



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
Núcleo de Medicina Tropical

**ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DA INFECÇÃO PELO VÍRUS DA
HEPATITE C E COINFECÇÕES COM OS VÍRUS B E DELTA NO
ESTADO DO ACRE, AMAZÔNIA OCIDENTAL BRASILEIRA**

THOR DANTAS

Tese de Doutorado

Brasília, 2010

D192e

Dantas, Thor Oliveira Maia

Aspectos epidemiológicos da infecção pelo vírus da hepatite C e coinfeções com os vírus B e delta no estado do Acre, Amazônia Ocidental Brasileira / Thor Oliveira Maia Dantas. – Brasília, 2010. xxi, 145 f. : il.

Tese (Doutorado) – Universidade de Brasília, Núcleo de Medicina Tropical, 2010.

Orientação: Prof. Dr. Cleudson Nery Castro.

Título em inglês: Epidemiological aspects of the hepatitis C virus infection, and it's coinfection with the hepatitis B and D virus, in the state of Acre, Western Brazilian Amazon.

1. Hepatite C. 2. Hepatites virais crônicas. 3. Coinfeções virais. 4. Epidemiologia. 5. Amazônia Ocidental Brasileira. I. Título.

CDU 616.36-002 (811.2)

THOR OLIVEIRA DANTAS

**ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DA INFECÇÃO PELO VÍRUS DA
HEPATITE C E COINFECÇÕES COM OS VÍRUS B E DELTA NO
ESTADO DO ACRE, AMAZÔNIA OCIDENTAL BRASILEIRA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em
Medicina Tropical do Núcleo de Medicina Tropical da
Universidade de Brasília, para obtenção do título de
Doutor em Medicina Tropical.

Orientador: Prof. Dr. Cleudson Nery Castro
Profª. Dra. Vanize Macêdo (*In
memoriam*)

Co-Orientador: Prof. Dr. Raymundo Paraná

BRASÍLIA
2010

À minha família, pai, mãe, irmãs e irmãos por parte de pai, de mãe e de outros irmãos. Partes de mim.

Ao meu amor Fernanda e nosso amor Helena, nossa família, por serem a outra parte de mim.

À Prof. Vanize Macedo, minha mestra na Medicina Tropical.

À população de nosso estado, que sofre com tanto, incluindo nossas endemias, por nós atendida cotidianamente nos ambulatórios e enfermarias e com cujo fruto de investigações científicas esperamos poder também ajudar.

Dedico este trabalho.

AGRADECIMENTOS

O êxito na realização de um trabalho como este complexo, é invariavelmente fruto de um esforço coletivo. Devo os mais profundos e sinceros agradecimentos a:

O Prof. Cleudson Castro, pela orientação, pelo incentivo e pela confiança, sem os quais ser-me-ia impossível ter chegado a este ponto.

O Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical da Universidade de Brasília, em nome de todos os seus docentes e funcionários, por me proporcionarem tão elevado nível de aprendizado.

O Prof. Raymundo Paraná, pela co-orientação e pelos constantes e profundos ensinamentos em hepatologia.

Os pesquisadores do *Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale* (INSERM), na França, Christian Trepo, Alan Kay e Ludmila Vitvitski, pelos exames de biologia molecular.

O Prof. João Barberino, pela crítica sempre minuciosa e precisa desde minha primeira atividade no curso de pós-graduação até o ultimo capítulo da Tese.

O Sen. Tião Viana, colega de profissão e especialidade, e amigo de sonhos, idéias e lutas, pela honra deste projeto conjunto com as hepatites virais no Acre.

O Colega Luciano Kalabric da FIOCRUZ-BA, pela valiosa contribuição com a discussão.

Todos os profissionais da Secretaria de Estado de Saúde do Acre (SESACRE) que se envolveram na mobilização necessária para a coleta, armazenamento e processamento das amostras. Os colegas médicos Felix Molinet, Rossana Macedo e Leuda Nascimento. As biomédicas Maria José Rodrigues Ferreira, e Larissa Sales. Os enfermeiros Celene Maia, Lorena Seguel e Areski Peniche. Os auxiliares de enfermagem Valdenir Lopes, Ducivan Rego e Cleucimar de Souza.

O Técnico Alex Ferreira do laboratório de Gastro-Hepatologia do Hospital Universitário Professor Edgar Santos (HUPES) da Universidade Federal da Bahia (UFBA), pelo laborioso trabalho de bancada com os soros.

A acadêmica de Medicina da Universidade Federal do Acre (UFAC) Lucianni Cruz, auxiliar de pesquisa, pelo detalhado trabalho com as referências bibliográficas.

A Colega Kátia Acuña e o matemático Frederico Rafael Moreira por me ajudarem a aprofundar meus conhecimentos em bioestatística, necessários para este trabalho.

Yam Dantas Dzialowsky, primo, amigo e poliglota, pela difícil tradução, por se tratarem de textos técnicos e clássicos, dos originais em alemão, com louvor.

Os colegas de gestão Secretário Osvaldo Leal, Secretário Sérgio Roberto e Governador Binho Marques, por compreenderem minhas ausências no cotidiano do intenso trabalho.

Por semelhantes motivos novamente, a minha amada Fernanda Lage, minhas ausências no cotidiano da vida familiar.

A todo e cada indivíduo Amazônico incluído neste estudo, por darem de seu tempo, de sua intimidade e de seu sangue.

Obrigado.

Eu sei assim,
Nasci aqui.
Aqui primeiro vi,
Ri e senti.
E se a tantos fui por daqui partir,
Para tanto ver, ser e aprender,
Era pra cá voltar
E ver o rio encher.

(Torvélio de Oliveira)

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	x
LISTA DE TABELAS	xii
LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES	xvi
RESUMO	xviii
ABSTRACT	xx
1. INTRODUÇÃO	1
2. REVISÃO DA LITERATURA	3
2.1. PERSPECTIVA HISTÓRICA DAS HEPATITES VIRAIS.....	3
2.1.1. Antiguidade e Guerras.....	3
2.1.2. Buscando a Lesão Inicial.....	4
2.1.3. Investigação Armada.....	5
2.1.4. A Hepatite por Soro	6
2.1.5. Experimentos em Humanos.....	7
2.1.6. Encontrando o Vírus B.....	8
2.1.7. O Agente Delta.....	10
2.1.8. Hepatites “não A, não B”.....	12
2.1.9. Encontrando o Vírus C.....	12
2.2. A HEPATITE C.....	14
2.2.1. Aspectos de Virologia e Variabilidade Viral.....	16
2.2.2. Origens e Dispersão.....	16
2.2.3. Prevalências e Incidências Globais.....	18
2.2.4. Modos de Transmissão e Fatores de Risco.....	22
2.2.4.1. Uso de drogas injetáveis.....	23
2.2.4.2. Hemotransfusão e transplante.....	25
2.2.4.3. Procedimentos parenterais terapêuticos não seguros.....	26
2.2.4.4. Outros modos de transmissão.....	28
2.3. COINFECCÕES VIRAIS.....	32
2.3.1. VHB + VHD.....	35
2.3.2. VHC + VHB.....	37
2.3.3. VHC + VHB + VHD.....	40
2.4. HEPATITE C NA AMÉRICA LATINA, BRASIL E AMAZÔNIA.....	43
3. JUSTIFICATIVA	48
4. OBJETIVOS	48
4.1. GERAL.....	48
4.2. ESPECÍFICOS.....	48
5. METODOLOGIA	49
5.1. TIPO DE ESTUDO.....	49
5.2. ÁREA DE ESTUDO.....	49
5.3. POPULAÇÃO E AMOSTRA.....	51
5.4. COLETA DE DADOS.....	53
5.5. ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	54

5.6. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....	56
6. RESULTADOS.....	57
6.1. CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA.....	57
6.2. INFECÇÕES VIRAIS.....	61
7. DISCUSSÃO.....	87
8. CONCLUSÕES.....	101
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	103
OBRAS CONSULTADAS.....	143
ANEXO - RELAÇÃO DAS 54 AMOSTRAS DE SOROS REAGENTES PARA O RNA-VHC.....	144

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – PADRÕES DE INFECÇÃO PELO VHC: DIFERENÇAS GEOGRÁFICAS NA PREVALÊNCIA IDADE-ESPECÍFICA DE ANTICORPOS ANTI-VHC.....	21
FIGURA 2 – LOCALIZAÇÃO DO ACRE NO BRASIL, NA AMAZÔNIA E NA AMÉRICA DO SUL.....	50
FIGURA 3 – MICRORREGIÕES DO ESTADO DO ACRE.....	51
FIGURA 4 – DISTRIBUIÇÃO DA AMOSTRA POPULACIONAL ESTUDADA PARA INFECÇÃO PELO VHC, SEGUNDO A FAIXA ETÁRIA E O GÊNERO – ACRE, 2002.....	58
FIGURA 5 – PREVALÊNCIA DE INFECÇÃO PELO VHC, POR RNA, SEGUNDO AS DIFERENTES CATEGORIAS DE IDADE – ACRE, 2002.....	63
FIGURA 6 – DISTRIBUIÇÃO DOS DIFERENTES GENÓTIPOS IDENTIFICADOS NA AMOSTRA POPULACIONAL – ACRE, 2002.....	64
FIGURA 7 – AMOSTRAS REAGENTES, SEGUNDO A SITUAÇÃO DE INFECÇÃO ÚNICA OU MÚLTIPLA – ACRE, 2002.....	67
FIGURA 8 – AMOSTRAS QUE EXIBIRAM INFECÇÃO ÚNICA, SEGUNDO O AGENTE VIRAL – ACRE, 2002.....	68

FIGURA 9 – AMOSTRAS QUE EXIBIRAM INFECÇÕES MÚLTIPLAS,
SEGUNDO AS COINFECÇÕES APRESENTADAS – ACRE,
2002..... 69

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 –	DISTRIBUIÇÃO DA POPULAÇÃO E DA AMOSTRA POPULACIONAL DOS MUNICÍPIOS ESTUDADOS PARA INFECÇÃO PELO VHC – ACRE, 2002.	58
TABELA 2 –	OCORRÊNCIA DE ALGUMAS CARACTERÍSTICAS SÓCIO-DEMOGRÁFICAS NA AMOSTRA ESTUDADA – ACRE, 2002.....	59
TABELA 3 –	OCORRÊNCIA DE ALGUMAS CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS NA AMOSTRA ESTUDADA – ACRE, 2002....	62
TABELA 4 –	DISTRIBUIÇÃO DAS AMOSTRAS ANTI-VHC E RNA-VHC REAGENTES, E PREVALÊNCIAS ESTIMADAS DE INFECÇÃO PELO VÍRUS DA HEPATITE C, SEGUNDO OS MUNICÍPIOS ESTUDADOS – ACRE, 2002.....	62
TABELA 5 –	PREVALÊNCIA DE MARCADORES PARA AS HEPATITES VIRAIS CRÔNICAS NA AMOSTRA POPULACIONAL E NUMERO ESTIMADO DE INFECTADOS NO ESTADO DO ACRE, 2002.....	66
TABELA 6 –	ANÁLISE POR REGRESSÃO UNIVARIADA DE POSSÍVEIS ASSOCIAÇÕES ENTRE UM RESULTADO RNA-VHC REAGENTE E ALGUMAS CARACTERÍSTICAS SÓCIO-DEMOGRÁFICAS – ACRE, 2002.....	70
TABELA 7 –	ANÁLISE POR REGRESSÃO UNIVARIADA DE POSSÍVEIS ASSOCIAÇÕES ENTRE UM RESULTADO RNA-VHC REAGENTE E POTENCIAIS FATORES DE RISCO – ACRE, 2002.	71

TABELA 8 –	ANÁLISE POR REGRESSÃO UNIVARIADA DE POSSÍVEIS ASSOCIAÇÕES ENTRE UM RESULTADO AgHBs REAGENTE E ALGUMAS CARACTERÍSTICAS SÓCIO-DEMOGRÁFICAS – ACRE, 2002.....	72
TABELA 9 –	ANÁLISE POR REGRESSÃO UNIVARIADA DE POSSÍVEIS ASSOCIAÇÕES ENTRE UM RESULTADO AgHBs REAGENTE E POTENCIAIS FATORES DE RISCO – ACRE, 2002.....	73
TABELA 10 –	ANÁLISE POR REGRESSÃO UNIVARIADA DE POSSÍVEIS ASSOCIAÇÕES ENTRE UM RESULTADO ANTI-HBc REAGENTE E ALGUMAS CARACTERÍSTICAS SÓCIO-DEMOGRÁFICAS – ACRE, 2002.....	74
TABELA 11 –	ANÁLISE POR REGRESSÃO UNIVARIADA DE POSSÍVEIS ASSOCIAÇÕES ENTRE UM RESULTADO ANTI-HBc REAGENTE E POTENCIAIS FATORES DE RISCO – ACRE, 2002.....	75
TABELA 12 –	ANÁLISE POR REGRESSÃO UNIVARIADA DE POSSÍVEIS ASSOCIAÇÕES ENTRE UM RESULTADO ANTI-VHD REAGENTE E ALGUMAS CARACTERÍSTICAS SÓCIO-DEMOGRÁFICAS – ACRE, 2002.....	76

TABELA 13 –	ANÁLISE POR REGRESSÃO UNIVARIADA DE POSSÍVEIS ASSOCIAÇÕES ENTRE UM RESULTADO ANTI-VHD REAGENTE E POTENCIAIS FATORES DE RISCO – ACRE, 2002...	77
TABELA 14 –	ANÁLISE POR REGRESSÃO UNIVARIADA DE POSSÍVEIS ASSOCIAÇÕES ENTRE A PRESENÇA DE QUALQUER MARCADOR REAGENTE PARA AS HEPATITES VIRAIS CRÔNICAS E ALGUMAS CARACTERÍSTICAS SÓCIO-DEMOGRÁFICAS – ACRE, 2002.....	78
TABELA 15 –	ANÁLISE POR REGRESSÃO UNIVARIADA DE POSSÍVEIS ASSOCIAÇÕES ENTRE A PRESENÇA DE QUALQUER MARCADOR REAGENTE PARA AS HEPATITES VIRAIS CRÔNICAS E POTENCIAIS FATORES DE RISCO – ACRE, 2002....	79
TABELA 16 –	ANÁLISE POR REGRESSÃO UNIVARIADA DE POSSÍVEIS ASSOCIAÇÕES ENTRE A PRESENÇA DE MARCADORES DE COINFECÇÃO PARA AS HEPATITES VIRAIS CRÔNICAS E ALGUMAS CARACTERÍSTICAS SÓCIO-DEMOGRÁFICAS – ACRE, 2002.....	80
TABELA 17 –	ANÁLISE POR REGRESSÃO UNIVARIADA DE POSSÍVEIS ASSOCIAÇÕES ENTRE A PRESENÇA DE MARCADORES DE COINFECÇÃO PARA AS HEPATITES VIRAIS CRÔNICAS E POTENCIAIS FATORES DE RISCO – ACRE, 2002.....	81

TABELA 18 –	ANÁLISE DE REGRESSÃO LOGÍSTICA MÚLTIPLA DAS VARIÁVEIS ASSOCIADAS DE FORMA INDEPENDENTE AOS DIFERENTES DESFECHOS ESTUDADOS – ACRE, 2002.....	82
TABELA 19 –	ANÁLISE DA DISTRIBUIÇÃO DOS POTENCIAIS FATORES DE RISCO ENTRE OS MUNICÍPIOS QUE EXIBIRAM OU NÃO CIRCULAÇÃO DO VHC – ACRE, 2002.....	84
TABELA 20 –	ANÁLISE POR REGRESSÃO BINÁRIA EXATA UNIVARIADA DE POSSÍVEIS ASSOCIAÇÕES ENTRE OS GENÓTIPOS UM E TRÊS E AS DIVERSAS COVARIÁVEIS – ACRE, 2002.....	86

LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES

AgHBs	Antígeno de superfície do vírus da hepatite B
AgVHD	Antígeno do vírus da hepatite D
ALT	Aminotransferase da Alanina
Anti-HBc	Anticorpo contra o antígeno central do vírus da Hepatite B
Anti-VHC	Anticorpos contra o Vírus da Hepatite C
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CHC	Carcinoma Hepatocelular
DNA	<i>Deoxyribonucleic Acid</i> (Ácido Desoxirribonucléico)
DNA-VHB	Material genético do Vírus da Hepatite B
DST	Doença Sexualmente Transmissível
ELISA	<i>Enzyme Linked Immunosorbent Assay</i>
EUA	Estados Unidos da América
FUNDHACRE	Fundação Hospital Estadual do Acre
HBx	Proteína x do Vírus da Hepatite B
HEMOACRE	Centro de Hemoterapia do Estado do Acre
HLA	Antígeno Leucocitário Humano
HSH	Homens que fazem Sexo com Homens
HUPES	Hospital Universitário Professor Edgard Santos
HVR1	Região Hipervariável 1
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC95%	Intervalo de confiança de 95%
INF- α/β	Interferon alfa beta
INF- γ	Interferon Gama
LACEN	Laboratório Central de Saúde Pública
LiPA	<i>Line Probe Assay</i>
Log	Logaritmo (escala em)
NANB	(Hepatites) não A, não B
NIH	<i>National Institute of Health</i>
NS	<i>Non Structural</i> (não estrutural)
OR	<i>Odds ratio</i>
PCR	<i>Polimerase Chain Reaction</i> (Reação em Cadeia da Polimerase)
PIB	Produto Interno Bruto
RIBA	<i>Radio Immuno Blot Assay</i>
RNA	<i>Ribonucleic Acid</i> (Ácido Ribonucléico)
RNA-VHC	Material genético do Vírus da Hepatite C
RT-PCR	Reação em Cadeia da Polimerase com Transcrição Reversa
SAE	Serviço de Assistência Especializada (em doenças infecciosas)
SC	Setores Censitários
SESACRE	Secretaria de Estado de Saúde do Acre
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Th1	(Padrão de resposta de) Linfócitos T auxiliares do tipo 1
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral Alfa
UDI	Uso/Usuário de Drogas Injetáveis
UFBA	Universidade Federal da Bahia
VHA	Vírus da Hepatite A
VHB	Vírus da Hepatite B
VHC	Vírus da Hepatite C
VHD	Vírus da Hepatite D
VHE	Vírus da Hepatite E
VIH	Vírus da Imunodeficiência Humana

RESUMO

Introdução. As hepatites virais constituem um complexo problema de saúde pública em todo o planeta, em particular as hepatites crônicas, B, C e D pelo risco de evolução para a cirrose e o carcinoma hepatocelular. A região amazônica é há muito reconhecida como hiperendêmica para os vírus B e D, mas considerada originalmente indene para o VHC, embora a introdução deste agente em comunidades remotas da Amazônia já tenha claramente ocorrido, em alguns cenários com coeficientes não negligenciáveis. As coinfeções por vírus hepatotrópicos têm sido objeto de estudo e atenção pela complexidade dos mecanismos de interferência viral, pelo desafio terapêutico e, em especial, pela aparente tendência em determinar quadros mais graves, seja nas apresentações agudas, seja na evolução para a cronicidade. O estado do Acre figura na literatura como um dos que exibem as mais elevadas prevalências de infecção pelo VHC no País. **Objetivos.** O presente trabalho objetivou realizar investigação soropidemiológica e virológica sobre a prevalência de infecção pelo VHC e coinfeções com os vírus B e D entre a população geral do interior do estado do Acre, na Amazônia Ocidental Brasileira, com exploração de possíveis fatores associados. **Metodologia.** Coletaram-se informações sócio-demográficas e epidemiológicas através de entrevistas individuais, e material sanguíneo por venopunção, de uma amostra populacional aleatória de 2.144 indivíduos, representando 11 municípios da porção mais ocidental do estado. As amostras foram submetidas aos seguintes testes sorológicos por métodos imunoenzimáticos, utilizando-se *kits* comerciais: anti-VHC, AgHBs, anti-HBc total e anti-VHD. As amostras anti-VHC reagentes foram submetidas à detecção de RNA-VHC por RT-PCR. As amostras RNA-VHC reagentes foram submetidas à genotipagem por LiPA. A exploração de possíveis fatores associados foi realizada por análise multivariada através de métodos de regressão logística. **Resultados.** A prevalência de infecção pelo VHC estimada através de biologia molecular foi elevada (2,5%), superior à média nacional e aos coeficientes encontrados para os demais estados da Região Norte, estimados por sorologia. A transmissão do VHC na região provavelmente não é de início recente, manteve-se elevada, desde sua introdução, por alguns anos, provavelmente associada ao uso de injeções parenterais não seguras, tendo diminuído gradativamente de intensidade a partir de então, mas provavelmente ainda se fazendo importante. Prevalências particularmente elevadas foram identificadas nos municípios de Tarauacá (7,0%) e Cruzeiro do Sul (3,8%). O genótipo 1b do VHC foi o mais prevalente (42,6%), seguido pelos genótipos 1a (29,6%), 3 (18,5%) e 2 (5,6%). Marcador de infecção pelo VHD foi identificado em 15,9% dos portadores do AgHBs. A prevalência de infecção pelo VHC entre portadores do AgHBs foi 4,3% e a do AgHBs entre os infectados pelo VHC de 5,6%. Aproximadamente 6% da amostra exibiu marcador de infecção por pelo menos um dos três vírus, significando possivelmente mais de 40.000 indivíduos portadores de algum(s) vírus hepatotrópicos no estado. Dentre os infectados, aproximadamente 80% apresentaram-se em monoinfecção e 20% em coinfeção. Dentre os monoinfectados, 53,3% foram pelo VHB e 46,7% pelo VHC. Dentre as coinfeções a mais comum foi a associação VHD/VHB (88,9%) seguida por VHC/VHB (7,4%) e pela

tripla infecção (3,7%). História de injeção no passado por curioso, condição de analfabeto e maior tempo de vida são provavelmente fatores de risco para infecção pelo genótipo 3 do VHC. O gênero masculino é provavelmente um fator de risco para a infecção pelo VHD e por qualquer vírus, mas provavelmente não o é para vírus em coinfeção. A referência a hepatite no passado é provavelmente preditiva de infecção crônica pelo VHB, pelo VHD, por qualquer vírus ou por vírus em coinfeções.

ABSTRACT

Background. Viral hepatitis are leading complex public health issue worldwide, particularly chronic hepatitis B, C and D because of the risk for cirrhosis and hepatocellular carcinoma development. Amazon basin is for long recognized as hyperendemic for B and D virus but originally supposed to be indene for HCV, although its introduction into remote Amazon communities has clearly already occurred, in some settings with non negligible rates of prevalence. Coinfections with hepatotropic virus have been subject of study and attention because of the complexity of viral interference mechanisms, therapeutic challenges and particularly because of their apparent trend in determining more severe pictures, both in acute and chronic presentations. The state of Acre figures in literature as owing one of the highest prevalence within the country.

Objectives. The present study aimed to carry out sero-epidemiological and virological investigation on the prevalence of HCV infection and B and D virus coinfections, in the general population from the countryside of Acre state, in the Western Brazilian Amazon, with the exploration of possible associated factors.

Methods. Socio-demographic and epidemiological data were collected by individual interviews and blood samples via venopuncture, from a 2,144 random population-based sample, representing 11 counties from the western area of the state. Blood samples were submitted to the following serological tests by commercially available immunoenzymatic methods: anti-HCV, HBsAg, total anti-HBc and anti-HDV. Anti-HCV positive samples were submitted to HCV-RNA detection by RT-PCR. HCV-RNA positive samples were submitted to genotyping by LiPA. Exploration of possible associated factors was measured in multivariate analysis using logistic regression models.

Results. Prevalence of HCV infection, estimated by HCV-RNA, was elevated (2.5%), higher than national mean prevalence and than rates found in the others neighboring Amazonian states, estimated by serologic al methods. HCV transmission in this region is probably not recent-beginning, remained high, since its introduction, for some years, probably associated with non-safe parenteral injections, had decreased gradually in intensity since then but is probably still important. Notably high prevalence was found in Tarauacá (7.0%) and Cruzeiro do Sul (3.8%) counties. HCV genotype 1b was the most prevalent (42.6%), followed by genotypes 1a (29.6%), 3 (18.5%) and 2 (5.6%). HDV infection marker was identified in 15.9% of the HBsAg carriers. HCV prevalence amongst HBsAg carriers was 4.3% and HBsAg prevalence amongst HCV-infected was 5.6%. Nearly 6% of the sample exhibited infection marker for at least one of the three viruses, possibly representing more than 40,000 individuals harboring some hepatotropic virus in the state. Amongst the infected ones, nearly 80% presented with mono-infection and 20% with coinfection. Amongst the mono-infected, 53.3% were HBV and 46.7% were HCV. Amongst de coinfections, HDV-HBV was the most common (88.9%), followed by HCV-HBV (7.4%) and triple infection (3.7%). Non safe injection use history, illiteracy and longer service life are probably risk factors for genotype 3 HCV infection. Male gender is probably a risk factor for HDV infection and for any virus infection, but probably not for coinfections in general. The

reference to having had hepatitis is probably predictive of chronic infection by HBV, HDV, any virus or virus in coinfections.

1. INTRODUÇÃO

As hepatites virais constituem um complexo problema de saúde pública em todo o planeta, em particular as hepatites virais crônicas, B, C e D, por evoluírem largamente assintomáticas e representarem juntas as maiores causas de cirrose hepática e de carcinoma hepatocelular no mundo (Lavanchy, 2002).

A região amazônica é há muito reconhecida como área endêmica para as hepatites virais B e D (Bensabath & Soares, 2004), sendo proposto inclusive ser o local onde evolutivamente originaram-se os referidos vírus (Simmonds, 2001a; Simmonds, 2001b). A hepatite C por outro lado, é considerada originalmente não endêmica das Américas, embora sua introdução nas comunidades remotas da Amazônia já tenha claramente ocorrido, em alguns cenários com coeficientes de prevalência não negligenciáveis (Echevarría & León, 2003). Números da hepatite C na Amazônia, entre a população geral ou em situações ou comunidades específicas, têm variado de 1,1% a 19,5% (Azevedo, 1996; Fonseca & Brasil, 2004).

As coinfeções por vírus hepatotrópicos têm sido objeto de intenso estudo, buscando elucidar os mecanismos e determinantes da interação viral no hospedeiro, bem como identificar as consequências clínicas da concomitância de tais vírus em um mesmo indivíduo. Os conhecimentos acumulados até o presente apontam para a existência de complexos mecanismos de interferência viral, com supressões mútuas, provável papel da temporalidade das infecções e possível importância dos genótipos envolvidos, a par de uma evidente dominância de alguns vírus sobre outros. Do ponto de vista clínico, aparentemente as coinfeções tendem a determinar quadros mais graves, seja nas apresentações agudas, com destaque para a associação entre superinfecções e quadros fulminantes, seja na evolução para a cirrose hepática e o carcinoma hepatocelular (Liaw *et al.*, 1998; Shukla & Poles, 2004; Lin *et al.*, 2006; Liu & Hou, 2006; Raimondo *et al.*, 2006; Chu & Lee, 2008).

O estado do Acre já foi referido na literatura como o de mais elevada prevalência de hepatite C do Brasil (5,9%), e uma das maiores do mundo (Fonseca, 1999), embora tal informação nunca tenha sido adequadamente avaliada. Os estudos relativos à prevalência de hepatite C até agora existentes no estado do Acre (De Paula *et al.*, 2001; Tavares-Neto *et al.*, 2004; Paraná *et al.*, 2007) apontam de fato para uma possível elevada circulação do vírus, embora tenham sido conduzidos entre a população da capital, Rio Branco, ou em áreas rurais próximas, não havendo estudos de base populacional nos municípios do interior do Estado. Tampouco há estudos abordando aspectos epidemiológicos das coinfeções na região.

O presente trabalho objetiva, portanto, estudar o perfil epidemiológico da infecção pelo vírus da hepatite C entre a população geral do interior do estado do Acre, em sua porção mais ocidental, e de sua coinfeção com os vírus B e delta, explorando-se possíveis fatores associados.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. PERSPECTIVA HISTÓRICA DAS HEPATITES VIRAIS

2.1.1. Antiguidade e Guerras

Talvez os mais antigos registros de hepatites virais, como uma icterícia contagiosa, remontem à China antiga e relatos compatíveis com a ocorrência de hepatites agudas, frequentemente associada a surtos, são identificados desde a Babilônia há 2500 anos. Hipócrates no século IV a.C. fez referência à “icterícia epidêmica”, termo que atravessou gerações ao lado de outros como icterícia catarral, febre biliar e icterícia infecciosa, dentre outras, já utilizadas para designar a doença no passado (Zuckerman, 1983; Freitas, 2003).

Na Idade Média, há referência a uma carta do papa Zacarias, em 752, alertando pela primeira vez no Ocidente para uma “icterícia de natureza contagiosa” e recomendando quarentena para os doentes e seus cavalos. O aumento da frequência da icterícia epidêmica na Europa acompanhou o rápido crescimento populacional entre os séculos XVII e XIX, quando foram documentados os primeiros surtos seguramente atribuíveis à hepatite A e grandes epidemias coincidiam invariavelmente, já desde a Idade Média, com os períodos de guerra ou outras causas de ameaça às condições sanitárias (Reuben, 2002).

As epidemias de icterícia constituíram-se de fato ao longo da história em um grave problema para as campanhas militares, por vezes influenciando seus desfechos, desse fato advindo as denominações “icterícia de campanha”, em uso desde a Idade Média, e “doença dos soldados”, de utilização mais recente. São bastante conhecidas epidemias durante a guerra da Sucessão Austríaca, em 1743; na campanha de Napoleão, no Egito, em 1798; na guerra Franco-Prussiana, em 1870; e na guerra de Secessão Americana (1861-1865), quando mais de 40.000 soldados foram atingidos (Kuntz & Kuntz, 2002).

Sendo proporcional à dimensão dos teatros de guerra e dos exércitos envolvidos, as duas Grandes Guerras Mundiais da primeira metade do século XX se fizeram acompanhar de verdadeiras pandemias, sendo estimado em 16 milhões o número de casos de hepatite fecal-oral durante a Segunda Grande Guerra, inclusive pelo vírus da hepatite E (VHE) em algumas áreas de conflito, ainda que ao tempo da Segunda Guerra Mundial não estivesse ainda difundido o conceito de que pudessem ser o resultado de infecções virais transmitidas por água ou alimentos contaminados (Freitas, 2003).

2.1.2. Buscando a Lesão Inicial

A etiologia das hepatites foi motivo de muita investigação e especulação ao longo de sua história. No século XIX tornou-se popular a teoria que atribuía a uma inflamação no duodeno a patogenia da icterícia epidêmica. Com a descrição por Virchow, em 1865, de um caso de icterícia epidêmica no qual um tampão de muco bloqueava a porção terminal do colédoco, nasceu o termo icterícia catarral, sedimentando o conceito de uma inflamação na região periampular de Vater, levando a uma obstrução da drenagem biliar, como causa da doença, sendo inclusive largamente utilizado por mais de vinte anos a drenagem biliar transduodenal, introduzida por Vincent Lyon em 1919, como tratamento para vários casos, hoje reconhecidos como, de hepatites virais (Virchow, 1865; Schiff, 1980; Sherlock, 1984).

Ainda que por diversas vezes questionado, o conceito da icterícia catarral permaneceu por mais de oito décadas, em grande parte apoiado na autoridade científica de Virchow. De fato, já em 1890, o dinamarquês Flindt, baseado em observações clínicas, considerava o fígado como sede primária da doença, ponto de vista corroborado pelos ingleses McDonald, em 1908, e Cockayne, em 1912, que a relacionaram com a atrofia amarela aguda do fígado e propuseram ser as formas epidêmica e esporádica, manifestações da mesma doença. McDonald postulou ainda pela primeira vez um agente infeccioso como causa da doença que, na incapacidade de demonstrar o envolvimento de bactérias entéricas, seria

um vírus, naquele momento significando um agente infeccioso filtrável. Também Blumer, em 1923, analisando vários casos de icterícia epidêmica nos EUA, identificou a predileção por faixas etárias menores e uma distribuição sazonal que concluiu serem consistentes com uma causa infecciosa (McDonald, 1907; Cockayne, 1912; Blumer, 1923; Beeson, 1979; Mendes, 1988).

Somente a partir de fins da década de 1930 e início de 1940, ganha aceitação ampla o conceito de que a lesão hepática é o evento fisiopatogênico primário da icterícia epidêmica, sendo fundamentais para tal reconhecimento os desenvolvimentos tanto das técnicas laboratoriais de avaliação da função hepática quanto das técnicas de biópsia do fígado (Beeson, 1979).

2.1.3. Investigação Armada

A avaliação hepática laboratorial teve início ainda em 1918 com o teste, descrito por Higman, que demonstrava a existência de duas formas diferentes de bilirrubinas no soro de pacientes ictericos. Com o advento, entre 1925 e 1944, dos testes da bromosulfaleína, da fosfatase alcalina, da determinação da protrombina, de flocculação de Hanger, de tolerância à galactose, e de turvação do timol, passou a ser habitual o diagnóstico diferencial entre icterícia obstrutiva e parenquimatosa (Rosenthal *et al.*, 1925; Bodansky, 1933; Quick *et al.*, 1935; Hanger, 1939; Bassett & Althausen, 1941; Maclagan, 1944; Schiff, 1980).

Mas, talvez o fato decisivo para o adequado estudo das hepatites em geral, e das virais em particular, tenha sido a introdução da técnica de biópsia hepática percutânea, realizada pela primeira vez por Ehrlich, em 1885. Em 1939, Roholn e Iversen analisando biópsias hepáticas de pacientes com icterícia epidêmica, verificaram a existência de uma hepatite difusa, concluindo ser insustentável a teoria da patogenia catarral. A partir de 1957, com a revolucionária técnica aspirativa, desenvolvida por Menghini, o procedimento passa a ser de uso corrente e a sua combinação com os testes laboratoriais, nos anos que se seguiram, permitiram concluir que a icterícia catarral tratava-se de fato de uma hepatite, diferenciando-a definitivamente das causas obstrutivas, e a biópsia

hepática, tornada rotineira na prática clínica, iria ainda revelar novas entidades como a hepatite anictérica, a crônica e a cirrose pós-hepatite (Roholm & Iversen, 1939; Menghini, 1957; Menghini, 1958).

O acúmulo de conhecimento até então, permitia concluir que a doença conhecida desde a antiguidade era uma “hepatite infecciosa”, não bacteriana, de transmissão fecal-oral, com tendência a apresentar-se em surtos epidêmicos, mas com ocorrência também na forma de casos isolados e em certos cenários se revestindo de um caráter endêmico (Krugman *et al.*, 1967).

2.1.4. A Hepatite por Soro

As hepatites de transmissão parenteral, “hepatites por soro”, são de reconhecimento historicamente muito mais recente. A primeira evidência da existência de uma segunda forma de hepatite foi fornecida pelos estudos de Lürman, em 1885, que documentou uma epidemia ocorrida na Alemanha entre trabalhadores de um estaleiro naval inoculados com uma vacina contra a varíola contendo linfa humana. Cerca de 15% deles desenvolveram um quadro semelhante à “icterícia catarral” entre 2 e 6 meses após a inoculação. O autor conclui pela vacinação como causa do quadro, registra o maior período de incubação desta forma de hepatite e admite o eventual envolvimento de um agente infeccioso presente no inóculo, nesta que foi talvez a primeira epidemia de hepatite B reconhecida (Lürman, 1885; Schmid, 2001).

Novos casos de “hepatite por soro” passaram a ocorrer com o uso mais extensivo de medicação parenteral, notadamente a partir de 1909, com o advento da quimioterapia contra a sífilis, com arsenicais injetáveis, e para outras doenças sexualmente transmissíveis. A partir de 1922, com a insulina, começaram a surgir, com frequência, casos de icterícia entre diabéticos internados. Em outro estudo de interesse histórico, Flaum e colaboradores descreveram uma epidemia em uma clínica para diabetes na Suécia, em 1926, onde a lanceta para coleta de sangue para glicemias dos pacientes era reutilizada, e concluíram ser esta a causa da elevada transmissão (Flaum *et al.*, 1926; Bigger, 1943).

Mais casos se seguiram mostrando claramente que a hepatite podia ser transmitida por agulhas contaminadas com sangue ou através de vacinas preparadas a partir de soro humano, até a grande epidemia durante a Segunda Guerra, quando 28.585 soldados contraíram icterícia após vacinação contra a febre amarela e 64 faleceram, ficando a partir de então inequivocamente demonstrado a existência de duas hepatites, semelhantes na provável etiologia viral, na clínica e na histologia, mas distintas na epidemiologia: uma “hepatite infecciosa”, fecal-oral, e outra “hepatite por soro homólogo”, “por soro” ou “sérica”, de transmissão parenteral (Findlay *et al.*, 1939; Editorial. JAMA, 1942).

2.1.5. Experimentos em Humanos

O episódio da vacina contra a febre amarela na II Guerra, a frequente ocorrência de hepatites após transfusão de hemocomponentes, cada vez mais frequentes nos teatros de guerra, e as sucessivas epidemias da velha “hepatite infecciosa” com efeitos devastadores sobre os exércitos, aceleraram as buscas pela caracterização destes dois tipos de hepatite, pondo em marcha uma série de estudos experimentais em voluntários. A primeira transmissão humana experimental foi registrada em 1942, por Voegt, que ingeriu, com mais três estudantes de medicina, suco duodenal de um doente com “hepatite infecciosa” vindo todos a adoecer três a quatro semanas após. Sucessivos experimentos demonstrando a transmissão oral da hepatite A e a parenteral da hepatite B, assim denominadas a partir de 1947, bem caracterizaram as duas doenças, confirmando inclusive a etiologia subcelular, já suspeitada 40 anos antes (Voegt, 1942; MacCallum & Bradley, 1944; Havens *et al.*, 1944; MacCallum, 1945; Paul *et al.*, 1945; Havens Jr, 1946; Neefe *et al.*, 1946).

Estudo bastante extenso, e polêmico, foi produzido por Krugman e colaboradores durante 14 anos em uma instituição para crianças deficientes mentais nos EUA, onde as hepatites A e B exibiam elevada endemicidade, administrando material infeccioso por via oral ou parenteral a crianças ainda não infectadas, recém admitidas na instituição. Os estudos confirmaram a distinção

entre as duas formas de hepatite que exibiam imunidade homóloga, mas não heteróloga, explicando a frequente ocorrência de dois episódios de hepatite entre as crianças residentes (Krugman *et al.*, 1967).

Utilizando testes laboratoriais de atividade das transaminases, introduzidos a partir de 1955, Krugman e colaboradores fizeram pela primeira vez o diagnóstico bioquímico de hepatites anictéricas além de demonstrar: a infectividade das fezes e soro ao final do período de incubação e durante a fase aguda, mas não na convalescença; a transmissão não parenteral do VHB, por contato íntimo prolongado; a ausência de proteção contra a infecção por VHB ao se administrar imunoglobulina eficaz contra VHA; e a possibilidade de imunoprofilaxia ativa e passiva contra VHB (Karmen *et al.*, 1955; Krugman & Giles, 1970; Krugman *et al.*, 1971; Krugman & Giles, 1973; Krugman, 1976).

Ainda que possivelmente de acordo com as normas e procedimentos éticos então em vigor, à luz dos princípios que hoje regem a pesquisa envolvendo seres humanos, os métodos de Krugman são inaceitáveis, e mesmo à época seus trabalhos foram motivo de intensa reação (Editorial. JAMA, 1970; Goldby, 1971; Ingelfinger, 1973).

2.1.6. Encontrando o Vírus B

Apesar dos enormes avanços alcançados no esclarecimento da etiologia das hepatites virais entre 1940 e 1950, inclusive com a utilização eticamente questionável dos “voluntários”, faltava a difícil tarefa de identificação dos vírus. A solução começou em 1965, quando Blumberg descobriu acidentalmente no soro de um aborígine australiano o antígeno denominado Austrália, que reagia com o soro de hemofílicos politransfundidos (Blumberg *et al.*, 1965).

Blumberg estudou a distribuição do antígeno em diferentes populações e encontrou frequência mais elevada na África, Sudeste Asiático e ilhas do Pacífico, além de entre pacientes com leucemia, síndrome de Down e que haviam tido hepatite ou recebido hemotransusão recentemente. Produziu, por fim, sua mais forte evidência a favor da relação entre o antígeno Austrália e as hepatites

ao documentar a soroconversão de uma técnica de seu laboratório cujo soro, sabidamente negativo, tornou-se antígeno Austrália positivo após um quadro de hepatite aguda, vindo posteriormente a negativar-se na fase de convalescença (Blumberg *et al.*, 1966; Blumberg *et al.*, 1967; Sutnick *et al.*, 1968).

Em 1968, Prince publicou estudo sobre a incidência de hepatite pós-transfusional em pacientes cirúrgicos, utilizando anti-soro de um hemofílico politransfundido. Identificou, em casos bioquímica e histologicamente confirmados de hepatite, que o paciente passou a se tornar antígeno reativo semanas antes de a doença se tornar evidente e logo em seguida o identificou como sendo o mesmo antígeno Austrália (Prince, 1968a; Prince, 1968b).

Pouco tempo depois, os estudos nos soros da coorte de Krugman demonstraram sua relação inequívoca com a hepatite B. A descoberta do antígeno Austrália e de sua relação com o VHB foi um marco na evolução dos conhecimentos das hepatites virais, pois permitiu, mesmo antes de se definir a real natureza do antígeno, fazer a triagem de doadores em hemocentros, o diagnóstico etiológico de uma hepatite viral, o acompanhamento de sua evolução para a cura ou cronicidade, bem como identificar a causa de boa parte das hepatites crônicas e cirroses de etiologia até então indeterminadas (Giles *et al.*, 1969; Mendes, 1988).

A caracterização do vírus começou pela própria equipe de Blumberg que identificou ao microscópio eletrônico, pequenas partículas esféricas e tubulares no soro de um portador crônico do antígeno Austrália, que reagiam com soro convalescente de hepatite B. O Autor admitiu ter identificado o vírus da hepatite B, mas a variabilidade de formas encontradas deixava ainda dúvidas a esclarecer. O problema foi elucidado por Dane que demonstrou a existência de uma terceira partícula, esférica, maior, a “partícula de Dane”, que se comprovou por estudos de imunoeletromicroscopia ser o vírus da hepatite B completo, com um núcleo e um invólucro externo denominado então, antígeno de superfície do vírus da hepatite B (AgHBs). As pequenas partículas esféricas e tubulares eram o produto da síntese em excesso do AgHBs pelos hepatócitos infectados, invólucros vazios sem infectividade (Bayer *et al.*, 1968; Dane *et al.*, 1970; Almeida *et al.*, 1971).

A seguir, viria a caracterização estrutural do VHB, com sua complexa constituição antigênica e a definição de suas características biológicas e patogênicas, demonstrando-se sua transmissão sexual e vertical. O desenvolvimento de técnicas imuno-sorológicas simples e sensíveis permitiu desenhar o mapa mundial da infecção que se sobrepôs, aliás, ao do carcinoma hepatocelular (CHC). Em uma coorte de 10 anos demonstrou-se claramente a magnitude do risco, 100 vezes maior, de desenvolver CHC entre os infectados, sendo o primeiro vírus reconhecido como responsável por um câncer e o segundo carcinogênico em importância, após o tabaco (Heathcote *et al.*, 1974; Stevens *et al.*, 1975; Blumberg, 1977; Beasley *et al.*, 1981; WHO, 1983; Gust, 1986).

O impacto da infecção pelo VHB no mundo motivou as buscas por uma imunoprolifaxia eficaz, com diversos estudos até o licenciamento da primeira vacina, em 1981, feita a partir de plasma humano. Era a primeira vez que um câncer passava a ser prevenido por uma vacina. Em 1986, a vacina de plasma foi substituída pela constituída por AgHBs recombinante, também a primeira vacina produzida com técnica de biologia molecular (Purcell & Gerin, 1975; Hilleman *et al.*, 1975; Maupas *et al.*, 1976; Szmuness *et al.*, 1980).

2.1.7. O Agente Delta

Em 1977, Rizzetto e colaboradores, trabalhando com imunofluorescência em biópsias hepáticas de pacientes soropositivos para o AgHBs identificaram um novo sistema antígeno anticorpo, denominado provisoriamente de antígeno delta. Verificou-se que o novo agente só ocorria em pacientes AgHBs positivos, sobretudo naqueles com formas graves de doença hepática, e que se tratava de uma partícula híbrida, uma quimera, composta por material genético RNA associado a um antígeno delta, ambos envoltos pelo AgHBs. Necessitando do VHB para completar seu ciclo vital, notou-se que o então denominado vírus da hepatite D (VHD) podia ocorrer na infecção aguda, coinfeção, ou crônica, superinfecção, pelo VHB, agravando ambas as apresentações (Rizzetto *et al.*, 1977; Colombo *et al.*, 1983; Govindarajan *et al.*, 1984; Polish *et al.*, 1993).

O sequenciamento do genoma viral em 1986 permitiu bem caracterizá-lo, demonstrando semelhanças funcionais e estruturais com os viróides e RNA satélites que infectam vegetais, embora sem evidências de relação evolutiva entre eles. O VHD se mantém assim, como único entre os vírus animais, constituindo, sozinho a família *Deltaviridae* (Denniston *et al.*, 1986; Taylor, 1990).

Na Amazônia, um importante capítulo da história do VHD foi escrito, e se iniciou como consequência do estudo das arboviroses em geral, e da febre amarela em particular. Nesta região, predominantemente em sua porção ocidental, identifica-se, desde a primeira metade do século XX, uma doença semelhante à febre amarela, porém considerada distinta, temida pelos residentes locais por sua elevada letalidade e tendência a ocorrer em surtos. A doença, clinicamente uma hepato-encefalopatia de evolução fulminante, com tendências hemorrágicas, incide principalmente em crianças e adultos jovens e, na Amazônia Brasileira, é identificada como Febre Negra de Lábrea (Leite *et al.*, 1966; Bensabath & Soares, 2004).

A doença foi completamente descrita, clínica, epidemiológica e histopatologicamente em clássico trabalho da Medicina Tropical Brasileira (Santos, 1978; Santos, 1983) que levou a cabo um período de dois anos de estrita vigilância de casos novos em área endêmica. A Febre de Lábrea guarda inúmeras semelhanças clínicas e etiopatogênicas com a chamada febre de Santa Marta na Colômbia (Ljunggren *et al.*, 1985), bem como com diversos outros casos relatados na região Amazônica e mesmo na África equatorial (Andrade *et al.*, 1992).

Com a evolução dos estudos, a impossibilidade de se demonstrar a presença do vírus amarílico ou de outros arbovírus, tampouco toxinas, e a identificação de marcadores dos vírus das hepatites B e D no soro e fígado de pacientes, a doença vem sendo considerada como uma apresentação particular da infecção pelo VHD, em área hiperendêmica, talvez relacionada com a coincidência de certos genótipos (Bensabath *et al.*, 1987, Bensabath & Soares, 2004; Paraná *et al.*, 2008).

2.1.8. Hepatites “não A, não B”

Após a introdução do antígeno Austrália na triagem de doadores de hemoderivados percebeu-se uma redução de apenas 25% nas hepatites pós-transfusionais. Por essa altura observações atentas chamaram atenção para o fato de ser muito maior o risco de infecção pós-transfusional com a utilização de sangue de doador pago do que com o de doadores voluntários e a adoção de políticas de exclusão desses doadores viria a ter impacto maior do que a testagem do antígeno Austrália. O posterior desenvolvimento de técnicas cada vez mais sensíveis de detecção do AgHBs aliado à seleção adequada de doadores fez praticamente desaparecer dos países desenvolvidos a ocorrência de hepatite B pós-transfusional, restando ainda uma incômoda ocorrência de 5 a 10% de hepatites pós-transfusionais a esclarecer, inicialmente atribuída ao VHA (Gocke *et al.*, 1970; Okochi *et al.*, 1970; Allen, 1970; Walsh *et al.*, 1970; Alter *et al.*, 1972; Goldfield *et al.*, 1975; Sherlock, 1996).

O desenvolvimento dos marcadores de infecção pelo VHA permitiu concluir, com surpresa à época, que não era ele o responsável por essas hepatites pós-transfusionais, então denominadas “não A, não B” (NANB). Os estudos epidemiológicos posteriores estudaram o modo de transmissão, o período de incubação, a fase aguda muitas vezes clinicamente inaparente, a elevada tendência à progressão para a cronicidade e cirrose, além da ocorrência de casos esporádicos na comunidade sem contato com hemoderivados, tudo antes da identificação de sua etiologia. Mostraram ainda que havia uma forma de hepatite NANB de transmissão entérica, epidêmica, geralmente benigna e sem evolução para a cronicidade, que mais tarde viria a ser denominada hepatite E (Feinstone *et al.*, 1975; Khuroo, 1980; Wong *et al.*, 1980; Alter & Houghton, 2000).

2.1.9. Encontrando o Vírus C

Em 1978 foi conseguida a transmissão da hepatite NANB parenteral para chimpanzés, a partir do sangue de doentes infectados, conseguindo-se um

modelo animal que possibilitaria o desenvolvimento das pesquisas sobre a etiologia da doença. Um painel de soros de chimpanzés infectados e de humanos não infectados, organizado pelo Instituto Nacional de Saúde (NIH) nos EUA, passou a servir de referência, contra os quais vários candidatos a vírus NANB passaram a ser testados (Tabor *et al.*, 1978; Alter & Houghton, 2000).

Não obstante a intensa procura pela identificação sorológica do VHC, diversos virologistas e imunologistas falharam impedidos pela baixa sensibilidade das técnicas convencionais à época. Após várias tentativas da comunidade científica, em 1989 foi anunciada a identificação do material genético do VHC, por biologia molecular, e logo em seguida, pela mesma equipe, o desenvolvimento de um teste sorológico para detecção da infecção. A descoberta do VHC foi mais um marco na história da virologia, tanto pela identificação do tão procurado agente etiológico das hepatites NANB, quanto pelo método utilizado. Através da clonagem “às cegas”, utilizando *primers* aleatórios e depois submetendo os produtos das ampliações a um *screening* sorológico foi possível detectar diretamente o agente, sem nenhuma evidência prévia sobre sua natureza ou resposta imune. Marco esse que viria a abrir caminho para a futura identificação de vários outros candidatos a vírus da hepatite (Alter *et al.*, 1989; Choo *et al.*, 1989).

Posteriormente, veio o reconhecimento da grande variabilidade genética do VHC e sua subdivisão em genótipos, com distribuição geográfica variável e resposta diferenciada aos tratamentos. O aprimoramento dos testes sorológicos, tornando-os sensíveis e específicos o suficiente, passaram a ser usados de rotina na seleção de hemodoadores reduzindo praticamente a zero a ocorrência de hepatite C pós-transfusional nos países desenvolvidos, estimando-se em 40.000 o número de novas infecções evitadas a cada ano. Os novos testes foram importantes também para o diagnóstico e tratamento dos doentes com hepatite C crônica, para a elucidação da etiologia de muitos casos de hepatite crônica, cirrose hepática e CHC, assim como para a identificação da relação do VHC com diversas manifestações extra-hepáticas geralmente de natureza auto-imune (Simmonds *et al.*, 1993; Alter, 1999).

2.2. A HEPATITE C

2.2.1. Aspectos de Virologia e Variabilidade Viral

O VHC é um vírus RNA envelopado, grosseiramente esférico, medindo aproximadamente 50nm. Pertence à família *Flaviviridae*, gênero *Hepacivirus*. A família *Flaviviridae* inclui ainda um gênero de interesse veterinário, o *Pestivirus* com os vírus da diarreia viral bovina e da febre suína clássica; e o importante gênero *Flavivirus* que abriga os vírus da dengue, febre amarela e de algumas encefalites transmitidas por artrópodes, como a encefalite japonesa e a encefalite St. Louis. Os vírus GB também pertencem à família *Flaviviridae*, ainda sem classificação em nível de gênero (Kaito *et al.*, 1994; Shimizu *et al.*, 1996; Robertson *et al.*, 1998).

O acúmulo de conhecimentos sobre a estrutura, funcionamento e o ciclo vital do VHC foi por muito tempo dificultado devido à ausência de um modelo de cultivo celular permissivo o suficiente para dar suporte a uma replicação viral robusta onde o ciclo pudesse ser diretamente estudado (Thomas & Lemon, 2000). O RNA codifica uma única poliproteína precursora que é co-traduzidamente processada, através da ação de proteases virais e celulares, em diversas proteínas individuais estruturais e não estruturais (Choo *et al.*, 1991).

As proteínas estruturais incluem a do *core* ou nucleocapsídeo e as do envelope E1 e E2 (Grakoui *et al.*, 1993). A proteína do *core* exibe o domínio mais conservado de toda a poliproteína entre diversas cepas de VHC (Yasui *et al.*, 1998). Já foi implicada na esteatose associada ao VHC e parece interagir com diferentes vias de sinalização intracelular da célula hospedeira, desempenhando papel importante no processo de agrupamento da partícula viral (Glenn, 2006).

A proteína do envelope E2 contém em sua extremidade amino uma região que apresenta a maior variabilidade dentro do VHC, denominada região hipervariável 1(HVR1). Proteínas de superfície do envelope têm frequentemente sido usadas como elementos de vacinas. Também no VHC há evidências de que

anticorpos contra E2 são protetores, porém a ocorrência de mutações frequentes da HVR1 parece contribuir para que o VHC escape dos anticorpos neutralizantes contra seus epítomos. (Kato *et al.*, 1993; Dubuisson *et al.*, 1994; Farci *et al.*, 1996).

As proteínas não estruturais são designadas pela sigla NS (*non structural*), e exibem atividades diversas como as de protease, helicase e RNAPolimerase, além de estarem possivelmente envolvidas com mecanismos de persistência da infecção viral, desenvolvimento de cirrose, carcinogênese e resposta aos imunomoduladores e antivirais (Choo & Pinho, 2005).

As polimerases responsáveis pela cópia do material genético do VHC são enzimas RNA replicases que, pela provável falta de uma função de edição, resultam em uma elevada ocorrência de mutações espontâneas, fenômeno característico dos vírus RNA. A heterogeneidade genética resultante significa que os vírus presentes em um determinado momento em um indivíduo são melhor entendidos como uma população de genomas relacionados, mas ligeiramente diferentes e em permanente mudança, denominados quasispécies. Este *pool* confere ao vírus uma maior habilidade em responder a mudanças na pressão seletiva originária da resposta imune ou da exposição a drogas antivirais. A heterogeneidade é particularmente pronunciada em determinadas regiões do genoma, como na região hipervariável de E2, e impõem-se como um grande desafio nas áreas de desenvolvimento de vacina e resistência a drogas (Choo & Pinho, 2005; Glenn, 2006).

A pressão seletiva exercida pela imunidade humoral aliada à variabilidade do envelope pode compor um modelo que explica a pouca diversidade viral observada nos casos que evoluem para a cura, por uma pressão imunológica inicial eficiente, comparado com os que evoluem para a cronicidade. Estes últimos são submetidos a uma pressão que, incapaz de conter a infecção, contribui para a seleção da grande diversidade observada na população de vírus nos indivíduos infectados (Choo & Pinho, 2003). Nas hepatites C fulminantes a variabilidade genética é ainda menor do que nos casos que evoluem para a cura, quer por uma suposta tendência em se preservar uma linhagem altamente

adaptada, na hipótese da virulência viral, quer pela hipótese de uma pressão imunológica máxima impedindo o aparecimento de variantes (Farci *et al.*, 2000).

A heterogeneidade das sequências de ácidos nucleicos do VHC se reproduz em vários níveis e assim como se observa uma surpreendente variabilidade entre a população de VHC presente em um único indivíduo, as quasispécies, também há uma marcada heterogeneidade genética entre as sequências presentes em diferentes indivíduos, constituindo-se nos isolados, subtipos e genótipos (Thomas & Lemon, 2000).

Tamanha diversidade impõe dificuldades esperadas na classificação. Diferentes propostas foram feitas a partir de diferentes abordagens (Bukh *et al.*, 1993; Simmonds *et al.*, 1993), sendo motivo de um grupo de trabalho internacional para uma classificação de consenso que constatou que a divisão mais difundida do VHC em seis diferentes tipos, ou genótipos, é suportada por cada um dos principais métodos de análise filogenética das sequências do core/E1, da proteína não estrutural NS5B ou de todo o genoma. Os genótipos são nomeados em arábico de 1 a 6 e subdivididos em subtipos nomeados por letras minúsculas do alfabeto (p.ex. 1a, 1b, 2a etc). Subtipos iguais em diferentes indivíduos são entendidos como diferentes isolados que por sua vez, se compõe de uma população de quasispécies (Simmonds *et al.*, 2005). Admite-se em média 70% de similaridade genômica entre os diferentes genótipos, 80% entre os diferentes subtipos, 90% entre os isolados individuais e de até 99% entre quasispécies (Bukh *et al.*, 1995).

2.2.2. Origens e Dispersão

Estudos que aliam a estimativa do coeficiente de mudança das sequências de nucleotídeos à mensuração da divergência observada entre materiais genéticos correlatos, propondo o conceito de “relógio molecular”, têm sido a base das estimativas sobre o tempo de divergência genética, do gene da hemoglobina aos subtipos do VHC. A abordagem, no caso dos vírus, consiste em medir a frequência de mudanças na sequência de nucleotídeos de regiões genômicas não

submetidos à pressão imune direta. A disponibilidade de amostras de indivíduos infectados pelo VHC a partir de fontes comuns no passado, como exemplificado pelo surto originado de um lote de imunoglobulina na década de 1970 (Power *et al.*, 1995), permitiu medir o coeficiente de mudança para a região de NS5 por exemplo, em $4,1 \times 10^{-4}$ por sítio, por ano, sem variação entre os diferentes indivíduos (Smith *et al.*, 1997). Com o relógio molecular ajustado, e assumindo-se que esse coeficiente de mudança se mantém por longos períodos, o que não foi ainda demonstrado, a divergência entre materiais genéticos semelhantes tem sido usada para estimar o tempo em que divergiram evolutivamente (Simmonds, 2001a).

Outra abordagem útil é a análise da distribuição geográfica da variabilidade de genótipos e subtipos, admitindo-se que esta variabilidade é maior nas áreas onde o vírus circula amplamente e há bastante tempo, enquanto é menor onde o vírus foi introduzido mais recentemente, muitas vezes em ciclos de transmissão bem definidos como no caso do UDI. A abordagem conjunta tem proposto uma reconstrução da história do VHC que teria surgido na África subsaariana (os genótipos 1, 2, 4 e possivelmente 5) e no Sudeste Asiático (os genótipos 3 e 6). O tempo de divergência entre os diferentes genótipos foi estimado entre 500 e 2.000 anos e o espalhamento do VHC seria um fenômeno recente. Os genótipos 1 e 2 parecem ter se espalhado antes, entre 65 e 75 anos atrás, e no caso do 1b, dada a ausência de agrupamentos filogenéticos posteriores, parece ter experimentado um espalhamento inicial relativamente rápido, se tornando disseminado entre diversas populações do mundo em um curto período de tempo. O espalhamento do genótipo 3a, grandemente associado ao UDI nos EUA e na Europa Ocidental, por outro lado, exibe diversidade menor que a do subtipo 1b, e teria por isso, se dado mais recentemente, há aproximadamente 45 anos atrás, coincidindo com o aumento da frequência desta prática a partir dos anos 1960 (Simmonds, 2001b).

Os genótipos 1, 2 e 3, portanto, experimentaram um espalhamento para a Europa Ocidental e América do Norte, enquanto alguns permaneceram grandemente restritos a suas regiões de origem como o genótipo 5 no sul da

África, o genótipo 4 no norte, em especial no Egito, e o genótipo 6 no Sudeste Asiático (Lauer & Walker, 2001). O estudo da epidemiologia da distribuição dos genótipos, além de importante para o entendimento da dinâmica de dispersão do VHC, traz potenciais implicações práticas importantes para o desempenho dos testes diagnósticos e o desenvolvimento de vacinas, além da diferença reconhecida na resposta ao tratamento e controversa na patogenicidade, existente entre os diferentes genótipos (Zein, 2000).

O genótipo 1, mundialmente endêmico, também é o mais prevalente na América Latina, seguido pelos genótipos 2 e 3, em proporções variáveis, prevalecendo, em geral, o genótipo 3 sobre o 2 na maioria dos países. Destaca-se como particularidade a maior prevalência dos genótipos 2 e 4 no Caribe (Cavalheiro, 2003; Cristina, 2005). No Brasil, o genótipo 1 representa em média 65%, o genótipo 3 respondendo por 30% e o genótipo 2 por 5%. Os genótipos 4 e 5 têm ocorrência muito rara, concentrados na região sudeste (Campiotto *et al.*, 2005).

2.2.3. Prevalências e Incidências Globais

A hepatite C, desde a descoberta de sua etiologia há menos de duas décadas (Choo *et al.*, 1989), revelou-se uma causa líder de doença hepática crônica no mundo, respondendo por 27% das cirroses hepáticas e 25% dos carcinomas hepatocelulares no planeta (Perz *et al.*, 2006). É reconhecida ainda como a maior causa de transplante hepático nos países desenvolvidos e a infecção parenteral mais comum nos Estados Unidos da América (CDC, 1998; Alter *et al.*, 1999).

A infecção pelo VHC tem sido encontrada em virtualmente todos os países onde tem sido pesquisada. Admite-se que o VHC é provavelmente endêmico em diversas populações humanas há séculos e a emergência da morbidade e mortalidade associadas a ele, enfrentada atualmente em todo o mundo, é resultado de um espalhamento sem precedentes durante o século XX através

principalmente da disponibilidade em larga escala das terapias parenterais e do uso ilícito de drogas injetáveis (Alter, 2007).

Apesar dos grandes avanços alcançados em curto espaço de tempo no conhecimento desta doença emergente, incluindo sua epidemiologia, o mapa de sua distribuição ainda está por ser totalmente desenhado. Os estudos de soroprevalência têm sido a base da descrição da epidemiologia global da infecção pelo VHC, ainda que a maioria realizados com populações selecionadas, como doadores de sangue ou portadores de hepatopatias crônicas, pouco representativos da comunidade. Também, os estudos variam de acordo com a sensibilidade dos métodos diagnósticos empregados, de modo que existe a necessidade ainda de mais dados para validar as hipóteses sobre o impacto da hepatite C em muitas partes do mundo (Shepard *et al.*, 2005).

A infecção é mundialmente endêmica com uma prevalência global mais recentemente estimada em 2%, representando 123 milhões de pessoas infectadas (Perz *et al.*, 2004), mas parece exibir grande variabilidade em sua distribuição. Coeficientes de prevalência podem variar de tão baixo quanto <0,1%, no Reino Unido, a tão alto quanto >20%, no Egito, este último constituindo-se talvez em um caso a parte e podendo representar um dos maiores exemplos mundiais de transmissão iatrogênica de um patógeno parenteral (Frank *et al.*, 2000; Alter, 2007).

Elevadas prevalências são ainda reportadas em países do Norte da África (>2,9%) e Ásia (>4,0%). Países Escandinavos e do Reino Unido, como já relatado, exibem as mais baixas prevalências (<0,1%). Países com prevalências de baixas a intermediárias incluem: Alemanha (0,6%), Canadá (0,8%), França (1,1%), Austrália (1,1%), EUA (1,8%), Itália (2,2%), Japão (1,5-2,3%) e China com 3,2% (Shepard *et al.*, 2005).

Os estudos acerca da incidência da infecção pelo VHC são de difícil condução por serem as infecções agudas largamente assintomáticas; os testes diagnósticos disponíveis não distinguem entre infecção recente ou passada; e a maioria dos países não ter condições adequadas para a coleta sistemática de dados sobre a doença aguda, sendo os resultados da notificação falhos mesmo em

locais com sistemas de vigilância bem estruturados (Shepard *et al.*, 2005; Alter, 2007).

Devido a tais dificuldades, têm-se lançado mão da análise das prevalências idade-específica, assumindo que elas refletem o risco acumulado de adquirir a infecção, para assim inferir tendências na sua incidência. Assim tem-se valorizado não só as diferenças globais de prevalência entre os diferentes países ou regiões, mas também os diferentes padrões de prevalência idade-específica (Figura 1).

Nesse sentido, têm-se proposto que em países do norte e oeste da Europa, nos EUA e na Austrália, onde a prevalência é maior entre pessoas de 30-39 anos, a maior parte da transmissão do VHC teria se dado mais recentemente, nos últimos 20 a 40 anos, e entre adultos jovens. As diferenças na distribuição, neste cenário, ocorrem entre indivíduos com diferentes fatores de risco, destacando-se entre eles o uso de drogas ilícitas. Por outro lado, em países como Turquia, Espanha, Itália, Japão e China onde indivíduos com mais de 50 anos respondem pela maioria das infecções, o risco de infecção teria sido maior há mais tempo, 40 a 60 anos atrás, e as maiores variações nas prevalências neste contexto se dão geograficamente, havendo áreas hiperendêmicas de elevada prevalência entre populações mais idosas. No Egito, e possivelmente em outras regiões do planeta em desenvolvimento, é identificado um terceiro padrão, onde a prevalência aumenta progressivamente com a idade e elevadas prevalências são vistas em todas as categorias de idade, o que seria compatível com um risco elevado em um passado distante seguido por um risco mantido, também elevado (Wasley & Alter, 2000; Alter, 2007).

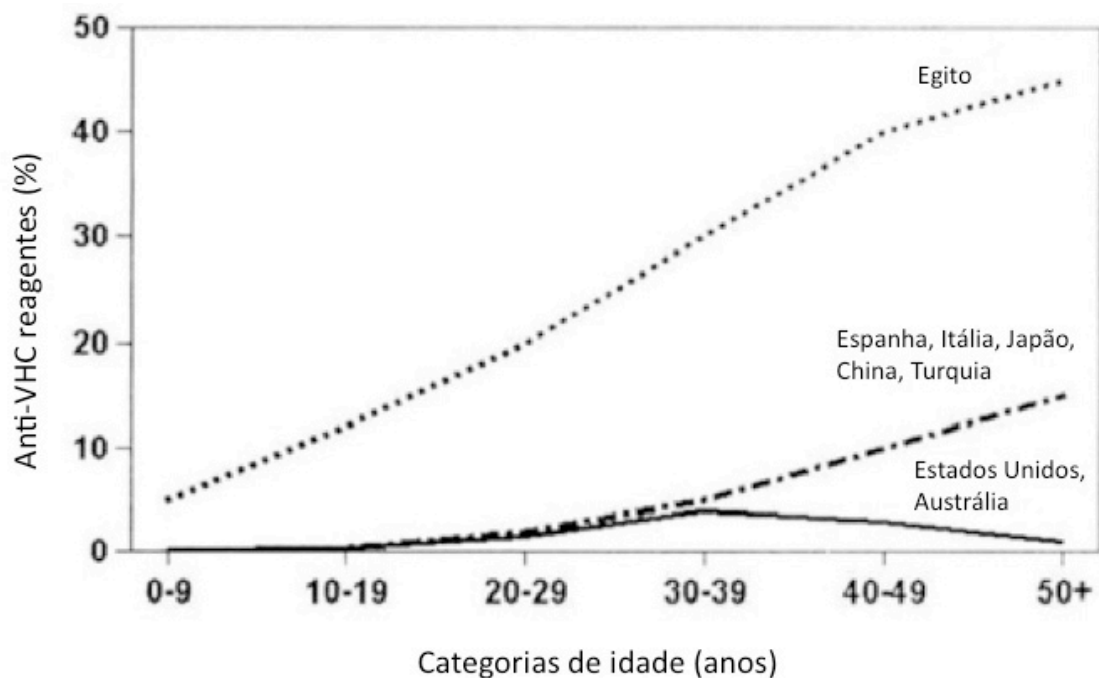


FIGURA 1 – PADRÕES DE INFECÇÃO PELO VHC: DIFERENÇAS GEOGRÁFICAS NA PREVALÊNCIA IDADE-ESPECÍFICA DE ANTICORPOS ANTI-VHC (FONTE: WASLEY & ALTER, 2000).

Nos EUA, a utilização de modelos matemáticos aplicados aos seus dados de prevalência idade-específica a partir de inquéritos nacionais (Alter *et al.*, 1999), associados à incidência idade-específica de casos notificados de infecção aguda (Alter *et al.*, 1990), demonstrou que a incidência de novos casos de infecção pelo VHC era baixo antes de 1965 (18/100.000), tendo se elevado consistentemente (130/100.000) durante a década de 1980 (Armstrong *et al.*, 2000). A partir de 1989, a incidência caiu em mais de 80%, consistente com a estabilidade observada nas soroprevalências nacionais de 1988 a 2002 (Alter *et al.*, 1999; Armstrong *et al.*, 2006).

Na França, utilizando-se modelagem a partir de coeficientes de mortalidade do carcinoma hepatocelular associados a estudos de soroprevalência do VHC, descreveu-se um padrão semelhante ao dos EUA, com elevada incidência durante a década de 1980 (Deuffic *et al.*, 1999a; Griffiths & Nix, 2002). Na Itália, como já referido, diferentemente dos EUA, experimentou incidência elevada em um passado mais distante, mas ao mesmo tempo, em semelhança, viu um declínio de novos casos a partir da década de 1990 (Spada *et al.*, 2001). Na Austrália, a

modelagem a partir de uma abordagem alternativa, com pressupostos sobre tendências no uso de drogas injetáveis (UDI), sugeriu uma incidência que teria se mantido elevada até 2001 (Law *et al.*, 2003). No Egito, reconhecido como pertencente ao grupo dos países onde o risco de infecção se manteve elevado ao longo do tempo, estudos de coorte revelaram coeficientes de incidência de 0,8/1.000 em áreas onde a prevalência era de 9% ao lado de incidência de 6,8/1.000 em áreas onde a prevalência era de 24% (Mohamed *et al.*, 2005)

Devido à longa história natural da infecção pelo VHC, a incidência passada é um determinante importante do impacto futuro de suas complicações. Em países onde a emergência da infecção se deu mais recentemente, este impacto pode ainda estar por ser totalmente vislumbrado. Em países onde esta emergência se deu em um passado mais distante, este impacto pode já ter alcançado seu pico, embora mudanças no padrão de transmissão da doença que possam resultar em exposição às populações mais jovens podem redundar em um futuro aumento de doenças crônicas enquanto essa população envelhece. Em áreas onde é reconhecida a permanência de um risco elevado de aquisição ao longo das décadas, como no Egito, e provavelmente em outras regiões menos privilegiadas do planeta, espera-se uma continuidade do já importante impacto das doenças crônicas relacionadas ao VHC em direção ao futuro (Deuffic *et al.*, 1999b; Armstrong *et al.*, 2000; Perz & Alter, 2006; Deuffic-Burban *et al.*, 2006).

2.2.4. Modos de Transmissão e Fatores de Risco

A forma mais eficiente de transmissão do VHC é através de exposição sanguínea percutânea repetida ou de grandes volumes, como na transfusão sanguínea, no transplante de órgãos e no uso de drogas injetáveis. Formas menos eficientes de transmissão incluem exposição percutânea única ou de pequenas quantidades, como nos acidentes perfuro-cortantes, e exposição mucosa a sangue ou fluidos corporais derivados do soro, como na transmissão perinatal e sexual (CDC, 1998).

Evidências atualmente se acumulam no sentido de demonstrar que dispositivos, objetos e/ou superfícies inanimadas contaminadas por sangue podem funcionar como reservatórios temporários para a transmissão pessoa-pessoa do VHC, fenômeno possivelmente implicado nas transmissões por procedimentos diversos relacionados a cuidados de saúde, estéticos ou práticas culturais (Williams *et al.*, 2004; Kamili *et al.*, 2007).

Nos países desenvolvidos, onde o pico da transmissão do VHC se deu mais recentemente, o UDI é grandemente responsável pelos novos casos, nas últimas décadas e atualmente. Nos países desenvolvidos, onde o pico de transmissão teria se dado há mais tempo, procedimentos relacionados à saúde realizados tanto por profissionais quanto por não profissionais podem ter tido papel substancial na transmissão do VHC há 30 ou 50 anos atrás, podendo persistir em áreas isoladas de maior endemicidade, ou já ter sido abandonados onde, então, baixas prevalência são verificadas nas populações mais jovens. Na maioria dos países em desenvolvimento, o uso de injeções terapêuticas não seguras e a transfusão de hemocomponentes parecem ser os principais modos de transmissão, especialmente em áreas onde a prevalência idade-específica sugere um risco de infecção mantido elevado (Wasley & Alter, 2000; Shepard *et al.*, 2005).

Ainda em recente estudo de coorte no Egito, demonstrou-se que possuir um membro da família anti-VHC reagente foi um forte fator de risco para infecção, cuja maior incidência recaiu sobre os menores de 10 anos vivendo com parentes infectados. Tais achados evidenciam uma clara necessidade de maior investigação sobre esse aspecto (Mohamed *et al.*, 2005).

2.2.4.1. Uso de drogas injetáveis

O uso ilícito de drogas injetáveis tem sido a forma predominante de transmissão do VHC em países como EUA e Austrália nos últimos 30 a 40 anos, e atualmente ainda responde pela maioria das novas infecções. Em países onde a maior incidência de infecção pelo VHC teria se dado em um passado mais distante, o UDI parece ter desempenhado um papel menor, embora sua

contribuição para a transmissão recente em muitos deles parece estar claramente aumentando. O UDI é atualmente o fator de risco dominante em diversos países do norte, oeste e sul da Europa, bem como no Japão, com as novas infecções predominando em indivíduos jovens (Tanaka *et al.*, 1998; Mele *et al.*, 2000; Elghouzzi *et al.*, 2000; Alter, 2002; Dore *et al.*, 2003; Dalgard *et al.*, 2003; Balogun *et al.*, 2003).

O coeficiente de prevalência de hepatite C em indivíduos com longo uso de drogas injetáveis chega a 90% (Donahue *et al.*, 1991) e apesar de os coeficientes de incidência acumulada entre jovens usuários iniciantes, nos países desenvolvidos, terem caído significativamente do final da década de 1980 para o final da década de 1990, a incidência entre novos usuários permanece alta, de 15% a mais de 30% anualmente (Des Jarlais *et al.*, 2003).

Fatores de risco identificados para infecção pelo VHC associados ao UDI incluem: uso frequente, compartilhamento do aparato de uso, cocaína como droga injetável e primeira injeção com usuário mais velho (Villano *et al.*, 1997; Garfein *et al.*, 1998). A infecção pelo VHC parece ocorrer rapidamente após o início do UDI e menos parceiros são necessários para suportar a infecção pelo VHC comparado com outros patógenos de transmissão sanguínea. Tais fatos podem possivelmente ser explicados pela elevada prevalência da infecção nessa população, associado ao comportamento particular dos UDI, juntos aumentando a probabilidade de exposição de novos usuários ao VHC (Garfein *et al.*, 1996; Murray *et al.*, 2003). Os compartilhamentos indiretos da droga e do aparato de uso através das práticas de preparação, como o *backloading* (injeção de droga misturada ou medida na seringa de outro usuário), compartilhamento do *cooker* (utensílio para mistura e aquecimento da droga), de algodões e água de enxágue, também já foram associados com a transmissão do VHC (Thorpe *et al.*, 2002).

2.2.4.2. Hemotransusão e transplante

A transfusão de sangue ou de produtos derivados do plasma e o transplante de órgãos sólidos, a partir de indivíduos infectados, são altamente efetivos na transmissão do VHC e, no caso das hemotransfusões, representaram um risco universalmente distribuído antes de os testes diagnósticos se tornarem disponíveis. Pacientes hemofílicos que foram pesadamente transfundidos no passado apresentam coeficientes de prevalência que excedem 90%, só comparáveis aos UDI (Alter, 1995).

As medidas visando a qualidade e segurança dos procedimentos de hemotransusão adotadas progressivamente nas últimas décadas, incluíram cronologicamente: sistema de doação voluntário, não remunerado; testagem AgHBs; triagem epidemiológica para risco de infecção pelo VIH; testagem anti-VIH; introdução dos marcadores substitutos, como ALT e anti-HBc; testagem anti-VHC de primeira geração; evolução dos testes anti-VHC; e testes para ácidos nucleicos. Tais medidas resultaram em uma drástica redução do risco de transmissão de patógenos por essa via em grande parte do mundo desenvolvido. Nestes países, o risco de aquisição de hepatite C pós transfusional era de 5% a 13% antes de 1986, caiu para entre 9% e 1,5% de 1986 a 1990, ainda antes da descoberta do VHC, chegando a algo entre 3% a 0,6% após a introdução dos testes sorológicos de primeira geração, e caindo para 0,9% a 0,01%, com a evolução da sensibilidade dos mesmos. Com os testes sorológicos de terceira geração, as técnicas de inativação viral e a utilização, por alguns centros hemoterápicos, de testes para ácidos nucleicos em *pool* ou individualmente, os produtos derivados do sangue hoje em grande parte do mundo desenvolvido são tão seguros que os métodos clássicos de estimativa de risco não alcançam mais sensibilidade suficiente para permitir estimativas significativas (Tobler & Busch, 1997; Wasley & Alter, 2000; Busch *et al.*, 2003).

Não obstante a contribuição de todas as medidas citadas, é relevante lembrar que a maior redução foi experimentada com a primeira delas: a adoção do

sistema de doação voluntário, que logrou reduzir em mais de 3 vezes a incidência de hepatite NANB pós transfusional após sua introdução isolada (Shepard *et al.*, 2005). A doação regular, voluntária, associada à triagem epidemiológica para fatores de risco é a fonte mais segura de sangue, porém, infelizmente, ainda hoje a doação comercial é uma realidade em grande parte do mundo em desenvolvimento (Dhingra, 2002). Há, inclusive, estudos sugerindo uma correlação positiva entre o Produto Interno Bruto (PIB) *per capita* e a proporção de doações de sangue de origem não remunerada (Cruz & Perez-Rosales, 2003). Mesmo a triagem sorológica adequada para os patógenos de transmissão parenteral, incluindo o VHC, não é realizada adequadamente em cerca de 43% das doações entre os países em desenvolvimento (WHO, 2007).

2.2.4.3. Procedimentos parenterais terapêuticos não seguros

O uso adequado de material descartável e a adoção de procedimentos eficazes de desinfecção e esterilização reduziram drasticamente a transmissão de patógenos sanguíneos, incluindo o VHC, a partir de procedimentos relacionados a cuidados de saúde em grande parte dos países desenvolvidos. Nestes, a importância relativa desse tipo de transmissão para a epidemiologia do VHC, excetuando-se o ambiente de hemodiálise, é provavelmente pequena apesar de diversos relatos de surtos originados, invariavelmente, a partir de quebra de técnicas de assepsia/anti-sepsia e de práticas de controle de infecção (Norder *et al.*, 1998; Widell *et al.*, 1999; CDC, 2003; Tallis *et al.*, 2003).

A identificação de casos de transmissão nosocomial é em muito dificultada pela oligossintomatologia dos casos agudos e os episódios detectados devem representar uma proporção relativamente menor dos casos de infecção pelo VHC associada a cuidados de saúde. Admite-se, portanto, que apesar de improvável que tais infecções ocorram frequentemente nos países desenvolvidos, é possível que ocorram menos raramente do que é suposto (Wasley & Alter, 2000).

No ambiente de saúde, pacientes podem servir como reservatório para a transmissão, exibindo prevalências, entre internados e ambulatoriais, que vão de

2% a 18% (Wasley & Alter, 2000). Neste cenário, a transmissão se dá principalmente pela contaminação de material usado para flebotomia ou de linhas venosas, especialmente de múltiplas vias, assim como através de equipamentos médicos e odontológicos inadequadamente limpos ou desinfetados, implicados na transmissão, por exemplo, a partir de endoscópios (Bronowicki *et al.*, 1997; Widell *et al.*, 1999).

Em muitos países, o suprimento inadequado de materiais estéreis ou descartáveis, o excesso do uso da via parenteral, bem como a prática de injeções fora do ambiente de saúde por profissionais de baixa capacitação ou por não profissionais, podem compor um cenário onde múltiplas exposições ao longo da vida acarretam um risco acumulado substancial de infecção pelo VHC associado a cuidados de saúde. Em 2000, estimou-se que as injeções terapêuticas não seguras respondiam por 40% dos novos casos de infecções pelo VHC no mundo (Hauri *et al.*, 2004).

Como já referido, entre os países onde o período de risco aumentado de infecção pelo VHC teria se dado há mais tempo, os procedimentos relacionados a cuidados de saúde parecem ter representado uma causa maior de transmissão no passado. Em países como Itália e Japão, por exemplo, é descrita uma tendência de ocorrência da infecção entre populações mais idosas e em aglomerados geográficos. Nesse cenário, práticas como o reuso de seringas de vidro; administração doméstica de medicação injetável por não profissionais, com o compartilhamento de seringas entre familiares e vizinhos; e práticas diversas da medicina popular tradicional com o uso de instrumentos não estéreis, incluindo, no Japão, a acupuntura, têm sido associadas ao risco de infecção. A baixa prevalência entre grupos etários menores nessas regiões sugere que nelas, tais práticas podem não representar mais papel importante na transmissão do VHC (Ito *et al.*, 1991; Kiyosawa *et al.*, 1994; Chiaramonte *et al.*, 1996; Guadagnino *et al.*, 1997; Noguchi *et al.*, 1997).

No Egito, onde se observa a mais elevada prevalência no mundo, uma transmissão em massa é atribuída à contaminação de seringas reutilizáveis empregadas nas campanhas nacionais de tratamento da esquistossomose. Apesar

de tais campanhas não mais existirem, o grande reservatório existente entre os infectados, associado às dificuldades em garantir a universalidade do acesso a injeções seguras, podem estar mantendo essa via ainda como importante na transmissão do VHC nesta e em outras regiões do planeta (Frank *et al.*, 2000). Na Índia também se relata prevalência consideravelmente elevada, de 31%, entre pacientes que receberam múltiplas injeções para tratamento da leishmaniose visceral (Singh *et al.*, 2000) e, em diversos estudos em países em desenvolvimento, se demonstrou uma associação entre infecção pelo VHC e frequência de injeções terapêuticas, especialmente se realizadas por cuidadores não profissionais (Luby *et al.*, 1997; Wang *et al.*, 1998; Marx *et al.*, 2003). O risco de transmissão a partir de profissionais de saúde infectados durante a realização de procedimentos invasivos parece ser bem pequeno, estimado em 0,5%, em média (Alter, 2007).

Em ambientes de hemodiálise são observadas múltiplas oportunidades de contaminação cruzada o que associado à elevada prevalência entre os pacientes, formam um cenário de risco elevado para a transmissão do VHC e onde se faz necessária a estrita observância de normas e procedimentos de controle de infecção. Coeficientes de prevalência podem variar de 4% a mais de 90%, os mais elevados estando no Oriente Médio e Leste Europeu (Wasley & Alter, 2000; Sułowicz *et al.*, 2007). A incidência em pacientes em hemodiálise, não infectados, sem outro fator de risco identificável já foi estimada entre 2% e 2,6% ao ano (Halfon *et al.*, 1998; Fabrizi *et al.*, 1999) e uma associação entre tempo em diálise e infecção pelo VHC está demonstrada em uma série de estudos, tanto de prevalência quanto de incidência (Hardy *et al.*, 1992; Niu *et al.*, 1993; Jadoul *et al.*, 1993; Irie *et al.*, 1994; DiLallo *et al.*, 1999).

2.2.4.4. Outros modos de transmissão

As transmissões ocupacional, perinatal e sexual são bem menos eficientes do que aquelas envolvendo exposições percutâneas repetidas e/ou de grandes

volumes e, talvez por isso, tendem a ter contribuição pequena e constante ao longo do tempo, com pouca variação geográfica (Alter, 2007).

A prevalência de infecção pelo VHC entre profissionais de saúde não parece divergir daquela encontrada na população geral de onde provêm, mesmo entre especialidades, como as cirúrgicas, de maior potencial de exposição a material sanguíneo (Cooper *et al.*, 1992; Panlilio *et al.*, 1995; Shapiro *et al.*, 1996). A transmissão ocupacional é largamente restrita a profissionais de saúde com repetidos acidentes pérfuro-cortantes e está associada a agulhas ocas e acidentes profundos (Yazdanpanah *et al.*, 2005). A soroconversão média após estes acidentes é de 1,8%, variando de 0% a 7% (Mitsui *et al.*, 1992; Petrosilla *et al.*, 1994; Lanphear *et al.*, 1994; Puro *et al.*, 1995). A transmissão ocupacional ocorre raramente por exposição de sangue contaminado a mucosas ou pele com solução de continuidade, não havendo relato de transmissão através de pele íntegra (Sartori *et al.*, 1993; Ippolito *et al.*, 1998; Beltrami *et al.*, 2003).

A transmissão perinatal do VHC é relativamente incomum e parece ocorrer apenas quando a mãe possui viremia, isto é, RNA do VHC, detectável no momento do parto. O risco nessa situação é estimado entre 4% e 7% por gestação, e a coinfeção com o VIH aumenta em 4 a 5 vezes esse risco. A transmissão pode estar relacionada com elevadas cargas virais ($>10^6$ cópias/ml), embora os dados até o momento sejam inconsistentes. Tempo elevado de ruptura da membrana e monitorização fetal invasiva foram associados com a transmissão, enquanto parto por via alta ou baixa não o foram, assim como a amamentação na ausência de soluções de continuidade nos mamilos (Roberts & Yeung, 2002; Mast *et al.*, 2005).

A exata dimensão da transmissão sexual do VHC, e suas circunstâncias, tem permanecido como um aspecto controverso da epidemiologia do VHC, com resultados inconsistentes a partir de diferentes estudos. As mais fortes evidências a favor da transmissão heterossexual do VHC vieram de estudos de caso-controle com indivíduos apresentando hepatite aguda NANB, nos EUA, durante as décadas de 1970 e 1980, que identificaram associação entre a infecção e relações sexuais com múltiplos parceiros ou com parceiro infectado (Alter *et al.*, 1982;

Alter *et al.*, 1989). Desde então, 15% a 20% dos casos de hepatite C aguda não reportam outro fator de risco que não a exposição sexual acima mencionada (Alter, 2007).

Por outro lado estudos conduzidos a partir da década de 1990 com homens que fazem sexo com homens (HSH) e indivíduos em relações heterossexuais monogâmicas, encontraram fracas evidências, quando muito, de transmissão sexual do VHC. A ausência de risco aumentado para infecção pelo VHC entre HSH, prática reconhecida como de maior eficiência na transmissão de vírus sexualmente transmissíveis do que a prática heterossexual, bem como a baixa prevalência encontrada entre parceiros sexuais estáveis de portadores crônicos, suscitou dúvidas sobre a importância da transmissão sexual do VHC (CDC, 1998; Terrault, 2002; Vandelli *et al.*, 2004; Buffington *et al.*, 2007).

Uma hipótese proposta para explicar essa aparente inconsistência é baseada no fato de que o VHC é mais provavelmente transmitido por contato sexual quando o parceiro infectado está na fase inicial da infecção aguda, com viremia elevada e ausência de anticorpos para formação de complexos com os antígenos. Os estudos iniciais de caso-controle nos EUA foram conduzidos em um período em que a incidência de infecção pelo VHC estava em seu pico. Nesse período, também uma elevada proporção da população adulta geral tinha história de múltiplos parceiros sexuais (Alter *et al.*, 1999). A transmissão aumentada do VHC na fase aguda associada a uma elevada proporção da população tendo relações sexuais desprotegidas com múltiplos parceiros, poderia explicar essa quantidade desproporcional de casos atribuídos inicialmente à transmissão sexual (Alter, 2007). Uma associação similar entre hepatite C aguda e múltiplos parceiros heterossexuais foi relatada na Itália, aumentando o risco com o aumento do número de parceiros (Mele *et al.*, 1999).

Evidências acumuladas, portanto, indicam que o VHC pode ser transmitido por contato sexual, mas bem menos eficientemente que outros vírus sexualmente transmissíveis, como o VIH e o VHB. Os riscos desta transmissão foram estimados em até 0,6% ao ano, para relações monogâmicas duradouras, e de 0,4% a 1,8% ao ano, para indivíduos com múltiplos parceiros ou sob risco de

aquisição de DST, sendo a coinfeção com VIH um fator de risco aumentado para a transmissão sexual do VHC. Porém como a atividade sexual é um comportamento comum e o reservatório de indivíduos infectados pelo VHC é de tamanho considerável, a transmissão sexual do VHC pode eventualmente contribuir para o impacto total da infecção em alguns cenários e merece, por isso, ser ainda melhor avaliada (Terrault, 2002).

Devido a grande variedade de atividades humanas que envolvem o potencial para exposição percutânea a sangue ou fluidos corporais derivados do sangue, há vários outros modos de transmissão biologicamente plausíveis além daqueles com associação epidemiológica claramente demonstrada. Entre estes, se incluem procedimentos estéticos e práticas culturais ou religiosas diversas, tais como tatuagem, *piercing*, uso de droga intranasal, escarificações, circuncisões, acupuntura, sangrias, uso coletivo de cortadores de cutículas, de lâminas de barbear, etc. Ainda faltam dados em grande parte do mundo sobre a importância relativa desses potenciais fatores de risco para a transmissão do VHC. Os poucos estudos existentes mostram, em geral, a possibilidade da transmissão, mas limitados para avaliar o real impacto na epidemiologia global do VHC (Alter, 2007).

2.3. COINFECÇÕES VIRAIS

Os vírus das hepatites B, C e D são as principais causas de doença hepática crônica e por dividirem modos de transmissão comuns, suas ocorrências concomitantes não são raras em determinadas áreas geográficas ou entre populações de risco acrescido. As coinfeções por vírus hepatotrópicos determinam em geral quadros clínicos mais graves que os causados pelas monoinfeções, tanto nas apresentações agudas quanto crônicas; têm implicações quanto ao rendimento e aplicabilidade dos métodos diagnósticos; se apresentam como desafios para o tratamento; e, em nível molecular, exibem uma complexa e dinâmica relação de interferência viral que ainda está por ser totalmente revelada (Liaw *et al.*, 1998; Raimondo *et al.*, 2006).

Assim como largamente descrito para a infecção pelo VHD, por definição sempre uma infecção conjunta com o VHB, as infecções concomitantes pelos demais vírus hepatotrópicos também podem ser adquiridas de forma simultânea (coinfeção), ou sequencial (superinfecção). Como diferencial com a história natural da aquisição do VHD, para os demais vírus hepatotrópicos é possível ainda reconhecer-se mais de uma possibilidade de infecção sequencial, com diversas combinações possíveis quando os três vírus estão envolvidos (p.ex. VHC→VHB; VHB→VHC; VHB→VHD→VHC; VHB/VHD→VHC; VHC→VHB/VHD e VHC→VHB→VHD) e com diversos cenários clínicos e virológicos conseqüentemente (Lin *et al.*, 2006).

Aspecto relevante e atual nas coinfeções é o estudo dos fenômenos de interferência viral, pelas potenciais implicações para as estratégias diagnósticas e terapêuticas. A dominância de um vírus sobre outro(s), e a posterior evolução desta relação, é influenciada tanto por fatores virais quanto do hospedeiro. Destaca-se como determinantes, a sequência das infecções virais, a capacidade replicativa das cepas, a presença de mutações do genoma viral, a resposta imune induzida pelos vírus e a reação hepatocelular (Lin *et al.*, 2006).

Em superinfecções, o vírus superinfectante frequentemente inibe o vírus pré-existente, podendo gerar uma perda dos marcadores séricos deste último, que pode ser transitória ou duradoura. Entretanto, como complicador, o vírus pré-existente, dependendo de suas características, também pode influenciar a atividade do vírus superinfectante, inibindo sua replicação, expressão antigênica ou soroconversão, e mesmo influenciando uma eventual evolução para cronicidade (Lin *et al.*, 2006).

Quanto ao papel do sistema imune, demonstrou-se que o padrão de resposta de citocinas pode ser relevante para o fenômeno da supressão viral em infecções sequenciais. Em modelos animais, evidenciou-se que em portadores crônicos do VHB superinfectados, mesmo com vírus não hepatotrópicos, há supressão do VHB coincidentemente com o aumento da expressão de enzimas induzíveis pelo INF- α/β , e seguida pela produção de um padrão de citocinas pró-inflamatórias do tipo Th1 (TNF- α e INF- γ) e de diversos marcadores de células T, com elevação dos níveis séricos de ALT. A administração de anticorpos contra INF- α/β e TNF- α pôde neutralizar o efeito supressivo de vírus superinfectantes e postula-se, portanto, que em superinfecções, essas citocinas exerçam papel central na supressão do vírus preexistente, agindo provavelmente através da ativação de mecanismos antivirais intracelulares e da destruição dos hepatócitos pelas células do sistema imune inato e adaptativo (Guidotti *et al.*, 1996; Cavanaugh *et al.*, 1998, Guidotti & Chisari, 2001).

Esta hipótese é consistente com o achado em pacientes portadores do VHB, superinfectados pelo VHA, onde se observou rápida elevação de INF- γ , pouco antes da elevação de transaminases, com subsequente perda dos marcadores DNA-VHB e AgHBe (Van Nunen *et al.*, 2001).

Independentemente das supressões virais e da dominância de um vírus sobre outro(s), as infecções concomitantes por vírus hepatotrópicos, em geral, tendem a se associar a quadros clínicos mais severos, com maior agressão histológica, maior risco de progressão para a cirrose, de descompensação pela cirrose e de carcinoma hepatocelular. Tais achados podem ser devido ao fato de que, ao menos em alguns casos, cada vírus continue a exercer seu papel

patogênico, independente das supressões, causando um efeito cumulativo em termos de injúria hepatocelular (Shukla & Poles, 2004; Liu & Hou, 2006; Chu & Lee, 2008).

Em superinfecções é largamente reconhecido também o risco de deterioração da hepatopatia pré-existente, inclusive com a possibilidade de hepatite aguda grave (hepatite fulminante), motivo pelo qual portadores de hepatites virais crônicas ou, de fato, doença parenquimatosa crônica do fígado de qualquer etiologia, são candidatos especiais a vigilância quanto ao risco de aquisição de novos vírus hepatotrópicos, incluindo indicação formal de imunização contra os vírus B e A (Brasil, 2001).

O risco de hepatite fulminante, como resultado da agressão que um vírus hepatotrópico impõe a um parênquima já agredido cronicamente, se relaciona com o perfil de ativação do sistema imune, como mencionado. O estímulo a produção de citocinas pró-inflamatórias (TNF- α e INF- γ) não apenas suprime a replicação viral, mas também promove a necrose dos hepatócitos. De fato, como reconhecido, INF- γ é um importante mediador na indução do dano hepático, guiando a infiltração de macrófagos, neutrófilos e linfócitos, que por sua vez amplificam a produção destas mesmas citocinas, sendo demonstrado que a administração prévia de anticorpos contra INF- γ pode reduzir a morte celular em mais de 97% (Chisari, 1996; Cavanaugh *et al.*, 1998; Van Nunen *et al.*, 2001).

Ainda quanto ao papel do sistema imune, é reconhecido que tanto as hepatites virais crônicas quanto a terapia com interferon podem precipitar fenômenos de autoimunidade. Também certos fenótipos do HLA (como o A1-B8-DR3) associam-se a distúrbios auto-ímmunes. Neste sentido tem sido proposto que a produção de interferons endógenos estimulados por uma superinfecção, possa desencadear, em indivíduos susceptíveis, uma agressão hepática severa que tenha por base uma hepatite autoimune (Vento *et al.*, 1998; Gow *et al.*, 2005).

As infecções simultâneas por vírus hepatotrópicos, por se apresentarem em geral com maior agressão hepática, são particularmente candidatas a tratamento, ao mesmo tempo em que seu adequado manejo terapêutico se constitui em um

desafio, justamente pela maior complexidade de cenários clínicos e virológicos possíveis (Crockett & Keeffe, 2005).

2.3.1. VHB + VHD

A coinfeção mais estudada é talvez a associação do VHD com o VHB, por ser obrigatória para o primeiro. O VHD, ou agente delta é denominado um vírus satélite, vírus defectivo ou agente subviral, por depender do VHB para completar seu ciclo vital, só ocorrendo *in vivo*, portanto, associado a ele (Rizzetto *et al.*, 1977; Negro & Rizzetto, 1995). O VHD é então uma quimera, composta de seu genoma (VHD-RNA) e seu antígeno (AgVHD), envoltos pelo antígeno de superfície do VHB (AgHBs), e a sua síntese resulta em forte supressão da replicação do vírus B (Rizzetto *et al.*, 1988; Lai, 1995), possivelmente associado ao efeito supressivo do grande antígeno delta sobre a enzima RNA polimerase tipo II dependente de DNA, envolvida na replicação do VHB (Modahl & Lai, 2000).

Duas formas distintas de infecção pelo VHD são reconhecidas: a coinfeção quando é adquirido por susceptíveis ao VHB, e a superinfecção quando é transmitido a portadores crônicos do VHB. Na primeira, o risco de hepatite aguda grave é elevado em relação à infecção isolada pelo VHB, mas a cronificação é a mesma sendo, portanto elevada a proporção (>90%) de indivíduos que eliminam ambas as infecções. Na superinfecção se observa uma evidente tendência a formas agudas graves, com quadros clínicos de hepatite fulminante bem reconhecidos, mas ao contrário da coinfeção, a eliminação do vírus se dá em apenas 10% dos casos, sobrevivendo nos demais uma hepatite crônica particularmente agressiva (Smedile *et al.*, 2003).

O VHD, sendo dependente do VHB, tem mecanismos de transmissão similares, porém o acompanha exibindo coeficientes de prevalência extremamente variados, mostrando uma distribuição mundial irregular e focal, podendo estar ausente ou circular com baixa intensidade em áreas de elevada ocorrência do VHB, como ocorre em grande parte do Leste Asiático (Wang *et*

al., 1987; Chen *et al.*, 1992). Áreas com endemicidade particularmente elevada incluem o Mediterrâneo, norte da América do Sul, África Subsaariana e algumas ilhas do Pacífico Sul, além de regiões focais no Oriente Médio e Ásia Central. Embora recentemente uma maior diversidade venha sendo proposta (Dény, 2006), até então três genótipos do VHD têm sido largamente reconhecidos, denominados I, II e III. O tipo I é o mais disseminado mundialmente, prevalecendo nos EUA, Europa, Ásia e sul do Pacífico. O tipo II é encontrado apenas na Ásia, especialmente Taiwan e Japão, e é associado a quadros menos graves e melhor prognóstico, enquanto o tipo III ocorre somente na América do Sul e se associa à doença mais agressiva (Rizzetto *et al.*, 1991; Rizzetto, 2000).

Estima-se que em torno de 5% dos 350 milhões de portadores crônicos do VHB no mundo estejam coinfectados com o VHD. Em algumas ilhas do Pacífico, coeficientes de até 69% já foram relatados (Tibbs, 1989). Na Itália, região de elevada endemicidade, esta prevalência já foi 23%, na década de 1980, tendo caído para 14% na década de 1990, e 8% no início dos anos 2000, resultado atribuído à elevada cobertura da vacinação contra o VHB (Sagnelli *et al.*, 1992; Sagnelli *et al.*, 1997; Gaeta *et al.*, 2000). Na África Subsaariana, a prevalência pode variar de 6,5% a 42%, embora muitos desses estudos representem melhor a população de portadores crônicos do AgHBs em contato com os serviços de saúde, onde é esperado maior prevalência da coinfeção com o VHD do que entre os portadores crônicos do VHB na população em geral, devido à reconhecida maior patogenicidade do VHD (Greenfield *et al.*, 1986; Okoth *et al.*, 1991; Richard-Lenoble *et al.*, 1995; López-Vélez *et al.*, 1997; Ojo *et al.*, 1998).

Na América do Sul, a Região Amazônica é reconhecida como hiperendêmica para o VHD, com prevalências já reportadas em algumas áreas de mais de 60% entre portadores do AgHBs (Ljunggren *et al.*, 1985; De Paula *et al.*, 2001). Na Amazônia Brasileira, onde se concentra quase a totalidade dos casos do País, destaca-se a ocorrência, predominante em sua porção ocidental, tanto de forma aguda grave, com exuberância de manifestações hemorrágicas, denominada febre de Lábrea, quanto de formas crônicas particularmente

agressivas, com rápida progressão para cirrose e carcinoma hepatocelular (Fonseca, 2002).

Na Amazônia, ainda, diversas particularidades quanto à infecção pelo VHD têm sido notadas. O genótipo I, mundialmente disseminado, possivelmente prevaleça entre os indivíduos de áreas urbanas, enquanto o genótipo III, exclusivo da região, possivelmente prevaleça entre os indivíduos das áreas rurais e se associe a quadros mais graves. Também uma associação entre o genótipo III do VHD com o genótipo F do VHB, este também aparentemente típico da região amazônica, tem sido implicada na ocorrência de casos graves. Por fim o *status* do antígeno “e” e a capacidade replicativa do VHB parecem demonstrar um perfil atípico entre a população da Região Amazônica, com tendência a elevada replicação do VHB, mesmo quando em coinfeção com o VHD (Casey *et al.*, 1996; Paraná *et al.*, 2008; Kay *et al.*, 2009).

2.3.2. VHC + VHB

Elevada endemicidade das infecções B e C são reconhecidas na Ásia e na região do Mediterrâneo onde, por isso, a coinfeção VHB/VHC não é incomum. Estima-se que, em geral, 9% a 30% dos portadores crônicos do VHB (AgHBs reagentes) exibem marcador de infecção pelo VHC (anti-VHC reagente) e de 2% a 10% destes são portadores crônicos do primeiro (Liaw, 1995; Liu & Hou, 2006).

Diversos estudos demonstram que VHC e VHB interagem entre si e afetam a resposta imune, se apresentando em um espectro de perfis virológicos mais amplo que o das infecções B e delta. Já se demonstrou a possibilidade de dominância do VHB sobre o VHC (Wang *et al.*, 1999), do VHC sobre o VHB (Crespo *et al.*, 1997), de inibição mútua (Jardi *et al.*, 2001) e de alternância de dominâncias (Koike *et al.*, 1995), cenários possivelmente dependentes de variáveis como sequência de aquisição das infecções, genótipos, cepas e mutações envolvidos bem como o *status* imunológico do hospedeiro. O VHC, no entanto, parece exercer maior dominância, inibindo o VHB mais do que é por ele

inibido, prevalecendo, portanto em geral nas infecções duplas (Jardi *et al.*, 2001; Liaw, 2001; Shukla & Poles, 2004).

O mecanismo viral de inibição do VHB pelo VHC pode estar relacionado com a ação da proteína do *core* do VHC que, *in vitro*, se liga e inibe a expressão e replicação de genes do VHB (Shih *et al.*, 1993). A infecção pelo genótipo 1 do VHC parece levar a uma supressão mais potente do VHB (Pontisso *et al.*, 1996), já tendo sido identificada uma sequência rica em arginina que é comum às proteínas do *core* do VHB e do VHC genótipos 1 e 3, o que poderia conferir a estes, maior poder de supressão sobre o vírus B (Pontisso *et al.*, 1998).

Quanto ao papel do sistema imune na dominância viral, é proposto que o VHB seja mais susceptível à supressão imune mediada por citocinas do tipo Th1, como discutido aparentemente dominante em superinfecções. Enquanto o VHC, em infecções crônicas, tende a se evadir destes mecanismos do hospedeiro, interferindo com a transdução de sinais antivirais intracelulares e, assim, frequentemente redundando em uma supressão incompleta do VHC (Gale & Foy, 2005; Lin *et al.*, 2006)

O possível mecanismo de inibição do VHC pelo VHB é bem menos conhecido. Especula-se que possa se relacionar com a proteína x do VHB (HBx), uma proteína regulatória pleiotrópica que se comunica com uma variedade de proteínas virais e do hospedeiro. Demonstrou-se que em sua forma selvagem, a HBx pode ser responsável pela diminuição da secreção do RNA do VHC *in vitro*, enquanto uma forma mutante, com uma deleção em seu gene codificante, resultou em expressivo aumento da expressão do VHC, em culturas celulares de coinfeção (Uchida *et al.*, 1997; Murakami, 2001).

Do ponto de vista clínico também diversos cenários da infecção dupla pelos vírus B e C são identificados. Destaca-se a infecção aguda por ambos simultaneamente, as superinfecções de um em portadores crônicos do outro, a coinfeção crônica e a hepatite B oculta em portadores do VHC. Na prática a maioria dos coinfectados possui evidência de infecção por ambos os vírus sem uma clara cronologia das infecções. Em áreas de elevada endemicidade para o VHB devido à transmissão vertical, a coinfeção é geralmente fruto da

superinfecção do VHC, enquanto em outras áreas a real sequência de infecções é menos óbvia (Crockett & Keefe, 2005; Schwarze-Zander & Rockstroh, 2009).

A infecção simultânea por ambos os vírus é raramente documentada, mas pela pequena casuística, observa-se que tende a evoluir para a infecção crônica pelo VHC, e em proporção semelhante à da monoinfecção pelo VHC. O diagnóstico da infecção pelo VHB é em geral retardado devido à tendência de aparecimento tardio do AgHBs. A antigenemia de superfície do VHB tende também a ter menor duração comparada com sua monoinfecção aguda, evidenciando a supressão do VHB pelo VHC. Uma elevação bifásica da ALT é também descrita neste contexto à semelhança da coinfecção VHB/VHD (Mimms *et al.*, 1993; Alberti *et al.*, 1995; Chu & Liaw, 1995).

A superinfecção pelo VHC é um fenômeno bem descrito em áreas de elevada prevalência para o VHB, como em alguns países asiáticos, podendo resultar em supressão da replicação do VHB e soroconversão tanto do AgHBe quanto do AgHBs. Como regra, a infecção pelo VHC persiste, resultando em hepatite crônica que, independentemente da supressão do VHB, tende a se acompanhar de doença hepática mais severa, com elevada ocorrência de cirrose e hepatocarcinoma. Na infecção aguda pelo VHC a hepatite fulminante é também significativamente mais frequente entre aqueles com infecção pré-existente pelo VHB (Chu *et al.*, 1994; Liaw *et al.*, 1994; Liaw, 2002; Liaw *et al.*, 2004).

A superinfecção pelo VHB em portadores crônicos do VHC é menos comum e pouca informação está disponível. Na casuística publicada constata-se a supressão do VHC pelo VHB, com negatização do RNA-VHC transitória ou permanentemente, e o maior risco de formas agudas graves (Liaw *et al.*, 2000; Wietzke *et al.*, 1999). Em recente estudo, demonstrou-se uma invariável negatização do RNA-VHC durante a fase aguda da superinfecção pelo VHB, uma clara tendência a formas fulminantes e uma eliminação permanente do VHC associada à maior gravidade do quadro agudo (Sagnelli *et al.*, 2009).

A dominância do VHB sobre o VHC, além do contexto das superinfecções do primeiro, seria mais provável também quando, em co-infecções ou em superinfecções do segundo, o VHC é introduzido com um pequeno inóculo ou

pequena complexidade em termos da composição de quasispécies. Ainda como exemplo de dominância do VHB sobre o VHC destaca-se o reconhecimento do desempenho diminuído dos teste de anti-VHC de primeira geração entre os co-infectados (Lin *et al.*, 2006).

No cenário da infecção crônica pelos VHB e VHC, ao menos três perfis podem ser claramente identificados: a infecção ativa por ambos, a infecção ativa apenas por VHC e a infecção dominada por VHB. A infecção ativa por ambos, com positividade para o RNA-VHC e o DNA-VHB, traz maior risco de progressão para cirrose e doença hepática descompensada, sendo particularmente candidatos ao tratamento. A positividade do RNA-VHC e do AgHBs, com negatividade do DNA-VHB, indica a supressão do VHB pelo VHC. Estes pacientes se comportam de forma similar a monoinfecção pelo VHC. A positividade para o VHB-DNA, AgHBs e anti-VHC com negatividade para o RNA-VHC, cenário bem menos comum, indica a supressão do VHC pelo VHB. Cada um dos possíveis perfis traz consigo as implicações terapêuticas específicas para o(s) agente(s) etiológico(s) dominante(s) (Crockett & Keeffe, 2005; Schwarze-Zander & Rockstroh, 2009).

Ainda a infecção pelo VHB oculta, representada pela ausência do AgHBs em presença do DNA-VHB, é um último cenário particularmente comum na coinfeção com o VHC e também se comporta de forma mais agressiva e com pior resposta ao tratamento (Cacciola *et al.*, 1999; Torbenson & Thomas, 2002), devendo ser suspeitada em pacientes infectados pelo VHC com anti-HBc reagente e AgHBs não reagente, onde até metade dos casos podem representar infecção pelo VHB oculta (Sagnelli *et al.*, 2000).

2.3.3. VHC + VHB +VHD

A tripla infecção crônica por vírus hepatotrópicos é certamente a mais desconhecida. A sobreposição da distribuição dos três agentes se dá nas regiões hiperendêmicas para a coinfeção B e delta onde o VHC circula mais intensamente, sendo particularmente notada na região do Mediterrâneo e em

áreas focais no continente asiático (Lu *et al.*, 2003; Tsatsralt-Od *et al.*, 2005a; Tsatsralt-Od *et al.*, 2005b).

Resultados discordantes foram também relatados quanto à interferência viral em infecções triplas, com estudos demonstrando um efeito supressivo do VHC sobre a replicação do VHB e do VHD (Liaw *et al.*, 1992; Liaw *et al.*, 1998) e outros sugerindo que o VHD age com um papel dominante (Eyster *et al.*, 1995). A dominância do VHD vem sendo confirmada em estudos mais recentes (Mathurin *et al.*, 2000) que propõem inclusive que o VHD, em tripla infecção, exerce uma inibição maior sobre o VHC do que sobre o VHB, não havendo, entretanto, um mecanismo proposto para tal observação (Jardi, *et al.*, 2001).

Como já referido para a coinfeção VHB/VHD, os determinantes das interações virais nas infecções triplas podem se relacionar com a temporalidade da aquisição, genótipos envolvidos e *status* imunológico do hospedeiro, sendo identificado, por exemplo, que o genótipo I do VHD tem possivelmente um efeito supressivo maior que o genótipo II (Jardi *et al.*, 2001).

A endemicidade dos diferentes vírus, e a conseqüente idade e temporalidade de aquisição das infecções, podem responder por diferenças no padrão de interação dos vírus entre diferentes regiões. Em áreas hiperendêmicas para o VHB/VHD onde as infecções são adquiridas na infância ou perinatalmente, a infecção pelo VHC tende a ocorrer após as duas primeiras, já em áreas de baixa endemicidade para os vírus B e D, as infecções com o vírus C tendem a ocorrer juntas, ou próximas, e em idades mais avançadas. O *status* imunológico também é marcadamente diferente entre pacientes que adquirem a infecção perinatalmente ou quando adultos, com potenciais implicações para as complexas interações virais, especialmente complexas nas multiinfecções (Mathurin *et al.*, 2000).

Assim, tem sido proposto que nos estudos realizados em áreas de elevada endemicidade para o VHB e o VHD, a infecção pelo VHC ocorrendo posteriormente pode adotar um papel dominante, enquanto em áreas de baixa prevalência, as três infecções ocorrendo juntas em faixa de idade maior, o VHD pode assumir maior poder de supressão sobre os demais (Mathurin *et al.*, 2000).

Não obstante a complexidade e dinamicidade dos mecanismos de interferência viral, o VHD parece exibir notável poder de dominância e supressão sobre outros vírus (Fonseca, 2002).

A despeito da menor replicação viral imposta pelos mecanismos de interferência, diversos relatos apontam para uma possível maior agressividade da doença hepática, sendo mais frequente a cirrose, e pior resposta ao tratamento nos quadros de infecção tripla por vírus hepatotrópicos (Weltman *et al.*, 1995; Mathurin *et al.*, 2000).

2.4. HEPATITE C NA AMÉRICA LATINA, BRASIL E AMAZÔNIA

A hepatite C não é autóctone das Américas, porém hoje está claramente presente em todas as grandes áreas urbanas do continente, incluindo a América Latina, com os mesmos fatores de risco identificados no resto do mundo (Echevarría & León, 2003). Como também em muitas partes do mundo em desenvolvimento, há na América Latina grande carência de estudos de base populacional avaliando o impacto da hepatite C, sendo a maioria dos estudos de soroprevalência realizados em populações selecionadas e com o emprego de métodos com diferentes sensibilidades. Têm-se verificado, em média, baixas prevalências entre a população geral na maioria dos países, comparado com outras áreas do planeta, reflexo talvez da suposta penetração tardia e ainda limitada do vírus no continente (Fainboim, 2006).

O México exhibe, entre diversas populações assintomáticas de baixo risco, principalmente doadores de sangue, baixa prevalência de infecção pelo VHC, em média 0,4% (Chiquete & Panduro, 2007), comportamento semelhante para outros países da América Latina, como Belize e Nicarágua (Craig *et al.*, 1993; Perez *et al.*, 1996).

No Chile, a prevalência na população geral é de 0,9% e é identificado um aumento progressivo com a idade, que sugere um pico de incidência 30 a 50 anos atrás. A infecção não foi encontrada em comunidades indígenas *Mapuche* isoladas ao sul do país (González *et al.*, 2005).

No Peru, o vírus circula claramente entre a população urbana exposta a reconhecidos fatores de risco, mas também não se detectou a infecção em comunidades isoladas na floresta, ao norte do país, e é baixa a prevalência (0,4%) entre doadores de sangue, demonstrando uma provável pouca penetração do vírus no país (Hyams *et al.*, 1992; Farfán & Cabezas, 2003; Colichon-Yerosh *et al.*, 2004). O mesmo ocorre na Bolívia onde se demonstrou a circulação do vírus entre populações urbanas de risco elevado, mas não entre comunidades nativas, tanto dos altiplanos quanto da bacia amazônica (Leon *et al.*, 1999).

No entanto, a introdução do VHC entre as comunidades nativas da América Latina, incluindo a Região Amazônica, berço provável dos vírus das hepatites B e D, e há muito reconhecida como hiperendêmica para ambas (Bensabath & Soares, 2004) já está claramente ocorrendo. A introdução do terceiro agente etiológico das hepatites virais crônicas na Amazônia é motivo de preocupação acerca do impacto desta emergência no quadro epidemiológico da região. Enquanto que apenas 5% a 10% das infecções pós-natais pelo VHB evoluem para cronicidade, mais de 70% dos infectados pelo VHC o fazem. Estima-se que se a infecção pelo VHC alcançasse na Amazônia o nível de endemicidade que experimenta o VHB, causaria um problema de saúde sete a oito vezes maior que ele (Echevarría & León, 2003).

Dentre os exemplos de registro da penetração do VHC entre comunidades nativas da América Latina, destaca-se a Venezuela onde a infecção vem ocorrendo de forma importante apenas entre grupos de risco acrescido como demonstrado para os hemodializados (Pujol *et al.*, 1996), sendo pouco frequente entre as populações urbanas de baixo risco (Aguilar *et al.*, 2001). Neste país, recente estudo identificou o VHC, em baixas prevalências (0,8%), entre comunidades indígenas *Yukpa* e *Bari* isoladas no oeste do país, onde estudos prévios haviam falhado em identificá-lo (Blitz-Dorfman *et al.*, 1996; Monsalve-Castillo *et al.*, 2007).

Da mesma forma, no Brasil se demonstrou entre índios *Parakanã*, do estado do Pará, na Amazônia Oriental Brasileira, a ausência de infecção em amostras coletadas na década de 1970, início do contato desta comunidade com a população não indígena, e sua ocorrência na proporção de 1,5% em amostras coletadas nesta mesma comunidade na década de 1990 (Soares *et al.*, 1994).

O Brasil, dentre os países da América do Sul, já foi identificado como o de mais alta endemicidade. O coeficiente de prevalência entre pré-doadores de bancos de sangue no país foi estimado em 1,2% e, entre a população geral, em 1,5%. Nesse mesmo estudo, trabalhando com dados secundários, a região Norte foi identificada como a de mais elevada prevalência do país, com 2,1% entre pré-doadores e uma inesperada prevalência de 19,5% foi reportada entre indígenas de

diversas localidades do país, o que, em que pese as limitações amostrais do estudo, e a conseqüente baixa confiabilidade da estimativa, demonstraria ao menos que o VHC provavelmente circula ativamente entre algumas populações indígenas (Fonseca, 1999).

No entanto, a distribuição da infecção na Região Amazônica, como em outras regiões, não parece ser uniforme. O estado do Acre, na Amazônia Ocidental Brasileira, já foi relatado como exibindo uma prevalência de 5,9% entre pré-doadores de sangue, o que o colocaria como a região de maior prevalência do Brasil, da América Latina e uma das maiores do mundo (Fonseca, 1999), sendo o maior responsável pela elevada prevalência reportada para a região Norte. Já no estado do Amazonas, vizinho do Acre e também na Amazônia Ocidental Brasileira, foi relatada uma prevalência entre pré-doadores de 0,8% e entre a população geral de 1,1% (Fonseca & Brasil, 2004), bem abaixo das referidas para o estado do Acre.

Baixas prevalências foram reportadas ainda no interior do estado de Rondônia, no município de Montenegro, também na porção ocidental da Amazônia, com 0,4% entre populações locais não indígenas (El Khouri *et al.*, 2005). No estado do Tocantins, região sudeste da Amazônia Brasileira, também foi identificada uma baixa circulação do VHC, com prevalência entre os pacientes hemodializados da única clínica especializada do estado, de 16%, número considerado relativamente baixo para essa população de elevado risco. Entre os profissionais de saúde da mesma clínica de hemodiálise, não se identificou a infecção pelo VHC (Souza *et al.*, 2003; Luz *et al.*, 2004).

Por outro lado, em estudos conduzidos no norte do estado do Mato Grosso, sul da região Amazônica, foram descritas prevalências entre 2,1% e 3,6%, sendo observado pelos autores que a população é grandemente composta de migrantes das regiões centro-sul do país que para lá se deslocaram a partir da década de 1970, possivelmente carreando a infecção (Souto *et al.*, 1996; Souto *et al.*, 1999; Souto *et al.*, 2001).

Entre populações indígenas, foi descrita prevalência de 1,7% para a etnia *Karitiana*, do estado de Rondônia, sudoeste da Amazônia (Ferrari *et al.*, 1999), e

de 1,5% para a população indígena *Parakanã* do estado do Pará, na Amazônia Oriental (Soares *et al.*, 1994). Em outro estudo, também no estado do Pará, foi relatada uma inesperada prevalência de 19,5% entre indígenas do sudeste do estado, mais frequente entre a etnia *Parakanã* do que entre *Gaviões*, *Suriu* e *Xicrim* (Azevedo, 1996). Por outro lado, não se detectou a infecção pelo VHC entre população indígena não amazônica de uma área no Mato Grosso do Sul, estado onde a prevalência da infecção em pré-doadores foi estimada em 2,5% (Aguiar *et al.*, 2001; Aguiar *et al.*, 2002). Também, entre índios *Xacriabá*, do norte do estado de Minas Gerais, bastante aculturados pelo longo contato com o restante da população, foi identificada baixa prevalência (0,5%), segundo Figueiredo *et al.*, 2000, demonstrando uma grande heterogeneidade na distribuição do VHC entre os diversos grupos populacionais nativos da América.

No estado do Acre, a prevalência referida de 5,9% entre pré-doadores de sangue (Fonseca, 1999) nunca foi adequadamente avaliada. Sendo fruto de coleta de dados secundários, através do envio de questionários aos diversos hemocentros do país, é possível supor que possa ter havido erro na informação prestada a partir do hemocentro do estado do Acre (HEMOACRE) ao autor da pesquisa. A atual direção do HEMOACRE refere que a prevalência média de positividade para o VHC entre seus candidatos a doação está em torno de 1,6% (Fujimoto & Uchôa, 2007 - comunicação pessoal), ainda assim, acima da média nacional de 1,2%, segundo os mesmos dados de Fonseca, 1999.

Embora a prevalência de 5,9% pareça improvável, os poucos estudos disponíveis no estado do Acre permitem supor que a hepatite C possa ser, sim, particularmente prevalente entre a população dessa região do país. Em estudo entre comunidades ribeirinhas dos rios Acre e Purus, no estado do Acre e porção ocidental-sul do estado do Amazonas (De Paula *et al.*, 2001), foi identificada a prevalência de 1,7%. Em inquérito conduzido com amostra sistemática da população geral da cidade de Rio Branco, capital do estado do Acre, durante a campanha de vacinação em massa contra hepatite B, ocorrida em 1999, revelou prevalência de 4,2%, sendo importante destacar a não utilização nesse estudo de

métodos confirmatórios, o que poderia ter elevado a estimativa de prevalência por excesso de falso-positivos (Tavares-Neto *et al.*, 2004).

Em recente estudo, com amostra aleatória representativa dos profissionais de saúde da capital Rio Branco, foi encontrada prevalência de 3,7% de indivíduos virêmicos, ou seja, com confirmação por PCR (Paraná *et al.*, 2007). Este mesmo estudo demonstrou a seguinte distribuição de genótipos entre os virêmicos: genótipo 1 com 67%; genótipo 3 com 25%; e genótipo 2 com 8%.

Dos três estudos sobre VHC reportados no Acre até o presente, dois foram conduzidos entre a população da capital Rio Branco, localizada no extremo leste de seu território (Tavares-Neto *et al.*, 2004; Paraná *et al.*, 2007), e um (De Paula *et al.*, 2001) foi conduzido entre populações rurais ribeirinhas, também à leste do estado. Não há estudos avaliando a prevalência de infecção pelo VHC no interior do estado do Acre, entre seus municípios mais a oeste.

3. JUSTIFICATIVA

Diante do exposto, o presente estudo se justifica por: 1) o reconhecimento da importância crescente das hepatites virais crônicas como problema de saúde pública no Brasil e no mundo; 2) a importância particular das hepatites virais crônicas no quadro nosológico da região Amazônica; 3) as referências existentes acerca da elevada ocorrência de infecção pelo VHC no estado do Acre; e 4) a carência de estudos epidemiológicos de base populacional avaliando a prevalência de infecção pelo VHC e de sua coinfeção com os vírus B e D no interior do estado do Acre.

4. OBJETIVOS

4.1. GERAL

Realizar investigação soro-epidemiológica e virológica sobre a prevalência de infecção pelo vírus da hepatite C, sua distribuição genotípica e as coinfeções com os vírus B e D, entre a população urbana geral do interior do estado do Acre, na Amazônia Ocidental Brasileira.

4.2. ESPECÍFICOS

Estimar os coeficientes de prevalência de infecção pelo VHC no interior do estado do Acre, na Amazônia Ocidental Brasileira.

Estimar a distribuição dos genótipos e subgenótipos do VHC circulantes no interior do estado do Acre.

Estimar os coeficientes de prevalência das coinfeções pelos vírus das hepatites B, C e D no interior do estado do Acre.

Explorar possíveis fatores de risco associados às infecções pelos vírus das hepatites B, C, D, e suas apresentações em coinfeções, na área estudada.

5. METODOLOGIA

O presente estudo faz parte de um projeto que visa estimar as prevalências das infecções pelos vírus hepatotrópicos na região oeste do estado do Acre. Foi iniciado com a pesquisa de infecção pelos vírus das hepatites B e D em uma amostra populacional representativa de doze municípios do estado do Acre em estudo reportado por Viana, 2003. No presente estudo, onze desses municípios compõem uma amostra que foi examinada para a infecção pelo vírus da hepatite C.

5.1. TIPO DE ESTUDO

Estudo transversal, do tipo inquérito, sorológico e virológico de base populacional, com exploração de possíveis fatores associados, para infecção pelo vírus da hepatite C e sua coinfeção com os vírus B e delta em população humana, do interior do estado do Acre, na Amazônia Ocidental Brasileira.

5.2. ÁREA DE ESTUDO

O Acre situa-se a norte e a oeste no território nacional, na porção ocidental-sul da Amazônia Brasileira (Figura 2), entre as latitudes de 07°07' e 11°08'S, e as longitudes de 66°30' e 74°WGr. Limita-se ao norte com o estado do Amazonas, a leste com o estado de Rondônia, a sul e oeste com a República do Peru e a sudeste com a República da Bolívia. Sua superfície territorial é, com a recente incorporação de terras do estado do Amazonas pela nova linha Cunha Gomes, de 164.220 km², correspondente a 4,2% da área amazônica brasileira e a 1,9% do território nacional (ACRE, 2000; ACRE, 2006).

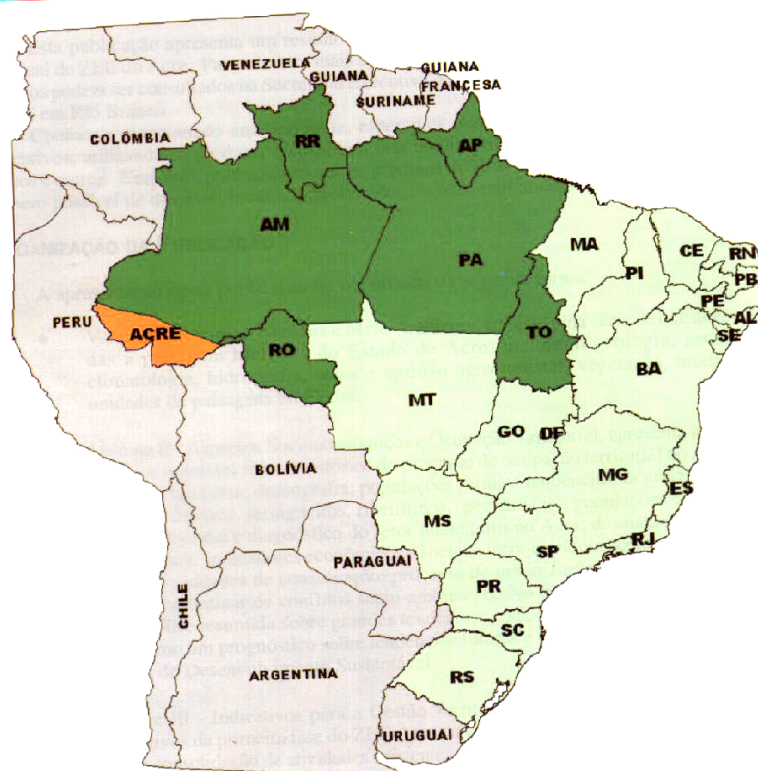


FIGURA 2 - LOCALIZAÇÃO DO ACRE NO BRASIL, NA AMAZÔNIA E NA AMÉRICA DO SUL (FONTE: ZEE/AC, 2000)

O estado possui 22 municípios distribuídos em cinco microrregiões, denominadas Regionais do Alto e Baixo Acre, localizados a leste, seguidas pelas Regionais do Purus, de Tarauacá/Envira e do Juruá, em direção a oeste (Figura 3).

As Regionais guardam relação com a distribuição da rede hidrográfica que se faz em um sentido geral sudoeste-nordeste, mantendo um paralelismo que impede uma comunicação fluvial eficiente entre os diversos municípios no sentido leste-oeste, ou mais precisamente, sudeste-noroeste (Zakia, 2000).

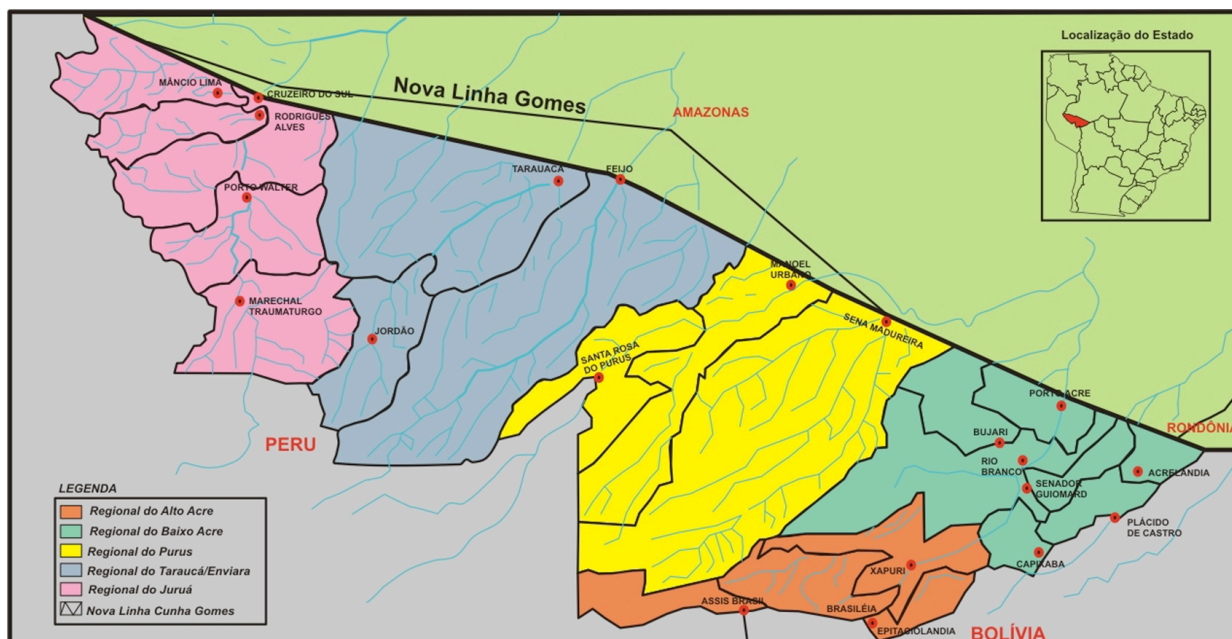


FIGURA 3 – MICRORREGIÕES DO ESTADO DO ACRE (FONTE: ZEE/AC, 2000).

O estudo foi conduzido em 11 dos 22 municípios do estado do Acre, localizados em uma área que se estende de Assis Brasil, a leste, a Mâncio Lima a oeste, incluindo Cruzeiro do Sul, Feijó, Jordão, Manoel Urbano, Marechal Thaumaturgo, Porto Walter, Rodrigues Alves, Sena Madureira e Tarauacá. Tal área representa a parte mais ocidental do Estado, que se distancia da região do vale do rio Acre onde fica a capital Rio Branco. Apenas o município de Santa Rosa, dentre os da região a oeste, não foi incluído nesta amostra por extravio do material. A área dos municípios estudados corresponde a 76,1% da área total do estado.

5.3. POPULAÇÃO E AMOSTRA

A população acreana foi estimada em 574.355 habitantes ao final de 2001 (IBGE, 2001), sendo 66,4% em situação urbana e com uma densidade populacional de 3,5 hab/km². A área estudada, dos onze municípios, possuía a época uma estimativa de 202.067 indivíduos, representando 35% da população do estado e exibindo uma densidade populacional de 1,6 hab/km².

Os cálculos de tamanho da amostra para a população da área estudada visando a investigação da infecção pelo VHC e das coinfeções (vide análise estatística)

resultaram em valores de $n = 1.150$ e $n = 1.510$, respectivamente. Considerando-se a maior estimativa e acrescentando-se 30% de possíveis perdas, o tamanho amostral mínimo ficou estimado em 1.963 indivíduos. As amostras dos diferentes municípios foram estimadas proporcionalmente segundo sua população, em relação à população total da área estudada.

A estratégia amostral tomou por base os Setores Censitários (SC), unidades de coleta do censo demográfico, definidos pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), e compostos por agrupamentos de 200 a 350 residências, devidamente mapeadas e catalogadas. Foi selecionado aleatoriamente de cada SC primeiramente uma quadra, depois uma casa e por fim um indivíduo de cada casa. Tal processo foi repetido, sem reposição, para cada SC, até se alcançar a estimativa previamente estabelecida para cada município.

Para o sorteio dos indivíduos em cada domicílio, os moradores foram cadastrados, recebendo um número de acordo com a ordem de citação do(a) responsável pela residência. Em razão das dificuldades encontradas no desenho e reconhecimento de alguns SC, particularmente nos municípios de Assis Brasil, Jordão e Porto Walter, fez-se por vezes a opção pela conferência *in loco* do número de quadras e posterior identificação das casas pelo uso sequencial de algarismos numéricos.

Caso a residência sorteada estivesse vazia, desocupada ou abandonada, era selecionada a de numeração imediatamente superior ou, se não existisse, imediatamente inferior, desde que pertencente ao mesmo SC.

Foram utilizados os seguintes critérios de exclusão: 1) residência temporária no estado do Acre ou residência permanente por menos de 6 meses; 2) crianças ou pessoas com alguma restrição do arbítrio sem a presença do responsável legal; 3) discordância em participar do estudo.

5.4. COLETA DE DADOS

Foram coletadas, no período de 17 de fevereiro a 20 de julho de 2002, através de entrevistas individuais, as seguintes informações sócio-demográficas e epidemiológicas: idade, gênero, naturalidade, tempo de residência, estado civil, situação na família, ocupação, escolaridade, história de internações hospitalares, hemotransfusões, cirurgias, tatuagens, extrações dentárias, injeções por curiosos, doenças sexualmente transmissíveis, malária e hepatites.

Após a entrevista foram coletados 5 ml de sangue por venopunção, sem anticoagulante, que permaneceram em temperatura ambiente até à retração do coágulo. As amostras de soro foram estocadas em duas alíquotas de 1 a 2 ml e conservadas entre 4°C e 8°C, até o momento de serem transportadas para o Laboratório Central de Saúde Pública do Acre (LACEN-AC) em Rio Branco, no prazo máximo de 5 dias. O transporte para o LACEN-AC foi feito em caixas térmicas condicionadas com gelo, de forma a manter a temperatura abaixo de 10° C. Em Rio Branco, as amostras foram mantidas em *freezer* a -20° C. O envio das amostras a partir do LACEN-AC para os diferentes laboratórios que participaram da realização dos exames foi feita em caixas de poliestireno, com gelo seco, por empresa especializada.

A pesquisa da infecção pelo vírus da hepatite C foi feita inicialmente no Laboratório de Gastro-Hepatologia do Hospital Universitário Professor Edgard Santos (HUPES) da Universidade Federal da Bahia (UFBA) em Salvador, onde foi realizada a pesquisa do anticorpo contra o vírus da hepatite C (anti-VHC). A pesquisa de anti-VHC foi feita por meio de técnica de ELISA de terceira geração, utilizando-se *kits* comerciais EIAgen HCV® (Adaltis, Bolonha, Itália). Os resultados foram lidos em espectrofotômetro modelo *Microwell System*® (Organon Teknika).

As amostras de soro anti-VHC reagentes foram submetidas à pesquisa da presença de RNA viral (RNA-VHC) através da amplificação de seu material genético por Reação em Cadeia da Polimerase com transcrição reversa (RT-PCR). As amostras positivas pelo RT-PCR foram submetidas à determinação do genótipo por *Line Probe*

Assay (LiPA), técnica de hibridização reversa com sondas dispostas em membrana de celulose. A RT-PCR foi realizada utilizando-se *kits* comerciais Amplicor® (Roche, Basileia) e o LiPA, com *kits* comerciais INNO-LiPA® (Innogenetics, Bélgica). Ambas as técnicas de biologia molecular foram realizadas na Unidade 871 do *Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale* (INSERM), em Lyon, na França.

A pesquisa das infecções pelos vírus das hepatites B e D foi realizada, por métodos sorológicos, inicialmente no LACEN-AC. As amostras com resultados duvidosos ou inconclusivos foram enviadas para testagem no Instituto Adolf Lutz em São Paulo. Anticorpos totais contra o antígeno central do VHB (anti-HBc total), o antígeno de superfície do VHB (AgHBs) e anticorpos totais contra o vírus da hepatite D (anti-VHD total), foram pesquisados através da técnica de ELISA utilizando *kits* comerciais da Organon (Teknika-Hepanostika®, Boxtel, Holanda) para o VHB e da Abbott (Abbott Park®, Illinois, EUA) para o VHD.

5.5. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os cálculos de tamanho mínimo da amostra foram feitos seguindo os princípios estabelecidos para variáveis dicotômicas e estudos descritivos através do utilitário STATCALC do aplicativo Epi Info 3.3.2 *for Windows*® (CDC, Atlanta & OMS, Genebra), considerando-se um nível de significância (erro α) de 5 % (nível de confiança de 95%) e um efeito de desenho de dois. A estimativa de prevalência utilizada para a infecção pelo VHC foi 3,5%, com um erro máximo admitido (semi-amplitude do intervalo de confiança) de 1,5%. Para as coinfeções, utilizou-se estimativa de prevalência de 1% com erro máximo admitido de 0,5%. A maior estimativa amostral foi utilizada como referência, acrescentando-se 30% de possíveis perdas.

Foi construído um banco de dados no aplicativo estatístico SPSS® versão 13.0 (SPSS Inc., Chicago, EUA), onde os dados foram inicialmente tabulados e as análises descritivas, juntamente com as análises univariadas preliminares, foram realizadas. Variáveis quantitativas foram descritas em termos de média, mediana, intervalo e

desvio padrão e as qualitativas através de proporções. Variáveis-efeito secundárias (p. ex. qualquer hepatite, monoinfecção, coinfecção) foram criadas a partir de operações com as variáveis-efeito primárias. Sempre que necessário, variáveis ordinais foram reduzidas a resultados dicotômicos para melhor visualização do efeito.

A distribuição da ocorrência de variáveis categóricas para efeito de comparação entre dois grupos (p.ex. municípios com e sem circulação do VHC) foram exploradas em análise univariada através do teste do *qui-quadrado*. O *odds ratio* (OR) foi utilizado como medida de associação e estimativa de risco. A precisão das estimativas foi descrita através dos intervalos de confiança.

A exploração de possíveis associações entre as variáveis-resposta e as diferentes covariáveis foi feita, em análise multivariada, através de métodos de regressão logística utilizando-se os *softwares* SAS 9.1.3 (Statistical Analysis System, Cary, NC, USA) e Stata 9.0 (Stata Corporation, College Station, TX). Associações entre cada co-variável e variável resposta binária foram determinadas, inicialmente, utilizando-se método de regressão logística binária univariada. Todas as co-variáveis que apresentaram valor de $p < 0,25$ nas análises univariadas foram consideradas em análise multivariada segundo método de regressão logística múltipla com procedimento de seleção de variáveis tipo *backward* (Hosmer & Lemeshow, 2000).

Para as variáveis-resposta que demonstraram, na análise univariada, apenas significância marginal com as covariáveis, foi determinado, para análise multivariada, um modelo completo, sem seleção de variáveis, ajustando-se mutuamente por elas. Para a exploração de associações com eventos de reduzido tamanho amostral (p.ex. genótipos 1 e 3), utilizou-se método de regressão logística binária exata univariada.

Odds ratio e intervalos de confiança de 95% foram calculados para todas as associações. A suposição de linearidade de variáveis contínuas na escala '*logit*' (logaritmo natural do *odds*) foi testada utilizando-se análise polinomial fracional (Royston *et al.*, 1999). Todas as probabilidades de significância (valores de p) apresentadas são do tipo bilateral e valores menores que 0,05 considerados estatisticamente significantes. Valores de p entre 0,05 e 0,10 foram interpretados como marginalmente significantes.

5.6. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O estudo obedeceu às diretrizes da resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde sobre pesquisa envolvendo seres humanos. O projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Fundação Hospital Estadual do Acre (FUNDHACRE). Todos os participantes foram previamente informados sobre os objetivos, riscos e benefícios, individuais e coletivos, advindos de sua participação no estudo, tendo concordado em participar, assinando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Crianças ou pessoas com alguma restrição do arbítrio, sem a presença dos responsáveis legais foram excluídas do estudo.

Foram identificados como potencialmente importantes os riscos advindos das complicações das punções venosas e aqueles relacionados com sigilo e confidencialidade das informações prestadas. Os indivíduos identificados como infectados foram encaminhados, de forma hierarquizada, ao Serviço de Assistência Especializada em Doenças Infecciosas (SAE) da Secretaria de Estado de Saúde do Acre (SESACRE), em Rio Branco, ou para o ambulatório de referência para doenças infecciosas de Cruzeiro do Sul, conforme desenho de regionalização do Sistema de Saúde do Estado.

6. RESULTADOS

Durante o período de 17 de fevereiro a 20 de julho de 2002 foram selecionados 2.695 indivíduos para um inquérito sobre hepatites virais. Foi possível coletar amostra sanguínea satisfatória de 2.587 (96%) destes indivíduos que tiveram seus soros inicialmente estudados para infecção pelos vírus das hepatites B e D. Destes, pesquisou-se posteriormente a infecção pelo vírus da hepatite C em 2.144 (82,9%) amostras.

6.1 CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA

A amostra populacional teve média e mediana de idade de 30,3 e 26 anos respectivamente, com desvio padrão de 17,6 e intervalo entre 2 e 90 anos. A distribuição dos indivíduos segundo gênero e faixa etária está representada na Figura 4. Houve um nítido predomínio do gênero feminino, que representou 60,4% da amostra. Tal predomínio só não se expressou na categoria de 0-9 anos, onde ambos os gêneros tiveram ocorrência semelhante.

A Tabela 1 exibe a distribuição da amostra populacional segundo os diferentes municípios estudados ao lado da população dos mesmos, mostrando uma distribuição amostral proporcional à distribuição populacional, em todos os municípios.

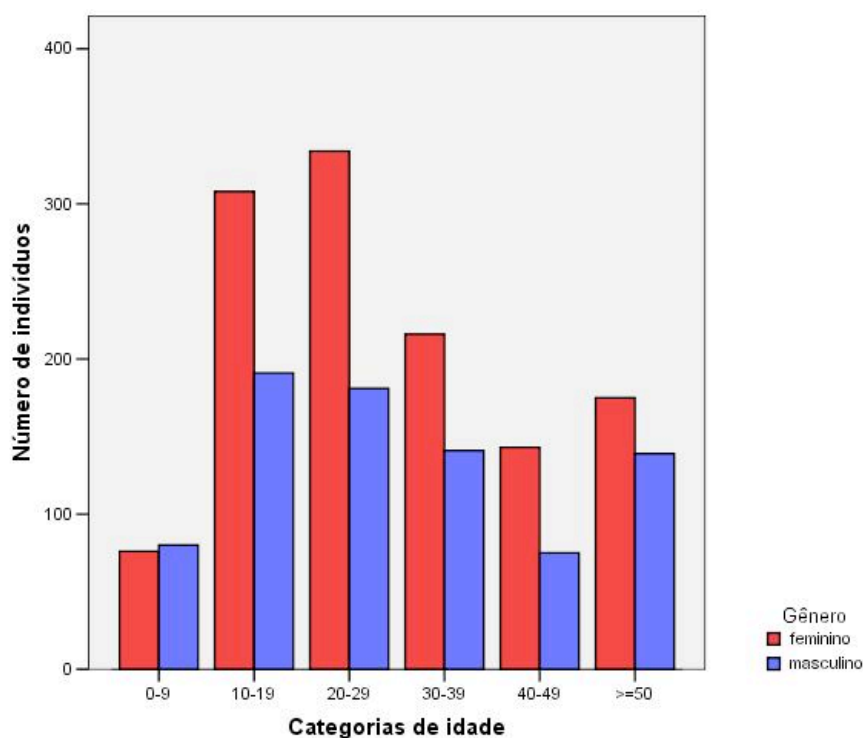


FIGURA 4 – DISTRIBUIÇÃO DA AMOSTRA POPULACIONAL ESTUDADA PARA INFECÇÃO PELO VHC, SEGUNDO A FAIXA ETÁRIA E O GÊNERO – ACRE, 2002.

TABELA 1 – DISTRIBUIÇÃO DA POPULAÇÃO E DA AMOSTRA POPULACIONAL DOS MUNICÍPIOS ESTUDADOS PARA INFECÇÃO PELO VHC – ACRE, 2002.

MUNICÍPIOS	POPULAÇÃO		AMOSTRA	
	N	%	n	%
Assis Brasil	3.564	1,8	38	1,8
Cruzeiro do Sul	69.772	34,5	736	34,3
Feijó	27.834	13,8	293	13,7
Jordão	4.490	2,2	48	2,2
Mâncio Lima	11.471	5,7	118	5,5
Manoel Urbano	6.581	3,3	70	3,3
Marechal Thaumaturgo	8.321	4,1	88	4,1
Porto Walter	5.368	2,6	56	2,6
Rodrigues Alves	8.276	4,1	87	4,1
Sena Madureira	30.052	14,9	323	15,1
Tarauacá	26.338	13,0	287	13,4
TOTAL	202.067	100,0	2.144	100,0

A Tabela 2 exibe a ocorrência de algumas características sócio-demográficas na amostra estudada. Nota-se que 13,2% dos indivíduos referiram ser analfabetos e 10,1% sabiam apenas assinar o nome, somando-se 23,3%, portanto, de analfabetos funcionais. Os ensinos fundamental, médio e superior, completos ou incompletos, foram referidos respectivamente por 46,4%; 25,8% e 3,4% dos indivíduos. Quanto ao tempo de estudo, este variou de zero a 22 anos, com média, mediana e desvio padrão, respectivamente de 5,7, cinco e 4,5 anos. A informação foi ignorada em 1,1% dos casos.

TABELA 2 – OCORRÊNCIA DE ALGUMAS CARACTERÍSTICAS SÓCIO-DEMOGRÁFICAS NA AMOSTRA ESTUDADA – ACRE, 2002.

CARACTERÍSTICA	OCORRÊNCIA	
	n	%
Escolaridade		
Analfabeto	283	13,2
Assina o nome	217	10,1
Ensino fundamental*	995	46,4
Ensino médio*	553	25,8
Ensino superior*	73	3,4
Ignorado	23	1,1
Tempo de estudo em anos		
Média / mediana†	5,7 / 5	
Desvio padrão / intervalo†	4,5 / 0-22	
Estado civil		
Solteiro	977	45,6
Casado	949	44,3
Viúvo	77	3,6
Separado‡	80	3,7
Ignorado	61	2,8
Desempregado		
Sim	134	6,3
Ignorado	238	11,1

* Completo ou incompleto.

† Medida de ocorrência em anos.

‡ Separado ou divorciado.

Com relação ao estado civil, os solteiros representaram 45,6%; os casados 44,3%; viúvos 3,6; e separados ou divorciados 3,7%. Não se dispôs da informação sobre estado civil em 2,8% dos indivíduos. O desemprego foi referido por 6,3% dos participantes, não sendo coletada a informação sobre o *status* de trabalho em 11,1% das entrevistas (Tabela 2).

TABELA 3 – OCORRÊNCIA DE ALGUMAS CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS NA AMOSTRA ESTUDADA – ACRE, 2002.

CARACTERÍSTICA (HISTÓRIA POSITIVA)	OCORRÊNCIA	
	n	%
Hepatite		
Sim	414	19,3
Ignorado	17	0,8
DST		
Sim	182	8,5
Ignorado	10	0,5
Malária		
Sim	807	37,6
Ignorado	10	0,5
Exodontia		
Sim	1659	77,4
Ignorado	36	1,7
Internação		
Sim	1324	61,8
Ignorado	9	0,4
Cirurgia		
Sim	641	29,9
Ignorado	11	0,5
Hemotransusão		
Sim	152	7,1
Ignorado	6	0,3
Tatuagem		
Sim	118	5,5
Ignorado	8	0,4
Injeção por curioso		
Sim	861	40,2
Ignorado	15	0,7

A Tabela 3 exhibe a ocorrência de algumas características epidemiológicas na amostra estudada. Referiram já ter tido hepatite 19,3% dos indivíduos. Histórias de DST e malária foram referidas por 8,5% e 37,6%, respectivamente. Quanto à ocorrência de possíveis fatores de risco para a transmissão parenteral, destaca-se a exodontia, referida por 77,4% dos entrevistados; a história de internação hospitalar referida por 61,8%; cirurgia por 29,9%; hemotransusão por 7,1%; tatuagem por 5,5% e injeção no passado por curioso, por 40,2% (Tabela 3).

6.2. INFECÇÕES VIRAIS

Ao todo 91 (4,2%) amostras de soro resultaram reagentes para o anti-VHC ao final do estudo. Destas, 54 (59,3%) exibiram viremia detectável (RNA-VHC positivo), se confirmando como infectados pelo VHC (lista em anexo). Dos 11 municípios estudados, cinco apresentaram amostras reagentes para o anti-VHC e, em quatro deles, se confirmou a circulação do vírus. A proporção de confirmação por RNA-VHC variou de 50% a 62,5%, dentre os diferentes municípios. A prevalência de infecção pelo VHC na região estudada, por viremia, foi estimada em 2,5% (54/2.144), com intervalo de confiança de 95% entre 1,9% e 3,3%. O município que exibiu a maior estimativa de prevalência foi Tarauacá, com 7,0%, seguido por Cruzeiro do Sul, com 3,8%, Feijó com 1,7% e Rodrigues Alves com 1,2% (Tabela 4).

TABELA 4 – DISTRIBUIÇÃO DAS AMOSTRAS ANTI-VHC E RNA-VHC REAGENTES, E PREVALÊNCIAS ESTIMADAS DE INFECÇÃO PELO VÍRUS DA HEPATITE C, SEGUNDO OS MUNICÍPIOS ESTUDADOS – ACRE, 2002.

MUNICÍPIOS	AMOSTRA	ANTI-VHC*		RNA-VHC		P(%)‡	IC 95%§
		REAGENTE		REAGENTE†			
		n	%	n	%		
Assis Brasil	38	0	0	-	-	0	0 – 11,4
Cruzeiro do Sul	736	47	6,4	28	59,6	3,8	2,6 – 5,5
Feijó	293	9	3,1	5	55,6	1,7	0,6 – 4,2
Jordão	48	0	0	-	-	0	0 – 9,2
Mâncio Lima	118	0	0	-	-	0	0 – 3,9
Manoel Urbano	70	0	0	-	-	0	0 – 6,5
Marechal Thaumaturgo	88	0	0	-	-	0	0 – 5,2
Porto Walter	56	0	0	-	-	0	0 – 8,0
Rodrigues Alves	87	2	2,3	1	50	1,2	0,1 – 7,1
Sena Madureira	323	1	0,3	-	-	0	0 – 1,5
Tarauacá	287	32	11,1	20	62,5	7,0	4,4 – 10,7
TOTAL	2.144	91	4,2	54	59,3	2,5	1,9 – 3,3

* Anti-VHC = anticorpos contra o vírus da hepatite C.

† Material genético do vírus da hepatite C detectado por reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa, dentre as amostras anti-VHC reagentes.

‡ P = prevalência estimada de infecção pelo VHC, por viremia.

§ IC95% = intervalo de confiança de 95% para a prevalência.

A análise da prevalência idade específica para o estado do Acre, i.e. a distribuição segundo as categorias de idade, pode ser vista na Figura 5. A prevalência na faixa etária de até nove anos de idade foi 1,3% a partir da qual observa-se uma curva com tendência claramente ascendente, a prevalência elevando-se com o aumento da faixa etária. As maiores prevalências (3,2%) são observadas a partir da faixa etária de 40 a 49 anos, mantendo-se neste valor entre os maiores de 50 anos.

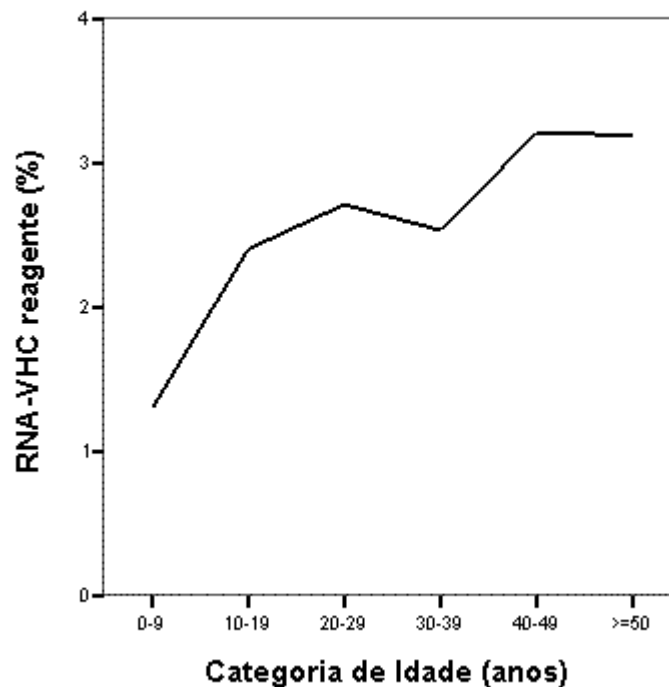


FIGURA 5 – PREVALÊNCIA DE INFECÇÃO PELO VHC, POR RNA, SEGUNDO AS DIFERENTES CATEGORIAS DE IDADE – ACRE, 2002.

Das 54 amostras com viremia detectável para o VHC, 23 (42,6%) foram identificadas como sendo do genótipo 1b, 16 (29,6%) do genótipo 1a, dez (18,5%) do genótipo 3 e três (5,6%) do genótipo 2. Duas (3,7%) amostras não exibiram genótipo identificável (Figura 6).

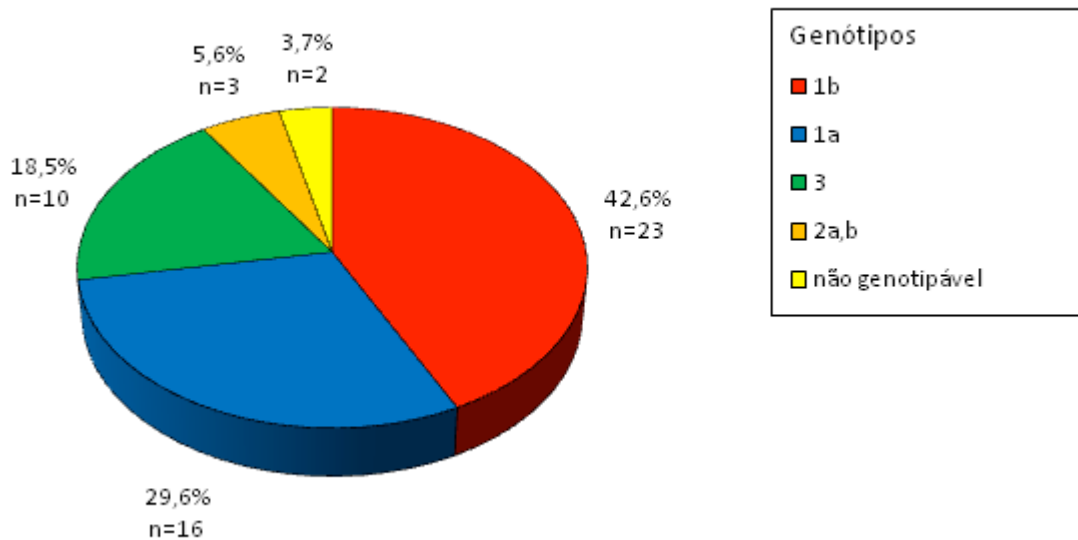


FIGURA 6 - DISTRIBUIÇÃO DOS DIFERENTES GENÓTIPOS DO VHC IDENTIFICADOS NA AMOSTRA POPULACIONAL - ACRE, 2002.

A prevalência global do marcador de infecção prévia pelo VHB (anti-HBc total) na amostra foi 62,6% e de portador crônico (AgHBs) 3,2%. O marcador de infecção prévia pelo VHD (anti-VHD) foi detectado em 1,2% da amostra (Tabela 5).

A prevalência de anti-VHD entre os portadores do AgHBs foi 15,9%. Dos 26 casos anti-VHD reagentes apenas 11 (42,3%) eram também AgHBs reagentes, sendo todos reagentes para o anti-HBc total (dados não apresentados em tabela).

Dentre os indivíduos RNA-VHC positivos a prevalência do anti-HBc total foi 63,0% e a do AgHBs, 5,6%. Dentre os portadores crônicos do AgHBs a prevalência de RNA-VHC foi 4,3% (dados não apresentados em tabela).

A concomitância dos marcadores RNA-VHC e AgHBs juntos foram identificados em 0,1% da amostra, e a de RNA-VHC, AgHBs e anti-VHD em 0,05% (Tabela 5). A Tabela 5 exhibe ainda as estimativas do número de indivíduos infectados pelos diferentes vírus, e pelas coinfeções, no estado do Acre, considerando os mesmos coeficientes de prevalência da área estudada para toda a população e a estimativa populacional atual para o estado (IBGE, 2009).

Ao todo, 6,3% (134/2.144) das amostras exibiram pelo menos um dos três marcadores: RNA-VHC, AgHBs ou anti-VHD, 5,0% (107/2.144) em monoinfecção e 1,3% (27/2.144) em coinfecção (Tabela 5).

TABELA 5 – PREVALÊNCIA DE MARCADORES PARA AS HEPATITES VIRAIS CRÔNICAS NA AMOSTRA POPULACIONAL E NÚMERO ESTIMADO DE INFECTADOS NO ESTADO DO ACRE, 2002*.

MARCADORES	P (%)	NÚMERO ESTIMADO DE INFECTADOS NO ESTADO
RNA-VHC	2,5	17.002
Anti-HBc	62,6	425.726
AgHBs	3,2	21.762
Anti-VHD	1,2	8.161
RNA-VHC + AgHBs	0,1	680
RNA-VHC + AgHBs + anti-VHD	0,05	340
Qualquer marcador†	6,3	42.845
Monoinfecção‡	5,0	34.004
Coinfecção§	1,3	8.841

* P = prevalência; RNA-VHC = material genético do vírus da hepatite C; anti-HBc = anticorpos contra o antígeno central do vírus da hepatite B; AgHBs = antígeno de superfície do vírus da hepatite B; anti-VHD = anticorpos contra o vírus da hepatite D.

† RNA-VHC, AgHBs ou anti-VHD juntos ou isolados.

‡ RNA-VHC ou AgHBs isolados.

§ RNA-VHC e AgHBs juntos, ou anti-VHD isolado, ou combinação dos 3 marcadores.

As mono e coinfeções representaram respectivamente 79,9% (107/134) e 20,1% (27/134) de todas as amostras reagentes (Figura 7).

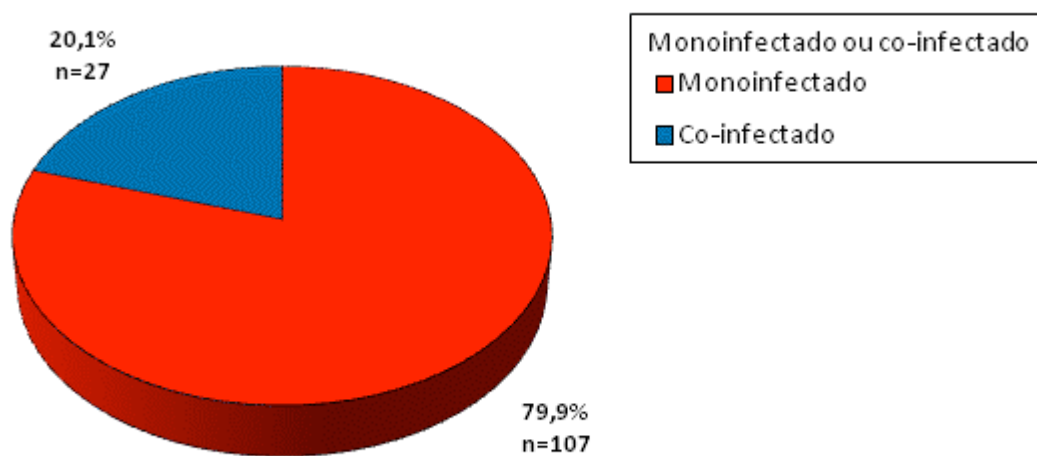


FIGURA 7 - AMOSTRAS REAGENTES, SEGUNDO A SITUAÇÃO DE INFECÇÃO ÚNICA OU MÚLTIPLA – ACRE, 2002.

Dentre os monoinfectados, 53,3% (57/107) exibiram exclusivamente o marcador AgHBs e 46,7% (50/107), apenas o RNA-VHC (Figura 8).

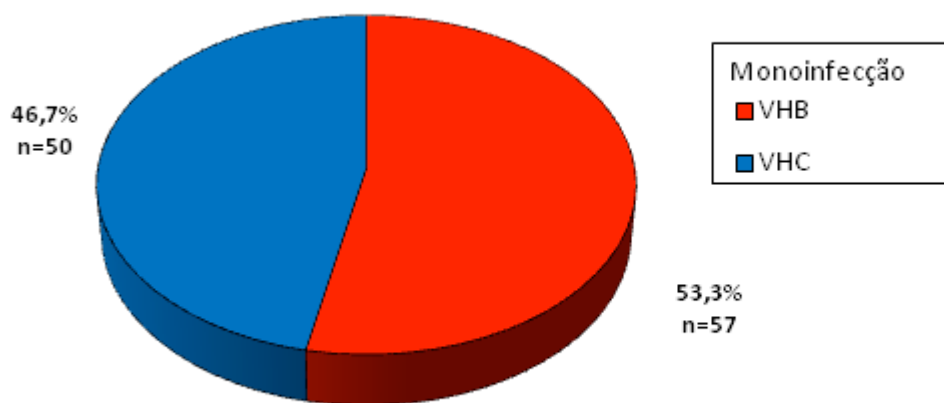


FIGURA 8 - AMOSTRAS QUE EXIBIRAM INFECÇÃO ÚNICA, SEGUNDO O AGENTE VIRAL – ACRE, 2002.

Dentre os coinfectados, 88,9% (24/27) foram VHB associado ao VHD, 7,4% (2/27) VHB com VHC e 3,7% (1/27) a tripla infecção VHB, VHD e VHC (Figura 9).

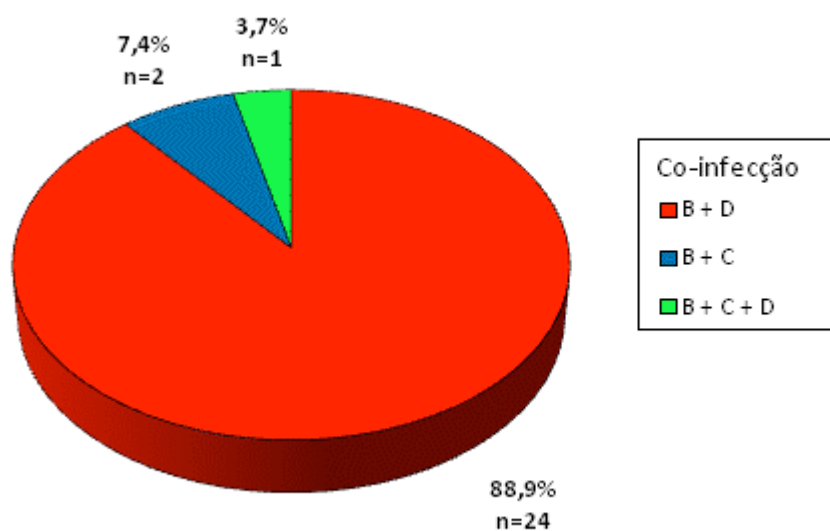


FIGURA 9 - AMOSTRAS QUE EXIBIRAM INFECÇÕES MÚLTIPLAS, SEGUNDO AS COINFECCÕES APRESENTADAS – ACRE, 2002

A análise por regressão logística binária univariada da possível associação entre um resultado RNA-VHC reagente e variáveis sócio-demográficas está expressa na Tabela 6. Nota-se que nenhuma variável sócio-demográfica exibiu associação, nem mesmo marginalmente, significativa.

TABELA 6 – ANÁLISE POR REGRESSÃO UNIVARIADA DE POSSÍVEIS ASSOCIAÇÕES ENTRE UM RESULTADO RNA-VHC REAGENTE E ALGUMAS CARACTERÍSTICAS SÓCIO-DEMOGRÁFICAS – ACRE, 2002.*

VARIÁVEL	RNA-VHC				OR	IC95%	VALOR DE p
	Reagente		Não Reagente				
	n	%	n	%			
Idade [média]†	[32,6]		[30,3]		1,01	0,99-1,02	0,358
Gênero							
Masculino	25	3,0	804	97,0	1,4	0,8-2,4	0,287
Feminino	28	2,2	1259	97,8	(ref)		
Analfabeto‡							
Sim	14	2,8	480	97,2	1,2	0,6-2,2	0,604
Não	39	2,4	1575	97,6	(ref)		
Estado civil							
Casado§	29	2,6	1068	97,4	1,1	0,6-1,9	0,690
Solteiro	23	2,4	948	97,6	(ref)		
Desempregado							
Sim	4	3,0	129	97,0	1,2	0,4-3,5	0,688
Não	43	2,4	1716	97,6	(ref)		

* RNA-VHC = material genético do vírus da hepatite C; OR = *odds ratio*; IC95% = intervalo de confiança de 95%; (ref) = categoria de referência para o *odds ratio*.

† *Odds ratio* e IC95% estimados para o aumento de um ano.

‡ Analfabeto ou sabe apenas assinar o nome.

§ Casado, viúvo, separado ou divorciado.

A Tabela 7 exhibe a análise univariada para possíveis associações entre um resultado RNA-VHC reagente e potenciais fatores de risco, podendo-se perceber que história de injeção no passado por curioso alcança significância apenas marginal ($p=0,056$), com OR de 1,7 e IC95% entre 1,0 e 3,1.

TABELA 7 – ANÁLISE POR REGRESSÃO UNIVARIADA DE POSSÍVEIS ASSOCIAÇÕES ENTRE UM RESULTADO RNA-VHC REAGENTE E POTENCIAIS FATORES DE RISCO – ACRE, 2002.*

HISTÓRIA POSITIVA PARA	RNA-VHC				OR	IC95%	VALOR DE p
	Reagente		Não Reagente				
	n	%	n	%			
Hemotransusão							
Sim	4	2,6	148	97,4	1,0	0,4-2,9	0,793
Não	50	2,5	1921	97,5	(ref)		
Cirurgia							
Sim	17	2,7	622	97,3	1,1	0,6-1,9	0,832
Não	37	2,5	1442	97,5	(ref)		
Tatuagem							
Sim	2	1,7	115	98,3	0,7	0,2-2,7	0,555
Não	52	2,6	1952	97,4	(ref)		
Internação							
Sim	37	2,8	1278	97,2	1,3	0,8-2,4	0,320
Não	17	2,1	788	97,9	(ref)		
Exodontia							
Sim	38	2,3	1611	97,7	0,6	0,4-1,1	0,125
Não	16	3,6	428	96,4	(ref)		
DST							
Sim	4	2,2	178	97,8	0,9	0,3-2,4	0,754
Não	50	2,6	1887	97,4	(ref)		
Hepatite							
Sim	15	3,6	396	96,4	1,6	0,9-3,0	0,118
Não	39	2,3	1662	97,7	(ref)		
Malária							
Sim	21	2,6	780	97,4	1,1	0,6-1,9	0,697
Não	31	2,4	1287	97,6	(ref)		
Injeção por curioso							
Sim	29	3,4	826	96,6	1,7	1,0-3,1	0,056
Não	25	2,0	1234	98,0	(ref)		

* RNA-VHC = material genético do vírus da hepatite C; OR = *odds ratio*; IC95% = intervalo de confiança de 95%; (ref) = categoria de referência para o *odds ratio*.

A Tabela 8 exibe a análise univariada de possíveis associações entre um resultado AgHBs reagente e variáveis sócio-demográficas. Percebe-se que estado civil exibe significância ($p=0,032$), com *odds ratio* de 1,8 (IC95% 1,1-2,9) para não solteiro, incluindo casado, viúvo, separado, desquitado ou divorciado.

TABELA 8 – ANÁLISE POR REGRESSÃO UNIVARIADA DE POSSÍVEIS ASSOCIAÇÕES ENTRE UM RESULTADO AgHBs REAGENTE E ALGUMAS CARACTERÍSTICAS SÓCIO-DEMOGRÁFICAS – ACRE, 2002.*

VARIÁVEL	AgHBs				OR	IC95%	VALOR DE p
	Reagente		Não Reagente				
	n	%	n	%			
Idade [média] †	[33,2]		[30,3]		1,0	0,9-1,1	0,184
Gênero							
Masculino	33	4,0	795	96,0	1,4	0,9-2,3	0,139
Feminino	36	2,8	1247	97,2	(ref)		
Analfabeto‡							
Sim	20	4,1	474	95,9	1,3	0,8-2,3	0,276
Não	49	3,1	1559	96,9	(ref)		
Estado civil							
Casado§	45	4,1	1054	95,9	1,8	1,1-2,9	0,032
Solteiro	23	2,4	941	97,6	(ref)		
Desempregado							
Sim	4	3,0	129	97	0,9	0,3-2,5	0,852
Não	58	3,3	1696	96,7	(ref)		

* AgHBs = antígeno de superfície do vírus da hepatite B; OR = *odds ratio*; IC95% = intervalo de confiança de 95%; (ref) = categoria de referência para o *odds ratio*.

† *Odds ratio* e IC95% estimados para o aumento de um ano.

‡ Analfabeto ou sabe apenas assinar o nome.

§ Casado, viúvo, separado ou divorciado.

A Tabela 9 exibe a análise univariada de possíveis associações entre um resultado AgHBs reagente e variáveis epidemiológicas. História de hepatite no passado exibiu significância ($p=0,004$), com OR de 2,1 (IC95% 1,3-3,6) para a sua referência. História de malária exibiu significância marginal ($p=0,069$), com OR de 1,6 (IC95% 0,9-2,5) para os que referiram a doença no passado.

TABELA 9 – ANÁLISE POR REGRESSÃO UNIVARIADA DE POSSÍVEIS ASSOCIAÇÕES ENTRE UM RESULTADO AgHBs REAGENTE E POTENCIAIS FATORES DE RISCO – ACRE, 2002.*

HISTÓRIA POSITIVA PARA	AgHBs				OR	IC95%	VALOR DE p
	Reagente		Não Reagente				
	n	%	n	%			
Hemotransusão							
Sim	6	3,9	146	96,1	1,3	0,5-2,9	0,594
Não	62	3,2	1903	96,8	(ref)		
Cirurgia							
Sim	22	3,5	611	96,5	1,1	0,7-1,9	0,663
Não	46	3,1	1433	96,9	(ref)		
Tatuagem							
Sim	6	5,1	111	94,9	1,7	0,7-3,9	0,247
Não	63	3,2	1935	96,8	(ref)		
Internação							
Sim	48	3,7	1262	96,3	1,4	0,8-2,4	0,189
Não	21	2,6	783	97,4	(ref)		
Exodontia							
Sim	59	3,6	1586	96,4	1,6	0,8-3,2	0,169
Não	10	2,3	433	97,7	(ref)		
DST							
Sim	4	2,2	178	97,8	0,7	0,2-1,8	0,418
Não	64	3,3	1867	96,7	(ref)		
Hepatite							
Sim	23	5,6	387	94,4	2,1	1,3-3,6	0,004
Não	46	2,7	1650	97,3	(ref)		
Malária							
Sim	33	4,1	769	95,9	1,6	0,9-2,5	0,069
Não	35	2,7	1277	97,3	(ref)		
Injeção por curioso							
Sim	31	3,6	824	96,4	1,2	0,8-2,0	0,391
Não	37	3,0	1216	97,0	(ref)		

* AgHBs = antígeno de superfície do vírus da hepatite B; OR = *odds ratio*; IC95% = intervalo de confiança de 95%; (ref) = categoria de referência para o *odds ratio*.

A Tabela 10 exibe a análise univariada de possíveis associações entre um resultado anti-HBc reagente e variáveis sócio-demográficas. Percebe-se associação estatisticamente significativa ($p < 0,001$) com as variáveis: idade, grau de instrução e estado civil. A variável idade mostrou associação com um risco (OR) até 1,2 vezes maior de exibir marcador anti-HBc para cada ano a mais de vida. A condição de analfabeto mostrou um risco 1,7 vezes e a de casado, 4,2 vezes, maior de exibir anti-HBc reagente, comparado com os alfabetizados e os solteiros, respectivamente.

TABELA 10 – ANÁLISE POR REGRESSÃO UNIVARIADA DE POSSÍVEIS ASSOCIAÇÕES ENTRE UM RESULTADO ANTI-HBc REAGENTE E ALGUMAS CARACTERÍSTICAS SÓCIO-DEMOGRÁFICAS – ACRE, 2002.*

VARIÁVEL	ANTI-HBc				OR	IC95%	VALOR DE p
	Reagente		Não Reagente				
	n	%	n	%			
Idade [média] †	[35,8]		[20,7]		1,1	1,06-1,2	<0,001
Gênero							
Masculino	525	64,0	295	36,0	0,9	0,8-1,2	0,838
Feminino	809	64,5	446	35,5	(ref)		
Analfabeto‡							
Sim	359	73,4	130	26,6	1,7	1,4-2,1	<0,001
Não	974	61,8	602	38,2	(ref)		
Estado civil							
Casado§	855	79,2	224	20,8	4,2	3,4-5,1	<0,001
Solteiro	453	47,8	495	52,2	(ref)		
Desempregado							
Sim	86	67,2	42	32,8	1,2	0,8-1,7	0,410
Não	1097	63,6	629	36,4	(ref)		

* Anti-HBc = anticorpos contra o antígeno central do vírus da hepatite B; OR = *odds ratio*; IC95% = intervalo de confiança de 95%; (ref) = categoria de referência para o *odds ratio*.

† *Odds ratio* e IC95% estimados para o aumento de um ano.

‡ Analfabeto ou sabe apenas assinar o nome.

§ Casado, viúvo, separado ou divorciado.

A tabela 11 exibe a análise univariada de possíveis associações entre um resultado anti-HBc reagente e variáveis epidemiológicas. Percebe-se que histórias de hemotransusão, cirurgia, internação, exodontia, DST, malária e injeção no passado por curioso exibiram associação significativa ($p \leq 0,001$), com o maior risco (OR= 5,5; IC95% 4,4-6,9), para a exodontia.

TABELA 11 – ANÁLISE POR REGRESSÃO UNIVARIADA DE POSSÍVEIS ASSOCIAÇÕES ENTRE UM RESULTADO ANTI-HBc REAGENTE E POTENCIAIS FATORES DE RISCO – ACRE, 2002.*

HISTÓRIA POSITIVA PARA	ANTI-HBc				OR	IC95%	VALOR DE p
	Reagente		Não Reagente				
	n	%	n	%			
Hemotransusão							
Sim	116	77,8	33	22,2	2,1	1,4-3,1	<0,001
Não	1220	63,2	711	36,8	(ref)		
Cirurgia							
Sim	463	74,2	161	25,8	1,9	1,6-2,4	<0,001
Não	871	60,0	580	40,0	(ref)		
Tatuagem							
Sim	82	70,7	34	29,3	1,4	0,9-2,1	0,138
Não	1253	63,9	709	36,1	(ref)		
Internação							
Sim	872	67,7	417	32,4	1,5	1,2-1,8	<0,001
Não	464	58,9	324	41,1	(ref)		
Exodontia							
Sim	1178	73,0	436	27,0	5,5	4,4-6,9	<0,001
Não	144	33,0	292	67,0	(ref)		
DST							
Sim	133	75,6	43	24,4	1,8	1,3-2,6	0,001
Não	1202	63,3	698	36,7	(ref)		
Hepatite							
Sim	270	67	133	33,0	1,2	0,9-1,5	0,168
Não	1055	63,3	611	36,7	(ref)		
Malária							
Sim	621	77,9	176	22,1	2,8	2,3-3,4	<0,001
Não	713	55,7	566	44,3	(ref)		
Injeção por curioso							
Sim	657	78,2	183	21,8	3,0	2,4-3,6	<0,001
Não	675	54,8	556	45,2	(ref)		

* Anti-HBc = anticorpos contra o antígeno central do vírus da hepatite B; OR = *odds ratio*; IC95% = intervalo de confiança de 95%; (ref) = categoria de referência para o *odds ratio*.

A Tabela 12 exibe a análise univariada de possíveis associações entre um resultado anti-VHD reagente e variáveis sócio-demográficas. Percebe-se significância para as variáveis idade ($p=0,007$), com um risco estimado (OR) de 1,03 (IC95% 1,01-1,1) vezes maior para cada ano de incremento na idade; e gênero ($p=0,003$), com OR de 3,5 (IC95% 1,5-8,2) para a categoria masculino. Exibiram significância marginal as variáveis: grau de instrução ($p=0,077$) e estado civil ($p=0,064$).

TABELA 12 – ANÁLISE POR REGRESSÃO UNIVARIADA DE POSSÍVEIS ASSOCIAÇÕES ENTRE UM RESULTADO ANTI-VHD REAGENTE E ALGUMAS CARACTERÍSTICAS SÓCIO-DEMOGRÁFICAS – ACRE, 2002.*

VARIÁVEL	ANTI-VHD				OR	IC95%	VALOR DE p
	Reagente		Não Reagente				
	n	%	n	%			
Idade [média] †	[40,0]		[30,2]		1,03	1,01-1,1	0,007
Gênero							
Masculino	18	2,2	816	97,8	3,5	1,5-8,2	0,003
Feminino	8	0,6	1284	99,4	(ref)		
Analfabeto‡							
Sim	10	2,0	488	98,0	2,1	0,9-4,6	0,077
Não	16	1,0	1603	99,0	(ref)		
Estado civil							
Casado§	18	1,6	1085	98,4	2,3	0,9-5,5	0,064
Solteiro	7	0,7	967	99,3	(ref)		
Desempregado							
Sim	2	1,5	131	98,5	1,3	0,3-5,5	0,749
Não	21	1,2	1746	98,8	(ref)		

* Anti-VHD = anticorpos contra o vírus da hepatite D; OR = *odds ratio*; IC95% = intervalo de confiança de 95%; (ref) = categoria de referência para o *odds ratio*.

† *Odds ratio* e IC95% estimados para o aumento de um ano.

‡ Analfabeto ou sabe apenas assinar o nome.

§ Casado, viúvo, separado ou divorciado.

A Tabela 13 exibe a análise univariada de possíveis associações entre um resultado anti-VHD reagente e variáveis epidemiológicas. Percebe-se associação significativa com história de hepatite no passado ($p < 0,001$), com OR de 5,8 (IC95% 2,7-12,8); e associação apenas marginalmente significativa ($p = 0,094$), para a história de hemotransusão.

TABELA 13 – ANÁLISE POR REGRESSÃO UNIVARIADA DE POSSÍVEIS ASSOCIAÇÕES ENTRE UM RESULTADO ANTI-VHD REAGENTE E POTENCIAIS FATORES DE RISCO – ACRE, 2002.*

HISTÓRIA POSITIVA PARA	ANTI-VHD				OR	IC95%	VALOR DE p
	Reagente		Não Reagente				
	n	%	n	%			
Hemotransusão							
Sim	4	2,6	148	97,4	2,5	0,9-7,4	0,094
Não	21	1,1	1959	98,9	(ref)		
Cirurgia							
Sim	8	1,3	631	98,7	1,1	0,5-2,6	0,830
Não	17	1,1	1471	98,9	(ref)		
Tatuagem							
Sim	1	0,9	117	99,1	0,7	0,1-5,1	0,706
Não	25	1,2	1987	98,8	(ref)		
Internação							
Sim	14	1,1	1307	98,9	0,7	0,3-1,5	0,388
Não	12	1,5	796	98,5	(ref)		
Exodontia							
Sim	21	1,3	1632	98,7	1,1	0,4-3,1	0,790
Não	5	1,1	444	98,9	(ref)		
DST							
Sim	2	1,1	180	98,9	0,9	0,2-3,8	0,875
Não	24	1,2	1923	98,8	(ref)		
Hepatite							
Sim	15	3,6	397	96,4	5,8	2,7-12,8	<0,001
Não	11	0,6	1698	99,4	(ref)		
Malária							
Sim	13	1,6	791	98,4	1,8	0,8-4,0	0,146
Não	12	0,9	1312	99,1	(ref)		
Injeção por curioso							
Sim	13	1,5	845	98,5	1,6	0,7-3,5	0,239
Não	12	1,0	1253	99,0	(ref)		

* Anti-VHD = anticorpos contra o vírus da hepatite D; OR = *odds ratio*; IC95% = intervalo de confiança de 95%; (ref) = categoria de referência para o *odds ratio*.

A Tabela 14 exibe a análise univariada de possíveis associações entre a presença de qualquer marcador reagente para as hepatites virais crônicas e variáveis sócio-demográficas. Nota-se significância para as variáveis: idade ($p=0,015$), com OR de 1,01 (IC95% 1,0-1,02) para cada ano de vida; gênero ($p=0,004$), com OR de 1,7 (IC95% 1,2-2,4) para a categoria masculino; e estado civil ($p=0,029$), com OR de 1,5 (IC95% 1,0-2,2) para a condição de casado. Exibiu significância marginal a condição de analfabeto ($p=0,076$).

TABELA 14 – ANÁLISE POR REGRESSÃO UNIVARIADA DE POSSÍVEIS ASSOCIAÇÕES ENTRE A PRESENÇA DE QUALQUER MARCADOR REAGENTE PARA AS HEPATITES VIRAIS CRÔNICAS E ALGUMAS CARACTERÍSTICAS SÓCIO-DEMOGRÁFICAS – ACRE, 2002.*

VARIÁVEL	REAGENTE				OR	IC95%	VALOR DE p
	Qualquer Marcador		Nenhum Marcador				
	n	%	n	%			
Idade [média] †	[34,0]		[30,1]		1,01	1,0-1,02	0,015
Gênero							
Masculino	69	8,4	754	91,6	1,7	1,2-2,4	0,004
Feminino	66	5,2	1209	94,8	(ref)		
Analfabeto‡							
Sim	40	8,2	448	91,8	1,4	1,0-2,1	0,076
Não	95	5,9	1507	94,1	(ref)		
Estado civil							
Casado§	83	7,6	1008	92,4	1,5	1,0-2,2	0,029
Solteiro	50	5,2	909	94,8	(ref)		
Desempregado							
Sim	8	6,0	125	94,0	0,9	0,4-1,9	0,831
Não	113	6,5	1629	93,5	(ref)		

* Qualquer marcador = RNA-VHC, AgHBs ou anti-VHD, juntos ou isolados; OR = *odds ratio*; IC95% = intervalo de confiança de 95%; (ref) = categoria de referência para o *odds ratio*.

† *Odds ratio* e IC95% estimados para o aumento de um ano.

‡ Analfabeto ou sabe apenas assinar o nome.

§ Casado, viúvo, separado ou divorciado.

A Tabela 15 exibe a análise univariada de possíveis associações entre a presença de qualquer marcador reagente para as hepatites virais crônicas e variáveis epidemiológicas. Percebe-se associação significativa com história positiva de hepatite ($p < 0,001$) com OR de 2,1 (IC95% 1,4-3,0); e uma significância marginal ($p = 0,093$) para a história positiva de malária.

TABELA 15 – ANÁLISE POR REGRESSÃO UNIVARIADA DE POSSÍVEIS ASSOCIAÇÕES ENTRE A PRESENÇA DE QUALQUER MARCADOR REAGENTE PARA AS HEPATITES VIRAIS CRÔNICAS E POTENCIAIS FATORES DE RISCO – ACRE, 2002.*

HISTÓRIA POSITIVA PARA	REAGENTE				OR	IC95%	VALOR DE p
	Qualquer Marcador		Nenhum Marcador				
	n	%	n	%			
Hemotransusão							
Sim	13	8,6	139	91,4	1,4	0,8-2,6	0,266
Não	122	6,2	1831	93,8	(ref)		
Cirurgia							
Sim	42	6,6	590	93,4	1,1	0,7-1,5	0,790
Não	93	6,3	1375	93,7	(ref)		
Tatuagem							
Sim	8	6,9	108	93,1	1,1	0,5-2,3	0,847
Não	128	6,4	1859	93,6	(ref)		
Internação							
Sim	90	6,9	1211	93,1	1,2	0,9-1,8	0,288
Não	46	5,7	755	94,3	(ref)		
Exodontia							
Sim	108	6,6	1259	93,4	1,0	0,7-1,6	0,870
Não	28	6,4	411	93,6	(ref)		
DST							
Sim	10	5,5	172	94,5	0,8	0,4-1,6	0,594
Não	125	6,5	1795	93,5	(ref)		
Hepatite							
Sim	44	10,8	365	89,2	2,1	1,4-3,0	<0,001
Não	92	5,5	1593	94,5	(ref)		
Malária							
Sim	60	7,5	737	92,5	1,4	1,0-1,9	0,093
Não	74	5,7	1230	94,3	(ref)		
Injeção por curioso							
Sim	51	6,0	800	94,0	0,9	0,6-1,3	0,536
Não	83	6,7	1162	93,3	(ref)		

* Qualquer marcador = RNA-VHC, AgHBs ou anti-VHD, juntos ou isolados; OR = *odds ratio*; IC95% = intervalo de confiança de 95%; (ref) = categoria de referência para o *odds ratio*.

A Tabela 16 exibe a análise univariada de possíveis associações entre a presença de marcadores de coinfeção para as hepatites virais crônicas e variáveis sócio-demográficas. Nota-se apenas significância marginal ($p=0,075$) para a associação com o gênero masculino, com OR de 2,2 e IC95% entre 0,9 e 5,4.

TABELA 16 – ANÁLISE POR REGRESSÃO UNIVARIADA DE POSSÍVEIS ASSOCIAÇÕES ENTRE A PRESENÇA DE MARCADORES DE COINFEÇÃO PARA AS HEPATITES VIRAIS CRÔNICAS E ALGUMAS CARACTERÍSTICAS SÓCIO-DEMOGRÁFICAS – ACRE, 2002.*

VARIÁVEL	MARCADORES				OR	IC95%	VALOR DE p
	Coinfeção		Monoinfeção				
	n	%	n	%			
Idade [média] †	[33,0]		[38,7]		1,02	1,0-1,04	0,135
Gênero							
Masculino	18	26,5	50	73,5	2,2	0,9-5,4	0,075
Feminino	9	13,8	56	86,2	(ref)		
Analfabeto‡							
Sim	10	25,0	30	75,0	1,5	0,6-3,6	0,379
Não	17	18,3	76	81,7	(ref)		
Estado civil							
Casado§	18	21,7	65	78,3	1,4	0,6-3,6	0,456
Solteiro	8	16,3	41	83,7	(ref)		
Desempregado							
Sim	2	25,0	6	75,0	1,4	0,3-7,1	0,725
Não	22	19,8	89	80,2	(ref)		

* Monoinfeção = RNA-VHC ou AgHBs isolados; coinfeção = RNA-VHC e AgHBs juntos, ou anti-VHD isolado, ou combinação dos 3 marcadores; OR = *odds ratio*; IC95% = intervalo de confiança de 95%; (ref) = categoria de referência para o *odds ratio*.

† *Odds ratio* e IC95% estimados para o aumento de um ano.

‡ Analfabeto ou sabe apenas assinar o nome.

§ Casado, viúvo, separado ou divorciado.

A Tabela 17 exibe a análise univariada de possíveis associações entre a presença de marcadores de coinfeção para as hepatites virais crônicas e variáveis epidemiológicas. Nota-se significância para a variável história de hepatite ($p=0,002$), com OR de 4,1 (IC95% 1,7-9,9).

TABELA 17 – ANÁLISE POR REGRESSÃO UNIVARIADA DE POSSÍVEIS ASSOCIAÇÕES ENTRE A PRESENÇA DE MARCADORES DE COINFEÇÃO PARA AS HEPATITES VIRAIS CRÔNICAS E POTENCIAIS FATORES DE RISCO – ACRE, 2002.*

HISTÓRIA POSITIVA PARA	MARCADORES				OR	IC95%	VALOR DE p
	Coinfeção		Monoinfeção				
	n	%	n	%			
Hemotransusão							
Sim	4	30,8	9	69,2	2,0	0,6-7,0	0,290
Não	22	18,3	98	81,7	(ref)		
Cirurgia							
Sim	8	19,0	34	81,0	0,9	0,4-2,4	0,921
Não	18	19,8	73	80,2	(ref)		
Tatuagem							
Sim	1	12,5	7	87,5	0,6	0,1-4,7	0,583
Não	26	20,6	100	79,4	(ref)		
Internação							
Sim	15	16,7	75	83,3	0,5	0,2-1,3	0,154
Não	12	27,3	32	72,7	(ref)		
Exodontia							
Sim	21	19,6	86	80,4	0,9	0,3-2,4	0,764
Não	6	22,2	21	77,8	(ref)		
DST							
Sim	2	20,0	8	80,0	1,0	0,2-4,9	0,981
Não	25	20,3	98	79,7	(ref)		
Hepatite							
Sim	16	36,4	28	63,6	4,1	1,7-9,9	0,002
Não	11	12,2	79	87,8	(ref)		
Malária							
Sim	14	23,3	46	76,7	1,6	0,7-3,7	0,320
Não	12	16,4	61	83,6	(ref)		
Injeção por curioso							
Sim	13	25,5	38	74,5	1,8	0,8-4,3	0,187
Não	13	16,0	68	84,0	(ref)		

* Monoinfeção = RNA-VHC ou AgHBs isolados; coinfeção = RNA-VHC e AgHBs juntos, ou anti-VHD isolado, ou combinação dos 3 marcadores; OR= *odds ratio*; IC95% = intervalo de confiança de 95%; (ref) = categoria de referência para o *odds ratio*.

TABELA 18 – ANÁLISE DE REGRESSÃO LOGÍSTICA MÚLTIPLA DAS VARIÁVEIS ASSOCIADAS DE FORMA INDEPENDENTE AOS DIFERENTES DESFECHOS ESTUDADOS – ACRE, 2002.*

DESFECHOS E VARIÁVEIS ASSOCIADAS	MEDIDAS DE ASSOCIAÇÃO, ESTIMAÇÃO E SIGNIFICÂNCIA		
	OR	IC95%	Valor de p
RNA-VHC†			
Injeção por curioso	1,5	1,0-2,5	0,073
AgHBs			
Casado‡	1,7	1,0-2,8	0,056
História de hepatite	2,1	1,3-3,7	0,006
Anti-HBc			
Casado‡	1,5	1,2-2,0	0,002
Idade§	1,05	1,04-1,06	<0,001
Exodontia	2,2	1,7-3,0	<0,001
Malária	1,7	1,3-2,1	<0,001
Anti-VHD			
Gênero masculino	3,4	1,3-8,9	0,013
Idade§	1,03	1,01-1,05	0,017
História de hepatite	4,5	1,9-10,7	0,001
Qualquer marcador			
Gênero masculino	1,8	1,2-2,6	0,002
História de hepatite	2,0	1,3-3,0	0,001
Marcadores de coinfeção			
História de hepatite	3,0	1,3-7,1	0,014

* OR = *odds ratio*; IC95% = intervalo de confiança de 95%; AgHBs = antígeno de superfície do vírus da hepatite B; anti-HBc = anticorpos contra o antígeno central do vírus da hepatite B; anti-VHD = anticorpos contra o vírus da hepatite D; qualquer marcador = RNA-VHC, AgHBs ou anti-VHD, juntos ou isolados; monoinfecção = RNA-VHC ou AgHBs isolados; coinfeção = RNA-VHC e AgHBs juntos, ou anti-VHD isolado, ou combinação dos 3 marcadores.

† Modelo completo sem seleção de variáveis, com ajuste mútuo por três covariáveis.

‡ Casado, viúvo, separado ou divorciado.

§ *Odds ratio* e IC95% estimados para o aumento de um ano.

A Tabela 18 exhibe o conjunto de variáveis que definem a solução final do processo de regressão logística múltipla, associando-se de forma independente aos diferentes desfechos estudados. Nota-se que a história de injeção no passado por curioso associou-se apenas marginalmente ($p=0,073$; OR=1,5; IC95% 1,0-2,5) a um resultado RNA-VHC reagente. O estado civil casado associou-se significativamente ao desfecho anti-HBc reagente ($p=0,002$; OR=1,5; IC95% 1,2-2,0) e marginalmente ao desfecho AgHBs reagente ($p=0,056$; OR=1,7; IC95% 1,0-2,8).

História positiva para hepatite associou-se significativamente a todos os desfechos, com exceção de RNA-VHC e anti-HBc total reagentes. O gênero masculino associou-se significativamente a dois desfechos: anti-VHD reagente ($p=0,013$) e qualquer marcador (RNA-VHC, AgHBs ou anti-VHD) reagente ($p=0,002$), com ORs, respectivamente de 3,4 (IC95% 1,3-8,9) e 1,8 (IC95% 1,2-2,6).

A variável idade demonstrou associação significativa com os desfechos anti-HBc reagente ($p<0,001$) e anti-VHD reagente ($p=0,017$), com estimativas de acréscimos no risco de 1,05 e 1,03 vezes, respectivamente, para cada ano de aumento na idade. O desfecho anti-HBc total reagente associou-se ainda às histórias positivas de exodontia ($p<0,001$) e malária ($p<0,001$), com ORs de 2,2 (IC95% 1,7-3,0) e 1,7 (IC95% 1,3-2,1), respectivamente.

Considerando que a presença do VHC só foi detectada em quatro de 11 municípios, procurou-se explorar se há diferenças na ocorrência dos possíveis fatores de risco entre as populações dos municípios onde a circulação do vírus foi detectada e daqueles onde não o foi. A Tabela 19 exhibe a análise dessa distribuição. Nota-se que história de injeção no passado por curioso foi significativamente mais referida ($p<0,001$) entre os indivíduos dos municípios com circulação do VHC (45,4%) do que entre aqueles pertencentes aos municípios sem a circulação do VHC (31,0%). História de cirurgia (31,3% Vs 27,7%) e de malária (39,1% Vs 35,4%) também foram mais relatadas entre os indivíduos dos municípios com circulação do VHC, mas com diferença apenas marginalmente significante ($p=0,081$ e $p=0,096$, respectivamente).

TABELA 19 – ANÁLISE DA DISTRIBUIÇÃO DOS POTENCIAIS FATORES DE RISCO ENTRE OS MUNICÍPIOS QUE EXIBIRAM OU NÃO CIRCULAÇÃO DO VHC – ACRE, 2002.

HISTÓRIA POSITIVA PARA	MUNICÍPIOS				VALOR DE p‡
	Com Circulação*		Sem Circulação†		
	n	%	n	%	
Hemotransusão					
Sim	94	6,7	58	7,9	0,321
Não	1307	93,3	679	92,1	
Cirurgia					
Sim	438	31,3	203	27,7	0,081
Não	961	68,7	531	72,3	
Tatuagem					
Sim	84	6,0	34	4,6	0,181
Não	1315	94,0	703	95,4	
Internação					
Sim	879	62,9	445	60,4	0,259
Não	519	37,1	292	39,6	
Exodontia					
Sim	1069	77,8	590	80,3	0,184
Não	304	22,2	145	19,7	
DST					
Sim	119	8,5	63	8,6	0,970
Não	1279	91,5	673	91,4	
Hepatite					
Sim	260	18,6	154	21,2	0,149
Não	1140	81,4	573	78,8	
Malária					
Sim	546	39,1	261	35,4	0,096
Não	851	60,9	476	64,4	
Injeção por curioso					
Sim	635	45,4	226	31,0	<0,001
Não	764	54,6	504	69,0	

* Com circulação = municípios onde se detectou alguma amostra RNA-VHC reagente.

† Sem circulação = municípios onde não se detectou nenhuma amostra RNA-VHC reagente.

‡ Teste do qui-quadrado.

Considerando que os genótipos 1 e 3 foram os mais prevalentes e que há, na literatura, particularidades epidemiológicas relacionadas a eles, procurou-se explorar a possível existência de associações entre as diferentes variáveis demográficas e epidemiológicas e a ocorrência de um desses dois genótipos. Tal análise está expressa na Tabela 20.

Percebe-se que a média de idade foi significativamente maior entre os portadores do genótipo 3 ($p=0,048$), com uma chance 1,04 vezes maior de possuir o genótipo 3 para cada ano de incremento na idade. Também se associou ao genótipo 3 a condição de analfabeto ($p=0,031$), com uma chance 6,3 vezes maior e a história de injeção no passado por curioso ($p=0,010$), com uma chance 8,5 vezes maior.

TABELA 20 – ANÁLISE POR REGRESSÃO BINÁRIA EXATA UNIVARIADA DE POSSÍVEIS ASSOCIAÇÕES ENTRE OS GENÓTIPOS UM E TRÊS E AS DIVERSAS COVARIÁVEIS – ACRE, 2002.*

VARIÁVEL	GENÓTIPOS				OR ^{EXATO}	IC95% ^{EXATO}	VALOR DE p ^{EXATO}
	3		1				
	n	%	n	%			
Idade [média] †	44,8		29,5		1,04	1,01-1,09	0,048
Gênero							
Masculino	5	50,0	17	44,7	1,2	0,2-6,3	1,0
Feminino	5	50,0	21	55,3	(ref)		
Analfabeto‡							
Sim	6	60,0	7	18,4	6,3	1,2-39,8	0,031
Não	4	40,0	31	81,6	(ref)		
Estado civil							
Casado§	5	50,0	20	54,1	0,9	0,2-4,4	1,0
Solteiro	5	50,0	17	45,9	(ref)		
Empregado							
Não	1	10,0	3	9,1	1,1	0,1-15,9	1,0
Sim	9	90,0	30	90,9	(ref)		
Hemotransusão							
Sim	1	10,0	2	5,1	2,0	0,1-42,9	1,0
Não	9	90,0	37	94,9	(ref)		
Cirurgia							
Sim	3	30,0	12	30,8	1,0	0,1-5,2	1,0
Não	7	70,0	27	69,2	(ref)		
Tatuagem							
Sim	0	0,0	2	5,1	0,6	0-21,4	1,0
Não	10	100,0	37	94,9	(ref)		
Internação							
Sim	9	90,0	24	61,5	5,5	0,6-262,7	0,173
Não	1	10,0	15	38,5	(ref)		
Exodontia							
Sim	9	90,0	25	64,1	4,9	0,6-236,4	0,223
Não	1	10,0	14	35,9	(ref)		
DST							
Sim	0	0,0	4	10,3	0,7	0-6,2	0,776
Não	10	100,0	35	89,7	(ref)		
Hepatite							
Sim	3	30,0	9	23,1	1,4	0,2-8,0	0,932
Não	7	70,0	30	76,9	(ref)		
Malária							
Sim	5	50,0	14	37,8	1,6	0,3-8,5	0,732
Não	5	50,0	23	62,2	(ref)		
Injeção por curioso							
Sim	7	70,0	8	20,5	8,5	1,5-63,0	0,010
Não	3	30,0	31	79,5	(ref)		

* OR= *odds ratio*; IC95% = intervalo de confiança de 95%; (ref) = categoria de referência para o *odds ratio*.

† *Odds ratio* e IC95% estimados para o aumento de um ano.

‡ Analfabeto ou sabe apenas assinar o nome.

§ Casado, viúvo, separado, desquitado ou divorciado.

7. DISCUSSÃO

O presente estudo demonstrou que a prevalência de infecção pelo VHC, estimada através de técnicas de biologia molecular, é alta na área a oeste do estado do Acre, maior que a prevalência nacional e que as prevalências para os demais estados da região Norte, estimados por técnicas de sorologia.

Os cálculos de tamanho amostral mínimo evidenciam tamanho satisfatório para a pesquisa da infecção pelo VHC e das coinfeções por vírus hepatotrópicos na população da área estudada, o que aliado à estratégia de amostragem aleatória garantiu uma boa representatividade da população da região. Porém houve desde a amostra inicial de 2.587 indivíduos selecionados para a pesquisa de infecção pelos VHB e VHD, uma perda aleatória de 17%, resultando nos 2.144 indivíduos avaliados no presente estudo. Tais exclusões podem levantar a hipótese de eventual introdução de alguma tendenciosidade nos dados. No entanto, as perdas, como referido, não foram sistemáticas; a distribuição proporcional da amostra pelos diferentes municípios é semelhante à distribuição da população pelos mesmos municípios (Tabela 1); e as estimativas de prevalência de infecção pelos VHB e VHD com a amostra atual são similares às apresentadas com a amostra original (Viana, 2003). Tais informações evidenciam que a representatividade da amostra deve ter se mantido apesar das perdas.

Quanto às características gerais da amostra, destaca-se o predomínio global do gênero feminino (60,4%), expresso em todas as categorias de idade, exceto na categoria de zero a nove anos, onde foram semelhantes as ocorrências para ambos os gêneros. A ocorrência de analfabetismo funcional (23,3%) foi elevada e quase metade dos indivíduos (46,4%) referiu apenas o ensino fundamental. O ensino médio foi referido por cerca de um quarto (25,8%) da amostra e o ensino superior por apenas 3,4%, evidenciando, supondo a representatividade, a baixa escolaridade da população do interior do estado do Acre. A amostra se dividiu quase igualmente

entre solteiros (45,6%) e casados (44,3%) e o desemprego foi referido por 6,3% dos indivíduos.

As referências à ocorrência prévia de hepatite (19,3%), DST (8,5%) e malária (37,6%) foram altas, sendo possível a discussão quanto a validade dessas informações para a presunção diagnóstica. Em princípio, é provável a baixa especificidade para o diagnóstico das hepatites virais, que exibem espectro clínico grandemente superponível com diversas outras condições febris, ictéricas e/ou hemorrágicas. Para o diagnóstico de malária, em princípio, a especificidade é bem maior, considerando o diagnóstico microscópico largamente disponível na região e a necessidade de um tratamento quimioterápico condicionado ao diagnóstico etiológico. Para as DSTs, os sintomas são reconhecidamente mais específicos no homem do que na mulher, alterando a validade dessa informação de acordo com o gênero de quem a refere.

Também foi elevada a proporção de indivíduos que referiu extração dentária prévia (77,4%), evidenciando uma provável baixa qualidade da saúde bucal na população. Mais de 60% referiu internação hospitalar prévia, cerca de 30% foram submetidos a cirurgias e em torno de 7% receberam hemotransfusões. Injeção por curioso no passado, um potencial fator de risco para a transmissão dos três agentes das hepatites virais crônicas, foi referida por 40,2% da população e tatuagens por 5,5%.

A demonstração da elevada prevalência do VHC neste estudo, torna-se ainda mais contundente, na comparação com os demais, pela utilização de testes confirmatórios de biologia molecular, o que habitualmente não se constata na absoluta maioria dos inquéritos aqui citados que se utilizam, via de regra, apenas de métodos sorológicos e assim tendem a superestimar a prevalência populacional da infecção. Sem a utilização de testes confirmatórios foi relatada uma estimativa de prevalência média para o Brasil de 1,5% (Fonseca, 1999) e de 1,1% para o vizinho estado do Amazonas (Fonseca & Brasil, 2004).

A prevalência de infecção pelo VHC (2,5%) mostrou-se em patamares próximos à prevalência de portadores crônicos do VHB (3,2%), com intervalos de confiança superponíveis (1,9%-3,3% e 2,5%-4,1%, respectivamente). Este dado chama a atenção por serem VHB e VHD reconhecidamente hiperendêmicos na região Amazônica, sendo o VHD especialmente prevalente em sua porção ocidental. A Amazônia Ocidental é inclusive sugerida como sendo o local onde evolutivamente originaram-se os dois agentes (Simmonds, 2001a; Simmonds, 2001b). Por outro lado, o VHC apesar de não endêmico das Américas, tem sua introdução entre comunidades remotas da Amazônia já claramente ocorrendo, fato corroborado por diversos estudos (Soares *et al.*, 1994; Azevedo, 1996; Ferrari *et al.*, 1999; Fonseca & Brasil, 2004; Monsalve-Castillo *et al.*, 2007).

A estimativa de prevalência do VHC por exames sorológicos, no presente estudo, seria de 4,2%, a mesma referida por um estudo com amostra da população geral da capital Rio Branco, com utilização apenas de teste imunoenzimático (Tavares-Neto *et al.*, 2004), sendo possível concluir, portanto, que a prevalência da infecção pelo VHC na capital do estado é provavelmente semelhante à prevalência média para os municípios do interior, embora possa haver grande heterogeneidade entre esses municípios.

Para uma discussão quanto à proporção de confirmação por biologia molecular das amostras sorologicamente reagentes, é fundamental considerar que o valor preditivo de um teste depende da expectativa de prevalência, sendo maior quando aplicado a populações de elevada ocorrência. Em recente estudo com profissionais de saúde da capital Rio Branco (Paraná *et al.*, 2007), esta confirmação ficou acima de 77% das amostras reagentes para o teste imunoenzimático, com prevalência de infecção pelo VHC de 4,8% por ELISA e 3,7% por PCR, demonstrando ao mesmo tempo a elevada prevalência da infecção entre profissionais de saúde da capital e a elevada proporção de resultados sorológicos confirmados como virêmicos.

Considerando necessariamente uma confirmação bem mais modesta para uma amostra de base populacional, em nosso estudo a proporção de 59,3% ainda assim está acima dos 50% encontrados em trabalhos semelhantes conduzidos em outras regiões (Zarife *et al.*, 2006) e especulada anedoticamente como habitual entre pesquisadores, o que é consistente com um maior valor preditivo atribuído a um teste sorológico reagente no estado do Acre, conseqüente a elevada prevalência da infecção em seu território.

Estes dados juntos suportam a hipótese da elevada circulação do vírus C no estado e nos remete à avaliação feita por Echevarría & León, 2003, considerando que devido à grande diferença entre a proporção de indivíduos que evoluem para a cronicidade nas infecções pós-natais pelos VHB e VHC, em média 5% e 70% respectivamente, uma endemicidade nos mesmos patamares que a do VHB, faria com que o VHC se constituísse em um problema de saúde pública sete a oito vezes maior que o associado ao VHB, agravado pela total ausência de estratégias eficazes de imunoprofilaxia específica, como disponível para o último.

Tais dados suportam ainda as observações cotidianas feitas pelos profissionais médicos que atendem nos serviços de referência para doenças infecciosas tanto em Rio Branco quanto em Cruzeiro do Sul. Nestes serviços é possível perceber uma notada ocorrência de hepatites virais crônicas que tem como etiologia o vírus C. Também se reconhece uma elevada ocorrência de cirrose hepática e carcinoma hepatocelular dentre a população que busca esses serviços, e a enfermaria de doenças infecciosas do hospital de referência em Rio Branco, tem invariavelmente elevado número de pacientes internados por estas duas patologias, denotando a relevância destas morbidades para o quadro nosológico geral do estado.

A análise da prevalência idade específica para a infecção pelo VHC mostra uma prevalência já elevada (1,3%) na faixa etária de 0 a 9 anos, com uma subida gradual da curva e estabilização em torno de 3,2% a partir da faixa etária de 40 anos. Tal padrão, como explorado por Wasley & Alter, 2000, evidencia, em princípio, uma transmissão do VHC que se iniciou já há algum tempo, por volta, talvez, de uns

60 anos atrás; era intensa em seu início e se manteve elevada por um bom período a partir de sua introdução, talvez até há uns 30 anos atrás; tendo aparentemente diminuído gradualmente de intensidade a partir de então, mas provavelmente ainda se fazendo importante.

As prevalências por município evidenciam uma distribuição bastante irregular da infecção pelo VHC, com áreas sem identificação de infectados até outras com coeficientes de prevalência de inesperados 7,0%, no município de Tarauacá, ou 3,8% em Cruzeiro do Sul. É importante destacar que a estratégia amostral do presente estudo se propõe a representar a região a oeste do estado do Acre como um todo, e não cada município em particular, o que nos permite um olhar de confiança para o coeficiente global, mas nos obriga a um olhar de reservas quanto aos coeficientes individuais, por município. Mesmo com tais considerações, o município de Tarauacá chama obviamente especial atenção, merecendo investigação aprofundada em função dos achados, sendo dignas de nota também as referências anedóticas entre os profissionais da área de doenças infecciosas do serviço de referência em Rio Branco, sobre a observação frequente de indivíduos infectados pelo VHC vindo desse município.

A heterogeneidade na distribuição do VHC já foi notada para a região Amazônica, havendo áreas de elevada prevalência próximas a áreas de aparente baixa penetração do VHC (Azevedo, 1996; Ferrari *et al.*, 1999; El Khouri *et al.*, 2005). As causas dessa distribuição heterogênea não foram adequadamente avaliadas, mas, pelo conhecimento acumulado sobre a epidemiologia do VHC, é plausível supor que provavelmente está relacionada com a introdução do vírus em comunidades indenes, devido à crescente mobilidade humana, e a posterior disseminação, em maior ou menor grau, dependendo dos diferentes níveis de exposição, a diferentes fatores de risco, com diferentes eficiências na transmissão. Como já referido, na maioria dos países em desenvolvimento o uso de injeções terapêuticas não seguras e a transfusão de hemocomponentes são implicados como

os principais modos de transmissão do VHC (Wasley & Alter, 2000; Shepard *et al.*, 2005).

Neste sentido, observa-se no presente estudo, que a distribuição de alguns dos potenciais fatores de risco não é semelhante entre os municípios com e sem a circulação do vírus, havendo significativamente mais indivíduos que referiram injeção por curioso entre os municípios onde o vírus foi detectado do que entre aqueles onde não o foi. História de cirurgia e de malária, também foram mais referidos entre os primeiros, mas com significância apenas marginal. Esses dados sugerem que diferenças na distribuição dos fatores de risco entre diferentes populações dos diferentes municípios do interior do estado, podem ser chamadas a explicar eventuais diferenças de prevalência entre eles.

Echevarría & León, 2003 notam que, considerando o papel importante que a transmissão iatrogênica parece ter desempenhado na disseminação do VHC entre populações humanas, a disponibilidade de serviços de saúde de baixa qualidade a comunidades isoladas, previamente livres da circulação do vírus, provavelmente impõe um risco elevado de introdução e disseminação do VHC, constituindo-se em um desafio aos sistemas de saúde em organização. Nesse sentido é plausível supor que em regiões onde a carência quantitativa de serviços de saúde seja muito grande, paradoxalmente, a população possa estar menos exposta ao risco de aquisição de alguns patógenos, como p.ex. o VHC, comparado com populações de áreas onde estes serviços existam de forma incipiente. Tal raciocínio pode também ser aplicado, como hipótese, para a reflexão sobre a provável muito baixa prevalência do VHC entre a população de municípios bastante isolados, onde não se identificou a circulação do VHC no presente estudo, como Jordão, Marechal Thaumaturgo e Porto Walter, p.ex.

Na Amazônia, em especial, os procedimentos diagnósticos rotineiros para as doenças parasitárias endêmicas como a coleta de sangue com lanceta para o diagnóstico de malária e o raspado de borda de lesão para o diagnóstico de leishmaniose podem ser mecanismos, relacionados aos cuidados de saúde, de

potencial importância na transmissão (Souto *et al.*, 1999). Aprofundando a linha de raciocínio anterior, seria plausível supor que estas duas patologias poderiam se associar à infecção pelo VHC em áreas onde um mínimo de organização dos serviços de saúde permitissem um diagnóstico laboratorial das mesmas em condições inadequadas, não o fazendo em áreas onde o tratamento fosse baseado meramente na suspeita clínica, sem comprovação diagnóstica, especialmente no caso da malária, cujo tratamento em larga escala é principalmente não parenteral.

No presente estudo, houve ainda dificuldade em se identificar fatores preditivos para a infecção pelo VHC. Na regressão univariada, apenas história de injeção por curioso demonstrou associação marginal ($p=0,056$), sendo incluída, juntamente com história de exodontia e de hepatite, que exibiram probabilidade de significância menores que 0,25, em um modelo de análise multivariada completo, sem seleção de variáveis, ajustando-se mutuamente pelas três. Ao final da análise multivariada, injeção por curioso no passado, que como visto, foi referida como largamente praticada na região, manteve evidência de uma associação apenas marginal ($p=0,073$; OR=1,5; IC95% 1,0-2,5) com a infecção pelo VHC.

No entanto, como já discutido, história de injeção por curioso no passado foi significativamente mais relatada pelos indivíduos dos municípios com circulação documentada do VHC, sendo este um indício, indireto, de que tal prática possa ter relevância para o padrão de ocorrência do VHC identificado na presente amostra.

A análise das possíveis associações entre as diversas co-variáveis com os genótipos 1 ou 3, mostra associação significativa ($p=0,010$) entre a história de injeção por curioso e o genótipo 3, com um risco 8,5 vezes maior. O genótipo 3 associou-se ainda significativamente à maior idade ($p=0,048$) e à condição de analfabeto ($p=0,031$). Tais achados, juntamente com a discussão sobre o padrão de prevalência idade-específica, já referido, nos permitem algumas hipóteses sobre o cenário da introdução e disseminação do VHC nesta população.

O genótipo 3, mais comum entre os mais velhos e analfabetos, teria dominado os primeiros momentos da introdução do VHC, há cerca de pelo menos

60 anos atrás, associado ao uso de injeções por curiosos, característica epidemiológica que se assemelha à reconhecida associação do genótipo 3 com o uso de drogas injetáveis em diversas partes do mundo. Um cenário de elevado risco de transmissão do VHC teria se mantido por algo em torno de uns 30 anos a partir do qual esse risco passou a cair progressivamente, ainda que de forma lenta e pouco intensa até os dias de hoje. O início da queda da intensidade da transmissão do VHC pode ter coincidido com a diminuição gradativa da importância das injeções não seguras, em um cenário onde o genótipo 1 passa a predominar associado, então, não mais apenas às injeções não seguras, mas a um espectro maior de diversos outros fatores de risco.

O fato de história de injeção por curioso estar associada ao genótipo 3, e este representar a minoria dos casos, comparado ao genótipo 1, pode também ajudar a explicar o porquê de uma associação apenas marginal entre a infecção pelo VHC e história de injeção, percebida nesta amostra. Este comportamento teria trazido sim um risco aumentado de infecção pelo VHC, mas principalmente para o genótipo 3, menos prevalente que o genótipo 1.

É importante considerar, portanto, como exercício, que outros mecanismos podem ter desempenhado, ou estar desempenhando, papel ainda não identificado na disseminação do VHC nessa população, lembrando que proporção significativa das infecções por VHC, no mundo, carecem de um fator de risco claramente identificável (Alter, 2007). De relevância para essa discussão são as considerações levantadas por Echevarría & León, 2003, de que um importante aspecto do comportamento epidemiológico dos vírus causadores de doença hepática crônica é a tendência em estabelecer ciclos epidemiológicos fechados em populações isoladas, devido a fatores geográficos, sociais ou culturais diversos. Os mesmos autores consideram também que, ainda que alguns modos de transmissão do VHB não espalhem eficientemente o VHC, como as vias sexual e vertical, não se pode excluir a possibilidade de que mecanismos responsáveis pela transmissão do VHB na região Amazônica possam vir a se tornar igualmente eficientes na transmissão do VHC.

Em recente estudo de coorte no Egito (Mohamed *et al.*, 2005), área do mundo com a maior prevalência de infecção pelo VHC entre a população geral, demonstrou-se que possuir um membro da família anti-VHC reagente foi um forte fator de risco para a infecção, cuja maior incidência recaiu sobre os menores de 10 anos vivendo com parentes infectados. Tais achados, que especulam sobre a transmissão intra-familiar do VHC, evidenciam uma clara necessidade de maior investigação sobre a importância epidemiológica de mecanismos pouco reconhecidos na disseminação desse patógeno.

A possível existência de uma variedade de mecanismos de disseminação menos usuais para os vírus das hepatites B e delta na Amazônia, a par das reconhecidas vias de transmissão parenteral, sexual e vertical, vem sendo proposta há algum tempo. A transmissão horizontal, não sexual nem parenteral, parece comum em áreas endêmicas, especialmente em pré-adolescentes (Davis *et al.*, 1989), com fortes evidências já suportando a transmissão por contato intrafamiliar (Lobato *et al.*, 2006), onde lesões cutâneas exudativas podem desempenhar papel importante na disseminação. A transmissão por consumo de alimentos processados na boca, como as bebidas à base de mandioca (*Manihot esculenta*) mascada para a fermentação, também já foi identificada, assim como, no mesmo estudo, mordeduras de espécies de morcegos hematófagos (Peru, 1997). A transmissão vetorial por artrópodes vem sendo sugerida (Echevarría *et al.*, 1996), e suportada por dados indiretos de estudos na África (Vall-Mayans *et al.*, 1990), mas embora muito investigada, ainda não foi claramente demonstrada (Mayans *et al.*, 1994).

No presente estudo, o marcador de infecção prévia pelo VHB (anti-HBc total reagente) associou-se significativamente à idade mais elevada, condição de casado e histórias de exodontia e malária. A condição de portador crônico do VHB (AgHBs reagente), associou-se marginalmente à condição de casado e significativamente à história de hepatite. Com relação à variável idade, é plausível supor que o tempo de vida na região aumenta a possibilidade de contato com o VHB, mas a condição de

portador crônico dependeria de outros fatores, associados a interação vírus-hospedeiro, que não apenas do risco deste contato.

A busca por uma plausibilidade biológica para a associação com o estado civil é um desafio, especialmente pelo maior risco ter sido identificado para os casados. Seria mais razoável supor que os solteiros tivessem sob maior risco, por uma provável maior exposição sexual associada à ausência de uma união estável. A variável estado civil é frequentemente identificada como associada a viés de confusão, pela capacidade de trazer consigo outras variáveis “embutidas”. A mais óbvia dessas associações de confusão com o estado civil é a variável idade, sendo os casados em geral mais velhos do que os solteiros. Porém, no presente estudo, mesmo controlando-se na análise multivariada, tanto idade quanto a condição de casado associaram-se de forma independente ao contato prévio com VHB.

É importante considerar, neste ponto, como exercício, que outras covariáveis não coletadas no presente estudo e, por isso, não controladas na análise multivariada, podem estar servindo como fatores de confusão e interação com o estado civil. E nos parece importante lembrar que a associação com a condição de casado acena também, ainda que de longe, para a hipótese de transmissão familiar. Do ponto de vista puramente estatístico, cabe destacar que o desfecho anti-HBc teve, na análise univariada, dez de 14 covariáveis associadas a ele. Nesse cenário, onde temos muitas covariáveis associadas com o desfecho, e existindo elevada correlação entre elas, algumas dessas variáveis podem trazer instabilidade numérica ao modelo de regressão logística, devendo ser desconsideradas depois de identificadas as principais associações. Nesse sentido, destaca-se o desempenho da variável estado civil para o desfecho AgHBs reagente, que mostrou associação significativa na análise univariada ($p=0,032$) mas apenas marginal ($p=0,056$) na multivariada, podendo ser um indício de que a associação possa ser espúria, explicada para o anti-HBc total pelo grande número de variáveis e pelo alto grau de correlação entre elas, como referido.

Ao todo mais de 6% dos indivíduos exibiram marcadores de infecção por pelo menos um dos três vírus hepatotrópicos, aproximadamente 80% deles em monoinfecção e 20% em coinfeção. Dentre os monoinfectados prevaleceu o VHB (53,3%) sobre o VHC (46,7%) e dentre as coinfeções, a mais comum foi a do VHD associado ao VHB (88,9%), seguida pela coinfeção VHC+VHB (7,4%) e pela tripla infecção, representando 3,7% dos coinfectados.

A prevalência de infecção pelo VHC entre portadores crônicos do AgHBs na área foi 4,3% e do AgHBs entre os infectados pelo VHC 5,6%. Tais proporções não são significativamente diferentes das encontradas entre toda a amostra populacional: VHC, 2,5% (Vs 4,3%; $p=0,593$) e VHB, 3,2 (Vs 5,6%; $p=0,571$). Em que pese que o estudo não foi desenhado para medir esta diferença, sendo aqui exposta apenas como um dado descritivo, chama a atenção, na comparação com a literatura, o fato de que para as áreas de elevada ocorrência da coinfeção VHB/VHC, se descreve uma expectativa de prevalência de 9-30% de VHC entre os portadores do VHB e de 2% a 10% de VHB entre os portadores do VHC (Liaw, 1995; Liu & Hou, 2006). Na comparação com os dados do presente estudo, a proporção de VHB entre os VHC está em patamares compatíveis com os estimados pela literatura, mas a proporção de VHC entre os VHB, não.

Novamente é preciso fazer referência, na comparação com a literatura, ao fato de que os trabalhos citados se referem a estimativas produzidas apenas por técnicas sorológicas, sem levar em consideração a confirmação de viremia por biologia molecular, o que superestima suas faixas de valores. Se considerado, neste estudo, apenas os métodos sorológicos, a prevalência de VHC entre os portadores do VHB, subiria para 7,2%, bem mais próximo da faixa de valores estimada de 9%-30%, embora ainda em seu limite inferior.

A real prevalência de infectados pelo VHB entre os portadores do VHC é provavelmente ainda maior que os 5,6% encontrados, uma vez que a infecção oculta pelo VHB é particularmente comum na coinfeção pelo VHC. Neste contexto, até metade dos casos anti-HBc reagente/AgHbs não reagente, podem apresentar

infecção pelo VHB detectável por PCR (Sagnelli *et al.*, 2000). No presente estudo, dentre as 54 amostras reagentes para RNA-VHC, 34 (63,0%) foram reagentes para o anti-HBC total. Cinquenta por cento destes, gerariam uma prevalência de infecção pelo VHB entre portadores do VHC de 31,5%, bem acima da faixa de 2% a 10%, referida na literatura.

Com a constatação de uma eventual assimetria entre as proporções de infectados por um vírus em portadores do outro, favorecendo a prevalência de VHB entre o portadores do VHC, uma conclusão possível, ainda que bastante especulativa, é a de que os indivíduos portadores do VHC, nesta área, estariam “muito” coinfectados com o VHB, mas os indivíduos portadores do VHB estariam “pouco” coinfectados pelo VHC. Esta conclusão, superficial e limitada como já dito, aponta possivelmente, salvo melhor juízo, no sentido do reconhecimento da área como endêmica primariamente para o VHB. Sendo o VHB o *endemeion*, o habitante natural da região, o visitante, *epidemeion*, VHC, chegando depois, e tendo que se adaptar ao novo ambiente, divide mais seu espaço com o VHB do que tem o espaço dele dividido consigo.

No que tange ao real alcance do presente trabalho, no entanto, é possível concluir apenas que na área de estudo é elevada a ocorrência tanto do VHB quanto do VHC, sendo elevada a proporção de portadores do VHC que albergam também o VHB, mas possivelmente não tão elevada, como se poderia supor, a proporção de VHB que alberga também o VHC. A possível existência de questões em aberto quanto à magnitude da superposição dos dois vírus gera espaço para hipóteses e investigações eventualmente relevantes. Uma superposição assimétrica levantaria necessariamente a possibilidade de diferenças nos fatores de risco associados a cada um dos vírus.

Nesse sentido, é pertinente notar que o presente estudo não identificou sobreposição de fatores de risco para os vírus B e C. Considerando a já reconhecida transmissão intrafamiliar do VHB, especialmente na região Amazônica e o achado, no presente estudo, de uma possível associação da presença de marcadores do VHB

com a condição de casado, aliado à discussão quanto aos fatores de risco para aquisição do VHC, incluindo as injeções não seguras, é possível especular que a transmissão do VHB nesta região possa estar mais associada ao ambiente familiar (por via sexual, via vertical ou via horizontal por contato prolongado), enquanto a do VHC possa estar mais relacionada a procedimentos e serviços de saúde, especialmente se incipientes.

Evidência de coinfeção pelo VHD foi encontrada em 15,9% dos portadores crônicos do AgHBs, proporção bem elevada em relação à estimativa mundial de 5%, sendo níveis compatíveis com o reconhecimento de sua hiperendemicidade à semelhança de regiões como o Mediterrâneo, África Subsaariana e algumas ilhas do Pacífico.

Tais achados, em conjunto, sustentam a hipótese de que a região estudada possa ser uma área de elevada ocorrência dos três vírus hepatotrópicos, com uma população estimada de infectados no estado que pode passar de 40.000 indivíduos, impondo um grande desafio para o sistema de saúde estadual, visando a adequada assistência a esses indivíduos, considerando questões como custo e complexidade do manejo diagnóstico e terapêutico, com consequente carência dos recursos humanos e financeiros necessários, associadas às dificuldades de acesso a uma população dispersa pelo interior do estado.

As variáveis associadas de forma independente ao marcador de infecção pelo VHD foram: idade, gênero masculino e referência a história de hepatite. O gênero masculino associou-se ainda a presença de qualquer marcador para as hepatites virais crônicas, mas não a marcadores de coinfeção, permitindo-se supor que, nessa área, o risco de ter qualquer vírus hepatotrópico é provavelmente maior para os homens do que para as mulheres, mas não o é o risco de ter vírus em coinfeção.

Como hipótese para este achado, parece plausível que os homens se exponham mais aos fatores de risco e estejam, por isso, mais infectados pelos diferentes vírus, mas o estabelecimento de coinfeções dependeriam, além da

exposição ao mesmo, ainda de outras variáveis como as relacionadas às complexas interações entre os agentes.

Referência a história prévia de hepatite associou-se de forma independente a presença de quatro dos seis desfechos estudados: AgHBs, anti-VHD, qualquer marcador e marcadores de coinfeções. A história positiva não se associou aos marcadores anti-HBc nem RNA-VHC. Tais achados remetem a discussão de volta à questão da validade desse dado para a presunção diagnóstica, pois indicam claramente a possibilidade de que tal informação, colhida por anamnese, possa ter relevância para a probabilidade de infecção entre os indivíduos da região.

As considerações feitas anteriormente sobre a inespecificidade do quadro clínico podem vir inclusive ao encontro dos dados apresentados: os indivíduos que tiveram apenas contato com o vírus B, sem infecção crônica, não referem história de hepatite em proporção significativa, assim como não o fazem também os portadores do marcador de infecção pelo VHC, reconhecidamente o mais oligossintomático dos três agentes. Por outro lado, os portadores crônicos do AgHBs e os infectados pelo VHD, provavelmente a apresentar maior exuberância clínica, relataram passado de hepatite em proporção significativamente maior, assim como os que apresentaram qualquer infecção e os coinfectados. Tais achados permitem em princípio supor que a informação de já ter tido hepatite, fornecida pelo paciente, não tem relevância para a infecção pelo VHC, mas pode se associar às infecções pelo VHB, pelo VHD, por qualquer vírus e por vírus em coinfeções.

8. CONCLUSÕES

O presente estudo, sobre a epidemiologia da infecção pelo vírus da hepatite C e de sua coinfeção com os vírus B e delta no interior do estado do Acre, na Amazônia Ocidental Brasileira, e sua comparação com os dados da literatura, permitiu que se chegasse às seguintes conclusões:

- 1) a prevalência de infecção pelo VHC, estimada através de biologia molecular, é elevada (2,5%) na área do interior do estado do Acre, sendo semelhante à relatada previamente para a capital, embora haja grande variabilidade entre os diferentes municípios do estado;
- 2) a transmissão do VHC na região provavelmente não é de início recente, manteve-se elevada, desde sua introdução, por alguns anos, provavelmente associada ao uso de injeções parenterais não seguras, tendo diminuído gradativamente de intensidade a partir de então, mas provavelmente ainda se fazendo importante;
- 3) a elevada prevalência da infecção pelo VHC no estado indica que este agente possa se constituir em um importante problema de saúde pública para a região, de impacto possivelmente comparável ao relacionado ao VHB;
- 4) o genótipo 1b do VHC foi o mais prevalente (42,6%), seguido pelos genótipos 1a (29,6%), 3 (18,5%) e 2 (5,6%);
- 5) história de injeção por curioso no passado, condição de analfabeto e maior tempo de vida são provavelmente fatores de risco para infecção pelo genótipo 3 do VHC;

- 6) as elevadas prevalências de infecção pelos vírus das hepatites B (3,2%), C (2,5%) e D (15,9% dos portadores do VHB), permitem supor que a área é de elevada endemicidade para os três vírus hepatotrópicos, podendo explicar a observação quotidiana de elevada ocorrência de cirrose hepática e hepatocarcinoma nesta população;

- 7) ao todo, aproximadamente 6% dos indivíduos apresentaram marcadores de infecção por algum dos três vírus estudados, com uma estimativa atual de mais de 40.000 infectados no estado, permitindo antecipar um grande desafio para o sistema de saúde local, visando o adequado manejo diagnóstico e terapêutico dessa população;

- 8) as prevalências de infecção pelo VHC particularmente elevadas nos municípios de Tarauacá (7,0%) e Cruzeiro do Sul (3,8%) merecem investigação posterior mais detalhada dessas regiões.

7. DISCUSSÃO

O presente estudo demonstrou que a prevalência de infecção pelo VHC, estimada através de técnicas de biologia molecular, é alta na área a oeste do estado do Acre, maior que a prevalência nacional e que as prevalências para os demais estados da região Norte, estimados por técnicas de sorologia.

Os cálculos de tamanho amostral mínimo evidenciam tamanho satisfatório para a pesquisa da infecção pelo VHC e das coinfeções por vírus hepatotrópicos na população da área estudada, o que aliado à estratégia de amostragem aleatória garantiu uma boa representatividade da população da região. Porém houve desde a amostra inicial de 2.587 indivíduos selecionados para a pesquisa de infecção pelos VHB e VHD, uma perda aleatória de 17%, resultando nos 2.144 indivíduos avaliados no presente estudo. Tais exclusões podem levantar a hipótese de eventual introdução de alguma tendenciosidade nos dados. No entanto, as perdas, como referido, não foram sistemáticas; a distribuição proporcional da amostra pelos diferentes municípios é semelhante à distribuição da população pelos mesmos municípios (Tabela 1); e as estimativas de prevalência de infecção pelos VHB e VHD com a amostra atual são similares às apresentadas com a amostra original (Viana, 2003). Tais informações evidenciam que a representatividade da amostra deve ter se mantido apesar das perdas.

Quanto às características gerais da amostra, destaca-se o predomínio global do gênero feminino (60,4%), expresso em todas as categorias de idade, exceto na categoria de zero a nove anos, onde foram semelhantes as ocorrências para ambos os gêneros. A ocorrência de analfabetismo funcional (23,3%) foi elevada e quase metade dos indivíduos (46,4%) referiu apenas o ensino fundamental. O ensino médio foi referido por cerca de um quarto (25,8%) da amostra e o ensino superior por apenas 3,4%, evidenciando, supondo a representatividade, a baixa escolaridade da população do interior do estado do Acre. A amostra se dividiu quase igualmente

entre solteiros (45,6%) e casados (44,3%) e o desemprego foi referido por 6,3% dos indivíduos.

As referências à ocorrência prévia de hepatite (19,3%), DST (8,5%) e malária (37,6%) foram altas, sendo possível a discussão quanto a validade dessas informações para a presunção diagnóstica. Em princípio, é provável a baixa especificidade para o diagnóstico das hepatites virais, que exibem espectro clínico grandemente superponível com diversas outras condições febris, ictéricas e/ou hemorrágicas. Para o diagnóstico de malária, em princípio, a especificidade é bem maior, considerando o diagnóstico microscópico largamente disponível na região e a necessidade de um tratamento quimioterápico condicionado ao diagnóstico etiológico. Para as DSTs, os sintomas são reconhecidamente mais específicos no homem do que na mulher, alterando a validade dessa informação de acordo com o gênero de quem a refere.

Também foi elevada a proporção de indivíduos que referiu extração dentária prévia (77,4%), evidenciando uma provável baixa qualidade da saúde bucal na população. Mais de 60% referiu internação hospitalar prévia, cerca de 30% foram submetidos a cirurgias e em torno de 7% receberam hemotransfusões. Injeção por curioso no passado, um potencial fator de risco para a transmissão dos três agentes das hepatites virais crônicas, foi referida por 40,2% da população e tatuagens por 5,5%.

A demonstração da elevada prevalência do VHC neste estudo, torna-se ainda mais contundente, na comparação com os demais, pela utilização de testes confirmatórios de biologia molecular, o que habitualmente não se constata na absoluta maioria dos inquéritos aqui citados que se utilizam, via de regra, apenas de métodos sorológicos e assim tendem a superestimar a prevalência populacional da infecção. Sem a utilização de testes confirmatórios foi relatada uma estimativa de prevalência média para o Brasil de 1,5% (Fonseca, 1999) e de 1,1% para o vizinho estado do Amazonas (Fonseca & Brasil, 2004).

A prevalência de infecção pelo VHC (2,5%) mostrou-se em patamares próximos à prevalência de portadores crônicos do VHB (3,2%), com intervalos de confiança superponíveis (1,9%-3,3% e 2,5%-4,1%, respectivamente). Este dado chama a atenção por serem VHB e VHD reconhecidamente hiperendêmicos na região Amazônica, sendo o VHD especialmente prevalente em sua porção ocidental. A Amazônia Ocidental é inclusive sugerida como sendo o local onde evolutivamente originaram-se os dois agentes (Simmonds, 2001a; Simmonds, 2001b). Por outro lado, o VHC apesar de não endêmico das Américas, tem sua introdução entre comunidades remotas da Amazônia já claramente ocorrendo, fato corroborado por diversos estudos (Soares *et al.*, 1994; Azevedo, 1996; Ferrari *et al.*, 1999; Fonseca & Brasil, 2004; Monsalve-Castillo *et al.*, 2007).

A estimativa de prevalência do VHC por exames sorológicos, no presente estudo, seria de 4,2%, a mesma referida por um estudo com amostra da população geral da capital Rio Branco, com utilização apenas de teste imunoenzimático (Tavares-Neto *et al.*, 2004), sendo possível concluir, portanto, que a prevalência da infecção pelo VHC na capital do estado é provavelmente semelhante à prevalência média para os municípios do interior, embora possa haver grande heterogeneidade entre esses municípios.

Para uma discussão quanto à proporção de confirmação por biologia molecular das amostras sorologicamente reagentes, é fundamental considerar que o valor preditivo de um teste depende da expectativa de prevalência, sendo maior quando aplicado a populações de elevada ocorrência. Em recente estudo com profissionais de saúde da capital Rio Branco (Paraná *et al.*, 2007), esta confirmação ficou acima de 77% das amostras reagentes para o teste imunoenzimático, com prevalência de infecção pelo VHC de 4,8% por ELISA e 3,7% por PCR, demonstrando ao mesmo tempo a elevada prevalência da infecção entre profissionais de saúde da capital e a elevada proporção de resultados sorológicos confirmados como virêmicos.

Considerando necessariamente uma confirmação bem mais modesta para uma amostra de base populacional, em nosso estudo a proporção de 59,3% ainda assim está acima dos 50% encontrados em trabalhos semelhantes conduzidos em outras regiões (Zarife *et al.*, 2006) e especulada anedoticamente como habitual entre pesquisadores, o que é consistente com um maior valor preditivo atribuído a um teste sorológico reagente no estado do Acre, conseqüente a elevada prevalência da infecção em seu território.

Estes dados juntos suportam a hipótese da elevada circulação do vírus C no estado e nos remete à avaliação feita por Echevarría & León, 2003, considerando que devido à grande diferença entre a proporção de indivíduos que evoluem para a cronicidade nas infecções pós-natais pelos VHB e VHC, em média 5% e 70% respectivamente, uma endemicidade nos mesmos patamares que a do VHB, faria com que o VHC se constituísse em um problema de saúde pública sete a oito vezes maior que o associado ao VHB, agravado pela total ausência de estratégias eficazes de imunoprofilaxia específica, como disponível para o último.

Tais dados suportam ainda as observações cotidianas feitas pelos profissionais médicos que atendem nos serviços de referência para doenças infecciosas tanto em Rio Branco quanto em Cruzeiro do Sul. Nestes serviços é possível perceber uma notada ocorrência de hepatites virais crônicas que tem como etiologia o vírus C. Também se reconhece uma elevada ocorrência de cirrose hepática e carcinoma hepatocelular dentre a população que busca esses serviços, e a enfermaria de doenças infecciosas do hospital de referência em Rio Branco, tem invariavelmente elevado número de pacientes internados por estas duas patologias, denotando a relevância destas morbidades para o quadro nosológico geral do estado.

A análise da prevalência idade específica para a infecção pelo VHC mostra uma prevalência já elevada (1,3%) na faixa etária de 0 a 9 anos, com uma subida gradual da curva e estabilização em torno de 3,2% a partir da faixa etária de 40 anos. Tal padrão, como explorado por Wasley & Alter, 2000, evidencia, em princípio, uma transmissão do VHC que se iniciou já há algum tempo, por volta, talvez, de uns

60 anos atrás; era intensa em seu início e se manteve elevada por um bom período a partir de sua introdução, talvez até há uns 30 anos atrás; tendo aparentemente diminuído gradualmente de intensidade a partir de então, mas provavelmente ainda se fazendo importante.

As prevalências por município evidenciam uma distribuição bastante irregular da infecção pelo VHC, com áreas sem identificação de infectados até outras com coeficientes de prevalência de inesperados 7,0%, no município de Tarauacá, ou 3,8% em Cruzeiro do Sul. É importante destacar que a estratégia amostral do presente estudo se propõe a representar a região a oeste do estado do Acre como um todo, e não cada município em particular, o que nos permite um olhar de confiança para o coeficiente global, mas nos obriga a um olhar de reservas quanto aos coeficientes individuais, por município. Mesmo com tais considerações, o município de Tarauacá chama obviamente especial atenção, merecendo investigação aprofundada em função dos achados, sendo dignas de nota também as referências anedóticas entre os profissionais da área de doenças infecciosas do serviço de referência em Rio Branco, sobre a observação frequente de indivíduos infectados pelo VHC vindo desse município.

A heterogeneidade na distribuição do VHC já foi notada para a região Amazônica, havendo áreas de elevada prevalência próximas a áreas de aparente baixa penetração do VHC (Azevedo, 1996; Ferrari *et al.*, 1999; El Khouri *et al.*, 2005). As causas dessa distribuição heterogênea não foram adequadamente avaliadas, mas, pelo conhecimento acumulado sobre a epidemiologia do VHC, é plausível supor que provavelmente está relacionada com a introdução do vírus em comunidades indenes, devido à crescente mobilidade humana, e a posterior disseminação, em maior ou menor grau, dependendo dos diferentes níveis de exposição, a diferentes fatores de risco, com diferentes eficiências na transmissão. Como já referido, na maioria dos países em desenvolvimento o uso de injeções terapêuticas não seguras e a transfusão de hemocomponentes são implicados como

os principais modos de transmissão do VHC (Wasley & Alter, 2000; Shepard *et al.*, 2005).

Neste sentido, observa-se no presente estudo, que a distribuição de alguns dos potenciais fatores de risco não é semelhante entre os municípios com e sem a circulação do vírus, havendo significativamente mais indivíduos que referiram injeção por curioso entre os municípios onde o vírus foi detectado do que entre aqueles onde não o foi. História de cirurgia e de malária, também foram mais referidos entre os primeiros, mas com significância apenas marginal. Esses dados sugerem que diferenças na distribuição dos fatores de risco entre diferentes populações dos diferentes municípios do interior do estado, podem ser chamadas a explicar eventuais diferenças de prevalência entre eles.

Echevarría & León, 2003 notam que, considerando o papel importante que a transmissão iatrogênica parece ter desempenhado na disseminação do VHC entre populações humanas, a disponibilidade de serviços de saúde de baixa qualidade a comunidades isoladas, previamente livres da circulação do vírus, provavelmente impõe um risco elevado de introdução e disseminação do VHC, constituindo-se em um desafio aos sistemas de saúde em organização. Nesse sentido é plausível supor que em regiões onde a carência quantitativa de serviços de saúde seja muito grande, paradoxalmente, a população possa estar menos exposta ao risco de aquisição de alguns patógenos, como p.ex. o VHC, comparado com populações de áreas onde estes serviços existam de forma incipiente. Tal raciocínio pode também ser aplicado, como hipótese, para a reflexão sobre a provável muito baixa prevalência do VHC entre a população de municípios bastante isolados, onde não se identificou a circulação do VHC no presente estudo, como Jordão, Marechal Thaumaturgo e Porto Walter, p.ex.

Na Amazônia, em especial, os procedimentos diagnósticos rotineiros para as doenças parasitárias endêmicas como a coleta de sangue com lanceta para o diagnóstico de malária e o raspado de borda de lesão para o diagnóstico de leishmaniose podem ser mecanismos, relacionados aos cuidados de saúde, de

potencial importância na transmissão (Souto *et al.*, 1999). Aprofundando a linha de raciocínio anterior, seria plausível supor que estas duas patologias poderiam se associar à infecção pelo VHC em áreas onde um mínimo de organização dos serviços de saúde permitissem um diagnóstico laboratorial das mesmas em condições inadequadas, não o fazendo em áreas onde o tratamento fosse baseado meramente na suspeita clínica, sem comprovação diagnóstica, especialmente no caso da malária, cujo tratamento em larga escala é principalmente não parenteral.

No presente estudo, houve ainda dificuldade em se identificar fatores preditivos para a infecção pelo VHC. Na regressão univariada, apenas história de injeção por curioso demonstrou associação marginal ($p=0,056$), sendo incluída, juntamente com história de exodontia e de hepatite, que exibiram probabilidade de significância menores que 0,25, em um modelo de análise multivariada completo, sem seleção de variáveis, ajustando-se mutuamente pelas três. Ao final da análise multivariada, injeção por curioso no passado, que como visto, foi referida como largamente praticada na região, manteve evidência de uma associação apenas marginal ($p=0,073$; OR=1,5; IC95% 1,0-2,5) com a infecção pelo VHC.

No entanto, como já discutido, história de injeção por curioso no passado foi significativamente mais relatada pelos indivíduos dos municípios com circulação documentada do VHC, sendo este um indício, indireto, de que tal prática possa ter relevância para o padrão de ocorrência do VHC identificado na presente amostra.

A análise das possíveis associações entre as diversas co-variáveis com os genótipos 1 ou 3, mostra associação significativa ($p=0,010$) entre a história de injeção por curioso e o genótipo 3, com um risco 8,5 vezes maior. O genótipo 3 associou-se ainda significativamente à maior idade ($p=0,048$) e à condição de analfabeto ($p=0,031$). Tais achados, juntamente com a discussão sobre o padrão de prevalência idade-específica, já referido, nos permitem algumas hipóteses sobre o cenário da introdução e disseminação do VHC nesta população.

O genótipo 3, mais comum entre os mais velhos e analfabetos, teria dominado os primeiros momentos da introdução do VHC, há cerca de pelo menos

60 anos atrás, associado ao uso de injeções por curiosos, característica epidemiológica que se assemelha à reconhecida associação do genótipo 3 com o uso de drogas injetáveis em diversas partes do mundo. Um cenário de elevado risco de transmissão do VHC teria se mantido por algo em torno de uns 30 anos a partir do qual esse risco passou a cair progressivamente, ainda que de forma lenta e pouco intensa até os dias de hoje. O início da queda da intensidade da transmissão do VHC pode ter coincido com a diminuição gradativa da importância das injeções não seguras, em um cenário onde o genótipo 1 passa a predominar associado, então, não mais apenas às injeções não seguras, mas a um espectro maior de diversos outros fatores de risco.

O fato de história de injeção por curioso estar associada ao genótipo 3, e este representar a minoria dos casos, comparado ao genótipo 1, pode também ajudar a explicar o porquê de uma associação apenas marginal entre a infecção pelo VHC e história de injeção, percebida nesta amostra. Este comportamento teria trazido sim um risco aumentado de infecção pelo VHC, mas principalmente para o genótipo 3, menos prevalente que o genótipo 1.

É importante considerar, portanto, como exercício, que outros mecanismos podem ter desempenhado, ou estar desempenhando, papel ainda não identificado na disseminação do VHC nessa população, lembrando que proporção significativa das infecções por VHC, no mundo, carecem de um fator de risco claramente identificável (Alter, 2007). De relevância para essa discussão são as considerações levantadas por Echevarría & León, 2003, de que um importante aspecto do comportamento epidemiológico dos vírus causadores de doença hepática crônica é a tendência em estabelecer ciclos epidemiológicos fechados em populações isoladas, devido a fatores geográficos, sociais ou culturais diversos. Os mesmos autores consideram também que, ainda que alguns modos de transmissão do VHB não espalhem eficientemente o VHC, como as vias sexual e vertical, não se pode excluir a possibilidade de que mecanismos responsáveis pela transmissão do VHB na região Amazônica possam vir a se tornar igualmente eficientes na transmissão do VHC.

Em recente estudo de coorte no Egito (Mohamed *et al.*, 2005), área do mundo com a maior prevalência de infecção pelo VHC entre a população geral, demonstrou-se que possuir um membro da família anti-VHC reagente foi um forte fator de risco para a infecção, cuja maior incidência recaiu sobre os menores de 10 anos vivendo com parentes infectados. Tais achados, que especulam sobre a transmissão intra-familiar do VHC, evidenciam uma clara necessidade de maior investigação sobre a importância epidemiológica de mecanismos pouco reconhecidos na disseminação desse patógeno.

A possível existência de uma variedade de mecanismos de disseminação menos usuais para os vírus das hepatites B e delta na Amazônia, a par das reconhecidas vias de transmissão parenteral, sexual e vertical, vem sendo proposta há algum tempo. A transmissão horizontal, não sexual nem parenteral, parece comum em áreas endêmicas, especialmente em pré-adolescentes (Davis *et al.*, 1989), com fortes evidências já suportando a transmissão por contato intrafamiliar (Lobato *et al.*, 2006), onde lesões cutâneas exudativas podem desempenhar papel importante na disseminação. A transmissão por consumo de alimentos processados na boca, como as bebidas à base de mandioca (*Manihot esculenta*) mascada para a fermentação, também já foi identificada, assim como, no mesmo estudo, mordeduras de espécies de morcegos hematófagos (Peru, 1997). A transmissão vetorial por artrópodes vem sendo sugerida (Echevarría *et al.*, 1996), e suportada por dados indiretos de estudos na África (Vall-Mayans *et al.*, 1990), mas embora muito investigada, ainda não foi claramente demonstrada (Mayans *et al.*, 1994).

No presente estudo, o marcador de infecção prévia pelo VHB (anti-HBc total reagente) associou-se significativamente à idade mais elevada, condição de casado e histórias de exodontia e malária. A condição de portador crônico do VHB (AgHBs reagente), associou-se marginalmente à condição de casado e significativamente à história de hepatite. Com relação à variável idade, é plausível supor que o tempo de vida na região aumenta a possibilidade de contato com o VHB, mas a condição de

portador crônico dependeria de outros fatores, associados a interação vírus-hospedeiro, que não apenas do risco deste contato.

A busca por uma plausibilidade biológica para a associação com o estado civil é um desafio, especialmente pelo maior risco ter sido identificado para os casados. Seria mais razoável supor que os solteiros tivessem sob maior risco, por uma provável maior exposição sexual associada à ausência de uma união estável. A variável estado civil é frequentemente identificada como associada a viés de confusão, pela capacidade de trazer consigo outras variáveis “embutidas”. A mais óbvia dessas associações de confusão com o estado civil é a variável idade, sendo os casados em geral mais velhos do que os solteiros. Porém, no presente estudo, mesmo controlando-se na análise multivariada, tanto idade quanto a condição de casado associaram-se de forma independente ao contato prévio com VHB.

É importante considerar, neste ponto, como exercício, que outras covariáveis não coletadas no presente estudo e, por isso, não controladas na análise multivariada, podem estar servindo como fatores de confusão e interação com o estado civil. E nos parece importante lembrar que a associação com a condição de casado acena também, ainda que de longe, para a hipótese de transmissão familiar. Do ponto de vista puramente estatístico, cabe destacar que o desfecho anti-HBc teve, na análise univariada, dez de 14 covariáveis associadas a ele. Nesse cenário, onde temos muitas covariáveis associadas com o desfecho, e existindo elevada correlação entre elas, algumas dessas variáveis podem trazer instabilidade numérica ao modelo de regressão logística, devendo ser desconsideradas depois de identificadas as principais associações. Nesse sentido, destaca-se o desempenho da variável estado civil para o desfecho AgHBs reagente, que mostrou associação significativa na análise univariada ($p=0,032$) mas apenas marginal ($p=0,056$) na multivariada, podendo ser um indício de que a associação possa ser espúria, explicada para o anti-HBc total pelo grande número de variáveis e pelo alto grau de correlação entre elas, como referido.

Ao todo mais de 6% dos indivíduos exibiram marcadores de infecção por pelo menos um dos três vírus hepatotrópicos, aproximadamente 80% deles em monoinfecção e 20% em coinfeção. Dentre os monoinfectados prevaleceu o VHB (53,3%) sobre o VHC (46,7%) e dentre as coinfeções, a mais comum foi a do VHD associado ao VHB (88,9%), seguida pela coinfeção VHC+VHB (7,4%) e pela tripla infecção, representando 3,7% dos coinfectados.

A prevalência de infecção pelo VHC entre portadores crônicos do AgHBs na área foi 4,3% e do AgHBs entre os infectados pelo VHC 5,6%. Tais proporções não são significativamente diferentes das encontradas entre toda a amostra populacional: VHC, 2,5% (Vs 4,3%; $p=0,593$) e VHB, 3,2 (Vs 5,6%; $p=0,571$). Em que pese que o estudo não foi desenhado para medir esta diferença, sendo aqui exposta apenas como um dado descritivo, chama a atenção, na comparação com a literatura, o fato de que para as áreas de elevada ocorrência da coinfeção VHB/VHC, se descreve uma expectativa de prevalência de 9-30% de VHC entre os portadores do VHB e de 2% a 10% de VHB entre os portadores do VHC (Liaw, 1995; Liu & Hou, 2006). Na comparação com os dados do presente estudo, a proporção de VHB entre os VHC está em patamares compatíveis com os estimados pela literatura, mas a proporção de VHC entre os VHB, não.

Novamente é preciso fazer referência, na comparação com a literatura, ao fato de que os trabalhos citados se referem a estimativas produzidas apenas por técnicas sorológicas, sem levar em consideração a confirmação de viremia por biologia molecular, o que superestima suas faixas de valores. Se considerado, neste estudo, apenas os métodos sorológicos, a prevalência de VHC entre os portadores do VHB, subiria para 7,2%, bem mais próximo da faixa de valores estimada de 9%-30%, embora ainda em seu limite inferior.

A real prevalência de infectados pelo VHB entre os portadores do VHC é provavelmente ainda maior que os 5,6% encontrados, uma vez que a infecção oculta pelo VHB é particularmente comum na coinfeção pelo VHC. Neste contexto, até metade dos casos anti-HBc reagente/AgHbs não reagente, podem apresentar

infecção pelo VHB detectável por PCR (Sagnelli *et al.*, 2000). No presente estudo, dentre as 54 amostras reagentes para RNA-VHC, 34 (63,0%) foram reagentes para o anti-HBC total. Cinquenta por cento destes, gerariam uma prevalência de infecção pelo VHB entre portadores do VHC de 31,5%, bem acima da faixa de 2% a 10%, referida na literatura.

Com a constatação de uma eventual assimetria entre as proporções de infectados por um vírus em portadores do outro, favorecendo a prevalência de VHB entre o portadores do VHC, uma conclusão possível, ainda que bastante especulativa, é a de que os indivíduos portadores do VHC, nesta área, estariam “muito” coinfectados com o VHB, mas os indivíduos portadores do VHB estariam “pouco” coinfectados pelo VHC. Esta conclusão, superficial e limitada como já dito, aponta possivelmente, salvo melhor juízo, no sentido do reconhecimento da área como endêmica primariamente para o VHB. Sendo o VHB o *endemeion*, o habitante natural da região, o visitante, *epidemeion*, VHC, chegando depois, e tendo que se adaptar ao novo ambiente, divide mais seu espaço com o VHB do que tem o espaço dele dividido consigo.

No que tange ao real alcance do presente trabalho, no entanto, é possível concluir apenas que na área de estudo é elevada a ocorrência tanto do VHB quanto do VHC, sendo elevada a proporção de portadores do VHC que albergam também o VHB, mas possivelmente não tão elevada, como se poderia supor, a proporção de VHB que alberga também o VHC. A possível existência de questões em aberto quanto à magnitude da superposição dos dois vírus gera espaço para hipóteses e investigações eventualmente relevantes. Uma superposição assimétrica levantaria necessariamente a possibilidade de diferenças nos fatores de risco associados a cada um dos vírus.

Nesse sentido, é pertinente notar que o presente estudo não identificou sobreposição de fatores de risco para os vírus B e C. Considerando a já reconhecida transmissão intrafamiliar do VHB, especialmente na região Amazônica e o achado, no presente estudo, de uma possível associação da presença de marcadores do VHB

com a condição de casado, aliado à discussão quanto aos fatores de risco para aquisição do VHC, incluindo as injeções não seguras, é possível especular que a transmissão do VHB nesta região possa estar mais associada ao ambiente familiar (por via sexual, via vertical ou via horizontal por contato prolongado), enquanto a do VHC possa estar mais relacionada a procedimentos e serviços de saúde, especialmente se incipientes.

Evidência de coinfeção pelo VHD foi encontrada em 15,9% dos portadores crônicos do AgHBs, proporção bem elevada em relação à estimativa mundial de 5%, sendo níveis compatíveis com o reconhecimento de sua hiperendemicidade à semelhança de regiões como o Mediterrâneo, África Subsaariana e algumas ilhas do Pacífico.

Tais achados, em conjunto, sustentam a hipótese de que a região estudada possa ser uma área de elevada ocorrência dos três vírus hepatotrópicos, com uma população estimada de infectados no estado que pode passar de 40.000 indivíduos, impondo um grande desafio para o sistema de saúde estadual, visando a adequada assistência a esses indivíduos, considerando questões como custo e complexidade do manejo diagnóstico e terapêutico, com conseqüente carência dos recursos humanos e financeiros necessários, associadas às dificuldades de acesso a uma população dispersa pelo interior do estado.

As variáveis associadas de forma independente ao marcador de infecção pelo VHD foram: idade, gênero masculino e referência a história de hepatite. O gênero masculino associou-se ainda a presença de qualquer marcador para as hepatites virais crônicas, mas não a marcadores de coinfeção, permitindo-se supor que, nessa área, o risco de ter qualquer vírus hepatotrópico é provavelmente maior para os homens do que para as mulheres, mas não o é o risco de ter vírus em coinfeção.

Como hipótese para este achado, parece plausível que os homens se exponham mais aos fatores de risco e estejam, por isso, mais infectados pelos diferentes vírus, mas o estabelecimento de coinfeções dependeriam, além da

exposição ao mesmo, ainda de outras variáveis como as relacionadas às complexas interações entre os agentes.

Referência a história prévia de hepatite associou-se de forma independente a presença de quatro dos seis desfechos estudados: AgHBs, anti-VHD, qualquer marcador e marcadores de coinfeções. A história positiva não se associou aos marcadores anti-HBc nem RNA-VHC. Tais achados remetem a discussão de volta à questão da validade desse dado para a presunção diagnóstica, pois indicam claramente a possibilidade de que tal informação, colhida por anamnese, possa ter relevância para a probabilidade de infecção entre os indivíduos da região.

As considerações feitas anteriormente sobre a inespecificidade do quadro clínico podem vir inclusive ao encontro dos dados apresentados: os indivíduos que tiveram apenas contato com o vírus B, sem infecção crônica, não referem história de hepatite em proporção significativa, assim como não o fazem também os portadores do marcador de infecção pelo VHC, reconhecidamente o mais oligossintomático dos três agentes. Por outro lado, os portadores crônicos do AgHBs e os infectados pelo VHD, provavelmente a apresentar maior exuberância clínica, relataram passado de hepatite em proporção significativamente maior, assim como os que apresentaram qualquer infecção e os coinfectados. Tais achados permitem em princípio supor que a informação de já ter tido hepatite, fornecida pelo paciente, não tem relevância para a infecção pelo VHC, mas pode se associar às infecções pelo VHB, pelo VHD, por qualquer vírus e por vírus em coinfeções.

8. CONCLUSÕES

O presente estudo, sobre a epidemiologia da infecção pelo vírus da hepatite C e de sua coinfeção com os vírus B e delta no interior do estado do Acre, na Amazônia Ocidental Brasileira, e sua comparação com os dados da literatura, permitiu que se chegasse às seguintes conclusões:

- 1) a prevalência de infecção pelo VHC, estimada através de biologia molecular, é elevada (2,5%) na área do interior do estado do Acre, sendo semelhante à relatada previamente para a capital, embora haja grande variabilidade entre os diferentes municípios do estado;
- 2) a transmissão do VHC na região provavelmente não é de início recente, manteve-se elevada, desde sua introdução, por alguns anos, provavelmente associada ao uso de injeções parenterais não seguras, tendo diminuído gradativamente de intensidade a partir de então, mas provavelmente ainda se fazendo importante;
- 3) a elevada prevalência da infecção pelo VHC no estado indica que este agente possa se constituir em um importante problema de saúde pública para a região, de impacto possivelmente comparável ao relacionado ao VHB;
- 4) o genótipo 1b do VHC foi o mais prevalente (42,6%), seguido pelos genótipos 1a (29,6%), 3 (18,5%) e 2 (5,6%);
- 5) história de injeção por curioso no passado, condição de analfabeto e maior tempo de vida são provavelmente fatores de risco para infecção pelo genótipo 3 do VHC;

- 6) as elevadas prevalências de infecção pelos vírus das hepatites B (3,2%), C (2,5%) e D (15,9% dos portadores do VHB), permitem supor que a área é de elevada endemicidade para os três vírus hepatotrópicos, podendo explicar a observação quotidiana de elevada ocorrência de cirrose hepática e hepatocarcinoma nesta população;

- 7) ao todo, aproximadamente 6% dos indivíduos apresentaram marcadores de infecção por algum dos três vírus estudados, com uma estimativa atual de mais de 40.000 infectados no estado, permitindo antecipar um grande desafio para o sistema de saúde local, visando o adequado manejo diagnóstico e terapêutico dessa população;

- 8) as prevalências de infecção pelo VHC particularmente elevadas nos municípios de Tarauacá (7,0%) e Cruzeiro do Sul (3,8%) merecem investigação posterior mais detalhada dessas regiões.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ACRE. Governo do Estado do Acre. **Acre em Números**. Rio Branco: SEPLANDS, 2006
2. ACRE. Governo do Estado do Acre. Programa Estadual de Zoneamento Ecológico-Econômico do Estado do Acre. **Zoneamento Ecológico-Econômico – documento final**. Rio Branco: SECTMA, 3v, 2000.
3. AGUIAR, J.I.; AGUIAR, E.; PANIAGO, A.; CUNHA, R.; GALVÃO, L.; DAHER, R. Prevalence of Antibodies to hepatitis B core Antigen in Blood Donors in the Middle West Region of Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v.96, n.2, p.185-187, 2001.
4. AGUIAR, J.I.; DE SOUZA, J.A.; AGUIAR, E.S.; OLIVEIRA, J.M.; DE LEMOS, E.R.; YOSHIDA, C.F. Low prevalence of hepatitis B and C markers in non-amazonian indigenous population. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v.6, n.5, p.269-270, 2002.
5. AGUILAR, M.S.; COSSON, C.; LOUREIRO, C.L.; DEVESA, M.; MARTÍNEZ, J.; VILLEGAS, L.; FLORES, J.; LUDERT, J.E.; ALARCÓN, D.E.; NOYA, B.; NOYA, O.; LIPRANDI, F.; PUJOL, F.H. Prevalence of infection with hepatitis C virus in Venezuela, as assessed with an immunoassay based on synthetic peptides. **Annals of Tropical Medicine and Parasitology**, v.95, n.2, p.187-195, 2001.
6. ALBERTI, A.; PONTISSO, P.; CHEMELLO, L.; FATTOVICH, G.; BENVENIGNÒ, L.; BELUSSI, F.; DE MITRI, M.S. The interaction between hepatitis B virus and hepatitis C virus in acute and chronic liver disease. **Journal of Hepatology**, v.22, s.1, p.38-41, 1995.
7. ALLEN, J.G. Commercially obtained blood and serum hepatitis. **Surgery, Gynecology & Obstetrics**, v.131, n.2., p.277-281, 1970.
8. ALMEIDA, J.D.; RUBENSTEIN, D.; STOTT E.J. New antigen-antibody system in Australia-antigen-positive hepatitis. **The Lancet**, v.2, n.7736, pp.1225-1227, 1971.

9. ALTER, H.J. Discovery of non-A, non-B hepatitis and identification of its etiology. **The American Journal of Medicine**, v.107, n.6B, p.16S-20S, 1999.
10. ALTER, H.J.; HOLLAND, P.V.; PURCELL, R.H.; LANDER, J.J.; FEINSTONE, S.M.; MORROW, A.G.; SCHMIDT, P.J. Post-transfusion hepatitis after exclusion of commercial and hepatitis B antigen positive donors. **Annals of Internal Medicine**, v.77, n.5, p.691-699, 1972.
11. ALTER, H.J.; HOUGHTON, M. Hepatitis C virus and eliminating post-transfusion hepatitis. **Nature Medicine**, v.6, n.10, p.1082-1086, 2000.
12. ALTER, H.J.; PURCELL, R.H.; SHIH, J.W.; MELPOLDER, J.C.; HOUGHTON M.; CHOO, Q.L.; KUO, G. Detection of antibody to hepatitis C virus in prospectively followed transfusion recipients with acute and chronic non-A, non-B hepatitis. **The New England Journal of Medicine**, v.321, n.22, p.1494-1500, 1989.
13. ALTER, M.J. Epidemiology of hepatitis C in the West. **Seminars in Liver Disease**, v.15, n.1, p.5-14, 1995.
14. ALTER, M.J. Epidemiology of hepatitis C virus infection. **World Journal of Gastroenterology**, v. 3, n.17, p.2436-2441, 2007.
15. ALTER, M.J. Prevention of spread of hepatitis C. **Hepatology**, v.36, n.5, (S1), p.S93-S98, 2002.
16. ALTER, M.J.; COLEMAN, P.J.; ALEXANDER, W.J.; KRAMER, E.; MILLER, J.K.; MANDEL, E.; HADLER, S.C.; MARGOLIS, H.S. Importance of heterosexual activity in the transmission of hepatitis B and non-A, non-B hepatitis. **The Journal Of The American Medical Association**, v.262, n.9, p.1201-1205, 1989.
17. ALTER, M.J.; GERETY, R.J.; SMALLWOOD, L.A.; SAMPLINER, R.E.; TABOR, E.; DEINHARDT, F.; FROESNER, G.; MATANOSKI, G.M. Sporadic non-A, non-B hepatitis: frequency and epidemiology in an urban U.S. population. **The Journal of Infectious Diseases**, v.145, n.6, p.886-893, 1982.

18. ALTER, M.J.; HADLER, S.C.; JUDSON, F.N.; MARES, A.; ALEXANDER, W.J.; HU, P.Y.; MILLER, J.K.; MOYER, L.A.; FIELDS, H.A.; BRADLEY, D.W. Risk factors for acute non-A, non-B hepatitis in the United States and association with hepatitis C virus infection. **The Journal of the American Medical Association**, v.264, n.17, p.2231-2235, 1990.

19. ALTER, M.J.; KRUSZON-MORAN, D.; NAINAN, O.V.; MCQUILLAN, G.M.; GAO, F.; MOYER, L.A.; KASLOW, R.A.; MARGOLIS, H.S. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994. **The New England Journal of Medicine**, v.341, n.8, p.556-562, 1999.

20. ANDRADE, Z.A.; LESBORDES, J.L.; RAVISSE, P.; PARANA, R.; PRATA, A.; BARBERINO, J.S.; TREPO, C. Fulminant hepatitis with microvesicular steatosis (a histologic comparison of cases occurring in Brazil – Labrea hepatitis – and in central Africa – Bangui hepatitis). **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.25, n.3, p.155-160, 1992.

21. ARMSTRONG, G.L.; WASLEY, A.; SIMARD, E.P.; MCQUILLAN, G.M.; KUHNERT, W.L.; ALTER, M.J. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1999 through 2002. **Annals of Internal Medicine**, v.144, n.10, p.705-714, 2006.

22. ARMSTRONG, G.L.; ALTER, M.J.; MCQUILLAN, G.M.; MARGOLIS, H.S. The past incidence of hepatitis C virus infection: implications for the future burden of chronic liver disease in the United States. **Hepatology**, v.31, n.3, p.777-782, 2000.

23. AZEVEDO, R.A.O. **Prevalência dos marcadores sorológicos do vírus da hepatite C em populações indígenas do sudeste do estado do Pará**. São Paulo, 1996. 125 f. Tese (Doutorado em Medicina) – Universidade Federal de São Paulo.

24. BALOGUN, M.A.; LAURICHESSE, H.; RAMSAY, M.E.; SELLWOOD, J.; WESTMORELAND, D.; PAVER, W.K.; PUGH, S.F.; ZUCKERMAN, M.; PILLAY, D.; WREGHITT, T. Risk factors, clinical features, and genotype distribution of diagnosed hepatitis C virus infections: a pilot for a sentinel laboratory-based surveillance. **Communicable Disease and Public Health**, v.6, n.1, p.34-9, 2003.

25. BASSETT, A.M.; ALTHAUSEN, T.L. A new galactose test for differentiation of obstructive from parenchymatous jaundice. **The American Journal of Digestive Diseases**, v.8, p.432, 1941.
26. BAYER, M.E.; BLUMBERG B.S.; WERNER, B. Particles associated with Australia antigen in the sera of patients with leukaemia, Down's syndrome and hepatitis. **Nature**, v.218, p.1057, 1968.
27. BEASLEY, R.P.; LI, C.C.; HWANG, L.Y.; CHIEN, C.S. Risk of hepatocellular carcinoma in hepatitis B virus infections: a prospective study in Taiwan. In: SZMUNESS, W.; ALTER, H.J.; MAYNARD, J.E. **Viral Hepatitis**. The Franklin Institute Press, Philadelphia, p.261, 1981.
28. BEESON, P.B. The growth of knowledge about a disease: hepatitis. **American Journal of Medicine**, v.67, n.3, p.366-370, 1979.
29. BELTRAMI, E.M.; KOZAK, A.; WILLIAMS, I.T.; SAEKHO, A.M.; KALISH, M.L.; NAINAN, O.V.; STRAMER, S.L.; FUCCI, M.C.; FREDERICKSON, D.; CARDO, D.M. Transmission of HIV and hepatitis C virus from a nursing home patient to a health care worker. **American Journal of Infection Control**, v.31, p.168-175, 2003.
30. BENSABATH, G.; HADLER, S.C.; SOARES, M.C.; FIELDS, H.; DIAS, L.B.; POPPER, H.; MAYNARD, J.E. Hepatitis delta virus infection and Labrea hepatitis. Prevalence and role in fulminant hepatitis in the Amazon Basin. **The Journal of the American Medical Association**, v.258, n.4, p.479-483, 1987.
31. BENSABATH, G.; SOARES, M.C.P. A evolução do conhecimento sobre as hepatites virais na região amazônica: da epidemiologia e etiologia à prevenção. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.37, (S2), p.14-26, 2004.
32. BIGGER, J.W. Jaundice in syphilitics under treatment. **The Lancet**, v.1, p.457, 1943.

33. BLITZ-DORFMAN, L.; MONSALVE, F.; ATENCIO, R.; PORTO, L.; MONZÓN, M.; FAVOROV, M.O.; ECHEVARRÍA, J.M. Serological survey of markers of infection with viral hepatitis among the Yukpa Amerindians from Western Venezuela. **Annals of Tropical Medicine and Parasitology**, v.90, n.6, p.655-657, 1996.

34. BLUMBERG, B.S. Australia antigen and the biology of hepatitis B. **Science**, v.197, n.4298, p.17-25, 1977.

35. BLUMBERG, B.S.; ALTER, H.J.; VISNICH, S. A "New" Antigen in Leukemia Sera. **The Journal of the American Medical Association**, v.191, p.541, 1965.

36. BLUMBERG, B.S.; GERSTLEY, B.J.S.; HUNGERFORD, D.A.; LONDON, W.T.; SUTNICK, A.I. A Serum Antigen (Australia antigen) in Down's Syndrome, Leukemia and Hepatitis. **Annals of Internal Medicine**, v.66, n.5, p.924-931, 1967.

37. BLUMBERG, B.S.; MELARTIN, L.; GUINTO, R.A.; WERNER, B. Family studies of a Human Serum Isoantigen System (Australia antigen). **American Journal of Human Genetics**, v.18, n.6, p.594-608, 1966.

38. BLUMER G. Infectious jaundice in the United States. **The Journal of the American Medical Association**, v.81, p.353-358, 1923.

39. BODANSKY, A. Phosphatase studies II. Determination of serum phosphatase. Factors influencing the accuracy of the determination. **The Journal of Biological Chemistry**, v.101, p.93, 1933.

40. BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Programa Nacional de Imunizações. **Manual dos Centros de Referência de Imunobiológicos Especiais**. Brasília: MS-FUNASA, 2ed, 2001.

41. BRONOWICKI, J.P.; VENARD, V.; BOTTE, C.; MONHOVEN, N.; GASTIN, I.; CHONÉ, L.; HUDZIAK, H.; RIHN, B.; DELANOË, C.; LEFAOU, A.; BIGARD, M.A.; GAUCHER, P. Patient to patient transmission of hepatitis C virus during colonoscopy. **The New England Journal of Medicine**, v.337, n.4, p.237-240, 1997.

42. BUFFINGTON, J.; MURRAY, P.J.; SCHLANGER, K.; SHIH, L.; BADSGARD, T.; HENNESSY, R.R.; WOOD, R.; WEISFUSE, I.B.; GUNN, R.A. Low prevalence of hepatitis C virus antibody in men who have sex with men who do not inject drugs. **Public Health Reports**, v.122, (S2), p.63-67, 2007.
43. BUKH, J.; MILLER, R.H.; PURCELL, R.H. Genetic heterogeneity of hepatitis C virus: quasispecies and genotypes. **Seminars in Liver Disease**, v.15, n.1, p.41-63, 1995.
44. BUKH, J.; PURCELL, R.H.; MILLER, R.H. At least 12 genotypes of hepatitis C virus predicted by sequence analysis of the putative E1 gene of isolates collected worldwide. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v.90, n.17, p.8234-8238, 1993.
45. BUSCH, M.P.; KLEINMAN, S.H.; NEMO G.J. Current and emerging infectious risks of blood transfusions. **The Journal of the American Medical Association**, v.289, n.8, p.959-962, 2003.
46. CACCIOLA, I.; POLLICINO, T.; SQUADRITO, G.; CERENZIA, G.; ORLANDO, ME.; RAIMONDO, G. Occult hepatitis B virus infection in patients with chronic hepatitis C liver disease. **The New England Journal of Medicine**, v.341, n.1, p.22-26, 1999.
47. CAMPIOTTO, S.; PINHO, JR.; CARRILHO, F.J.; DA SILVA, L.C.; SOUTO, F.J.; SPINELLI, V.; PEREIRA, L.M.; COELHO, H.S.; SILVA, A.O.; FONSECA, J.C.; ROSA, H.; LACET, C.M.; BERNARDINI, A.P. Geographic distribution of hepatitis C virus genotypes in Brazil. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v.38, n.1, p.41-49, 2005.
48. CASEY, J.L.; NIRO, G.A.; ENGLE, R.E.; VEGA, A.; GOMEZ, H.; MCCARTHY, M.; WATTS, D.M.; HYAMS, K.C.; GERIN, J.L. Hepatitis B virus (HBV)/hepatitis D virus (HDV) coinfection in outbreaks of acute hepatitis in the Peruvian Amazon basin: The roles of HDV genotype III and HBV genotype F. **Journal of Infectious Diseases**, v.174, n.5, p.920-926, 1996.

49. CAVALHEIRO, N.P. Hepatite C. Prevalência global de genótipos. In: FOCACCIA, R. **Tratado de Hepatites Virais**, São Paulo: Atheneu, p.301-306, 2003.
50. CAVANAUGH, V.J.; GUIDOTTI, L.G.; CHISARI, F.V. Inhibition of hepatitis B virus replication during adenovirus and cytomegalovirus infections in transgenic mice. **Journal of Virology**, v. 72, n.4, p.2630–2637, 1998.
51. CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV-related chronic disease. Centers for Disease Control and Prevention. **MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report. Recommendations and Reports**, v.47, n.19, p.1-39, 1998
52. CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Transmission of hepatitis B and C viruses in outpatient settings – New York, Oklahoma, and Nebraska, 2000-2002. **MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report**, v.52, p.901-906, 2003.
53. CHEN, C.J.; TSENG, S.F.; LU, C.F.; LIN, H.C.; YOU, S.L.; CHEN, C.S.; HWANG, S.J.; HSIEH, S.F.; HSU, S.T. Current seroepidemiology of hepatitis D virus infection among hepatitis B surface antigen carriers of general and high-risk populations in Taiwan. **Journal of Medical Virology**, v.38, n.2, p.97-101, 1992.
54. CHIARAMONTE, M.; STROFFOLINI, T.; LORENZONI, U.; LORENZONI, U.; MINNITI, F.; CONTI, S.; FLOREANI, A.; NTAKIRUTIMANA, E.; VIAN, A.; NGATCHU, T.; NACCARATO, R. Risk factors in community-acquired chronic hepatitis C virus infection: a case-control study in Italy. **Journal of Hepatology**, v.24, n.2, p.129-134, 1996.
55. CHIQUETE, E.; PANDURO, A. Low prevalence of anti-hepatitis C virus antibodies in Mexico: A systematic review. **Intervirolgy**, v.50, n.1, p.1-8, 2007.

56. CHISARI, F.V. Hepatitis B virus transgenic mice: models of viral immunobiology and pathogenesis. **Current Topics in Microbiology and Immunology**, n.206, p.149–173, 1996.
57. CHOO, Q.L.; KUO, G.; WEINER, A.J.; OVERBY, L.R.; BRADLEY, D.W.; HOUGHTON, M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. **Science**, v.244, p.359-364, 1989.
58. CHOO, Q.L.; PINHO, J.R.R. Virologia Molecular. In: FOCACCIA R. **Tratado de Infectologia**, São Paulo: Atheneu, p. 467-476, 2005.
59. CHOO, Q.L.; PINHO, J.R.R. Virologia molecular. Variabilidade viral. In: FOCACCIA, R. **Tratado de Hepatites Virais**. São Paulo: Atheneu, p. 195-204, 2003.
60. CHOO, Q.L.; RICHMAN, K.H.; HAN, J.H.; BERGER, K.; LEE, C.; DONG, C.; GALLEGOS, C.; COIT, D.; MEDINA-SELBY, A.; BARR, P.J.; WEINER, A.J.; BRADLEY, D.W.; KUO, G.; HOUGHTON, M. Genetic organization and diversity of the hepatitis C virus. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v.88, n.6, p.2451-2455, 1991.
61. CHU, C.J.; LEE, S.D. Hepatitis B virus/hepatitis C virus coinfection: Epidemiology, clinical features, viral interactions and treatment. v. 23, p. 512-520, 2008.
62. CHU, C.M.; LIAW, Y.F. Simultaneous acute hepatitis B virus and hepatitis C virus infection leading to fulminant hepatitis and subsequent chronic hepatitis C. **Clinical Infectious Diseases**, v.20, n.3, p.703-705, 1995.
63. CHU, C.M.; SHEEN, I.S.; LIAW, Y.F. The role of hepatitis C virus in fulminant viral hepatitis in an area with endemic hepatitis A and B. **Gastroenterology**, v.107, p.189-195, 1994.
64. COCKAYNE, E.A. Catarrhal jaundice, sporadic and epidemic, and its relation to acute yellow atrophy of the liver. **The Quarterly Journal of Medicine**, v.6, p.1–29, 1912.

65. COLICHON-YEROSH, A.; FIGUEROA, R.; MORENO, A.; ZUMAETA, E.; FERRANDÍZ, J.; BUSALLEU, A.; PRADO, W.; CANDELLA, R.; COLICHÓN, A.; RODRIGUEZ, W.; ESPINOZA, J.; KIANMAN, W.; AMAYA, N.; GARCÍA PÉREZ, S.A.; TELLO RODRIGUEZ, J.; VALDEZ, J.; PAUCAR SOTOMAYOR, H.; SANCHEZ, C. Serologic prevalence of HCV antibodies in health personnel in Peru. **Revista de Gastroenterología del Perú**, v.24, n.1, p.13-20, 2004.
66. COLOMBO, M.; CANBIERI, R.; GRAZIA, R.M.; RUMI, M.G.; RONCHI, G.; DEL NINNO, E.; DE FRANCHIS, R. Long-term delta superinfection in hepatitis B surface antigen carriers and its relationship to the course of chronic hepatitis. **Gastroenterology**, v.85, n.2, p.235-239, 1983.
67. COOPER, B.W.; KRUSELL, A.; TILTON, R.C.; GOODWIN, R.; LEVITZ, RE. Seroprevalence of antibodies to hepatitis C virus in high-risk hospital personnel. **Infection Control and Hospital Epidemiology**, v.13, n.2, p.82-85, 1992.
68. CRAIG, P.G.; BRYAN, J.P.; MILLER, R.E.; REYES, L.; HAKRE, S.; JARAMILLO, R.; KRIEG, R.E. The prevalence of hepatitis A, B and C infection among different ethnic groups in Belize. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v.49, n.4, p.430-434, 1993.
69. CRESPO, J.; LOZANO, J.L.; CARTE, B.; HERAS, B.; CRUZ, F.; PONS ROMERO, F. Viral replication in patients with concomitant hepatitis B and C virus infections. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, v.16, n.6, p.445-451, 1997.
70. CRISTINA, J. Genetic diversity and evolution of hepatitis C virus in the Latin American region. **Journal of Clinical Virology**, v.34, (S2), p.S1-S7, 2005.
71. CROCKETT, S.D.; KEEFFE, EB. Natural history and treatment of hepatitis B virus and hepatitis C virus coinfection. **Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials**, v.13, p.4-13, 2005.
72. CRUZ, R.C.; PEREZ-ROSALES, M.D. Availability, safety, and quality of blood for transfusion in the Americas. **Pan American Journal of Public Health**, v.13, n.2-3, p.103-110, 2003.

73. DALGARD, O.; JEANSSON, S.; SKAUG, K.; RAKNERUD, N.; BELL, H. Hepatitis C in the general adult population of Oslo: prevalence and clinical spectrum. **Scandinavian Journal of Gastroenterology**, v.38, n.8, p.864-870, 2003.
74. DANE, D.S.; CAMERON, C.H.; BRIGGS, M. Virus-like particles in serum of patients with Austrália antigen-associated hepatitis. **The Lancet**, v.1, p.695, 1970.
75. DAVIS, L.G.; WEBER, D.J.; LEMON, S.M. Horizontal transmission of hepatitis B virus. **The Lancet**, v.1, n.8643, p.889-893, 1989.
76. DE PAULA, V.S.; ARRUDA, M.E.; VITRAL, C.L.; GASPAR, A.M. Seroprevalence of viral hepatitis in riverine communities from the Western Region of the Brazilian Amazon Basin. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v.96, n.8, p.1123-1138, 2001.
77. DENNISTON, K.J.; HOYER, B.H.; SMEDILE, A.; WELLS, F.V.; NELSON, J.; GERIN, J.L. Cloned fragment of the hepatitis delta RNA genome, sequence and diagnostic application. **Science**, v.232, n.4752, p.873-5, 1986.
78. DÉNY, P. Hepatitis delta virus genetic variability: from genotypes I, II, III to eight major clades?. **Current Topics in Microbiology and Immunology**, v.307, p.151-171, 2006.
79. DES JARLAIS, D.C.; DIAZ, T.; PERLIS, T.; VLAHOV, D.; MASLOW, C.; LATKA, M.; ROCKWELL, R.; EDWARDS, V.; FRIEDMAN, S.R.; MONTERROSO, E.; WILLIAMS, I.; GARFEIN, R.S. Variability in the incidence of human immunodeficiency virus, hepatitis B virus, and hepatitis C virus infection among young injecting drug users in New York City. **American Journal of Epidemiology**, v.157, n.5, p.467-471, 2003.
80. DEUFFIC, S.; BUFFAT, L.; POYNARD, T.; VALLERON, A.J. Modeling the hepatitis C virus epidemic in France. **Hepatology**, v.29, n.5, p.1596-1601, 1999a.

81. DEUFFIC, S.; POYNARD, T.; VALLERON, A.J. Correlation between hepatitis C virus prevalence and hepatocellular carcinoma mortality in Europe. **Journal of viral hepatitis**, v.6, n.5, p.411-413, 1999b.
82. DEUFFIC-BURBAN, S.; MOHAMED, M.K.; LAROUZE, B.; CARRAT, F.; VALLERON, A.J. Expected increase in hepatitis C-related mortality in Egypt due to pre-2000 infections. **Journal of Hepatology**, v.44, n.3, p.455-461, 2006.
83. DHINGRA, N. Blood safety in the developing world and WHO initiatives. **Vox Sanguinis**, v.83, (S1) p.173-177, 2002.
84. DI LALLO, D.; MICELI, M.; PETROSILLO, N.; PERUCCI, C.A.; MOSCATELLI, M. Risk factors of hepatitis C virus infection in patients on hemodialysis: a multivariate analysis based on a dialysis register in Central Italy. **European Journal of Epidemiology**, v.15, n. 1, p.11-14, 1999.
85. DONAHUE, J.G.; NELSON, K.E.; MUÑOZ, A.; VLAHOV, D.; RENNIE, L.L.; TAYLOR, E.L.; SAAH, A.J.; COHN, S.; ODAKA, N.J.; FARZADEGAN, H. Antibody to hepatitis C virus among cardiac surgery patients, homosexual men, and intravenous drug users in Baltimore, Maryland. **American Journal of Epidemiology**, v.134, n.10, p.1206-1211, 1991.
86. DORE, G.J.; LAW, M.; MACDONALD, M.; KALDOR, J.M. Epidemiology of hepatitis C virus infection in Australia. **Journal of Clinical Virology**, v.26, n.2, p.171-184, 2003.
87. DUBUISSON, J.; HSU, H.H.; CHEUNG, R.C.; GREENBERG, H.B.; RUSSELL, D.G.; RICE, C.M. Formation and intracellular localization of hepatitis C virus envelope glycoprotein complexes expressed by recombinant vaccinia and Sindbis viruses. **Journal of Virology**, v.68, n.10, p.6147-6160, 1994.
88. ECHEVARRÍA, J.M.; BLITZ-DORFMAN, L. & PUJOL, F.H. La infección por virus causantes de hepatitis en poblaciones indígenas de Sudamérica: Una revisión del problema. **Investigación Clínica**, v.37, p.191-200, 1996.

89. ECHEVARRÍA, J.M.; LEÓN, P. Epidemiology of viruses causing chronic hepatitis among populations from the Amazon Basin and related ecosystems. **Cadernos de Saúde Pública**, v.19, n.6, p.1583-1591, 2003.
90. EDITORIAL. A shedding of light. **The Journal of the American Medical Association**, v.212, n.6, p.1057-1058, 1970.
91. EDITORIAL. Jaundice following yellow fever vaccination. **The Journal of the American Medical Association**, v.119, p.1110, 1942.
92. EL KHOURI, M.; DUARTE, L.S.; RIBEIRO, R.B.; SILVA, L.F.F.; CAMARGO, L.M.A.; SANTOS, V.A.; BURATTINI, M.N.; CORBETT, C.E.P. Seroprevalence of hepatitis B virus and hepatitis C virus in Monte Negro in the Brazilian Western Amazon region. **Clinic**, v.60, n.1, p.29-36, 2005.
93. ELGHOZZI, M.H.; BOUCHARDEAU, F.; PILLONEL, J.; BOIRET, E.; TIRTAINE, C.; BARLET, V.; MONCHARMONT, P.; MAISONNEUVE, P.; DU PUY-MONTBRUN, M.C.; LYON-CAEN, D.; COUROUCÉ, A.M. Hepatitis C virus: routes of infection and genotypes in a cohort of anti-HCV-positive French blood donors. **Vox Sanguinis**, v.79, n.3, p.138-144, 2000.
94. EYSTER, M.E.; SANDERS, J.C.; BATTEGAY, M.; DI BISCEGLIE, A.M. Suppression of hepatitis C virus replication by hepatitis D virus in HIV infected hemophiliacs with chronic hepatitis B and C. **Digestive Diseases and Sciences**, v.40, n.7, p.1583-1588, 1995.
95. FABRIZI, F.; MARTIN, P.; DIXIT, V.; BREZINA, M.; RUSSELL, J.; CONRAD, A.; SCHMID, P.; GEROSA, S.; GITNICK, G. Detection of de novo hepatitis C virus infection by polymerase chain in hemodialysis patients. **American Journal of Nephrology**, v.19, n. 3, p.383-388, 1999.
96. FAINBOIM, H. Epidemiología de hepatitis por virus B y C en Latinoamérica. In: **Simpósio Internacional de Terapêutica em Hepatites Virais**, 9, Salvador, 2006.

97. FARCI, P.; SHIMODA, A.; COIANA, A.; DIAZ, G.; PEDDIS, G.; MELPOLDER, J.C.; STRAZZERA, A.; CHIEN, D.Y.; MUNOZ, S.J.; BALESTRIERI, A.; PURCELL, R.H.; ALTER, H.J. The outcome of acute hepatitis C predicted by the evolution of the viral quasispecies. **Science**, v.288, n.5464, p.339-344, 2000.
98. FARCI, P.; SHIMODA, A.; WONG, D.; CABEZON, T.; DE GIOANNIS, D.; STRAZZERA, A.; SHIMIZU, Y.; SHAPIRO, M.; ALTER, H.J.; PURCELL, R.H. Prevention of hepatitis C virus infection in chimpanzees by hyperimmune serum against the hypervariable region 1 of the envelope 2 protein. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v.93, n.26, p.15394-15399, 1996.
99. FARFÁN, G.; CABEZAS, C. Prevalence of viral hepatitis type C in blood donors in Peru. **Revista de Gastroenterología del Perú**, v.23, n.3, p.171-176, 2003.
100. FEINSTONE, S.M.; KAPIKIAN, A.Z.; PURCELL, R.H.; ALTER, H.J.; HOLLAND, P.V. Transfusion-associated hepatitis not due to viral hepatitis type A or B. **The New England Journal of Medicine**, v.292, n.15, p.767-770, 1975.
101. FERRARI, J.O.; FERREIRA, M.U.; TANAKA, A.; MIZOKAMI, M. The seroprevalence of hepatitis B and C in an Amerindian population in the Southwestern Brazilian Amazon. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.32, n.3, p.299-302, 1999.
102. FIGUEIREDO, J.F.C.; MACHADO, A.A.; MARTINEZ, R. Prevalências das infecções pelos vírus das hepatites B e C na Reserva Indígena Xacriabá, MG, Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.33, (S1), p.211, 2000.
103. FINDLAY, G.M.; DUNLOP, J.L.; BROWN, H.C. Observations bearing on the ethiology of infective hepatitis (so-called epidemic catarrhal jaundice). **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v.32, p.575, 1939.
104. FLAUM, A.; MALMROS, H.; PERSSON, E. Eine nosocomiale Ikterusepidemie. **Acta Medica Scandinavica**, v.16, (S1), p.544, 1926.

105. FONSECA, J.C.F. Hepatite D. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.35, n.2, p.181-190, 2002.
106. FONSECA, J.C.F. Relatório do grupo de estudo da Sociedade Brasileira de Hepatologia. Epidemiologia da infecção pelo vírus da hepatite C no Brasil. **Gastroenterologia Endoscopia Digestiva**, v.18, (S1), p.S3-S8, 1999.
107. FONSECA, J.C.F.; BRASIL, L.M. Infecção pelo vírus da hepatite C na região Amazônica brasileira. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.37, (S2), p.1-8, 2004.
108. FRANK, C.; MOHAMED, M.K.; STRICKLAND, G.T.; LAVANCHY, D.; ARTHUR, R.R.; MAGDER, L.S.; EL KHOBY, T.; ABDEL-WAHAB, Y.; ALY OHN, E.S., ANWAR W, SALLAM I. The role of parenteral antischistosomal therapy in the spread of hepatitis C virus in Egypt. **The Lancet**, v.355, n.9207, p.887-891, 2000.
109. FREITAS, J. Perspectiva histórica. In: COTTER, J. **Hepatites Víricas**. Portugal: Núcleo de Gastreenterologia dos Hospitais Distritais, p. 15-41, 2003.
110. GAETA, G.B.; STROFFOLINI, T.; CHIARAMONTE, M.; ASCIONE, T.; STORNAIUOLO, G.; LOBELLO, S.; SAGNELLI, E.; BRUNETTO, M.R.; RIZZETTO, M. Chronic hepatitis D: a vanishing Disease? An Italian multicenter study. **Hepatology**, v.32, n.4, (Pt1), p.824-827, 2000.
111. GALE, M. JR.; FOY, E.M. Evasion of intracellular host defence by hepatitis C virus. **Nature**, v.436, n.7053, p.939-945, 2005.
112. GARFEIN, R.S.; DOHERTY, M.C.; MONTERROSO, E.R.; THOMAS, D.L.; NELSON, K.E.; VLAHOV, D. Prevalence and incidence of hepatitis C virus infection among young adult injection drug users. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology**, v.18, (S1), p.S11-S19, 1998.

113. GARFEIN, R.S.; VLAHOV, D.; GALAI, N.; DOHERTY, M.C.; NELSON, K.E. Viral infections in short-term injection drug users: the prevalence of the hepatitis C, hepatitis B, human immunodeficiency, and human Tlymphotropic viruses. **American Journal of Public Health**, v.86, n.5, p.655-661, 1996.
114. GILES, J.P.; MCCOLLUM, R.W.; BERNDSTROM, L.W.J.R.; KRUGMAN, S. Viral hepatitis: Relation of Australia/SH Antigen to the Willowbrook MS-2 strain. **The New England Journal of Medicine**, v.281, p.119, 1969.
115. GLENN, J.S. Molecular virology of the hepatitis C virus: Implication for novel therapies. **Infectious Disease Clinics of North America**, v.20, n.1, p.81-98, 2006.
116. GOCKE, D.J.; GREENBERG, H.B.; KAVEY, N.B. Correlation of Australia antigen with post-transfusion hepatitis. **The Journal of the American Medical Association**, v.212, p.877, 1970.
117. GOLDBY, S. Experiments at the Willowbrook State School. **The Lancet**, v.1, n.7702, p.749, 1971.
118. GOLDFIELD, M.; BLACK, H.C.; BILL, J.; SRIHONGSE, S.; PIZZUTI, W. The consequences of administering blood pretested for HbsAg by third generation techniques: a progress report. **The American Journal of the Medical Sciences**, v.270, n.2, p.335-342, 1975.
119. GONZALEZ, R.; SOZA, A.; HERNANDEZ, V.; PEREZ, R.M.; ALVAREZ, M.; MORALES, A.; ARELLANO, M.; RIQUELME, A.; VIVIANI, P.; COVARRUBIAS, C.; ARRESE, M.; MIQUEL, J.F.; NERVI, F. Incidence and prevalence of hepatitis C virus infection in Chile. **Annals of Hepatology**, v.4, n.2, p.127-130, 2005.
120. GOVINDARAJAN, S.; CHIN, K.P.; REDEKER, A.G.; PETERS, R.L. Fulminant B viral hepatitis: role of delta agent. **Gastroenterology**, v.86, n.6, p.1417-1420, 1984.

121. GOW, P.; HATHAWAY, M.; GUNSON, B.; HEWARD, J.; MUTIMER, D. Association of fulminant non-A non-B hepatitis with homozygosity for HLA A1-B8-DR3. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v.20, n.4, p.555–561, 2005.
122. GRAKOU, A.; WYCHOWSKI, C.; LIN, C.; FEINSTONE, S.M.; RICE, C.M. Expression and identification of hepatitis C virus polyprotein cleavage products. **Journal of Virology**, v.67, n.3, p.1385-1395, 1993.
123. GREENFIELD, C.; FARCI, P.; OSIDIANA, V.; MACPHERSON, C.N.; ROMIG, T.; ZEYHLE, E.; FRENCH, M.; JOHNSON, B.; TUKEI, P.; WANKYA, B.M. Hepatitis delta virus infection in Kenya. Its geographic and tribal distribution. **American Journal of Epidemiology**, v.123, n.3, p.416-423, 1986.
124. GRIFFITHS, J.; NIX, B. Modeling the hepatitis C virus epidemic in France using the temporal pattern of hepatocellular carcinoma deaths. **Hepatology**, v.35, n.3, p.709-715, 2002.
125. GUADAGNINO, V.; STROFFOLINI, T.; RAPICETTA, M.; COSTANTINO, A.; KONDILI, L.A.; MENNITI-IPPOLITO, F.; CAROLEO, B.; COSTA, C.; GRIFFO, G.; LOIACONO, L.; PISANI, V.; FOCÀ, A.; PIAZZA, M. Prevalence, risk factors, and genotype distribution of hepatitis C virus infection in the general population: a community-based survey in Southern Italy. **Hepatology**, v.26, n.4, p.1006-1011, 1997.
126. GUIDOTTI, L.G.; BORROW, P.; HOBBS, M.V.; MATZKE, B.; GRESSER, I.; OLDSTONE, M.B.; CHISARI, F.V. Viral cross talk: intracellular inactivation of the hepatitis B virus during an unrelated viral infection of the liver. **Proceedings of the National Academy of Science**, v.93, n.10, p.4589-4594, 1996.
127. GUIDOTTI, L.G.; CHISARI, F.V. Noncytolytic control of viral infections by the innate and adaptive immune response. **Annual Review of Immunology**, n.19, p.65–91, 2001.
128. GUST, I.D. Towards the control of Hepatitis B: an historical review. **Australian Paediatric Journal**, v.22, n.4, p.273-276, 1986.

129. HALFON, P.; KHIRI, H.; FERYN, J.M.; SAYADA, C.; CHANAS, M.; OUZAN, D. Prospective virological followup of hepatitis C infection in a haemodialysis unit. **Journal of Viral Hepatitis**, v.5, n. 2, p.115-121, 1998.
130. HANGER, F.M. Serological differentiation of obstructive from hepatogenous jaundice by flocculation of cephalin-cholesterol emulsions. **The Journal of Clinical Investigation**, v.18, n.3, p.261-269, 1939.
131. HARDY, N.M.; SANDRONI, S.; DANIELSON, S.; WILSON, W.J. Antibody to hepatitis C virus increases with time on hemodialysis. **Clinical Nephrology**, v.38, n.1, p.44-48, 1992.
132. HAURI, A.M.; ARMSTRONG, G.L.; HUTIN, Y.J.F. The global burden of disease attributable to contaminated injections given in health care settings. **International Journal of STD & AIDS**, v.15, p.7-16, 2004.
133. HAVENS JR, W.P. Period of infectivity of patients with homologous serum jaundice and routes of infection in this disease. **The Journal of Experimental Medicine**, v.83, p.441, 1946.
134. HAVENS JR, W.P.; WARD, R.; DRILL, V.A.; PAUL, J.R. Experimental production of hepatitis by feeding icterogenic materials. **Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine**. v.57, p.206-208, 1944.
135. HEATHCOTE, J.; CAMERON, C.H.; DANE, D.S. Hepatitis B antigen in saliva and semen. **The Lancet**, v.1, n.7847, p.71-73, 1974.
136. HILLEMAN, M.R.; BUYNAK, E.B.; ROEHM, R.R.; TYTELL, A.A.; BERTLAND, A.U.; LAMPSON, G.P. Purified and inactivated human hepatitis B vaccine: Progress report. **The American Journal of the Medical Sciences**, v.270, n.2, p.401-404, 1975.
137. HOSMER, D.W.; LEMESHOW, S. **Applied Logistic Regression**. 2nd ed. New York: John Wiley & Sons Inc; 2000.
138. HYAMS, K.C.; PHILLIPS, I.A.; MORAN, A.Y.; TEJADA, A.; WIGNALL, F.S.; ESCAMILLA, J. Seroprevalence of hepatitis C antibody in Peru. **Journal of Medical Virology**, v.37, n.2, p.127-131, 1992.

139. IBGE. INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Estimativas Populacionais para os Municípios Brasileiros**. Disponível em ftp://ftp.ibge.gov.br/Estimativas_Projecoes_Populacao/Estimativas_2001/ Acesso em: 16 nov. 2001.
140. IBGE. INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Estimativas das Populações Residentes, Segundo os Municípios**. Disponível em http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/estimativa2008/POP_2008_TCU.pdf Acesso em: 06 abr. 2009
141. INGELFINGER, F.J. Ethics of experimentation on children. **The New England Journal of Medicine**, v.288, n.15, p.791-792, 1973.
142. IPPOLITO, G.; PURO, V.; PETROSILLO, N.; DE CARLI, G.; MICHELONI, G.; MAGLIANO, E. Simultaneous infection with HIV and hepatitis C virus following occupational conjunctival blood exposure. **The Journal of the American Medical Association**, v.280, n.1, p.28-29, 1998.
143. IRIE, Y.; HAYASHI, H.; YOKOZEKI, K.; KASHIMA, T.; OKUDA, K. Hepatitis C infection unrelated to blood transfusion in hemodialysis patients. **Journal of Hepatology**, v.20, n.4, p.557-559, 1994.
144. ITO, S.; ITO, M.; CHO, M-J.; SHIMOTOHNO, K.; TAJIMA, K. Massive seroepidemiological survey of hepatitis C virus: clustering of carriers on the Southwest coast of Tsushima, Japan. **Japanese Journal of Cancer Research: Gann**, v.82, p.1-3, 1991.
145. JADOUL, M.; CORNU, C.; VAN YPERSELE DE STRIHOUC, U.C.L. Collaborative Group. Incidence and risk factors for hepatitis C seroconversion in hemodialysis: a prospective study. **Kidney International**, v.44, n.6, p.1322-1326, 1993.
146. JARDI, R.; RODRIGUEZ, F.; BUTI, M.; COSTA, X.; COTRINA, M.; GALIMANY, R.; ESTEBAN, R.; GUARDIA, J. Role of hepatitis B, C, and D viruses in dual and triple infection: influence of viral genotypes and hepatitis B precore and basal core promoter mutations on viral replicative interference. **Hepatology**, v.34, n.2, p.404-410, 2001.

147. KAITO, M.; WATANABE, S.; TSUKIYAMA-KOHARA, K.; YAMAGUCHI, K.; KOBAYASHI, Y.; KONISHI, M.; YOKOI, M.; ISHIDA, S.; SUZUKI, S.; KOHARA, M. Hepatitis C virus particle detected by immunoelectron microscopic study. **The Journal of General Virology**, v.75, n.7, p.1755-1760, 1994.
148. KAMILI, S.; KRAWCZYNSKI, K.; MCCAUSTLAND, K.A.; LI, X.; ALTER, M.J. The infectivity of hepatitis C virus after drying and storing at room temperature. **Infection Control and Hospital Epidemiology**, v.28, n.5, p.519-524, 2007.
149. KARMEN, A.; WROBLEWSKI, F.; LADUE, J.S. Transaminase activity in human blood. **The Journal of Clinical Investigation**, v.34, n.1, p.126-131, 1955.
150. KATO, N.; SEKIYA, H.; OOTSUYAMA, Y.; NAKAZAWA, T.; HIJIKATA, M.; OHKOSHI, S.; SHIMOTOHNO, K. Humoral immune response to hypervariable region 1 of the putative envelope glycoprotein (gp70) of hepatitis C virus. **Journal of Virology**, v.67, n.7, p.3923-3930, 1993.
151. KAY, A.; PEDREIRA, H.; NEGREIROS, S.; LOBATO, C.; BRAGA, W.; DÉNY, P.; REIS, M.; ZOULIM, F.; TREPO, C.; PARANA, R. **HBV and HDV genotypes in HBV/HDV coinfections in the State of Acre (Western Brazilian Amazonia)**. Dados preliminaries, *In press*, 2009.
152. KHUROO, M.S. Study of an epidemic of non-A, non-B hepatitis. Possibility of another human hepatitis virus distinct from post-transfusion non-A, non-B type. **The American Journal of Medicine**, v.68, n.6, p.818-824, 1980.
153. KIYOSAWA, K.; TANAKA, E.; SODEYAMA, T.; YOSHIZAWA, K.; YABU, K.; FURUTA, K.; IMAI, H.; NAKANO, Y.; USUDA, S.; UEMURA, K. Transmission of hepatitis C in an isolated area in Japan: community-acquired infection. **Gastroenterology**, v.106, n.6, p.1596-1602, 1994.

154. KOIKE, K.; YASUDA, K.; YOTSUYANAGI, H.; MORIYA, K.; HINO, K.; KUROKAWA, K.; IINO, S. Dominant replication of either virus in dual infection with hepatitis viruses B and C. **Journal of Medical Virology**, v.45, p.236-239, 1995.
155. KRUGMAN, S. Viral hepatitis: overview and historical perspectives. **The Yale Journal of Biology and Medicine**, v.49, n.3. p.199-203, 1976.
156. KRUGMAN, S.; GILES, J.P. Viral hepatitis, type B (MS-2 strain): Further observations on natural history and prevention. **The New England Journal of Medicine**, v.288, n.15, p.755-760, 1973.
157. KRUGMAN, S.; GILES, J.P. Viral hepatitis: New lights on an old disease. **The Journal of the American Medical Association**, v.212, p.1019, 1970.
158. KRUGMAN, S.; GILES, J.P.; HAMMOND, J. Infectious hepatitis. Evidence for two distinctive clinical, epidemiological and immunological types of infection. **The Journal of the American Medical Association**, v.200, n.5, p.365-373, 1967.
159. KRUGMAN, S.; GILES, J.P.; HAMMOND, J. Viral hepatitis type B (MS-2 strain). Studies on active immunization. **The Journal of the American Medical Association**, v.217, n.1, p.41-45, 1971.
160. KUNTZ, E.; KUNTZ, H.D. **Hepatology, Principles and Practice**. New York: Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, p.369, 2002.
161. LAI, M.M. The molecular biology of hepatitis delta virus. **Annual Review of Biochemistry**, v.64, p.259-286, 1995.
162. LANPHEAR, B.P.; LINNEMANN, C.C.; CANNON, C.G.; DE RONDE, M.M.; PENDY, L.; KERLEY, L.M. Hepatitis C virus infection in health care workers: risk of exposure and infection. **Infection Control and Hospital Epidemiology**, v.15, n. 12, p.745-750, 1994.
163. LAUER, G.M.; WALKER, B.D. Hepatitis C virus infection. **The New England Journal of Medicine**, v.345, n.1, p.41-52, 2001.

164. LAVANCHY, D. Public health measures in the control of viral hepatitis: a World Health Organization perspective for the next millennium. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v.17(S), p.S452-S459, 2002.
165. LAW, M.G.; DORE, G.J.; BATH, N.; THOMPSON, S.; CROFTS, N.; DOLAN, K.; GILES, W.; GOW, P.; KALDOR, J.; LOVEDAY, S.; POWELL, E.; SPENCER, J.; WODAK, A. Modelling hepatitis C virus incidence, prevalence and long-term sequelae in Australia, 2001. **International Journal of Epidemiology**, v.32, n.5, p.717-724, 2003.
166. LEITE, J.M.; MORAES, M.; ARAÚJO, R.; DIAS, L.B.; DE LACERDA, P.R.S.; DE PAOLA, D. Doença de Lábrea. **Boletim do Centro de Estudos, Hospital dos Servidores do Estado**, v.18, p.170-172, 1966.
167. LEÓN, P.; VENEGAS, E.; BENGOCHEA, L.; ROJAS, E.; LÓPEZ, J.A.; ELOLA, C.; ECHEVARRÍA, J.M. Prevalence of infections by hepatitis B, C, D and E viruses in Bolivia. **Pan American Journal of Public Health**, v.5, n.3, p.144-151, 1999.
168. LIAW, Y.F. Concurrent hepatitis B and C virus infection: Is hepatitis C virus stronger? **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v.16, p.597-598, 2001.
169. LIAW, Y.F. Hepatitis C virus superinfection in patients with chronic hepatitis B virus infection. **Journal of Gastroenterology**, v.37, s.13, p.65-68, 2002.
170. LIAW, Y.F. Role of hepatitis C virus in dual and triple hepatitis virus infection. **Hepatology**, v.22, n.4, p.1101-1108, 1995.
171. LIAW, Y.F.; CHEN, Y.C.; SHEEN, I.S.; CHIEN, R.N.; YEH, C.T.; CHU, C.M. Impact of acute hepatitis C virus superinfection in patients with chronic hepatitis B virus infection. **Gastroenterology**, v.126, p.1024-1029, 2004.

172. LIAW, Y.F.; CHIEN, R.N.; CHEN, T.J.; SHEEN, I.S.; CHU, C.M. Concurrent hepatitis C virus and hepatitis delta virus superinfection in patients with chronic hepatitis B virus infection. **Journal of Medical Virology**, v.37, n.4, p.294-297, 1992.
173. LIAW, Y.F.; TSAI, S.L.; CHANG, J.J.; SHEEN, I.S.; CHIEN, R.N.; LIN, D.Y.; CHU, C.M. Displacement of hepatitis B virus by hepatitis C virus as the cause of continuing chronic hepatitis. **Gastroenterology**, v.106, p.1048-1053, 1994.
174. LIAW, Y.F.; TSAI, S.L.; SHEEN, I.S.; CHAO, M.; YEH, C.T.; HSIEH, S.Y.; CHU, C.M. Clinical and virological course of chronic hepatitis B virus infection with hepatitis C and D virus markers. **The American Journal of Gastroenterology**, v.93, n.3, p.354-359, 1998.
175. LIAW, Y.F.; YEH, C.T.; TSAI, S.L. Impact of acute hepatitis B virus superinfection on chronic hepatitis C virus infection. **The American Journal of Gastroenterology**, v.95, p.2978-2980, 2000.
176. LIN, L.; VERSLYPE, C.; VAN-PELT, J.F.; VAN-RANST, M.; FEVERY, J. Viral interaction and clinical implications of coinfection of hepatitis C virus with other hepatitis viruses. **European Journal of Gastroenterology & Hepatology**, v.18, n.12, p.1311-1319, 2006.
177. LIU, Z.; HOU, J. Hepatitis B Virus (HBV) and Hepatitis C Virus (HCV) Dual Infection. **International Journal of Medical Sciences**, v.3, n.2, p.57-62, 2006.
178. LJUNGGREN, K.E.; PATARROYO, M.E.; ENGLE, R.; PURCELL, R.H.; GERIN, J.L. Viral hepatitis in Colombia: a study of the "hepatitis of the Sierra Nevada de Santa Marta". **Hepatology**, v.5, n.2, p.299-304, 1985.
179. LOBATO, C.; TAVARES-NETO, J.; RIOS-LEITE, M.; TREPO, C.; VITVITSKI, L.; PARVAZ, P.; ZOULIM, F.; D'OLIVEIRA JR, A.; PARANÁ, R. Intrafamilial prevalence of hepatitis B virus in Western Brazilian Amazon region: epidemiologic and biomolecular study. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**. v.21, n.5, p.863-868, 2006.

180. LÓPEZ-VÉLEZ, R.; TURRIENTES, C.; GUTIERREZ, C.; MATEOS, M. Prevalence of hepatitis B, C, and D markers in sub-Saharan African immigrants. **Journal of Clinical Gastroenterology**, v.25, n.4, p.650-652, 1997.
181. LU, S.N.; CHEN, T.M.; LEE, C.M.; WANG, J.H.; TUNG, H.D.; WU, J.C. Molecular, epidemiological and clinical aspects of hepatitis D virus in a unique triple hepatitis viruses (B, C, D) endemic community in Taiwan. **Journal of Medical Virology**, v.70, n.1, p.74-80, 2003.
182. LUBY, S.P.; QAMRUDDIN, K.; SHAH, A.A.; BALAKRISHNAN, P.; STEINHOFF, M.; ANAND, S.; THOMAS, D.L.; SOLOMON, S.; CELENTANO, D.D. The relationship between therapeutic injections and high prevalence of hepatitis C infection in Hafizabad, Pakistan. **Epidemiology and Infection**, v.119, p.349-356, 1997.
183. LÜRMAN. Eine Ikterusepidemie. **Berl Klein Wochenschr**, v.22, p.20-23, 1885.
184. LUZ, J.A.; SOUZA, K.P.; TELES, A.S.; CARNEIRO, M.A.S.; GOMES, A.S.; DIAS, M.A.; FERREIRA, R.C.; MARTINS, R.B. Soroprevalência das infecções pelos vírus das hepatites B e C em profissionais de hemodiálise do Tocantins. **Revista de Patologia Tropical**, v.33, n.1, p.119-123, 2004.
185. MACCALLUM, F.O. Transmission of arsenotherapy jaundice by blood. Failure with feces and nasopharyngeal washings. **The Lancet**, v.1, p.342, 1945.
186. MACCALLUM, F.O.; BRADLEY, W.H. Transmission of infective hepatitis to human volunteers. **The Lancet**, v.2, p.228, 1944.
187. MACLAGAN, N.F. The thymol turbidity test as an indicator of liver dysfunction. **British Journal of Experimental Pathology**, v.25, p.234, 1944.

188. MARX, M.A.; MURUGAVEL, K.G.; SIVARAM, S.; BALAKRISHNAN, P.; STEINHOFF, M.; ANAND, S.; THOMAS, D.L.; SOLOMON, S.; CELENTANO, D.D. The association of health care use and hepatitis C virus infection in a random sample of urban slum community residents in southern India. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**. 68: 258–262, 2003.
189. MAST, E.E.; HWANG, L.Y.; SETO, D.S.; NOLTE, F.S.; NAINAN, O.V.; WURTZEL, H.; ALTER, M.J. Risk factors for perinatal transmission of hepatitis C virus (HCV) and the natural history of HCV infection acquired in infancy. **The Journal of Infectious Diseases**, v.192, n.11, p.1880-1889, 2005.
190. MATHURIN, P.; THIBAUT, V.; KADIDJA, K.; GANNE-CARRIE, N.; MOUSSALLI, J.; EL YOUNSI, M.; DI MARTINO, V.; LUNEL, F.; CHARLOTTE, F.; VIDAUD, M.; OPOLON, P.; POYNARD, T. Replication status and histological features of patients with triple (B,C,D) and dual (B,C) hepatic infections. **Journal of Viral Hepatitis**, v.7, n.1, p.15-22, 2000.
191. MAUPAS, P.; GOUDEAU, A.; COURSAGET, P.; DRUCKER, J.; BAGROS, P. Immunization against hepatitis B in man. **The Lancet**, v.1, n.7974, p.1367-1370, 1976.
192. MAYANS, M.V.; HALL, A.J.; INSKIP, H.M.; LINDSAY, S.W.; CHOTARD, J.; MENDY, M.; WHITTLE, H.C. Do bedbugs transmit hepatitis B? **Lancet**, v.343, n.8900, p.761-763, 1994.
193. MCDONALD S. Acute yellow atrophy of the liver. **Edinburgh Medical Journal**, v.1, p.83, 1907.
194. MELE, A.; STROFFOLINI, T.; TOSTI, M.E.; CORONA, R.; SANTONASTASI, F.; GALLO, G.; RAGNI, P.; BALOCCHINI, E.; BERNACCHIA, R.; MOIRAGHI, A. Heterosexual transmission of hepatitis C in Italy. **Journal of Medical Virology**, v.57, n.2, p.111-113, 1999.

195. MELE, A.; TOSTI, M.E.; MARZOLINI, A.; MOIRAGHI, A.; RAGNI, P.; GALLO, G.; BALOCCHINI, E.; SANTONASTASI, F.; STROFFOLINI, T. Prevention of hepatitis C in Italy: lessons from surveillance of type-specific acute viral hepatitis. **Journal of Viral Hepatitis**, v.7, n.1, p.30-35, 2000.
196. MENDES, T.F. Hepatitis and modern hepatology (a retrospective synthesis of one hundred years). **Arquivos de Gastroenterologia**, 25 (special issue), p.44-49, 1988.
197. MENGHINI, G. One-second needle biopsy of the liver. **Gastroenterology**, v.35, n.2, p.190-199, 1958.
198. MENGHINI, G. Un effetto progresso nella tecnica della puntura-biopsia del fegato. **Rassegna di Fisiopatologia Clinica e Terapêutica**, 29: 756, 1957.
199. MIMMS, L.T.; MOSLEY, J.W.; HOLLINGER, F.B.; AACH, R.D.; STEVENS, C.E.; CUNNINGHAM, M.; VALLARI, D.V.; BARBOSA, L.H.; NEMO, G.J. Effect of concurrent acute infection with hepatitis C virus on acute hepatitis B virus infection. **British Medical Journal**, v.307, n.6912, p.1095-1097, 1993.
200. MITSUI, T.; IWANO, K.; MASUKO, K., YAMAZAKI, C.; OKAMOTO, H.; TSUDA, F.; TANAKA, T.; MISHIRO, S. Hepatitis C virus infection in medical personnel after needlestick accident. **Hepatology**, v.16, n.5, p.1109-1114, 1992.
201. MODAHL, L.E.; LAI, M.M. The large delta antigen of hepatitis delta virus potently inhibits genomic but not antigenomic RNA synthesis: a mechanism enabling initiation of viral replication. **The Journal of Virology**, v.74, p.7375-7380, 2000.
202. MOHAMED, M.K.; ABDEL-HAMID, M.; MIKHAIL, N.N.; ABDEL-AZIZ, F.; MEDHAT, A.; MAGDER, L.S.; FIX, A.D.; STRICKLAND, G.T. Intrafamilial transmission of hepatitis C in Egypt. **Hepatology**, v.42, n.3, p.683-687, 2005.

203. MONSALVE-CASTILLO, F.; CHACÍN-BONILLA, L.; ATENCIO, R.J.; ESPINOZA, L.P.; COSTA-LEÓN, L.; ECHEVARRÍA, J.M. Low prevalence of hepatitis C virus infection in Amerindians from Western Venezuela. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v.102, n.1, p.107-110, 2007.
204. MURAKAMI, S. Hepatitis B virus X protein: a multifunctional viral regulator. **Journal of Gastroenterology**, v.36, n.10, p.651-660, 2001
205. MURRAY, J.M.; LAW, M.G.; GAO, Z.; KALDOR, J.M. The impact of behavioural changes on the prevalence of human immunodeficiency virus and hepatitis C among injecting drug users. **International Journal of Epidemiology**, v.32, n.5, p.708-714, 2003.
206. NEEFE, J.R.; GELLIS, S.S.; STOKES, J. JR. Homologous serum hepatitis and infectious (epidemic) hepatitis: Studies in volunteers bearing on immunological and other characteristics of the etiological agents. **The American Journal of Medicine**, v.1, p.3, 1946.
207. NEGRO, F.; RIZZETTO, M. Diagnosis of hepatitis delta virus infection. **Journal of Hepatology**, 22:136-139, 1995.
208. NIU, M.T.; COLEMAN, P.J.; ALTER, M.J. Multicenter study of hepatitis C virus infection in chronic hemodialysis patients and staff. **American Journal of Kidney Diseases**, v.22, n.4, p.568-573, 1993.
209. NOGUCHI, S.; SATA, M.; SUZUKI, H.; MIZOKAMI, M.; TANIKAWA, K. Routes of transmission of hepatitis C virus in an epidemic rural area of Japan. Molecular epidemiologic study of hepatitis C virus infection. **Scandinavian Journal of Infectious Diseases**, v.29, p.23-28, 1997.
210. NORDER, H.; BERGSTROM, A.; UHNOO, I.; ALDÉN, J.; WEISS, L.; CZAJKOWSKI, J.; MAGNIUS, L. Confirmation of nosocomial transmission of hepatitis C virus by phylogenetic analysis of the NS5-B region. **Journal of Clinical Microbiology**, v.36, n.10, p.3066-3069, 1998.

211. OJO, O.S.; AKONAI, A.K.; THURSZ, M.; NDUBUBA, D.A.; DUROSINMI, M.A.; ADEODU, O.O.; FATUSI, O.A.; GOLDIN, R.D. Hepatitis D virus antigen in HBsAg positive chronic liver disease in Nigeria. **East African Medical Journal**, v.75, n.6, p.329-331, 1998.
212. OKOCHI, K.; MURAKAMI, S.; NINOMIYA, K.; KANEKO, M. Australia antigen, transfusion and hepatitis. **Vox Sanguinis**, v.18, p.289, 1970.
213. OKOTH, F.A.; KOBAYASHI, M.; KAPTICH, D.C.; KAIGURI, P.M.; TUKEI, P.M.; TAKAYANAGI, T.; YAMANAKA, T. Seroepidemiological study for HBV markers and anti-delta in Kenya. **East African Medical Journal**, v.68, n.7, p.515-25, 1991.
214. PANLILIO, A.L.; SHAPIRO, C.N.; SCHABLE, C.A.; MENDELSON, M.H.; MONTECALVO, M.A.; KUNCHES, L.M.; PERRY, S.W. 3rd; EDWARDS, JR.; SRIVASTAVA, P.U.; CULVER, D.H. Serosurvey of human immunodeficiency virus, hepatitis B virus, and hepatitis C virus infection among hospital-based surgeons. **Journal of the American College of Surgeons**, v.180, n.1, p.16-24, 1995.
215. PARANA, R.; PAIVA, T.; LEITE, M.R.; OLIVEIRA, F.N.; KALI, N.; LOBATO, C.; DANTAS, T.; NETO, J.T. Infection with hepatitis C virus among health care workers in the Brazilian Western Amazon region (Rio Branco, State of Acre). **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v.76, n.1, p.165-169, 2007.
216. PARANÁ, R.; VITVITSKI, L.; PEREIRA, J.E. Hepatotropic viruses in the Brazilian Amazon: a health threat. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v.12, n.3, p.253-256, 2008.
217. PAUL, J.R.; HAVENS JR, W.P.; SABIN, A.B.; PHILIP, C.B. Transmission experiments in serum jaundice and infectious hepatitis. **The Journal of the American Medical Association**, v.128, p.911, 1945.
218. PEREZ, O.M.; MORALES, W.; PANIAGUA, M.; STRANNEGARD, O. Prevalence of antibodies to hepatitis A, B, C, and E viruses in a healthy population in Leon, Nicaragua. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v.55, n.1, p.17-21, 1996.

219. PERU. INSTITUTO NACIONAL DE SALUD. Prevalencia de Marcadores Serológicos para Hepatitis Viral B y Delta en Pueblos Indígenas de la Amazonía Peruana. (mimeo.), 1997.
220. PERZ, J.F.; ALTER, M.J. The coming wave of HCV-related liver disease: dilemmas and challenges. **Journal of Hepatology**, v.44, n.3, p.441-443, 2006.
221. PERZ, J.F.; ARMSTRONG, G.L.; FARRINGTON, L.A.; HUTIN, Y.J.; BELL, B.P. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. **Journal of Hepatology**, v.45, n.4, p.529-538, 2006.
222. PERZ, J.F.; FARRINGTON, L.A.; PECORARO, C.; HUTIN, Y.J.F.; ARMSTRONG, G.L. Estimated global prevalence of hepatitis C virus infection. **42nd Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America**, Boston, MA, USA; 30sept /3oct , 2004.
223. PETROSILLA, N.; PURO, V.; IPPOLITO, G. The Italian Study Group on Blood-borne Occupational Risk in Dialysis. Prevalence of hepatitis C antibodies in health-care workers. **The Lancet**, v.343, p.1618-1620, 1994.
224. POLISH, L.B.; GALLAGHER, M.; FIELDS, H.A.; HADLER, S.C. Delta hepatitis: molecular biology and clinical and epidemiologic features. **Clinical Microbiology Reviews**, v.6, n.3, p.211-229, 1993.
225. PONTISSO, P.; GEROTTO, M.; BENVIGNU, L.; CHEMELLO, L.; ALBERTI, A. Coinfection by hepatitis B virus and hepatitis C. **Antiviral Therapy**, v.3, (S3), p.137-142, 1998.
226. PONTISSO, P.; GEROTTO, M.; RUVOLETTO, M.G.; FATTOVICH, G.; CHEMELLO, L.; TISMINETZKY, S.; BARALLE, F.; ALBERTI, A. Hepatitis C genotypes in patients with dual hepatitis B and C virus infection. **Journal of Medical Virology**, v.48, n.2, p.157- 60, 1996.
227. POWER, J. P.; LAWLOR, E.; DAVIDSON, F.; HOLMES, E. C.; YAP, P. L. & SIMMONDS, P. Molecular epidemiology of an outbreak of infection with hepatitis C virus in recipients of anti-D immunoglobulin. **The Lancet**, v.345, n.8959, p.1211-1213, 1995.

228. PRINCE, A.M. An antigen detected in the blood during the incubation period of serum hepatitis. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v.60, n.3, p.814-821, 1968a.
229. PRINCE, A.M. Relation of Australia and SH antigens. **The Lancet**, v.2, n.7565, p.462-463, 1968b.
230. PUJOL, F.H.; PONCE, J.G.; LEMA, M.G.; CAPRILES, F.; DEVESA, M.; SIRIT, F.; SALAZAR, M.; VASQUEZ, G.; MONSALVE, F.; BLITZ-DORFMAN, L. High incidence of hepatitis C virus infection in hemodialysis patients in units with high prevalence. **Journal of Clinical Microbiology**, v.34, n.7, p.1633-1636, 1996.
231. PURCELL, R.H.; GERIN, J.L. Hepatitis B subunit vaccine: a preliminary report of safety and efficacy tests in chimpanzees. **The American Journal of the Medical Sciences**, v.270, n.2, p.395-399, 1975.
232. PURO, V.; PETROSILLO, N.; IPPOLITO, G. Italian Study Group on Occupational Risk of HIV and Other Bloodborne Infections. Risk of hepatitis C seroconversion after occupational exposures in health care workers. **American Journal of Infection Control**, v.23, n.273-277, 1995.
233. QUICK, A.J.; STANLEY-BROWN, M.; BANCROFT, F.W. A study of the coagulation defect in hemophilia and jaundice. **The American Journal of the Medical Sciences**, v.190, p.501, 1935.
234. RAIMONDO, G.; BRUNETTO, M.R.; PONTISSO, P.; SMEDILE, A.; MAINA, A.M.; SAITTA, C.; SQUADRITO, G.; TONO, N. Longitudinal evaluation reveals a complex spectrum of virological profiles in hepatitis B virus/hepatitis C virus-coinfected patients. **Hepatology**, v.43, n.1, p.100-107, 2006.
235. REUBEN, A. Landmarks in hepatology - The thin red line. **Hepatology**, v.36, n.3, p.770-773, 2002.

236. RICHARD-LENOBLE, D.; TRAORE, O.; KOMBILA, M.; ROINGEARD, P.; DUBOIS, F.; GOUDEAU, A. Hepatitis B, C, D, and E markers in rural equatorial African villages (Gabon). **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v.53, n.4, p.338-341, 1995.
237. RIZZETTO, M. Hepatitis D: virology, clinical and epidemiological aspects. **Acta Gastro-enterologica Belgica**, v.63, n.2, p.221-224, 2000.
238. RIZZETTO, M.; BONINO, F.; VERME, G. Hepatitis delta virus infection of the liver: progress in virology, pathology, and diagnosis. **Seminars in Liver Disease**, v.8, p.350-360, 1988.
239. RIZZETTO, M.; CANESE, M.G.; ARICÒ, S.; CRIVELLI, O.; TREPO, C.; BONINO, F.; VERME, G. Immunofluorescence detection of a new antigen-antibody system (delta/anti-delta) associated to hepatitis B virus in liver and in serum of HBsAg carriers. **Gut**, v.18, n.12, p.997-1003, 1977.
240. RIZZETTO, M.; PONZETTO, A.; FORZANI, I. Epidemiology of hepatitis delta virus: overview. **Progress in Clinical and Biological Research**, v.364, p.1-20, 1991.
241. ROBERTS, E.A.; YEUNG, L. Maternal-infant transmission of hepatitis C virus infection. **Hepatology**, v.36, n.5, (S1), p.S106-S113, 2002.
242. ROBERTSON, B.; MYERS, G.; HOWARD, C.; BRETTIN, T.; BUKH, J.; GASCHEN, B.; GOJOBORI, T.; MAERTENS, G.; MIZOKAMI, M.; NAINAN, O.; NETESOV, S.; NISHIOKA, K.; SHIN, I.T.; SIMMONDS, P.; SMITH, D.; STUYVER, L.; WEINER, A. Classification, nomenclature, and database development for hepatitis C virus (HCV) and related viruses: Proposals for standardization. International Committee on Virus Taxonomy. **Archives of virology**, v.143, n.12, p.2493-2503, 1998.
243. ROHOLM, K.; IVERSEN, P. Changes in the liver in acute epidemic hepatitis (catarrhal jaundice) based on 38 aspiration biopsies. **Acta Pathologica et Microbiologica Scandinavica**, v.16, p.29, 1939.

244. ROSENTHAL, S.M.; SANFORD, M.; WHITE, E.D. Clinical application of the bromsulphalein test for hepatic function. **The journal of the American Medical Association**, v.84, p.1112, 1925.
245. ROYSTON, P.; AMBLER, G.; SAUERBREI, W. The use of fractional polynomials to model continuous risk variables in epidemiology. **International Journal of Epidemiology**, v.28, p. 964-974, 1999.
246. SAGNELLI, E.; COPPOLA, N.; PISATURO, M.; MASIELLO, A.; TONZIELLO, G.; SAGNELLI, C.; MESSINA, V.; FILIPPINI, P. HBV superinfection in HCV chronic carriers: a disease that is frequently severe but associated with the eradication of HCV. **Hepatology**, v.49, n.4, p.1090-1097, 2009.
247. SAGNELLI, E.; COPPOLA, N.; SCOLASTICO, C.; FILIPPINI, P.; SANTANTONIO, T.; STROFFOLINI, T.; PICCININO, F. Virologic and clinical expressions of reciprocal inhibitory effect of hepatitis B, C, and delta viruses in patients with chronic hepatitis. **Hepatology**, v.32, n.5, p.1106-1110, 2000.
248. SAGNELLI, E.; STROFFOLINI, T.; ASCIONE, A.; BONINO, F.; CHIARAMONTE, M.; COLOMBO, M.; CRAXI, A.; GIUSTI, G.; MANGHISI, O.G.; PASTORE, G. The epidemiology of hepatitis delta infection in Italy. **Journal of Hepatology**, v.15, n.1-2, p.211-215, 1992.
249. SAGNELLI, E.; STROFFOLINI, T.; ASCIONE, A.; CHIARAMONTE, M.; CRAXI, A.; GIUSTI, G.; PICCININO, F. Decrease in HDV endemicity in Italy. **Journal of Hepatology**, v.26, n.1, p.20-24, 1997.
250. SANTOS, J. B. **Febre negra na região de Lábrea, Amazonas. Estudo clínico, epidemiológico e histopatológico**. Brasília, 1978. Tese (Mestrado em Medicina Tropical) - Universidade de Brasília.
251. SANTOS, J. B. Febre Negra na Região de Lábrea (AM); Estudo Clínico, Epidemiológico e Histopatológico. **Revista de Patologia Tropical**, v. 12, n. 1, p. 53-143, 1983.

252. SARTORI, M.; LA TERRA, G.; AGLIETTA, M.; MANZIN, A.; NAVINO, C.; VERZETTI, G. Transmission of hepatitis C via blood splash into conjunctiva. **Scandinavian Journal of Infectious Diseases**, v.25, n.2, p.270-271, 1993.
253. SCHIFF, L. Jaundice: five-and-a-half decades in historic perspective. Selected aspects. **Gastroenterology**, v.78, n.4, p.831-836, 1980.
254. SCHMID, R. History of viral hepatitis: a tale of dogmas and misinterpretations. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v.16, n.7, p.718-722, 2001.
255. SCHWARZE-ZANDER, C.; ROCKSTROH, J.K. Management of HBV/HCV coinfection. In: MAUSS, S.; BERG, T.; ROCKSTROH, J.; SARRAZIN, C.; WEDEMEYER, H. (eds). **Hepatology**, Duesseldorf: Flying Publisher, p.297-303, 2009.
256. SHAPIRO, C.N.; TOKARS, J.I.; CHAMBERLAND, M.E.; The American Academy of Orthopedic Surgeons Serosurvey Study Committee. Use of hepatitis B vaccine and infection with hepatitis B and C among orthopedic surgeons. **The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume**, v.78, n.12, p.1791-1800, 1996.
257. SHEPARD, C.W.; FINELLI, L.; ALTER, M.J. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. **The Lancet Infectious Diseases**, v.5, n.9, p.558-567, 2005.
258. SHERLOCK, S. Hepatitis C virus: a historical perspective. **Digestive Diseases and Sciences**, v.41, (S12), p.3S-5S, 1996.
259. SHERLOCK, S. Landmarks in viral hepatitis. **The Journal of the American Medical Association**, v.252, n.3, p.402-406, 1984.
260. SHIH, C.M.; LO, S.J.; MYAMURA, T.; CHEN, S.Y.; LEE, Y.H. Suppression of HBV expression and replication by HCV protein in HU-7 cells. **The Journal of Virology**, v.67, p.5823-5832, 1993.

261. SHIMIZU, Y.K.; FEINSTONE, S.M.; KOHARA, M.; PURCELL, R.H.; YOSHIKURA, H. Hepatitis C virus: detection of intracellular virus particles by electron microscopy. **Hepatology**, v.23, n.2, p.205-209, 1996.
262. SHUKLA, N.B.; POLES, M.A. Hepatitis B virus infection: co-infection with hepatitis C virus, hepatitis D virus, and human immunodeficiency virus. **Clinics in Liver Disease**, v.8, n.2, p.445-460, 2004.
263. SIMMONDS, P. Reconstructing the origins of human hepatitis viruses. **Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences**, v.356, n.1411, p.1013-26, 2001a.
264. SIMMONDS, P. The origin and evolution of hepatitis viruses in humans. **Journal of General Virology**, v.82, (Pt4), p.693-712, 2001b.
265. SIMMONDS, P.; BUKH, J.; COMBET, C.; DELÉAGE, G.; ENOMOTO, N.; FEINSTONE, S.; HALFON, P.; INCHAUSPÉ, G.; KUIKEN, C.; MAERTENS, G.; MIZOKAMI, M.; MURPHY, D.G.; OKAMOTO, H.; PAWLOTSKY, J.M.; PENIN, F.; SABLON, E.; SHIN-I, T.; STUYVER, L.J.; THIEL, H.J.; VIAZOV, S.; WEINER, A.J.; WIDELL, A. Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes. **Hepatology**, v.42, n.4, p.962-973, 2005.
266. SIMMONDS, P.; HOLMES, E.C.; CHA, T.A.; CHAN, S.W.; MCOMISH, F.; IRVINE, B.; BEALL, E.; YAP, P.L.; KOLBERG, J.; URDEA, M.S. Classification of hepatitis C virus into six major genotypes and a series of subtypes by phylogenetic analysis of the NS-5 region. **The Journal of General Virology**, v.74, n.11, p.2391-2399, 1993.
267. SINGH, S.; DWIVEDI, S.N.; SOOD, R.; WALI, J.P. Hepatitis B, C and human immunodeficiency virus infections in multiply-injected kala-azar patients in Delhi. **Scandinavian Journal of Infectious Diseases**, v.32, n.1, p.3-6, 2000.
268. SMEDILE, A.; PAGANIN, S.; RIZZETTO, M. Hepatite D. História natural, transmissão e imunodiagnóstico. In: FOCACCIA, R. **Tratado de Hepatites Virais**, São Paulo: Atheneu, p.331-343, 2003.

269. SMITH, D. B.; PATHIRANA, S.; DAVIDSON, F.; LAWLOR, E.; POWER, J.; YAP, P. L. & SIMMONDS, P. The origin of hepatitis C virus genotypes. **Journal of General Virology**, v.78, (Pt2), p.321-328, 1997.
270. SOARES, M.C.; MENEZES, R.C.; MARTINS, S.J.; BENSABATH, G. Epidemiology of hepatitis B, C and D viruses among indigenous Parakana tribe in the Eastern Brazilian Amazon Region. **Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana**, v.117, n.2, p.124-135, 1994.
271. SOUTO, F.J.; FONTES, C.J.; GASPAR, A.M. Prevalence of hepatitis B and C virus markers among malaria-exposed gold miners in Brazilian Amazon. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v.96, n.6, p.751-755, 2001.
272. SOUTO, F.J.; FONTES, C.J.; GASPAR, A.M.; PARANA, R.; LYRA, L.G. Concomitant high prevalence of hepatitis C virus antibodies and hepatitis B virus markers in a small village of the Amazon Region, Mato Grosso State, Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.38, n.3, p.221-223, 1996.
273. SOUTO, F.J.; FONTES, C.J.; MARTELLI, C.M.; TURCHI, M.D.; MARTINS, R.M.; ANDRADE, A.L. Hepatitis C virus prevalence among an immigrant community to the southern Amazon, Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v.94, n.6, p.719-723, 1999.
274. SOUZA, K.P.; LUZ, J.A.; TELES, S.A.; CARNEIRO, M.A.; OLIVEIRA, L.A.; GOMES, A.S.; DIAS, M.A.; GOMES, S.A.; YOSHIDA, C.F.; MARTINS, R.M. Hepatitis B and C in the hemodialysis unit of Tocantins, Brazil: serological and molecular profiles. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v.98, n.5, p.599-603, 2003.
275. SPADA, E.; MELE, A.; CICCIOZZI, M.; TOSTI, M.E.; BIANCO, E.; SZKLO, A.; RAGNI, P.; GALLO, G.; BALOCCHINI, E.; SANGALLI, M.; LOPALCO, P.L.; MOIRAGHI, A.; STROFFOLINI, T. Changing epidemiology of parenterally transmitted viral hepatitis: results from the hepatitis surveillance system in Italy. **Digestive and Liver Disease**, v.33, n.9, p.778-784, 2001.

276. STEVENS, C.E.; BRASKY, R.P.; TSUI, J.; LEE, W.C. Vertical transmission of hepatitis B antigen in Taiwan. **The New England Journal of Medicine**, v.292, n.15, p.771-774, 1975.
277. SUŁOWICZ, W.; RADZISZEWSKI, A.; CHOWANIEC, E. Hepatitis C virus infection in dialysis patients. **Hemodialysis International**, v.11, n.3, p.286-295, 2007.
278. SUTNICK, A.I.; LONDON, W.T.; BAYER, M.; GERSTLEY, B.; JANE, S.; CRONLUND, M.M.; BLUMBERG, B.S. Hepatitis and Australia antigen in Down's syndrome. **Gastroenterology**, v.54, p.1275, 1968.
279. SZMUNESS, W.; STEVENS, C.E.; HARTLEY, E.J.; ZANG, E.A.; OLESZKO, W.R.; WILLIAM, D.C.; SADOVSKY, R.; MORRISON, J.M.; KELLNER, A. Hepatitis B vaccine, demonstration of efficacy in a controlled clinical trial in a high risk population. **The New England Journal of Medicine**, v.303, n.15, p.833-841, 1980.
280. TABOR, E.; GERETY, R.J.; DRUCKER, J.A.; SEEFF, L.B.; HOOFNAGLE, J.H.; JACKSON, D.R.; APRIL, M.; BARKER, L.F.; PINEDA-TAMONDONG, G. Transmission of non-A, non-B hepatitis from man to chimpanzee. **The Lancet**, v.1, n.8062, p.463-466, 1978.
281. TALLIS, G.F.; RYAN, G.M.; LAMBERT, S.B.; BOWDEN, D.S.; MCCAWE, R.; BIRCH, C.J.; MOLONEY, M.; CARNIE, J.A.; LOCARNINI, S.A.; ROUCH, G.J.; CATTON, M.G. Evidence of patient-to-patient transmission of hepatitis C virus through contaminated intravenous anaesthetic ampoules. **Journal of Viral Hepatitis**, v.10, n.3, p.234-249, 2003.
282. TANAKA, H.; TSUKUMA, H.; HORI, Y.; NAKADE, T.; YAMANO, H.; KINOSHITA, N.; OSHIMA, A.; SHIBATA, H. The risk of hepatitis C virus infection among blood donors in Osaka, Japan. **Journal of Epidemiology**, v.8, n.5, p.292-296, 1998.

283. TAVARES-NETO, J.; ALMEIDA, D.; SOARES, M.C.; UCHOA, R.; VIANA S.; DARUB, R.; FARIAS, E.; ROCHA, G.; VITVITSKI, L.; PARANÁ, R.; Seroprevalence of hepatitis B and C in the Western Brazilian Amazon region (Rio Branco, Acre): a pilot study carried out during a hepatitis B vaccination program. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v.8, n.2, p.133-139, 2004.
284. TAYLOR, J.M. Structure and replication of hepatitis delta virus. **Seminars in Virology**, v.1, p.135-141, 1990.
285. TERRAULT, N.A. Sexual activity as a risk factor for hepatitis C. **Hepatology**, v.36, n.5, (S1), p.S99-S105, 2002.
286. THOMAS, D.L.; LEMON, S.M. Hepatitis C. In: MANDELL, BENNETT & DOLIN. **Principles and Practice of Infectious Disease**, Philadelphia: Churchill Livingstone, p.1736-1760, 2000.
287. THORPE, L.E.; OUELLET, L.J.; HERSHOW, R.; BAILEY, S.L.; WILLIAMS, I.T.; WILLIAMSON, J.; MONTERROSO, E.R.; GARFEIN, R.S. Risk of hepatitis C virus infection among young adult injection drug users who share injection equipment. **American Journal of Epidemiology**, v.155, n.7, p.645-653, 2002.
288. TIBBS, C.J. Delta hepatitis in Kiribati: a pacific focus. **Journal of Medical Virology**, v.29, n.2, p.130-132, 1989.
289. TOBLER, L.H.; BUSCH, M.P. History of posttransfusion hepatitis. **Clinical Chemistry**, v.43, n.8, p.1487-1493, 1997.
290. TORBENSON, M.; THOMAS, D.L. Occult hepatitis B. **The Lancet Infectious Diseases**, v.2, n.8, p.479-486, 2002.
291. TSATSRALT-OD, B.; TAKAHASHI, M.; NISHIZAWA, T.; ENDO, K.; INOUE, J.; OKAMOTO, H. High prevalence of dual or triple infection of hepatitis B, C, and delta viruses among patients with chronic liver disease in Mongolia. **Journal of Medical Virology**, v.77, n.4, p.491-499, 2005a.

292. TSATSRALT-OD, B.; TAKAHASHI, M.; NISHIZAWA, T.; INOUE, J.; ULAANKHUU, D.; OKAMOTO, H. High prevalence of hepatitis B, C and delta virus infections among blood donors in Mongolia. **Archives of Virology**, v.150, n.12, p.2513-2528, 2005b.
293. UCHIDA, T.; KANEITA, Y.; GOTOH, K.; KANAGAWA, H.; KOUYAMA, H.; KAWANISHI, T.; MIMA, S. Hepatitis C virus is frequently coinfecting with serum marker-negative hepatitis B virus: probable replication promotion of the former by the latter as demonstrated by in vitro cotransfection. **Journal of Medical Virology**, v.52, n.4, p.399–405, 1997.
294. VALL-MAYANS, M.; HALL, A.J.; INSKIP, H.M.; CHOTARD, J.; LINDSAY, S.W.; COROMINA, E.; MENDY, M.; ALONSO, P.L.; WHITTLE H. Risk factors for transmission of hepatitis B virus to Gambian children. **The Lancet**, v.336, n.8723, p.1107-1109, 1990.
295. VAN NUNEN, A.B.; PONTESILLI, O.; UYTDEHAAG, F.; OSTERHAUS, A.D.; DE MAN, R.A. Suppression of hepatitis B virus replication mediated by hepatitis A-induced cytokine production. **Liver**, n.21, v.1, p.45-9, 2001.
296. VANDELLI, C.; RENZO, F.; ROMANO, L.; TISMINETZKY, S.; DE PALMA, M.; STROFFOLINI, T.; VENTURA, E.; ZANETTI, A. Lack of evidence of sexual transmission of hepatitis C among monogamous couples: results of a 10-year prospective follow-up study. **The American Journal of Gastroenterology**, v.99, n.5, p.855-859, 2004.
297. VENTO, S.; GAROFANO, T.; RENZINI, C.; CAINELLI, F.; CASALI, F.; GHIRONZI, G.; FERRARO, T.; CONCIA, E. Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus superinfection in patients with chronic hepatitis C. **The New England Journal of Medicine**, v.338, n.5, p.286–290, 1998.
298. VIANA, S. **Estudo soropidemiológico das hepatites B e Delta na população de doze municípios do Estado do Acre, Brasil**. Brasília, 2003. 154 f. Tese (Doutorado em Medicina) – Universidade de Brasília.

299. VILLANO, S.A.; VLAHOV, D.; NELSON, K.E.; LYLES, C.M.; COHN, S.; THOMAS, D.L. Incidence and risk factors for hepatitis C among injection drug users in Baltimore, Maryland. **Journal of Clinical Microbiology**, v.35, n.12, p.3274-3277, 1997.
300. VIRCHOW, R. Ueber das Vorkommen und den Nachweis des Hepatogenen, Insbesondere des Katarrhalischen Icterus. *Virchows Archiv. A. Pathological Anatomy and Histology*, n.32, p.117-125, 1865.
301. VOEGT, H. Zur Aethiologie der Hepatitis epidemica. **Münchener Medizinische Wochenschrift (1950)**, v.89, p.76, 1942.
302. WALSH, J.H.; PURCELL, R.H.; MORROW, A.G.; CHANOCK, R.M.; SCHMIDT, P.J. Post-transfusion hepatitis after open-heart operations. **The Journal of the American Medical Association**, v.211, p.261, 1970.
303. WANG, C.S.; CHANG, T.T.; CHOU, P. Differences in risk factors for being either a hepatitis B carrier or anti-hepatitis C+ in a hepatoma-hyperendemic area in rural Taiwan. **Journal of Clinical Epidemiology**, v.51, n.9, p.733-738, 1998.
304. WANG, D.Q.; CHENG, H.H.; MINUK, G.Y.; LIU, L.H.; ANAND, C.M.; STOWE, T.C.; WANG, H.X.; YING, D.C.; TU, Y.R.; BUCHAN, K.A. Delta hepatitis virus infection in China. **International Journal of Epidemiology**, v.16, n.1, p.79-83, 1987.
305. WANG, Y.M.; CHIT, W.; LO, S.K. Suppression of hepatitis C virus by hepatitis B virus in coinfecting patients at the National University Hospital of Singapore. **Journal of Gastroenterology**, v.34, n.4, p.481-485, 1999.
306. WASLEY, A.; ALTER, M.J. Epidemiology of hepatitis C: geographic differences and temporal trends. **Seminars in Liver Disease**, V.20, n.1, p.1-16, 2000.

307. WELTMAN, M.D.; BRODODIHARDJO, A.; CREWE, E.B.; FARRELL, G.C.; BILOUS, M.; GRIERSON, J.M.; LIDDLE, C. Coinfection with hepatitis B and C or B, C and D virus results in severe chronic liver disease and responds poorly to interferon treatment. **Journal of Viral Hepatitis**, v.2, n.1, p.39-45, 1995.
308. WHO. **Global database on blood safety summary report 1998–1999**. Disponível em <http://www.who.int/bloodsafety/global_database/en/SumRep_English.pdf> Acesso em: 18 jul. 2007.
309. WHO. Prevention of primary liver cancer. (Report on a meeting of a Scientific Group. **The Lancet**, v.1, p.463, 1983.
310. WIDELL, A.; CHRISTENSSON, B.; WIEBE, T.; SCHALEN, C.; HANSSON, H.B.; ALLANDER, T.; PERSSON, M.A. Epidemiologic and molecular investigation of outbreaks of hepatitis C virus infection on a pediatric oncology service. **Annals of Internal Medicine**, v.130, n.2, p.130-134, 1999.
311. WIETZKE, P.; SCHOTT, P.; BRAUN, F.; MIHM, S.; RAMADORI, G. Clearance of HCV RNA in a chronic hepatitis C virus infected patient during acute hepatitis B virus superinfection. **Liver**, v.19, n.4, p.348-353, 1999.
312. WILLIAMS, I.T.; PERZ, J.F.; BELL, B.P. Viral hepatitis transmission in ambulatory health care settings. **Clinical Infectious Diseases**, v.38, n.11, p.1592-1598, 2004.
313. WONG, D.C.; PURCELL, R.H.; SREENIVASAN, M.A.; PRASAD, S.R.; PAVRI, K.M. Epidemic and endemic hepatitis in India: Evidence for a non-A, non-B hepatitis virus aetiology. **The Lancet**, v.2, n.8200, p.876-879, 1980.
314. YASUI, K.; WAKITA, T.; TSUKIYAMA-KOHARA, K.; FUNAHASHI, S.I.; ICHIKAWA, M.; KAJITA, T.; MORADPOUR, D.; WANDS, J.R.; KOHARA, M. The native form and maturation process of hepatitis C virus core protein. **Journal of Virology**, v.72, n.7, p.6048-6055, 1998.

315. YAZDANPANA, Y.; DE CARLI, G.; MIGUERES, B.; LOT, F.; CAMPINS, M.; COLOMBO, C.; THOMAS, T.; DEUFFIC-BURBAN, S.; PREVOT, M.H.; DOMART, M.; TARANTOLA, A.; ABITEBOUL, D.; DENY, P.; POL, S.; DESENCLOS, J.C.; PURO, V.; BOUVET, E. Risk factors for hepatitis C virus transmission to health care workers after occupational exposure: a European case-control study. **Clinical Infectious Diseases**, v.41, n.10, p.1423-1430, 2005.
316. ZAKIA, M.J.B. Clima e Hidrologia. In: ACRE. Governo do Estado do Acre. Programa Estadual de Zoneamento Ecológico-Econômico do Estado do Acre. **Zoneamento Ecológico-Econômico: Recursos Naturais e Meio Ambiente – documento final**, Rio Branco: SECTMA, v.1, p.30-36, 2000.
317. ZARIFE, M.A.; SILVA, L.K.; SILVA, M.B.; LOPES, G.B.; BARRETO, M.L.; TEIXEIRA, M.G.; DOURADO, I.; REIS, M.G. Prevalence of hepatitis C virus infection in North-Eastern Brazil: a population-based study. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v.100, n.7. p. 663-668, 2006.
318. ZEIN, N.N. Clinical significance of hepatitis C virus genotypes. **Clinical Microbiology Reviews**, v.13, n.2, p.223-235, 2000.
319. ZUCKERMAN, A.J. The history of viral hepatitis from antiquity to the present. In: DEINHARDT, F.; DEINHARDT, J. (eds). **Viral Hepatitis: Laboratory and Clinical Science**, New York: Marcel Dekker, p.3–32, 1983.

OBRAS CONSULTADAS

GREEN, S.B.; SALKIND, N.J.; AKEY, T.M. **Using SPSS for Windows. Analyzing and Understanding Data.** New Jersey: Prentice Hall, 1997.

HOSMER, D.W.; LEMESHOW, S. **Applied Logistic Regression.** 2nd ed. New York: John Wiley & Sons Inc; 2000

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ (UFPR). Sistema de Bibliotecas. **Normas para Apresentação de Documentos Científicos.** Curitiba: Ed. da UFPR, 2000. 10v.

US DEPARTMENT OF HEALTH & HUMAN SERVICES. Public Health Services. **Epi Info Version 6. A word Processing, Database, and Statistics System for Epidemiology on Microcomputers.** Atlanta: CDC.

ANEXO

RELAÇÃO DAS 54 AMOSTRAS DE SOROS REAGENTES PARA O RNA-VHC

NÚMERO	REGISTRO	GÊNERO*	IDADE	GENÓTIPO	MUNICÍPIO
1	7063	F	33	3a	Tarauacá
2	7068	M	14	1a	Tarauacá
3	7109	F	11	1b	Tarauacá
4	7110	F	25	1a	Tarauacá
5	7123	F	4	1a	Tarauacá
6	7148	F	35	1a	Tarauacá
7	7149	M	45	3	Tarauacá
8	7152	F	26	1b	Tarauacá
9	7161	M	14	1b	Tarauacá
10	7172	F	71	1b	Tarauacá
11	7174	M	53	3a	Tarauacá
12	7189	F	40	1b	Tarauacá
13	7191	M	21	1b	Tarauacá
14	7193	F	48	1b	Tarauacá
15	7219	F	20	1b	Tarauacá
16	7225	M	21	1b	Tarauacá
17	7230	M	9	1a	Tarauacá
18	7233	F	17	1a	Tarauacá
19	7236	F	22	1b	Tarauacá
20	7268	M	69	3	Tarauacá
21	8035	M	55	NG†	Feijó
22	8109	M	37	1b	Feijó
23	8272	M	38	1b	Feijó
24	8280	F	11	1a	Feijó
25	8295	F	69	1b	Feijó
26	10002	F	46	3	Rodrigues Alves
27	12010	M	56	1a	Cruzeiro do Sul
28	12025	M	63	1b	Cruzeiro do Sul
29	12030	F	27	1a	Cruzeiro do Sul
30	12031	M	73	1b	Cruzeiro do Sul
31	12046	F	43	1a	Cruzeiro do Sul
32	12084	F	39	3	Cruzeiro do Sul
33	12144	F	.	3	Cruzeiro do Sul
34	12178	F	18	1a	Cruzeiro do Sul
35	12184	M	43	2a	Cruzeiro do Sul
36	12192	M	14	1b	Cruzeiro do Sul
37	12213	F	21	1a	Cruzeiro do Sul
38	12230	F	12	3	Cruzeiro do Sul

39	12300	M	.	1a	Cruzeiro do Sul
40	12421	F	29	2a	Cruzeiro do Sul
41	12423	M	50	1a	Cruzeiro do Sul
42	12424	.	20	1b	Cruzeiro do Sul
43	12428	F	44	1b	Cruzeiro do Sul
44	12470	M	13	1b	Cruzeiro do Sul
45	12602	F	17	NG†	Cruzeiro do Sul
46	12604	M	16	1a	Cruzeiro do Sul
47	12609	F	24	1b	Cruzeiro do Sul
48	12614	M	61	3	Cruzeiro do Sul
49	12616	M	.	3	Cruzeiro do Sul
50	12625	F	29	1a	Cruzeiro do Sul
51	12633	M	24	1b	Cruzeiro do Sul
52	12642	M	20	1b	Cruzeiro do Sul
53	12691	F	12	1b	Cruzeiro do Sul
54	12707	M	39	2b	Cruzeiro do Sul

* = M: masculino; F: feminino

† = Não genotipável