

Soroprevalência e Genótipos do Vírus da Hepatite C em Pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) em Goiânia, Brasil^(*)

Hepatitis C Virus Seroprevalence and Genotypes in Patients with Systemic Lupus Erythematosus (SLE) in Goiânia, Brazil

Vitalina de Souza Barbosa⁽¹⁾, Nílzio Antônio da Silva⁽²⁾, Regina Maria Bringel Martins⁽³⁾

RESUMO

A infecção pelo vírus da hepatite C (HCV) desperta grande interesse em reumatologia por apresentar várias manifestações extra-hepáticas. Diversos estudos mostram associação elevada da infecção pelo HCV com manifestações reumáticas como dores musculares, crioglobulinemia mista, síndrome reumatóide, síndrome de Sjögren, vasculite, glomerulonefrite, fenômeno de Raynaud, poliarterite nodosa, miopatia, auto-anticorpos e outras manifestações de doença difusa do tecido conjuntivo. Em estudos anteriores realizados em nosso meio verificou-se a prevalência de 0,9% em gestantes, 1,4% em doadores de sangue, 1,8% em paciente com hanseníase e 2,0% em trabalhadores da área da saúde. **Objetivo:** determinar a prevalência da infecção pelo HCV em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES) atendidos no Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás (HC-FM-UFG). **Métodos:** foram entrevistados 175 pacientes com LES e amostras sanguíneas coletadas. Inicialmente, pesquisou-se a presença de anticorpos para o HCV (anti-HCV). As amostras anti-HCV positivas foram submetidas à detecção do RNA viral, pela reação em cadeia da polimerase (PCR) com *primers* complementares à região 5' não codificante do HCV. As amostras positivas foram genotipadas por *line probe assay*. **Resultados:** a prevalência encontrada foi de 2,3% (4/175), e a identificação dos genótipos nas amostras RNA-HCV positivas revelou a presença do tipo 1 do HCV em três pacientes (75%) e do tipo 3 em um paciente (25%). Das quatro pacientes infectadas, três apresentaram evolução clínica favorável e uma evoluiu para óbito em razão de insuficiência renal por nefrite lúpica. **Conclusões:** a prevalência de HCV em pacientes

ABSTRACT

The hepatitis C virus (HCV) infection is a source of concern in rheumatology because of its extrahepatic manifestations. Many studies have reported association between HCV infection and rheumatological manifestations such as: musculoskeletal pain, essential mixed cryoglobulinemia, rheumatoid arthritis, Sjögren's syndrome, vasculitis, glomerulonephritis, Raynaud's phenomenon, polyarteritis nodosa, myositis, autoantibody and other connective tissue diseases. In previous studies developed in our region, prevalences of 0.9%, 1.4%, 1.8% and 2.0% were detected among pregnant women, blood donors, leprosy patients and health professionals, respectively. Objective: to investigate the prevalence of hepatitis C virus infection among patients with systemic lupus erythematosus (SLE) in Goiânia, Brazil. Methods: 175 patients were interviewed and had blood samples tested for HCV antibodies (anti-HCV) by a third generation enzyme linked immunosorbant assay (ELISA). RNA-HCV was detected by polymerase chain reaction (PCR) with primers complementary the 5' non-coding region of the HCV genome, in all anti-HCV positive serum samples and genotyped by a line probe assay. Results: an overall HCV infection prevalence of 2.3% (4/175) was found. Genotyping of RNA-HCV positive samples revealed HCV type 1 in 3 (75%) and type 3 in 1 (25%) patient. Clinical course was favorable in all HCV positive patients, except one, who died due to renal insufficiency related to lupus nephritis. Conclusions: anti-HCV prevalence among patients with SLE was slightly higher than the prevalence observed in pregnant women,

* Trabalho realizado no Serviço de Reumatologia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás (FM-UFG) e no Departamento de Virologia do Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública da Universidade Federal de Goiás (IPTSP-UFG), GO, Brasil, com apoio do Fundo de Auxílio à Pesquisa e Ensino em Reumatologia da Sociedade Brasileira de Reumatologia. Recebido em 05/01/2005. Aprovado, após revisão, em 01/06/2005.

1. Médica reumatologista do Hospital das Clínicas da FM-UFG.
2. Professor titular de Reumatologia da FM-UFG.
3. Professora adjunta de Virologia do IPTSP-UFG.

Endereço para correspondência: Dr. Nílzio Antônio da Silva. Serviço de Reumatologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás (FM-UFG). Primeira Avenida s/n, Setor Universitário, CEP 74.605-050. Goiânia, GO, Brasil. Tel. 55 (62) 261-2029; e-mail: reumatoufg@hotmail.com

com LES revelou-se um pouco maior que a encontrada anteriormente em gestantes, doadores de sangue e em hansenianos, comparável à encontrada em trabalhadores da saúde.

Palavras-chave: vírus da hepatite C, doença reumática, lúpus eritematoso sistêmico (LES).

INTRODUÇÃO

A infecção pelo vírus da hepatite C (HCV) constitui-se em um problema de saúde pública com grande importância na atualidade. Estima-se que 170 milhões de pessoas estejam infectadas em todo o mundo. A doença progride lentamente e evolui para infecção crônica em 85% dos casos. Dos pacientes com hepatite crônica estima-se que 20% a 30% desenvolvem cirrose e, uma vez estabelecida, o prognóstico é ruim, com risco elevado de desenvolver hepatocarcinoma⁽¹⁾.

Além das graves alterações no fígado, várias manifestações extra-hepáticas têm sido relacionadas à infecção pelo HCV. Estas manifestações podem ser dominantes, enquanto a doença hepática pode ser quiescente ou leve. Têm sido evidenciados os envolvimento hematológico, endócrino, renal, pulmonar, dermatológico, neurológico, oftalmológico, reumatológico e auto-imune⁽²⁻⁶⁾.

A infecção pelo HCV é uma preocupação atual, pois são várias as manifestações extra-hepáticas que envolvem a reumatologia^(5,7). Dentre elas, dor musculoesquelética⁽⁸⁾, a crioglobulinemia mista^(9,10), síndrome reumatóide^(11,12,13), síndrome de Sjögren^(14,15,16), vasculite^(17,18), glomerulonefrite⁽¹⁹⁾, fenômeno de Raynaud⁽²⁰⁾, miopatia^(21,22), auto-anticorpos^(23,24) e outras manifestações de doença difusa do tecido conjuntivo⁽²⁵⁾, o que traz dificuldade na distinção entre essa infecção associada aos auto-anticorpos e uma doença auto-imune primária. Alguns estudos têm mostrado taxas de prevalência dessa infecção que variam de 1% a 11% em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES)^(26,27).

Surgem questionamentos se a infecção viral estaria ligada à etiopatogênese ou se a associação seria apenas coincidência entre a infecção pelo HCV e a doença auto-imune. Surgem, também, questões de relevância na prática clínica, como a necessidade ou não da realização rotineira de testes laboratoriais para essa infecção na investigação de doenças reumatológicas, bem como a diferenciação das manifestações clínicas observadas nos pacientes com hepatite C e naqueles com doenças difusas do tecido conjuntivo (DDTC) e artropatias, e também na avaliação quanto ao tratamento nos casos de associação, pois algumas medicações são

healthy blood donors and leprosy patients, and similar to health professionals.

Keywords: hepatitis C virus, rheumatic disease, systemic lupus erythematosus (SLE).

hepatotóxicas e os medicamentos usados para o LES são na sua maioria imunossuppressores.

Os pacientes com LES têm maior susceptibilidade às infecções, em decorrência da imunossupressão causada pela própria doença e por medicamentos, bem como pela exposição desses pacientes ao ambiente hospitalar, com procedimentos invasivos e transfusões. No Brasil ainda são raras as investigações sobre a associação de LES e a infecção pelo HCV^(20,28), não havendo, até o momento, nenhum estudo na Região Centro-Oeste. O objetivo do presente estudo foi determinar a prevalência da infecção pelo vírus da hepatite C em pacientes com LES atendidos no Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás (HC-UFG).

PACIENTES E MÉTODOS

Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Médica Humana e Animal do HC/UFG.

PACIENTES

Foram avaliados 175 pacientes com LES, que apresentavam quatro ou mais dos critérios de classificação do *American College of Rheumatology* (ACR)⁽²⁹⁾, no período compreendido entre março e agosto de 2000. A idade dos pacientes variou de 16 a 65 anos (média de idade de 33 anos). Desses pacientes, 168 eram do sexo feminino e 7 do masculino. Quanto à raça, 94 pacientes eram brancos, 59 pardos e 22 negros. Os dados sobre tempo de evolução do LES, uso de drogas imunossupressoras e pulsoterapia foram avaliados e a presença de anticorpo antinuclear (FAN), fator reumatóide e anticorpos nucleares extraíveis (anti-ENA) foi obtida dos prontuários. Após a entrevista, foi coletada amostra de sangue (10mL) de cada paciente, os soros foram separados e, estocados a -20°C até a realização dos ensaios.

TESTES SOROLÓGICOS

Os soros foram testados para detecção de anticorpos para o HCV pelo ensaio imunoenzimático (ELISA) de 3ª geração (*Innotest HCV Ab*, *Innogenetics*, Bélgica). As amostras reativas pelo ELISA foram testadas novamente por *line*

immunoassay (INNO – LIA III HCV Ab, Innogenetics, Bélgica).

DETECÇÃO DO ÁCIDO NUCLÉICO VIRAL E GENOTIPAGEM DO VÍRUS C

As amostras anti-HCV reagentes foram submetidas à extração de RNA, transcrição reversa e reação em cadeia da polimerase (PCR) com *primers* complementares à região 5' não codificante do HCV⁽³⁰⁾. As amostras positivas foram genotipadas por *line probe assay* (INNO-LiPA, Innogenetics).

RESULTADOS

Avaliação sorológica e molecular da infecção pelo vírus da hepatite C

Dos 175 pacientes, quatro (2,3% - intervalo de confiança de 95% 0,7 - 5,4%) tiveram o teste de anti-HCV positivo pelo ELISA e LIA, todos do sexo feminino. Todos os quatro tiveram a pesquisa de RNA viral positiva. Uma vez realizada a genotipagem, observou-se que três (75%) pacientes foram infectados pelo genótipo 1, sendo dois (50%) pacientes pelo subtipo 1a e um (25%) paciente pelo 1b. A genotipagem do paciente restante (25%) foi positiva para o genótipo 3 (subtipo 3a) do HCV.

DIAGNÓSTICO REUMATOLÓGICO DOS PACIENTES COM INFECÇÃO PELO VÍRUS C

Quando a pesquisa de HCV foi realizada, as pacientes apresentavam apenas manifestações cutâneo-articulares, sem envolvimento de órgãos sistêmicos. Nenhuma delas havia usado drogas imunossupressoras durante o curso da doença; por outro lado, todas estavam em uso de difosfato de clo-roquina e baixa dose de prednisona (menos de 20mg/d). Elas apresentavam FAN nuclear positivo, sendo dois homogêneos (um título >1/640 e o outro de 1/320) e dois pontilhados grossos (um título de 1/640 e outro de 1/160).

Somente uma paciente tinha fator reumatóide reagente. Os anticorpos antinucleares extraíveis (anti-ENA) foram encontrados em apenas uma paciente. Após seis meses de acompanhamento, uma das pacientes faleceu por insuficiência renal em decorrência de nefrite (Tabela 1). Não foi possível determinar a influência da infecção no desfecho.

DISCUSSÃO

A prevalência de anti-HCV observada em nossos pacientes com LES foi de 2,3%, sendo maior do que a encontrada em Israel (1%)⁽²⁶⁾. Esses índices, no entanto, foram menores que os observados na Itália (6%)⁽³¹⁾ e na Espanha (11%)⁽²⁷⁾. Tais divergências devem ser decorrentes da utilização de técnicas diferentes na pesquisa da infecção, critérios distintos de seleção dos pacientes ou, até mesmo, na variabilidade da prevalência da hepatite C observada nas diferentes regiões geográficas.

No Brasil, em estudos anteriores, uma prevalência de 12,8% para anti-HCV foi verificada em 70 pacientes com DDTC (artrite reumatóide, LES, síndrome de Sjögren, esclerose sistêmica, doença mista do tecido conjuntivo, polimiosite e doença de Behçet)⁽²⁸⁾ e de 11% em pacientes com fenômeno de Raynaud (fenômeno de Raynaud primário, esclerose sistêmica, artrite reumatóide, vasculite sistêmica, síndrome de Sjögren, crioglobulinemia essencial, doença mista do tecido conjuntivo, neoplasia, síndrome reumatóide e espondilite anquilosante)⁽²⁰⁾, sendo ambas maiores que as observadas neste estudo. Entretanto, o número de pacientes foi menor e, no diagnóstico da infecção, foi realizado apenas o ELISA em ambos os estudos. Por se tratar de uma população com estimulação policlonal de linfócitos B, com produção de inúmeros auto-anticorpos, há possibilidade de ocorrerem reações cruzadas, gerando resultados falso-positivos e, conseqüentemente, possibilidade de serem encontradas prevalências mais altas.

TABELA 1
AVALIAÇÃO CLÍNICA E LABORATORIAL DOS PACIENTES COM LES E HCV POSITIVO

Tempo de diagnóstico	Manifestação sistêmica	Droga imunossupressora	Evolução	Fator reumatóide UI/mL	FAN padrão, título	Anti-ENAs
1 ano	Não	Não	Óbito	Negativo	Homogêneo, 1/640	Negativo
2 anos	Não	Não	Estável	Negativo	Pontilhado grosso, 1/640	Anti-Ro, anti-Sm, anti-RNP
3 anos	Não	Não	Estável	80	Homogêneo, 1/320	-
10 anos	Não	Não	Estável	Negativo	Pontilhado, 1/160	Negativo

LES = lúpus eritematoso sistêmico; FAN = fator antinuclear; anti ENAs = anticorpos nucleares extraíveis

Por outro lado, a prevalência de 2,3% para anti-HCV foi duas vezes maior que a verificada em gestantes em Goiânia (0,9%)⁽³²⁾. Possivelmente, esta diferença seja causada pela maior exposição das pacientes com LES ao ambiente hospitalar, com internações, realização de procedimentos invasivos, transfusões, bem como a maior susceptibilidade às infecções, causada pela própria doença e pelo tratamento com corticóide. A positividade também foi maior que as observadas em outros grupos populacionais de Goiânia, como doadores de sangue (1,4%)⁽³³⁾ e pacientes com hanseníase (1,8%)⁽³⁴⁾ e semelhante a trabalhadores da área da saúde com risco elevado de exposição ao sangue (2,0%)⁽³⁵⁾.

Quando realizada a PCR, o RNA-HCV foi detectado em todos os soros anti-HCV reativos, mostrando, assim, que estes pacientes eram portadores do vírus C, ou seja, não houve falso positivo. Uma vez realizada a genotipagem, o genótipo 1 foi encontrado na maioria (75%) dos pacientes, seguido pelo genótipo 3, que foi identificado em um (25%) caso. Em Goiânia, observou-se também uma maior prevalência do genótipo 1, seguida do genótipo 3 em doadores de sangue⁽³⁶⁾ e hemofílicos⁽³⁷⁾. Estudos sobre genotipagem do HCV em indivíduos com doenças reumáticas são raros. Em um estudo realizado na França, em 13 pacientes lúpicas infectadas pelo vírus C, oito apresentavam o RNA viral, sendo o genótipo 1 presente em cinco (62,5%) casos, seguido do genótipo 3 (37,5%)⁽³⁸⁾, dados que se assemelham aos do presente estudo. É possível que o predomínio do genótipo 1 nesta população possa ter implicações clínico-terapêuticas, visto que este genótipo tem sido associado à menor resposta à terapia antiviral^(39,40).

São raros os estudos mostrando a evolução clínica das doenças reumáticas nos indivíduos infectados pelo HCV⁽³⁸⁾.

Perlemuter *et al.*, ao analisarem 13 pacientes com LES infectadas pelo vírus C, observaram um quadro clínico grave, com comprometimento de múltiplos órgãos, em que a terapia com corticóide pareceu não alterar o curso da hepatite crônica.

Na presente investigação, as pacientes tinham apenas manifestações cutâneas e articulares. Apesar de não ter sido possível determinar o tempo de infecção pelo HCV nas pacientes estudadas, a maioria das pacientes (75%) não apresentou modificação da doença reumática durante a avaliação realizada, e evoluíram de modo estável, sendo que apenas uma faleceu por insuficiência renal, em decorrência de nefrite.

Várias são as implicações terapêuticas entre a infecção pelo vírus C e as doenças auto-imunes. O uso de corticóide e imunossuppressores, comum nas doenças auto-imunes e reumáticas, pode aumentar a replicação viral⁽⁴¹⁾. Por outro lado, o uso de interferon no tratamento da hepatite C pode precipitar e exacerbar uma variedade de doenças auto-imunes⁽⁴⁾, além de causar efeitos colaterais, como artralgia, leucopenia e trombocitopenia⁽⁶⁾, comuns durante a atividade de algumas doenças reumáticas, como o LES, dificultando, assim, a avaliação dos pacientes.

Embora a positividade para infecção pelo HCV neste estudo tenha sido apenas um pouco maior que em gestantes⁽³²⁾, doadores de sangue⁽³³⁾ e em hansenianos⁽³⁴⁾ da mesma cidade, esses dados vem reafirmar a importância de se pensar em um diagnóstico diferencial entre colagenoses e a infecção pelo HCV, bem como na realização de outros estudos, mais longos e com maior número de casos para melhor análise da influência dessa infecção nas doenças reumáticas e vice-versa.

REFERÊNCIAS

- Lauer GM, Walker BD: Hepatitis C Virus Infection. *N Engl J Med* 345: 41-52, 2001.
- Koff RS, Dienstag JL: Extrahepatic manifestations of hepatitis C and the association with alcoholic liver disease. *Semin Liver Dis* 15: 101-9, 1995.
- Hadziyannis SJ: The spectrum of extrahepatic manifestations in hepatitis C virus infection. *J Viral Hepat* 4: 9-28, 1997.
- McMurray RW: Hepatitis C-associated autoimmune disorders. *Rheum Dis Clin North Am* 24: 353-74, 1998.
- Cacoub P, Poynard T, Ghillani P, et al: Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. *Arthritis Rheum* 42: 2204-12, 1999.
- Cheney CP, Chopra S, Graham C: Hepatitis C. *Infect Dis Clin North Am* 14: 633-67, 2000.
- Rivera J, García-Monforte A, Núñez-Cortés JM: Extrahepatic symptoms as presenting manifestations of hepatitis C virus infection. *J Clin Rheumatol* 5: 268-72, 1999.
- Barkhuizen A, Rosen HR, Wolf S, Flora K, Benner K, Bennett RM: Musculoskeletal pain and fatigue are associated with chronic hepatitis C: a report of 239 hepatology clinic patients. *Am J Gastroenterol* 94: 1355-60, 1999.
- Lamprecht P, Gause A, Gross WL: Cryoglobulinemic vasculitis. *Arthritis Rheum* 42: 2507-16, 1999.
- Cacoub P, Costedoat-Chalumeau N, Lidove O, Alric L: Cryoglobulinemia vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 14: 29-35, 2002.
- Lovy MR, Starkebaum G, Uberoi S: Hepatitis C infection presenting with rheumatic manifestations: a mimic of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 23: 979-83, 1996.
- Taglione E, Vatteroni ML, Martini P, et al: Hepatitis C virus infection: prevalence in psoriasis and psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 26: 370-2, 1999.
- Maillefert JF, Muller G, Falgarone G, et al: Prevalence of hepatitis C virus infection in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 61: 635-7, 2000.

14. Jorgensen C, Legouffe MC, Perney P, et al: Sicca syndrome associated with hepatitis C virus infection. *Arthritis Rheum* 39: 1166-71, 1996.
15. Neto JG, Barone AA, Yoshinari N: Síndrome de Sjögren e infecção pelo vírus da hepatite C. *Rev Hosp Clín Fac Med São Paulo* 52: 101-3, 1997.
16. Garcia-Carrasco M, Ramos M, Cervera R, et al: Hepatitis C virus infection in 'primary' Sjogren's syndrome: prevalence and clinical significance in a series of 90 patients. *Ann Rheum Dis* 56: 173-5, 1997.
17. Daoud MS, Gibson LE, Daoud S, el-Azhary RA: Chronic hepatitis C and skin diseases: a review. *Mayo Clin Proc* 70: 559-64, 1995.
18. Valente RM, Hall S, O' Duffy JD, Conn DL: Vasculitis and related disorders. IN: Kelley WN, Harris ED, Ruddy S and Sledge CB. *Textbook of Rheumatology*, 5th ed, Philadelphia, WB Saunders: 1997, 1079-122.
19. Burstein DM, Rodby RA: Membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection. *J Am Soc Nephrol* 4: 1288-93, 1993.
20. Lonzetti LT, Dalforno C, Von Muhler CA: Há associação entre vírus da hepatite C e fenômeno de Raynaud? *Rev Bras Reumatol* 37: 138-42, 1997.
21. Arai H, Tanaka M, Ohta K, Kojo T, Nijima K, Imawari M: Symptomatic myopathy associated with interferon therapy for chronic hepatitis C. *Lancet* 345(8949): 582, 1995.
22. Nishikai M, Miyairi M, Kosaka S: Dermatomyositis following infection with hepatitis C virus. *J Rheumatol* 21: 1584-5, 1994.
23. Clifford BD, Donahue D, Smith L, et al: High prevalence of serological markers of autoimmunity in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 21: 613-9, 1995.
24. Prieto J, Yuste JR, Beloqui O, et al: Anticardiolipin antibodies in chronic hepatitis C: implication of hepatitis C virus as the cause of the antiphospholipid syndrome. *Hepatology* 23: 199-204, 1996.
25. Wener MH, Johnson RJ, Sasso EH, Gretch DR: Hepatitis C virus and rheumatic disease. *J Rheumatol* 23: 953-9, 1996.
26. Abu-Shakra M, El-Sana S, Margalith M, Sikuler E, Neumann L, Buskila D: Hepatitis B and C viruses serology in patients with SLE. *Lupus* 6: 543-4, 1997.
27. Ramos-Casals M, Font J, Garcia-Carrasco M, et al: Hepatitis C virus infection mimicking systemic lupus erythematosus: study of hepatitis C virus infection in a series of 134 Spanish patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 43: S251, 2000.
28. Schenatto CB, Silveira IG, Antonini ER: Prevalência do vírus da hepatite C em pacientes com doenças difusas do tecido conjuntivo. *Rev Bras Reumatol* 38: S55, 1998.
29. Tan EM, Cohen AS, Folstein JF, et al: The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 25: 1271-7, 1982.
30. Ginabreda MGP, Yoshida CF, Niel C: Genomic characterization of Brazilian hepatitis C virus genotypes 1a and 1b. *Braz J Med Biol Res* 30: 339-45, 1997.
31. Marchesoni A, Battafarano N, Podico M, Tosi S: Hepatitis C virus antibodies and systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 13: 267, 1995.
32. Martins RMB, Vanderborcht BO, Rouzere C, Cardoso DD, Azevedo MS, Yoshida CF: Anti-HCV prevalence and risk factors analysis in pregnant women in central Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 90: 11, 1995.
33. Martins RMB, Vanderborcht BO, Rouzere CD, et al: Anti-HCV related to HCV PCR and risk factors analysis in a blood donor population of central Brazil. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 36: 501-6, 1994.
34. Rosa H, Martins RMB, Vanderborcht BOM: Association between leprosy and hepatitis C infection: a survey in a region of Central Brazil. *Am J Trop Med Hyg* 55: 22-3, 1996.
35. Martins RMB, Almeida VC, Vanderborcht BOM, et al: Prevalence of hepatitis C antibodies among health care workers at high risk for blood exposure. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 38: 309-10, 1996.
36. Martins RMB, Vanderborcht BO, Yoshida CF: Hepatitis C virus genotypes among blood donors from different regions of Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 93: 299-300, 1998.
37. Barbosa AP, Martins RMB, Teles SA, Silva SA, Oliveira JM, Yoshida CF: Prevalence of hepatitis C Virus infection among hemophiliacs in Central Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 97: 643-4, 2002.
38. Perlemuter G, Cacoub P, Sbai A, et al: Hepatitis C virus (HCV) infection and Systemic Lupus Erythematosus (SLE). *Arthritis Rheum* 43: S114, 2000.
39. Bruno S, Silini E, Crosignani A, et al: Hepatitis C virus genotypes and risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a prospective study. *Hepatology* 25: 754-8, 1997.
40. Trepo C: Genotype and viral load as prognostic indicators in the treatment of hepatitis C. *J Viral Hepat* 7: 250-7, 2000.
41. Fong TL, Valinluck B, Govindarajan S, et al: Short-term prednisone therapy affects aminotransferase activity and hepatitis C virus RNA level in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 107: 196-9, 1994.