com o Estado do Amazonas, foi verificado um alto percentual (2,4%) de infecção pelo VHC entre habitantes desta região⁴⁴. Nos dois estudos dirigidos quanto à prevalência de infecção pelo VHC em população geral, observa-se uma prevalência do VHC similar entre os sexos masculino e feminino^{28 44}. Das pessoas infectadas pelo VHC nativas do Estado do Amazonas, 69,8% situavam-se na faixa etária entre 29-49 anos de idade²⁸. A média de idade encontrada entre portadores do VHC foi maior que 39 anos nos dois estudos^{28 44}.

Estudos relacionados à prevalência de infecção pelo VHC em população infantil geral revelam uma baixa prevalência. No mundo ocidental, observa-se uma prevalência que varia de 0,1% a 0,4%⁴⁷. Na região Amazônica brasileira, um único estudo foi dirigido quanto à prevalência da infecção pelo VHC entre crianças nativas do Estado do Amazonas⁷. No referido estudo⁷, foram estudadas 922 crianças aparentemente saudáveis (455 masculino, 467 femininos), idade média de 4,5 anos, e todas residentes em áreas endêmicas de infecção para os VHB e VHD. Os resultados obtidos no referido estudo revelaram índices de infecção para o VHC igual a 0%. Como informação complementar desta pesquisa, e segundo os autores, 2,8% destas crianças eram portadoras inativas do VHB⁷.

PREVALÊNCIA DE INFECÇÃO PELO VHC EM PRÉ-DOADORES DE SANGUE (PRIMEIRA VEZ)

Estudos dirigidos quanto à prevalência de infecção pelo VHC em doadores sanguíneos revelam índices menores em países da Europa Ocidental, variando de 0,3% a 0,8% e outros bastante significativos em determinadas áreas da Ásia e África, 2% e 13,6%, respectivamente³⁶. No Brasil, estudos realizados entre 1.173.406 pré-doadores de sangue residentes em diversas regiões do país revelaram que 14.527 (1,2%) eram reativos para o anti-HCV, o que caracterizaria nosso país como uma área endêmica de infecção pelo VHC²². Por outro lado, neste mesmo estudo, verifica-se que, entre as cinco regiões geográficas brasileiras, a região norte tem o maior percentual de infecção pelo VHC: em torno de 2,2%²².

Em nossa região, a prevalência de infecção pelo VHC em pré-doadores de sangue voluntários (comparecendo pela primeira vez aos bancos de sangue)^{4 15 22} é demonstrada na Tabela 1. Como podemos observar nesta tabela, no Estado do Acre, a taxa de infecção pelo VHC é bastante preocupante, ou seja, um total de 5,9% da população adulta, maiores que 18 anos de idade e menores que 65 anos de idade, estaria infectada por este vírus²². Tal percentual caracteriza o estado vizinho como o de maior prevalência no Brasil, na América latina e uma das maiores do mundo. Ao analisarmos com maiores detalhes os dados de prevalência contidos nesta tabela, observamos que o Estado do Pará (Amazônia oriental)

Tabela 1- Prevalência da infecção pelo VHC em pré-doadores sanguíneos na região Amazônica, segundo estados e situação geográfica.

Estado	Situação geográfica	Prevalência (%)
Acre	Amazônia ocidental	5,9
Amazonas	Amazônia ocidental	0,8
Pará	Amazônia oriental	0,5-2,0
Roraima	Amazônia ocidental	1,2

teria depois do Estado do Acre (Amazônia ocidental) a maior prevalência do VHC, variando de 0,5%¹⁵ a 2%²².

PREVALÊNCIA DE INFECÇÃO PELO VHC EM GRUPOS PERTENCENTES A FATORES DE RISCO AO VHC E EM GRUPOS POPULACIONAIS ESPECÍFICO

Um considerável número de estudos na região Amazônica brasileira tanto na parte ocidental^{11 18 34 41} como na parte oriental¹⁶ revelam dados interessantes quanto à prevalência do VHC em grupos pertencentes a fatores de risco ao VHC, e em grupos populacionais específicos, como podemos constatar nas Tabelas 2 e 3. Com relação à prevalência do VHC entre grupos pertencentes a fatores de risco a este vírus, foi verificada na região Amazônica ocidental uma alta prevalência do VHC (48,1%) entre hemodializados (Tabela 2), índices estes similares aos observados em outros estudos realizados na Amazônia oriental, 48,2% a 51,9% (Tabela 3). Conforme os autores do estudo realizado na região Amazônica Ocidental, o tempo de tratamento e a história de transfusão sanguínea seriam fatores determinantes para as altas taxas de infecção pelo VHC entre hemodiálisados nativos desta região¹⁷.

Tabela 2 - Prevalência da infecção pelo VHC em grupos específicos, região Amazônica ocidental, Brasil.

Localidade	Tipo de grupo	Examinados (nº)	Prevalência (%)
Manaus	Gestantes	499	0,6
Manaus	Hemodializados	312	48,1
Manaus	Lichen plannus	80	7,5
Manaus	Comunicantes de portadores de VHC	60	10,0

Tabela 3 - Prevalência da infecção pelo VHC em grupos específicos, região Amazônica oriental, Brasil.

Localidade	Tipo de grupo	Examinados (nº)	Prevalência (%)
Belém	Hemodializados	54	48,2 a 51,9
Belém	Staff de hemodiálise	19	0,0
Belém	Profissionais de Saúde	217	3,2
Belém	Hemodializados (clínica A)	41	27
	Diálise peritoneal (clínica A)	22	9
	Hemodializados (clínica B)	48	70
	Diálise peritoneal (clínica B)	06	0

Entre profissionais de Saúde da região Amazônica oriental⁶, a prevalência do VHC é bastante alta (3,2%), como podemos constatar na Tabela 3. Observamos também resultados interessantes quanto à prevalência do VHC em grupos populacionais específicos. Consoante a Tabela 2, uma alta prevalência do VHC (10%) foi observada entre os contactantes de

portadores do VHC⁸, e uma baixa prevalência (0,6%) entre gestantes⁴¹. Um outro dado percentual interessante e contido na Tabela 2 estaria relacionado a uma alta prevalência do VHC (7,5%) entre portadores de Lichen plannus³⁴, doença dermatológica de etiologia discutível.

Recentemente, ao sul da região Amazônica, correspondendo ao Estado do Mato Grosso, na localidade de Apiacas, foi relatada entre trabalhadores de minas de ouro (garimpeiros), uma moderada prevalência (2,1%) para o VHC, infectados provavelmente pelo uso ilícito de drogas injetáveis⁴⁵. Todavia, observa-se entre este grupo específico uma alta prevalência de marcadores de infecção pelo VHB (82,9%), sendo 7,1% portadores do antígeno do vírus da hepatite B (HBsAg)⁴⁵. Finalizando, os autores do estudo, sugerem que trabalhadores de minas de ouro devem ser considerados como um grupo de risco para a infecção pelo VHB, porém, não para o VHC.

DISTRIBUIÇÃO DOS GENÓTIPOS DO VHC

O genoma do VHC, constituído de ácido ribonucléico (RNA), apresenta um notável grau de variabilidade, determinando variações de sua seqüência e, conseqüentemente, mutação genética. A análise comparativa de sua seqüência evidenciou a existência de pelo menos seis genótipos virais, tipados como 1a/1b, 2a/2b, 3a, 4, 5, 6, de acordo com classificação proposta por Simmonds e cols⁴³, em 1994. No Brasil, predomina o genótipo 1b²².

Com relação à prevalência dos genótipos do VHC na Amazônia brasileira, somente encontramos resultados no Estado do Amazonas³⁰ com a seguinte distribuição: genótipo 1a (26,9%); 1b (46,2%); 2b (3,8%); 3a (15,5%); 4 (3,8%) e 5 (3,8%). Um outro estudo, realizado no Estado do Amazonas, e relacionado à prevalência dos genótipos do VHC entre diversos grupos de risco pelo VHC, revelou que a maior prevalência foi a do genótipo 1b (48,8%), sendo este mais prevalente nos grupos sem história de risco, transfusão e cirurgias, seguido do genótipo 1a que foi mais prevalente nos grupos de cirurgia e sem história de risco¹⁰.

Não foram encontrados dados publicados sobre a prevalência de infecção pelo VHC em doadores sanguíneos nativos dos Estados de Rondônia (Amazônia ocidental) e do Amapá (Amazônia oriental).

VIAS DE TRANSMISSÃO E FATORES DE RISCO

O principal mecanismo de transmissão do VHC está associado à via parenteral³⁶. Outros mecanismos de transmissão classificados como não parenteral seriam a transmissão sexual, familiar e vertical^{36 46} (mãe-filho). Na região Amazônica a principal via de transmissão é a parenteral^{10 12 38}, e por ordem de importância os principais e prováveis fatores de risco associados à infecção pelo VHC seriam transfusão sanguínea (33,5%-39%), cirurgias (6,4%-43,5%), heterossexual promíscuo (21%), hemodiálise (4,5%-6,4%), tatuagem (5,7%), usuário de drogas injetáveis ilícitas (5%), atividade homossexual (2,2%). Destaca-se que entre 33,2% a 45,7%

dos indivíduos portadores do VHC na região Amazônia não apresentam evidências de transmissão parenteral, sendo classificados como forma esporádica de transmissão^{10,38}.

Grande parte dos estudos publicados sobre a transmissão sexual pelo VHC revela resultados inconsistentes para confirmar ou não se a transmissão sexual pelo VHC possa ocorrer⁴⁶. A transmissão sexual pelo VHC ocorre com menor frequência, quando comparada à alta frequência observada entre infectados cronicamente pelo vírus da hepatite B⁴⁶ (VHB). Por outro lado, estudo recente publicado em nossa região entre familiares de portadores do VHC nativos do Estado do Amazonas revela resultados interessantes¹¹. A análise da prevalência e os possíveis fatores de risco do VHC entre 38 casos índices e 82 contatos familiares indicou uma maior prevalência do VHC entre os 33 cônjuges (18,2%) quando comparada aos demais (3,2%), diferença esta estatisticamente significativa ($p < 0,05$). Estes resultados e os obtidos através de estudos anteriores sugerem que a transmissão sexual seja uma via importante na transmissão do VHC na região Amazônica ocidental, especificamente no Estado do Amazonas^{11,30}.

A prevalência da infecção pelo VHC em mulheres gestantes tem sido extensamente investigada, e sua frequência no mundo varia de 0,7% a 4,3%. A transmissão vertical (materno-fetal), seja intra-uterina, intraparto ou pós-parto, varia de 1% a 5% dos casos e estaria relacionada aos altos títulos do HCV-RNA circulante materno maior que 10^6 cópias/mL geralmente observados durante o segundo e terceiro trimestre da gravidez³⁶. Na Amazônia brasileira, a prevalência do VHC (0,6%) entre gestantes é uma das menores do mundo⁴¹. Provavelmente, a transmissão vertical na Amazônia brasileira não teria nenhuma importância epidemiológica e nem contribuiria para a disseminação do VHC entre seus habitantes.

ASSOCIAÇÃO DO VHC COM OUTROS VÍRUS DAS HEPATITES

Com relação aos indivíduos infectados com o VHC, a coinfeção com o VHB é comum, já que devemos levar em consideração que o VHC tem os mesmos mecanismos de transmissão do VHB. Entre 160 pacientes com doença hepática crônica (HBsAg reativo), e procedente de diversas áreas da Amazônia brasileira foi observada uma prevalência do VHC em torno de 16,8%²⁶. Em um outro estudo na região Amazônica ocidental foi demonstrado que em 303 pacientes com doença hepática crônica a associação do VHC com o VHB foi de 1,6% dos casos e com o VHB+VHD em 9,6%²⁷. Um outro estudo, também realizado na região Amazônica ocidental, revela a associação do VHC com o vírus da hepatite G (VHG) em 5% dos portadores de doença hepática crônica pelo VHC³².

PARTICIPAÇÃO DO VHC NA ETIOEPIDEMIOLOGIA DAS HEPATITES AGUDAS E FORMAS GRAVES DE HEPATITE

Entre os pacientes que desenvolvem uma forma aguda de hepatite C, apenas 10 a 15% apresentam quadro clínico, geralmente fugaz². Tal característica clínica do VHC dificulta em muito o

diagnóstico de uma infecção aguda pelo VHC. O marcador sorológico mais eficaz para o diagnóstico de uma hepatite aguda seria HCV-RNA, geralmente detectado no soro após uma a duas semanas após o contacto com o VHC.

Em 4.471 pacientes residentes em Manaus, com diagnóstico de hepatite aguda, e atendidos na Fundação de Medicina Tropical no período de 1989 a 1998 (10 anos), confirmou-se o diagnóstico de infecção aguda pelo VHC (HCV-RNA positivo; ALT 1230U/L) em somente um (0,2%) paciente¹³. Este paciente pertencia ao sexo feminino, tinha 64 anos de idade e com relato recente de transfusão sanguínea¹³.

Um outro estudo, realizado também no estado do Amazonas entre 40 pacientes com diagnóstico de hepatite aguda não A, não B revelou positividade sérica do HCV-RNA em somente dois pacientes³¹ (5%). Nos dois pacientes positivos para o HCV-RNA (sem história de transfusão sanguínea) foram observados níveis de ALT, 900U/I e 3256U/I, respectivamente. Os dois pacientes tiveram evolução posterior para hepatite crônica, média de 8,6 anos. Este estudo de caráter retrospectivo analisou amostras de soro conservadas há $\pm 70^\circ\text{C}$, e coletadas no período de 1981-1986³¹.

De acordo com literatura médica, dos chamados vírus hepatotrópicos, raramente o VHC ocasionaria formas fulminantes de hepatite^{2,23}. Na região Amazônica ocidental, um estudo relacionado aos aspectos etiológicos das formas fulminantes de hepatite entre crianças e adolescentes revelou resultados interessantes²⁹. De um total de 21 pacientes estudados (13 masculinos, oito femininos, faixa etária de 3 anos-18 anos, média de idade 12,4 anos) verificou-se em apenas um paciente (4,8%) a provável participação do VHC superinfectando um portador inativo do VHB²⁹.

PARTICIPAÇÃO DO VHC NA ETIOEPIDEMIOLOGIA DA DOENÇA HEPÁTICA CRÔNICA

Em relação à prevalência do VHC em pacientes com doença hepática crônica, estudos atuais revelam a importância deste vírus na etiopatogenia desta entidade nosológica em todo mundo, seja em países desenvolvidos ou em desenvolvimento². No Brasil, observam-se altas taxas de prevalência do VHC na doença hepática crônica, com uma frequência variando de 17% a 58,2%²².

Na região Amazônica ocidental, especificamente no estado do Amazonas, três estudos revelam dados importantes sobre a prevalência e aspectos epidemiológicos da infecção pelo VHC nesta nosologia^{12,14,28}.

O primeiro estudo que analisa 50 pacientes com hepatopatia crônica ocasionada pelo VHC²⁸, revela uma frequência bastante alta (80%) deste vírus entre pacientes do sexo masculino, e uma média de idade de 42 anos (19 anos-63 anos). Ainda neste estudo, os autores identificam em 27/50 (54%) dos pacientes as vias de transmissão do VHC²⁸: relato de transfusão sanguínea em 55,5%; história de cirurgia em 22,2%; uso de drogas injetáveis em 14,9%; aplicação de tatuagens em 3,7%; renais crônicos em processo de hemodiálise, 3,7%. Uma parte

significativa destes pacientes relatava história abusiva de ingestão alcoólica, 24/50 (48%). Entre estes pacientes predominou (71,8%) o genótipo 1²⁸.

O segundo estudo, analisa a prevalência do VHC entre 2.740 pacientes com diagnóstico de doença hepática crônica, e revela uma significativa frequência (22,6%) deste vírus em nossa região¹² (Figura 1). Como podemos ainda verificar nesta figura, a infecção pelo VHC estaria associada ao VHB (dupla infecção) em 1,9% dos pacientes e associado em 1,6% ao VHB+VHD (tripla infecção).

O terceiro estudo, bem mais recente, analisa os principais aspectos da cirrose hepática entre 341 pacientes residentes no estado do Amazonas¹⁴. Neste estudo, a participação do VHC na etiopatogênese da cirrose hepática é de pequena monta (13,8%), quando comparada à participação da associação VHB+VHD (34,6%) e isolada do VHB (27,9%). Foi observada, uma alta frequência do VHC entre indivíduos pertencentes ao sexo masculino (70,2%), com uma idade média de 51 anos. Um dado demográfico contido neste estudo revela que a média de idade encontrada entre pacientes cirróticos estaria relacionada à própria história natural dos agentes virais hepatotrópicos, ou seja, agressão de caráter mais lento ou mais agressivo aos hepatócitos. Enquanto a média de idade entre pacientes cirróticos tendo como agente etiológico o VHC foi de 51 anos, a média de idade da associação VHB+VHD foi de 35 anos e a do VHB isolado foi de 46 anos de idade¹⁴. Tais resultados confirmam dados contidos na literatura médica de que o VHC, dos chamados vírus hepatotrópicos, é o menos agressivo ao hepatócito², e o VHD certamente o mais agressivo²³.

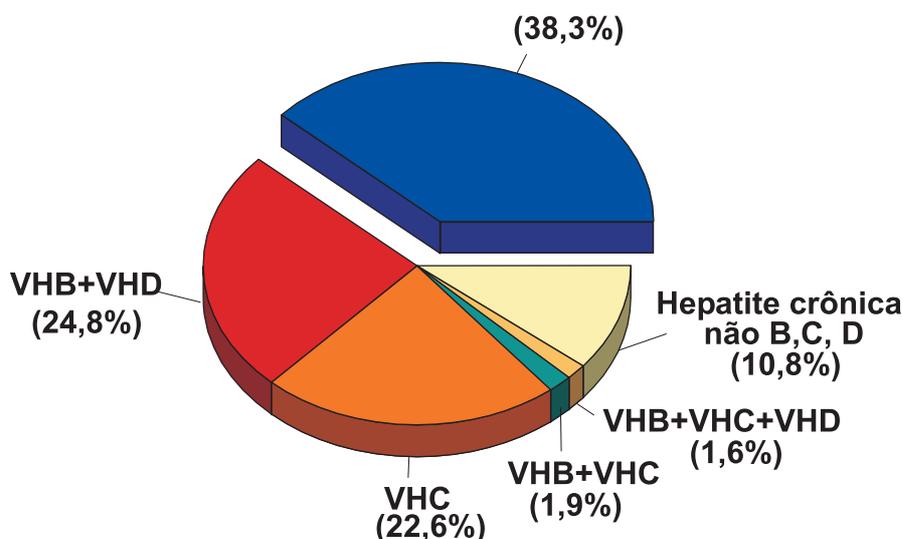
Na região Amazônica oriental, especificamente no Estado do Pará^{3 5 21 38 40}, os resultados obtidos quanto à prevalência do VHC entre hepatopatas crônicos não diferem dos resultados verificados na região Amazônica ocidental (Estado do Amazonas). No Estado do Pará o VHC tem uma prevalência que varia de 25%- 31% entre pacientes portadores de diversas doenças hepáticas crônica^{3 38}, e de 11,8% entre cirróticos²¹. Como na região Amazônica ocidental, constata-se também

na região Amazônica oriental uma alta prevalência do VHB (33,3%) entre pacientes com cirrose hepática⁴⁰. Divergindo dos resultados encontrados na Amazônia ocidental, área sabidamente endêmica de infecção pelo VHD²³, nota-se a ausência de infecção pelo VHD na parte oriental da Amazônia^{5 40}. Verificamos uma predominância do sexo masculino entre cirróticos com VHC⁵, e uma média de idade em torno de 56,9 anos⁵.

Estudos dirigidos quanto aos aspectos etiológicos da doença hepática crônica entre crianças oriundas da região Amazônia oriental¹ revelaram uma prevalência de infecção pelo VHC de 18%, idêntica ao do VHB. Porém, nestes pacientes pediátricos a hepatopatia crônica de etiologia auto-imune predominou em 22% dos casos¹.

DOENÇAS NÃO HEPÁTICAS ASSOCIADAS PARA O RISCO DE INFECÇÃO PELO VHC

A infecção pelo VHC pode causar diversas doenças não hepáticas, citando como exemplos a crioglobulinemia, glomerulonefrite membrano proliferativa, lichen plannus, porfiria cutânea tarda, síndrome de Sjögren, púrpura trombocitopênica idiopática, alterações da tireóide e artrite reumatóide^{2 49}. Mais recentemente, estudos sugerem uma confluência epidemiológica entre infecção pelo VHC e diabetes mellitus tipo 2³⁷. Recentemente, estudos realizados entre pacientes nativos do Estado do Amazonas revelaram resultados interessantes quanto à prevalência do diabetes mellitus tipo II em pessoas infectadas pelo VHC e da prevalência do VHC entre pacientes sabidamente diabéticos²⁰. Neste estudo, foi verificado que entre 40 hepatopatas crônicos pelo VHC (todos HCV-RNA positivo), 13,3% tinham diabetes tipo II. Foi encontrada uma prevalência do VHC igual a 0% entre os 80 diabéticos mellitus tipo II. De acordo com os autores deste estudo, o diabetes mellitus tipo II ocorre com uma frequência bastante alta em



Adaptado de Brasil LM et al. RSBMT 34 (supl 1): 324, 2001.

Figura 1 - Frequência da infecção pelo VHC entre 2740 pacientes portadores de hepatopatia crônica na Região Amazônica Ocidental.

portadores de hepatopatia crônica pelo VHC com idade superior a 45 anos de idade²⁰.

HISTÓRIA NATURAL DA HEPATITE CRÔNICA C

A infecção pelo VHC pode ocasionar doença hepática ou crônica com diferentes graus de severidade. Diversas manifestações extra-hepáticas são observadas entre portadores de hepatopatia crônica pelo VHC, em decorrência de uma estimulação crônica do sistema auto-imune e fenômenos de autoimunidade virus induzido. Consoante a literatura médica, após 15 anos da infecção primária pelo VHC, 20-30% dos indivíduos infectados por este virus progredem para cirrose hepática. Dos pacientes que desenvolvem cirrose, 15% a 20% após cinco anos apresentam cirrose descompensada e 10% desenvolvem hepatocarcinoma².

Infecção crônica pelo VHC pode ocorrer assintomaticamente do ponto de vista clínico, com níveis séricos normais ou alterados de ALT, com ou sem processo inflamatório e de fibrose no fígado. Diversos fatores podem influenciar o curso da infecção pelo VHC, tais como: idade no momento da infecção; coinfeção com outros vírus; consumo de álcool².

Na região Amazônica ocidental, estudo de caráter retrospectivo revelou em relação à história natural do VHC em pacientes com história de transmissão parenteral, que o tempo médio de exposição e contaminação pelo VHC ao aparecimento dos primeiros sintomas e sinais foi de 18 anos, variando de seis anos a 36 anos²⁴. Neste grupo, de pacientes, daqueles que apresentavam formas mais avançadas de hepatite, inclusive fibrose ou já com cirrose histologicamente estabelecida, o tempo médio encontrado foi de 24,2 anos²⁴. Um outro estudo, realizado também nesta região, indica que a expressão clínica do VHC é silenciosa na maioria dos pacientes portadores de hepatopatia crônica (76,3%), apesar de que uma grande parte dos pacientes (69,7%) apresentassem níveis elevados de ALT, e 100% dos biopsiados terem evidências de lesão hepática³⁵.

Na história natural da hepatite crônica C, entre pacientes residentes na região Amazônica ocidental, estudos recentes sugerem que o conceito de portador do VHC com ALT normal deva ser reavaliado²⁵. Tal sugestão estaria baseada, segundo os autores²⁵, nos achados de que todos os pacientes com ALT persistentemente normal (seguimento de seis meses), tinham alguma evidência de lesão histológica do fígado, assim caracterizado: 69,2% com hepatite crônica mínima; 15,3% com hepatite crônica moderada; 7,7% com hepatite crônica acentuada; 7,7% com cirrose hepática.

CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

De acordo com este artigo de revisão, podemos concluir que parte da região Amazônica brasileira tem uma alta prevalência de infecção pelo VHC, com uma predominância significativa do genótipo 1b. Todavia, como perspectivas de novos conhecimentos, sugerimos que futuros estudos sejam

necessários para investigar a prevalência e incidência do VHC em outros estados ou localidades desta região.

Geograficamente, verificamos que na parte ocidental da Amazônia brasileira, especificamente no Estado do Acre, o VHC é altamente prevalente (5,9%), e tal prevalência deva ser considerada com uma das maiores do mundo. Várias vias de transmissão do VHC são incriminadas nesta região, sendo a forma parenteral a mais importante. Por outro lado, sugerimos que estudos epidemiológicos mais abrangentes devam ser realizados na Amazônia brasileira, para saber qual ou quais os verdadeiros mecanismos de transmissão do VHC nesta região. Na Amazônia brasileira existe uma nítida prevalência do VHC entre indivíduos do sexo masculino, e maiores que 39 anos de idade.

A prevalência do VHC em grupos pertencentes a fatores de risco é bastante alta, como foi observado entre hemodializados, variando de 48,1% (Amazônia ocidental) a 51,9% (Amazônia oriental). Em razão destas altas taxas, sugerimos a realização de novos estudos dirigidos sobre a prevalência do VHC em outros grupos de risco para o VHC, tais como: hemofílicos; alcoólatras; prisioneiros; usuários de drogas injetáveis; homossexuais e heterossexuais promíscuos.

Nas formas agudas e graves de hepatite, a participação do VHC é ínfima nesta região. Todavia, nas formas crônicas de hepatite, a prevalência é alta, variando de 22,6% na Amazônia ocidental e de 25% na Amazônia oriental. Em razão do encontro de uma alta taxa e de um grande número de hepatopatas crônicos pelo VHC na região Amazônica brasileira, faz-se necessário planejar novos estudos sobre o comportamento da infecção pelo VHC e sua história natural, como também conhecer o verdadeiro impacto dos diversos fatores específicos capazes de influenciar o curso da doença hepática crônica tipo C em nossa região.

Finalmente, por ser a região Amazônia brasileira uma área endêmica de infecção pelo VHC, existe, por princípios éticos, uma necessidade imperiosa de implementação de um programa de vigilância epidemiológica para o VHC por parte das autoridades da Saúde na região. A implementação deste programa nesta região poderia identificar indivíduos infectados pelo VHC, favorecendo um melhor controle na cadeia de transmissão desse virus e reduzindo conseqüentemente a incidência da doença ocasionada pelo VHC.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Acácio GJS, Moia LJMP, Conde SRSS, Barbosa MSB, Amaral ISA, Miranda ECBM, Soares MCP, Araújo MT, Demachki S, Alves MM, Silva CAM, Cartágenes PRB. Etiologia da Doença Hepática crônica, em uma casuística pediátrica de um hospital de referência, Belém-Pará. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 35 (supl 1): 281, 2002.
2. Alberti A, Chemelo L, Benvegnù L. Natural history of hepatitis C. Journal of Hepatology 31 (supl 1): 17-24, 1999.
3. Araújo MTE, Araújo R, Pinheiro MCN, Cruz EM, Bensabath G, Soares MC, Amaral I, Barbosa SB, Miranda EB, Moura LM, Júnior A. Hepatopatas crônicas associadas aos vírus da hepatite. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 27 (sup 1): 383, 1994.
4. Asato MS, Guerra M, Leão TCS, Nascimento JDA, Silva D. Triagem sorológica dos doadores de sangue no Estado de Roraima nos anos de 1997/98. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 32 (supl 1): 474, 1999.

5. Barbosa MS, Conde SRS, Amaral IA, Miranda ECB, Moia LJMP, Soares MCP, Araújo M. Estudo clínico e laboratorial em 35 casos de doença hepática crônica anti-HCV positivos. *Gastroenterologia Endoscopia Digestiva* 14: 153, 1995.
6. Bastos A, Feio MNS, Cartágenes PRB, Soares MCP, Bensabath G. Prevalência do anti-HCV em profissionais da área de saúde (PAS) no Hospital Universitário João de Barros Barreto (HUIBB) – Belém/Pará. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 28 (supl 1): 201, 1995.
7. Botelho R, Castilho MC, Borborema CAT, Braga WSM, Brasil LM. Prevalência da infecção pelo vírus da hepatite C (VHC) em crianças: um estudo em áreas endêmicas de infecção pelo vírus da hepatite B (VHB). *Gastroenterologia Endoscopia Digestiva* 14: 141, 1995.
8. Brasil L, Botelho R, Castilho M, Braga W, Borborema C, Ferreira L, Fonseca JCF. Estudo familiar da infecção pelo vírus da hepatite C (VHC) de pacientes com doença hepática crônica tipo C. *Archivos Argentinos de Enfermedades del Aparato Digestivo* 10: 89, 1996.
9. Brasil L, Braga W, Botelho R, Castilho M, Fonseca JC. Fatores de risco na transmissão do vírus da hepatite C (VHC) na Amazônia Ocidental. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 31 (supl 1): 87, 1998.
10. Brasil L, Braga W, Botelho R, Castilho M, Fonseca JCF. Prevalência dos genótipos do vírus da hepatite C (VHC) entre diferentes populações de risco no Estado do Amazonas. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 31 (supl 1): 32, 1998.
11. Brasil LM. Estudo da prevalência intrafamiliar da infecção pelos vírus das hepatites B (VHB), C (VHC), e Delta (VHD) no Estado do Amazonas, 1998.
12. Brasil LM, Botelho R, Braga WSM, Ferreira LCL, Fonseca JCF. Etiopatologia das hepatopatias crônicas no Estado do Amazonas. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 34 (supl 1): 324, 2001.
13. Brasil LM, Souza R, Braga WM, Fonseca JCF. Hepatite aguda A, B e C em Manaus: 10 anos de atendimento no ambulatório da Fundação de Medicina Tropical/IMT-AM. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 33 (supl 1): 213, 2000.
14. Brasil LM, Souza RB, Ferreira LCL, Araújo JR, Fonseca JCF. Cirrose hepática no Estado do Amazonas. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 35 (supl 1): 279, 2002.
15. Cardoso MSO. Prevalência da infecção pelo vírus da hepatite C em doadores de sangue no Estado do Pará. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 33 (supl 1): 218, 2000.
16. Cartágenes PRB, Soares MCP, Bensabath G, Alves DM, Migone SRC. Análise dos marcadores sorológicos das hepatites B e C em duas unidades de diálise em Belém/Pará. *Gastroenterologia Endoscopia Digestiva* 14: 148, 1995.
17. Castilho M, Braga W, Brasil L, Botelho R, Borborema C, Guerreiro L, Castro N, Freitas L, Fonseca JCF. Comportamento e impacto da infecção pelo vírus da hepatite C (VHC) em hemodializados. *Archivos Argentinos de Enfermedades del Aparato Digestivo* 10: 41, 1996.
18. Castilho MC, Melik AMM, Brasil LM, Carvalho JAB, Fonseca JCF. Infección por los virus de las hepatitis B (VHB) y C (VHC) em hemodializados, Manaus, Amazonas, Brasil. *G.E.N.* 46: 265, 1992.
19. Clemens SAC, Fonseca JCF, Azevedo T, Silva AC, Silveira TR, Castilho MC, Clemens R. Soroprevalência para hepatite A e B em 4 centros no Brasil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 33: 1-10, 2000.
20. Coimbra CL, Cabral JM, Braga WSM, Brasil LM, Souza RB, Fonseca JCF. Associação da Infecção pelo vírus da hepatite C (VHC) e Diabetes Mellitus tipo II. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 35 (supl 1): 275, 2002.
21. Crescente JAB, Filho FFR, Cheng I. Cirrose Hepática no Hospital Universitário João de Barros Barreto – Belém, Pará. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 28 (supl 1): 202, 1995.
22. Fonseca JCF. Relatório do Grupo de estudo da Sociedade Brasileira de Hepatologia. Epidemiologia da infecção pelo vírus da hepatite C no Brasil. *Gastroenterologia Endoscopia Digestiva Gastroenterologia Endoscopia Digestiva* 18 (Supl 1): S3-S8, 1999.
23. Fonseca JCF. Hepatite Delta. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 35 : 181-190, 2002.
24. Fonseca JCF, Brasil LM, Borborema CAT, Braga WSM, Botelho R, Castilho MC. História natural da doença hepática crônica pelo vírus da hepatite C (VHC). *Gastroenterologia Endoscopia Digestiva* 14: 153, 1995.
25. Fonseca JCF, Brasil LM, Botelho R, Braga WSM, Araújo JR, Ferreira LCL. Portador do vírus da hepatite C (VHC): uma análise crítica do conceito infecção e doença. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 34 (supl 1): 107, 2001.
26. Fonseca JCF, Brasil LM, Castilho MC, Borborema CAT, Botelho R, Braga WSM, Ferreira LCL. Infecção pelo vírus da hepatite C (VHC) em portadores do HBsAg com doença hepática crônica: um estudo na Amazônia brasileira. *Gastroenterologia Endoscopia Digestiva* 14: 147, 1995.
27. Fonseca JCF, Brasil L, Castilho M, Botelho R, Braga W, Ferreira LCL. Infecção viral múltipla em pacientes com doença hepática crônica na Amazônia ocidental, Brasil. *Archivos Argentinos de Enfermedades del Aparato Digestivo* 10: 78, 1996.
28. Fonseca JCF, Brasil LM, Castilho MC, Botelho R, Braga WSM, Ferreira LCL. Chronic hepatitis C in the Western Amazon region. *Hepatology* 28: 688A, 1998.
29. Fonseca JCF, Brasil LM, Castilho MC, Botelho R, Braga WSM, Ferreira LCL. Fulminant hepatitis and microvesicular steatosis (morula-like ceels): a study in children and adolescents. *Hepatology* 30 (supl) : 284A, 1999.
30. Fonseca JCF, Brasil LM, Castilho MC, Botelho R, Ferreira LCL, Braga WSM. Hepatitis C virus (HCV) infection in the western Amazon, Brazil: a prevalence and virologic study. *Hepatology* 26: 466A, 1997.
31. Fonseca JCF, Brasil L, Fay F, Castilho M, Botelho R, Borborema C, Braga W, Gramado H, Campodónico M, Fay O. Prevalência da infecção pelo vírus da hepatite C (VHC) e da hepatite E (VHE) em pacientes com hepatite aguda N-A, N-B, N-D. *Archivos Argentinos de Enfermedades del Aparato Digestivo* 10: 90, 1996.
32. Fonseca JCF, Fay O, Fay F, Ferreira LCL, Brasil LM, Castilho MC, Botelho R, Braga WSM, Alter HJ. Infecção pelo vírus da hepatite G (VHG) em pacientes com doença crônica tipo C: um estudo preliminar. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 31 (supl 1): 85, 1998.
33. Fonseca JCF, Ferreira LCL, Castilho MC, Brasil LM, Botelho R, Braga WM, Pereira LMMB. Etiopathological aspects of fulminant hepatitis (FH) in the Brazilian Amazon basin. *Hepatology* 19:621,1994.
34. Fonseca JCF, Ferreira LCL, Souza IS, Lopes NFP, Souza FHC, Castilho MC, Botelho R, Brasil LM, Braga WSM, Talhari S. HBV and HCV infection in Lichen planus (preliminary report). *Hepatology* 19: 621, 1994.
35. Fonseca JCF, Brasil LM, Souza R, Braga WM. Comportamento clínico, laboratorial e histopatológico em portadores dos anticorpos contra o vírus da hepatite C (anti-HCV). *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 33 (supl 1): 440, 2000.
36. Heintges T, Wands JR. Hepatitis C Virus: Epidemiology and Transmission. *Hepatology* 26: 521-526, 1997.
37. Metha SH, Brancati FL, Sulkopwski MS, Strathdee AS, Szkio M. Prevalence of types 2 diabetes mellitus among persons with hepatitis C virus infection in the United States. *Annals Internal Medicine* 133 : 592-599, 2000.
38. Miranda ECBM, Amaral IA, Mória LJP, Conde SRSS, Barbosa MSB, Soares MCP, Araújo SD, Santos ALR, Mendes LMS. Aspectos epidemiológicos da infecção pelo HCV em Belém-Pará. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 35 (supl 1): 270, 2002.
39. Miranda ECBM, Moia LJP, Amaral ISA, Barbosa MS, Conde SRP, Santos ALR, Mendes LMS, Soares MCP, Araújo M. Estudo comparativo dos aspectos epidemiológicos das infecções pelos vírus das hepatites B e C na Amazônia Oriental. *Gastroenterologia Endoscopia Digestiva* 20 (supl): S69, 2001.
40. Mória LJMP, Conde SRSS, Barbosa MSB, Amaral ISA, Miranda ECBM, Soares MCP, Araújo MT, Demachki S. Aspectos etiológicos da doença hepática crônica no sexo feminino, em um hospital de referência, Belém-PA. *Gastroenterologia Endoscopia Digestiva* 20 (supl): S77, 2001.
41. Perdiz RHO, Perdiz RO, Ferreira CA, Castilho MC, Botelho R, Fonseca JCF. Estudo da prevalência de infecção pelo vírus das hepatites B (VHB), C (VHC) e D (VHD) em gestantes. *Gastroenterologia Endoscopia Digestiva* 14: 148, 1995.
42. Pinheiro MCN, Araújo R, Araújo MTE, Cruz EM, Blanco AC, Bensabath G, Soares MC, Amaral I, Barbosa SB, Miranda E. Frequência do anticorpo do

- virus C em portadores de hepatopatas crônicas. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 27 (supl 1): 99, 1994.
43. Simmonds P, Alberti A, Alter HJ. A proposed system for the nomenclature of hepatitis C viral genomes. Hepatology 19: 1321-1324, 1994.
 44. Souto FJD, Fontes CJF, Gaspar AMC. Hepatitis C Virus Prevalence among na Immigrant Community to the Southern Amazon, Brazil. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz 96: 751-755, 2001.
 45. Souto FJD, Fontes CJF, Martelli CMT, Turchi MD, Martins RMB, Andrade ALSS. Prevalence of Hepatitis B and C Virus Markers among Malaria-exposed Gold Miners in Brazilain Amazon. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz 94: 719-723, 1999.
 46. Wejstal R. Sexual transmission of hepatitis C. Journal of Hepatology 31 (Supl 1): 88-91,1999.
 47. World Health Organization, Weekly Epidemiological Record 72:65-72, 1997.
 48. van der Poel CL. Hepatitis C virus and blood transfusion: past e present risks. Journal of Hepatology 31 (supl): 101-106, 1999.
 49. Zoulim F. Hepatitis C virus infection in special groups. Journal of Hepatology 31 (Supl 1): 130-135, 1999.