

FREQÜÊNCIA GENOTÍPICA DO VÍRUS DA HEPATITE C E DE SEUS SUBTIPOS EM 58 CASOS CONSTATADOS NO PARANÁ

*Genotypic frequency of hepatitis C virus and their subtypes
in 58 cases verified in Parana*

*Henrique Preti¹
Salmo Raskin^{1,2}
Fábio Rueda Faucz^{1,3}*

Resumo

Acredita-se que cerca de 3% da população mundial é acometida pelo vírus da hepatite C (HCV), patologia esta que pode evoluir para hepatite crônica, cirrose e hepatocarcinoma. O vírus HCV é classificado pelo seu genótipo (1, 2,...11) que ainda pode ser dividido em subtipos (a, b, c,...), por meio de alguns métodos, sendo que neste trabalho foi utilizada a técnica da RT-PCR. A variação genética do vírus interfere na resposta ao tratamento bem como na sua transmissão. Devido a estes fatos, é muito importante que se conheça cada vez mais a variação genotípica, para aumentar esforços na pesquisa, buscar tratamentos mais efetivos, bem como prevenir. Existe uma variação mundial na freqüência genotípica de acordo com a região analisada. Este trabalho analisou 58 casos de hepatite C na região de Curitiba/Paraná, para verificar a freqüência genotípica e de seus subtipos. Não houve variação significativa em relação a outros estudos relacionados com diferentes regiões do Brasil. A freqüência genotípica encontrada foi a seguinte: 1a (34,0%), 1b (24,0%), 1? (subtipo indefinido, 7,0%), 2 (7,0%), 3a(28,0%). Outros estudos são necessários para caracterizar, de forma mais específica, o perfil genético do vírus HCV no Estado do Paraná, buscando, entre outras coisas, a diminuição do índice de transmissão por meio de dados epidemiológicos mais apurados, e melhorias nos tratamentos, pois é reconhecida a influência do genótipo/subtipo na epidemiologia e no tratamento.

Palavras-chave: Hepatite; HCV; Vírus; Variabilidade genética; Subtipos.

¹ Curso de especialização em Genética Humana – PUCPR – Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Curitiba, Paraná, Brasil.

² GENETIKA – Centro de Aconselhamento e Laboratório de Genética, Curitiba – PR, Brasil.

³ Laboratório de Genética Molecular, CCBS, Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR, Curitiba, Paraná, Brasil.

Endereço para correspondência:

Prof. Dr. Fábio Rueda Faucz. Laboratório de Genética Molecular, CCBS, Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR). R. Imaculada Conceição 1155, Prado Velho, Curitiba, PR, Brasil, CEP 80251-901. Fone: (41) 3271-1740. e-mail: fabiogenetica@yahoo.com

Abstract

It is given credit that about 3% of world-wide population is attacked by the hepatitis C virus (HCV), this pathology can evolve for chronic hepatitis, cirrhosis and hepatocarcinome. HCV virus is classified by its genotype (1, 2, ...11) that can still be divide in subtypes (a, b, c,...) through some methods, in this work the technique used was RT-PCR. The genetic variation of the virus intervenes with the reply to the treatment as well as in its transmission. Due to these facts, it is very important that the genotypic variation be more and more known to increase efforts in research to search for more effective treatments, as well as preventing. The analyzed area is in accordance with the world's variation of genotypic frequency. This work analyzed 58 cases of hepatitis C in the area of Curitiba-Paraná to verify the genotypic frequency and their subtypes. There was not a significant variation in relation to other studies related with different regions of Brazil. The found genotypic frequency was the following one: 1a (34,0%), 1b (24,0%), 1? (indefinite subtype, 7,0%), 2 (7,0%), 3a(28,0%). Other studies are necessary to characterize, in a more specific way, the genetic profile of the HCV virus in the State of Paraná, searching for the decrease of the transmission index through more select epidemiologic data, and improvements in the treatments, therefore the influence of genotype/subtype in the epidemiology and the treatment is recognized.

Keywords: Hepatitis; HCV; Vírus; Genetic variability; Subtypes.

Introdução

Acredita-se que a taxa de incidência da Hepatite C (VHC) na população mundial seja aproximadamente de três por cento, chegando em algumas regiões do mundo a 10% (BROOKS, BUTEL, MORSE, 2000; STRAUSS, 2001). Cerca de 85% dos casos evoluem para a cronicidade, normalmente com início assintomático por vários anos (FAUCI, 1998; STRAUSS, 2001). A Hepatite C é considerada juntamente com a doença hepática alcoólica como sendo as duas maiores causas de doença crônica do fígado, possuindo um grande potencial evolutivo para cirrose ou hepatocarcinoma, e sendo a principal responsável pelos transplantes de fígado. O tratamento visa a deter a progressão da doença hepática, por meio da inibição viral pela administração de dois medicamentos básicos. Sabe-se que a carga viral e o genótipo influenciam no tratamento da doença (GINABREDA; YOSHIDA; NIEL, 1997; FAUCI, 1998; MARTINOT-PEIGNOUX et al., 1999; MURRAY, 1999; BROOKS; BUTEL; MORSE, 2000; STRAUSS, 2001; SCHROTER et al., 2002b). Estima-se que existam pelo menos 11 genótipos, mas 5 são principais devido a sua maior incidência, os denominados 1, 2, 3, 4 e 5. Dentro de cada genótipo, existem ainda subtipos (a, b, c...).

Além de subtipos, já foram detectados os quasispecies⁴, devido replicações imperfeitas dos vírus (MARTINS; VANDEBORGHT; YOSHIDA, 1998; STRAUSS, 2001).

A análise dos casos revelará uma amostragem da frequência genotípica do VHC no Estado do Paraná servindo como ferramenta epidemiológica e como fundamentação na procura de possíveis vacinas e tratamentos mais específicos a determinadas regiões.

Aspectos Clínicos

Característica do Vírus e Seu Genoma

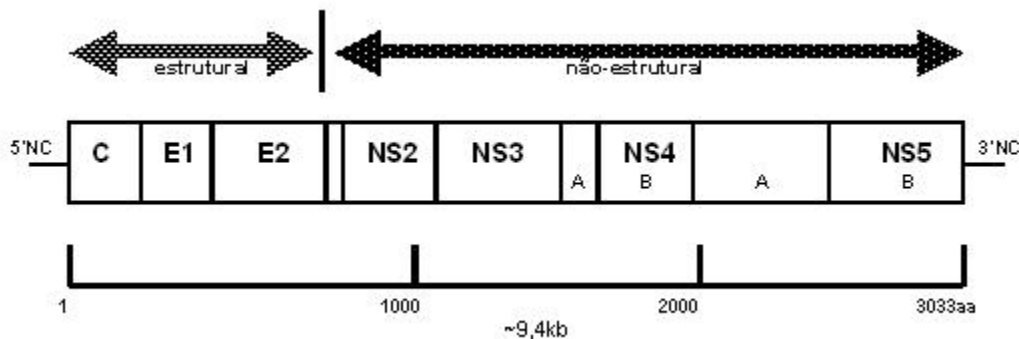
O vírus da hepatite C (VHC) possui o genoma do tipo RNA fita simples positivo, é envelopado e seu comprimento varia de acordo com sua biologia. O tipo 1 possui aproximadamente 9.400 ribonucleotídeos (Murray, 1999; Zein, 2000), já para o tipo 2, 9.099 nucleotídeos e para o tipo 3, 9.063 (ZEIN, 2000). O VHC pertence à família *Flaviviridae* e constitui seu próprio gênero. Possui um tamanho aproximado entre 30 a 60 nm (FAUCI, 1998). O genoma deste vírus consiste em uma grande e única matriz de leitura aberta, codificando uma proteína com cerca de 3011 aminoácidos (MURRAY, 1999). Existe uma região extremamente conservada (região não traduzida 5' e a região C) e uma segunda região hipervariável E2/NS1 (domínio do envoltório). Os genes estruturais são formados na extremidade 5' (extremidade aminoterminal) pela região C (formadora da proteína p21) e as regiões do envoltório E1 e E2 (for-

⁴ *Quasispecies*: variações dos genótipos e subtipos, devido à replicação imperfeita dos vírus, propiciando o surgimento de pequenas e constantes mutações (STRAUSS, 2001).

madoras das glicoproteínas gp33 e gp72 respectivamente) (FERREIRA; ÁVILA, 2001). Já na extremidade 3' (extremidade carboxiterminal), encontram-se 5 regiões não-estruturais NS (1Æ5), responsáveis pela replicação viral (Figura 1) (FAUCI, 1998; BROOKS; BUTEL; MORSE, 2000; FERREIRA; ÁVILA, 2001; STRAUSS, 2001;). O HCV é classificado de acordo com o *2nd International Conference of HCV and Related Viruses*, unificando, assim, a nomenclatura do genótipo e subtipos. De acordo

com este sistema, o HCV é classificado baseando-se na similaridade da sequência de nucleotídeos nos maiores grupos genéticos, sendo denominado de genótipos. Os genótipos são numerados com números arábicos por ordem de descoberta. Para classificação dos subtipos, é realizada a análise de 222 pb da região NS5 e a nomenclatura consiste em colocar letra minúsculas em ordem de descoberta ao lado do número do respectivo genótipo (ZEIN, 2000).

Figura 1. Representação do genoma do HCV.



NOTA: NC – região não-codificadora; () região estrutural; () região não estrutural (modificado de FERREIRA; ÁVILA, 2001).
 FONTE: O Autor.

Epidemiologia

A frequência da hepatite C tem se reduzido desde da década de 1970, devido à monitorização e melhoria das técnicas de comercialização de sangue, a auto-exclusão voluntária de doadores de sangue com fatores de risco para HIV, introdução dos primeiros testes de rastreamento para hepatite não-A e não-B, desenvolvimento de imunoenaios para HCV, e ultimamente, desenvolvimento de técnicas moleculares (FAUCI, 1998). A obrigatoriedade da testagem do sangue proveniente de doação de hemocomponentes reduziu muito o número de infectados. Porém, uma grande parte da população infectada antes dos anos 90 (no Brasil em 1993), começa ou começará a apresentar sinais de cronicidade, cirrose e hepatocarcinoma, ocasionando um sério problema à saúde pública mundial (FAUCI, 1998; MARTINS; VANDEBORGH; YOSHIDA, 1998; MURRAY, 1998; STRAUSS, 2001). Acredita-se que existam mais de 170 milhões de portadores crônicos no mundo inteiro (BROOKS; BUTEL; MORSE, 2000).

A hepatite C é transmitida pela transfusão de sangue, uso de drogas injetáveis comparti-

lhadas, hemofilia tratada com fatores VIII ou IX, materiais perfurocortantes infectados (materiais odontológicos, materiais de tatuagem, acupuntura, procedimentos médicos). Mais raramente pode ocorrer a transmissão por relações sexuais (múltiplo parceiros) e infecção perinatal. O risco de infecção é maior nos receptores de transplantes de órgãos, transfusões e nos pacientes imunossuprimidos (principalmente em pacientes com AIDS). O HCV é responsável por 90% dos casos de hepatite não-A e não-B, e é a principal causa de hepatite pós-transfusional. A infecção se cronifica em até 85% dos indivíduos, com evolução normalmente assintomática, podendo variar de anos a décadas, e a apresentação clínica é variada. A hepatite C compete hoje com a doença hepática alcoólica, como a maior causa de doença crônica do fígado (FAUCI, 1998; MURRAY, 1998; STRAUSS, 2001).

Em um estudo dirigido em Salvador/BA-Brasil, foram analisados 232 pacientes portadores de HCV, para descobrir a incidência genotípica do vírus (citada posteriormente) e a epidemiologia. As principais causas encontradas foram: transfusão sanguínea (40%), tatuagem (12%), inalação de cocaína (8%), trabalhadores na área de saúde (7%),

uso de drogas intravenosas (6%), seringas reutilizadas (2%), múltiplos fatores de risco (2%) e riscos não determinados (23%) (PARANÁ et al., 2000.)

Um outro obstáculo para a prevenção da transmissão do HCV é a falta de diagnóstico, pois na fase aguda não existe alteração clínica em aproximadamente 70% dos casos (FAUCI, 1998; STRAUSS, 2001).

Diagnóstico

O diagnóstico do VHC pode ser realizado por testes imunoenzimáticos (ELISA I, II ou III), para a detecção de anticorpos contra o VHC (anti-VHC). O ELISA de terceira geração possui uma maior sensibilidade e especificidade, e utiliza frações antigênicas das regiões não-estruturais NS3, NS4 e NS5 e da região estrutural C (*core*). É utilizado principalmente quando ocorre alteração de transaminases no paciente ou epidemiologia sugestiva de VHC. Nos primeiros meses após a contaminação, este teste costuma apresentar resultado negativo, dificultando o diagnóstico da hepatite C aguda, e até mesmo “falseando” um resultado negativo nas doações sanguíneas. Em casos ou grupos que possuem um alto valor preditivo, o teste ELISA tem valor diagnóstico definitivo, e ainda na dúvida, é possível confirmar resultados por testes Imunoblot, como por exemplo, o RIBA da Ortho e INNOLIA da Innogenetics. A vantagem destes testes é o descarte de falsos-positivos em grupos de baixo risco (FERREIRA; ÁVILA, 2001; STRAUSS, 2001).

Nas fases iniciais da hepatite aguda, em imunossuprimidos e pacientes com risco, e ainda, sem alteração de transaminases com reatividade para o anti-VHC, as técnicas de biologia molecular são necessárias para a confirmação diagnóstica. A dificuldade de aplicação desta técnica é o custo, acessibilidade e complexidade. A determinação qualitativa (confirmativa), quantitativa e genotípica (subgenotípica) são essenciais para potencializar os esforços terapêuticos (PELCZAR; CHAN, 1996; FAUCI, 1998; MARTINS; VANDEBORGH; YOSHIDA, 1998; MURRAY, 1998; MURRAY, 1999; BROOKS; BUTEL; MORSE, 2000; PARANÁ et al., 2000; STRAUSS, 2001).

O tempo de incubação da Hepatite C é bastante variável, de 1 a 13 meses, com média de 8 meses. Os anticorpos surgem apenas entre 4 a 20 semanas após o contágio. O melhor marcador para a determinação da infecção é o RNA do VHC, pois

evita o resultado falso-negativo que normalmente o teste sorológico ELISA apresenta nos primeiros meses a partir da contaminação (STRAUSS, 2001).

O método mais utilizado para verificar o genótipo e seus subtipos é o RT-PCR, mas já existem estudos utilizando a técnica de microarranjos (*microarrays*) no diagnóstico (ZHAO et al., 2002), análise de polimorfismo do comprimento de fragmentos clivados (*Cleavase Fragment Length Polymorphism Analysis* – CFLPA), (Busek et al., 2002; Marshall et al., 1997), método de hibridação reversa (*Reverse Hybridization Method* - INNO-LIPA). Este último teste possui duas gerações, sendo que a última possui uma sensibilidade bastante elevada, permitindo uma melhor diferenciação dos genótipos e subtipos (TOUCEDA; PEREIRA; AGULHA, 2002).

Tratamento

O principal objetivo do tratamento da hepatite C é inibir a replicação viral, visando a deter a progressão da doença. Porém, os medicamentos atuais só conseguem atingir o objetivo em menos de 50% dos pacientes tratados, aproximadamente um terço em pacientes crônicos (BROOKS; BUTEL; MORSE, 2000). O diagnóstico precoce permite maior potencial terapêutico, pois pode evitar que evoluam para as fases sintomáticas (FAUCI, 1998; MURRAY, 1999; STRAUSS, 2001).

Os dois medicamentos utilizados são o Interferon-alfa e a Ribavirina. O primeiro atua na inibição do processamento adequado e tradução do RNAm viral, bloqueando a replicação viral. O segundo inibe a biossíntese de nucleosídeos, o revestimento do mRNA e outros processos importantes para a replicação. Estes medicamentos causam efeitos colaterais significativos e são administrados por longos períodos, por isto, deve ocorrer o acompanhamento médico constante de um profissional especializado. Uma barreira importante para o tratamento é o alto custo, atingindo os portadores e os programas de distribuição governamental (MURRAY, 1998; STRAUSS, 2001). O uso dos dois medicamentos em conjunto parece ter um potencial terapêutico maior (MURRAY, 1999). Existem alguns medicamentos em fases de testes. O estudo da hepatite C é dificultado pelo fato de ser um patógeno humano, não havendo animais de experimentação, exceto os chipanzés (STRAUSS, 2001). Além disso, o custo e questões bioéticas interferem diretamente no uso destes animais.

Acredita-se que o genótipo e a carga viral influenciam na resposta terapêutica (GINABREDA; YOSHIDA; NIEL, 1997; BASSIT et al., 1999a; MARTINOT-PEIGNOUX et al., 1999; MURRAY, 1999; PARANÁ et al., 2000; AMARAPURKAR et al., 2001; NOLTE, 2001; STRAUSS, 2001; SCHROTER et al., 2002; RAGHURAMAN et al., 2003). Alguns estudos demonstram que o genótipo 1b tem uma menor resposta terapêutica em relação ao genótipo 1a (MURRAY, 1999; PARANÁ et al., 2000; STRAUSS, 2001). Os genótipos 2 e 3 costumam apresentar boa resposta terapêutica (PARANÁ et al., 2000; STRAUSS, 2001). Já os genótipos 4 e 6 devido à sua baixa freqüência, tornam difícil sua avaliação (STRAUSS, 2001). Apesar de alguns estudos mostrarem que o genótipo 1b é mais patogênico, outros estudos não mostram esta associação (HOZIC et al., 2002;). Martinot-Peignoux et al. (1999) e Amarapurkar et al. (2001) relatam que o genótipo I é mais severo, com uma maior progressão clínica e respondendo em menor escala ao tratamento com Interferon, comparado aos genótipos II e III.

Distribuição Genotípica

Os trabalhos realizados no Brasil não demonstram variações significativas na distribuição genotípica. O genótipo 1 apresenta maior incidência seguido pelo tipo 3 e 2 respectivamente (MARTINS; VANDEBORGHT; YOSHIDA, 1998; PARANÁ et al., 2000; SILVA et al., 2000; BUSEK et al., 2002). Já em relação ao subtipo, os dados consultados apresentam uma pequena variação. Devido à grande extensão territorial do Brasil, os estudos estão relacionados por área. No Nordeste, a prevalência varia de acordo com Paraná et al., 2000; apresentando o tipo 1a com uma incidência de 32%, seguido do 1b com 31%, e Martins, Vanderborght, Yoshida, (1998) mostram uma incidência de 35,3% para o 1b, seguido do 3a, também com 35,3%. Ainda com relação ao Nordeste, Silva et al., 2000 colocam como subtipo predominante o tipo 1a com 38,6% seguido do 3a com 21,7%. Já na região Centro-Oeste, ocorre uma prevalência de 54,6% para o tipo 1a seguido do 3a, e no Sudeste, o tipo 1b ocorre em 41,9% seguido do 1a com 35,5% (MARTINS; VANDERBORGHT; YOSHIDA, 1998). Ainda na região Sudeste, a freqüência genotípica e dos subtipos é mais detalhada por BASSIT et al. (1999b), relatando as seguintes freqüências: 1a (18,7%), 1b (31,3%), 1_ (12,9%), 2 (4,3%), 3 (31,3%) 4a (0,3%) e por último, co-infecção (1,1%).

Na Região Sul, mais especificamente em Porto Alegre/RS, o genótipo 1 apresenta uma freqüência de 55%, seguido do tipo 3 com 37% e finalmente o tipo 2 com 8% (KRUG et al., 1996). Os genótipos 4 e 5 são raros, mas já foram detectados em alguns estudos (MARTINELLI et al., 2000; BUSEK et al., 2002; LEVI et al., 2002). A co-infecção (com mais de um subtipo) também tem sido relatada, com uma variação na incidência que vai de 1,25% (PARANÁ et al., 2000;) a 1,4% (MARTINS; VANDEBORGHT; YOSHIDA, 1998) e 12% (SILVA et al., 2000).

Em relação à distribuição mundial, a freqüência varia de acordo com as publicações de diferentes países, mostrando uma grande variação. Na China, a prevalência é do genótipo 1b (Jiang; Gu; Hu, 1999; Zhang et al., 2000; Zhao et al., 2002), seguido do 2a (ZHANG et al., 2000; ZHAO et al., 2002). Na Índia, o genótipo predominante é o tipo 3 (Amarapurkar et al., 2001; Raghuraman et al., 2003), podendo variar de acordo com as regiões sul e leste (RAGHURAMAN et al., 2003). Já na Coreia, o genótipo predominante é igual ao da China, o 1b, seguido do 2a (PRARK et al., 1998; KIM; AHN; LEE, 2002).

Em relação aos dados publicados na Europa, as publicações consultadas indicam, na sua maioria, a prevalência do genótipo 1b. Na França, o genótipo 1b possui maior prevalência, seguido pelos genótipos 3 e 1a respectivamente (MARTINOT-PEIGNOUX, 1999). Na Itália, ocorre a prevalência de 1b (Giunta et al., 1997; Matera et al., 2002; Molin et al., 2002), existindo diferenças do segundo lugar em relação aos trabalhos consultados, ocorrendo 2a/2c (Matera et al., 2002) ou 1a (MOLIN et al., 2002). Já na Espanha, os dados concordam com a prevalência do genótipo 1b, seguido pelo 1a e o 3a (GARCIA et al., 1998; TOUCEDA; PEREIRA; AGULHA, 2002). Na Iugoslávia e na Croácia, os trabalhos concordam com a maior incidência do genótipo 1b seguido do 3 e 1a (STAMENKOVIC et al., 2000; HOZIC et al., 2002). Ainda em relação à Europa, as publicações referentes à população infectada da Alemanha apresentaram maior prevalência do genótipo 1b, seguido do 1a e do 3a (SCHROTER et al., 2002 a; SCHROTER et al., 2002 b).

Nos Estados Unidos, o genótipo 1a ocorre com uma prevalência maior seguido do 1b (MARSHALL et al., 1997; MURRAY, 1999).

Os genótipos 4 e 5 são mais raros, porém sua incidência tem surgido e crescido em alguns estudos publicados. Além disso, as co-infecções (mais de um genótipo) também têm ocorrido, como

publicado em diversos artigos (MARSHALL et al., 1997; GARCIA et al., 1998; MARTINS; VANDEBORGHT; YOSHIDA, 1998; MURRAY, 1998; MARTINOT-PEIGNOUX et al., 1999; MARTINELLI et al., 2000; PARANÁ et al., 2000; STAMENKOVIC et al., 2000; LEVI et al., 2002; MATERA et al., 2002;).

Materiais e Métodos

O trabalho baseia-se na análise do genótipo e subtipos de 58 casos de HCV positivos confirmados por RT-PCR. Os dados foram coletados na Clínica Genética, situada na cidade de Curitiba/Paraná – Brasil. Os resultados foram emitidos pelo laboratório Balagué Center, situado em Barcelona/Espanha, no período de outubro de 2000 a setembro de 2002. A análise dos casos revelará uma amostragem da frequência genotípica e subtípica do VHC no Estado do Paraná.

As fichas diagnósticas foram catalogadas pelos seus códigos em ordem crescente das datas da emissão do laudo. A partir daí, foram anotados sexo, idade do paciente, e também o genótipo com seu respectivo subtipo. Após esta etapa, os dados foram agrupados para dar início aos testes estatísticos, comparando-os com as referências de outros autores que relataram incidências do HCV no Brasil.

O teste estatístico utilizado para análise foi o qui-quadrado, devido ao número de amostras e por ser uma estatística nominal, determinando, assim, a significância dos dados obtidos.

Resultados e discussão

Um total de 58 casos de hepatite C foram analisados para este estudo, verificando a frequência relativa genotípica e subtípica do vírus da hepatite C. Os dados encontrados se enquadram nos genótipos de maior ocorrência mundial, o 1, 2 e 3, com algumas diferenças com relação aos países asiáticos. A maior prevalência encontrada foi do tipo 1 (65%), seguido do 3 (28%) e do 2 (7%). Com relação a estes valores, não foram encontrados valores significativos dos genótipos quando comparados aos dados encontrados nas regiões do Nordeste, Sudeste, Estado de São Paulo e da cidade de Porto Alegre (Tabela 1) (KRUG, et al., 1996; MARTINS; VANDEBORGHT; YOSHIDA, 1998; BASSIT, et al., 1999; PARANÁ et al., 2000; SILVA et al., 2000; BUSEK et al., 2002). Pelo cálculo do teste Qui-Quadrado, foi encontrado o valor $X^2 = 4,41$ e $p = 0,49$. Como já citado, quando simplesmente o genótipo da amostra analisada é comparado (sem que os subtipos sejam levados em conta) com os resultados obtidos no estudo sobre o Estado de São Paulo (BASSIT et al., 1999b), as diferenças encontradas não se mostram significativas. Porém, quando os subtipos do genótipo 1 são analisados, encontra-se uma diferença significativa para o subtipo 1a, com um valor de $p < 0,05$. Deve-se ressaltar que na análise de São Paulo, 12,9% das tipagens não caracterizaram os subtipos, sendo que na presente análise, este valor ficou em 7%, o que pode ter mascarado o resultado do subtipo 1a.

Tabela 1. Frequências relativas dos genótipos nas regiões avaliadas.

Genótipo	Frequência Relativa	Nordeste	SP	PoA	Centro-oeste	Sudeste
1	65,0%	63,0%	62,9%	55,0%	54,6%	77,4%
2	7,0%	6,0%	4,3%	8,0%	0,0%	0,0%
3	28,0%	26,0%	31,3%	37,0%	31,8%	0,0%
4	0,0%	0,0%	0,3%	0,0%	0,0%	0,0%
Co-infecção	0,0%	2,5%	1,2%	0,0%	0,0%	0,0%
Não identificado	0,0%	2,5%	0,0%	0,0%	13,6%	22,6%

NOTA: PoA – Porto Alegre.

FONTE: O Autor.

De acordo com os dados agrupados (Tabela 2), não foi caracterizada nenhuma relação entre o genótipo/subtipo do vírus e idade de infecção e/ou sexo. Foi observada apenas uma indicação de prevalência de infec-

ção por HCV 1b, em indivíduos do sexo masculino, porém, as diferenças encontradas não apresentaram valor significativo ($p = 0,18$), o que pode refletir um pequeno número amostral.

Tabela 2. Frequências relativas dos genótipos/subtipos, nas regiões analisadas.

Genótipo/Subtipo	Frequência Relativa	Nordeste	SP	PoA	Centro-oeste	Sudeste
1a	34,0%	32,0%	18,7%	0,0%	54,6%	35,5%
1b	24,0%	31,0%	31,3%	0,0%	0,0%	41,9%
1 ?	7,0%	0,0%	12,9%	55,0%	0,0%	0,0%
2b	7,0%	6,0%	4,3%	8,0%	0,0%	0,0%
3a	28,0%	26,0%	31,3%	37,0%	31,8%	0,0%
4	0,0%	0,0%	0,3%	0,0%	0,0%	0,0%
Co-infecção	0,0%	2,5%	1,1%	0,0%	0,0%	0,0%
Não identificado	0,0%	2,5%	0,0%	0,0%	13,6%	22,6%

NOTA: PoA – Porto Alegre.

FONTE: O Autor.

Conclusão

A identificação dos diferentes genótipos e subtipos do VHC é importante para estudar a diversidade genética, epidemiologia da infecção, evolução da doença. É extremamente importante compreender sua estrutura genética e as implicações no diagnóstico sorológico e molecular, além de outras investigações que permitem correlacionar estes genótipos à resposta terapêutica antiviral e formas de transmissão.

São necessários mais estudos para melhor delinear o perfil genético do vírus HCV no Estado do Paraná, com o objetivo de usar este tipo de ferramenta para potencializar a procura de possíveis vacinas e outros tratamentos mais específicos a determinadas regiões, além da diminuição do índice de transmissão por meio de dados epidemiológicos mais apurados, e melhorias nos tratamentos, pois é reconhecida a influência do genótipo/subtipo na epidemiologia e no tratamento, como já citado anteriormente.

Referências

- AMARAPURKAR, D.; DHORDA, M.; KIRPALANI, A.; AMARAPURKAR, A.; KANKONKAR, S. Prevalence of hepatitis C genotypes in Indian patients and their clinical significance. **J. Assoc. Physicians Índia**. v.49 p.983-5, Oct. 2001.
- BASSIT, L.; DA SILVA, L.C.; RIBEIRO-DOS-SANTOS, G.; MAERTENS, G.; CARRILHO, F.J.; FONSECA, L.E.; ALVES, V.A.; GAYOTTO, L.C.; PEREIRA, A.N.; TAKEI, K.; CHAMONE, D.; SAEZ-ALQUEZAR, A. Chronic hepatitis C virus in brazilian patients: association with genotypes, clinical parameters and response to long term alpha interferon therapy. **Revista Inst. Trop. São Paulo**. v.41 n.3 p.183-9, May 1999a.
- BROOKS, F.B., BUTEL, J.S., MORSE, S.A. **Microbiologia médica**. 21ª ed. Rio de Janeiro/RJ, Guanabara Koogan, 2000.
- DAL MOLIN, G.; ANSALDI, F.; BIAGI, C.; D'AGARO, P.; COMAR, M.; CROCE, L.; TIRIBELLI, C.; CAMPELLO, C. Changing molecular epidemiology of hepatitis C virus infection in Northeast Italy. **Journal Méd. Virol**. v.68 n.3 p.352-6. Nov 2002.

- FAUCI, A.S. **Harrison Medicina Interna**. 14^a ed. volume 2. Rio de Janeiro/RJ, Mc Graw Hill, 1998.
- FERREIRA, A. W., ÁVILA, S.L.M. **Diagnóstico Laboratorial**. 2^a ed. Rio de Janeiro/RJ, Guanabara Koogan, 2001.
- GARCIA, F.; ROLDAN, C.; GARCIA, F. JR.; HERNANDEZ, J.; GARCIA-VALDECASAS, J. BERNAL, M.C.; PIEDROLA, G.; MAROTO, M.C. Subtype distribution among intravenous drug users with chronic type C hepatitis in Southern Spain. **Microbios**. v.95 n.380 p. 15-24. 1998.
- GINABREDA, M.G.P., YOSHIDA, C.F.T., NIEL, C. Genomic characterization of Brazilian hepatitis C virus genotypes 1a and 1b. **Braz J Med Biol Res**. v.30 n.3 p.339-45. Mar 1997.
- GIUNTA, E.; COSTA, L.; SAGLIMBENI, L.; ARENA, M.; GIACHINO, N. Seroepidemiologic study of HCV genotypes in district of Messina and Catania. **Eur. Rev. Méd Pharmacol Sci**. v.1 n.1-3 p.53-55. 1997.
- HOZIC, D.; STAMENKOVIC, G.; BOJIC, I.; DIMITRIJEVIC, J.; KRSTIC, L. Role of various virus genotypes in progression of chronic hepatitis C. **Vojnosanit Pregl**. v.59 n.2 p.145-5. Mar-Apr 2002.
- JIANG, W., GU, S., HU, Y. Genotyping of HCV isolates from different populations in Shanghai by using second generation line probe assay. **Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi**. v.7 n.4 p.29-30. Mar 1999.
- KIM, Y.S., AHN, Y.O., LEE, H.S. Risk factors for hepatitis C virus among Koreans according to the hepatitis C virus genotype. **Journal Korean Med Sci**. v.17 n.2 p.187-92. Apr 2002.
- KRUG, L.P.; LUNGE, V.R.; IKUTA, N.; FONSECA, A.S.; CHEINQUER, H.; OZAKI, L.S.; BARROS, S.G. Hepatitis C virus genotypes in Southern Brazil. **Braz. J. Med. Biol. Res**. v.29 n.12 p.1629-32. Dec 1996.
- LEVI, J.E.; TAKAOKA, D.T.; GARRINI, R.H.; FACHINI, R.M.; FOCACCIA, R.; DE BORTOLI SANTOS, E.; MITRE, H.P.; DE MENDONÇA, J.S.; DE PAULA CAVALHEIRO, N.; BARONE, A.A.; WENDEL, S. Three cases of infection with hepatitis C virus genotype 5 among Brazilian hepatitis patients. **J. Clin. Microbiol**. v.40 n.7 p.2645-7. Jul 2002.
- MARSHALL, D.J.; HEISLER, L.M.; LYAMICHEV, V.; MURVINE, C.; OLIVE, D.M.; EHRlich, G.D.; NERI, B.P.; DE ARRUDA, M. Determination of Hepatitis C virus genotypes in the United States by Cleavase Fragment Length Polymorphism Analysis. **J. Clinical Microbiology**. v.35 n.12 p.3156-62. Dec 1997.
- MARTINELLI, A.; BROWN, D.; MORRIS, A.; DHILLON, A.; DAYLEY, P.; DUSHEIKO, G. Quantitation of HCV RNA in liver of patients with chronic hepatitis C. **Arq. Gastroenterol**. v.37, n. 4. p.203-7. Out/Nov. 2000.
- MARTINOT-PEIGNOUX, M.; ROUDOT-THORAVAL, F.; MENDEL, I.; COSTE, J.; IZOPET, J.; DUVERLIE, G.; PAYAN, C.; PAWLITSKY, J.M.; DEFER, C.; BOGARD, M.; GEROLAMI, V.; HALFON, P.; BUISSON, Y.; FOUQUERAY, B.; LOISEAU, P.; LAMORIL, J.; LEFRERE, J.J.; MARCELLIN, P. Hepatitis C virus genotypes in France: relationship with epidemiology, pathogenicity and response to interferon therapy. The GEMHEP. **Journal Viral Hepat**. v.6 n.6 p.435-53. Nov 1999.
- MARTINS, R.M.B., VANDEBORGHT, B.O.M., YOSHIDA, C.F.T. Hepatitis C virus genotypes among blood donors from different regions of Brazil. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**. v.93 n.3 p.299-300. May-Jun 1998.
- MATERA, G.; LAMBERTI, A.; QUIRINO, A.; FOCA, D.; GIANCOTTI, A.; BARRECA, G.S.; GUADAGNINO, V.; LIBERTO, M.C. Changes in the prevalence of hepatitis C virus HCV genotype 1a in Calabria, Southern Italy. **Diagn. Microbiol. Infect. Dis**. v.42 n.3 p.169-73. Mar 2002.
- MURRAY, P. P. **Microbiologia Médica**. 3^a edição. Rio de Janeiro/RJ, Guanabara Koogan, 1998.
- MURRAY, P.P. **Manual of Clinical Microbiology**. 7^a edição. Washington/E.U.A., ASM Press, 1999.
- NISHIYA, A.S.; RIBEIRO-DOS-SANTOS, G.; BASSIT, L.; FOCACCIA, R.; CHAMONE, D.F.; SABINO, E.C. Genotype Distribution of Hepatitis C Virus in São Paulo, Brazil: Rare Subtype Found. **Hepatology**. v.29 n.3 p. 994-5, Mar 1999b.
- NISHIYA, A.S.; RIBEIRO-DOS-SANTOS, G.; BASSIT, L.; FOCACCIA, R.; CHAMONE, D.F.; SABINO, E.C. Hepatitis C and B virus infection in different hemodialysis unit in Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**. v.97 n.6 p.775-8, Sep 2002.

- NOLTE F.S. Hepatitis C virus genotyping: clinical implications and methods. **Mol. Diagn.** v.6 n.4 p.265-77. Dec 2001.
- PARANA, R.; VITVITSKI, L.; BERBY, F.; PORTUGAL, M.; COTRIM, H.P.; CAVALCANTE, A.; LYRA, L.; TREPO, C. HCV INFECTION IN NORTHEASTERN BRAZIL: unexpected high prevalence of genotype 3a and absence of African genotypes. Salvador/BA. **Arq. Gastroenterol.** v.37 n.4 p.213-6. Oct 2000.
- PELCZAR, M.J.J., CHAN, E.C.S. **Microbiologia, conceitos e aplicações.** 2ª ed. São Paulo, Makron Books, 1996.
- PARK, Y.S.; LEE, K.O.; OH, M.J.; CHAI, Y.G. Distribution of genotypes in the 5' untranslated region of hepatitis C virus in Korea. **Journal Méd. Microbiol.** v.47 n.7 p.643-7. Jul 1998.
- RAGHURAMAN, S.; SHAJI, R.V.; SRIDHARAN, G.; RADHAKRISHNAN, S.; CHANDY, G.; RAMAKRISHNA, B.S.; ABRAHAM, P. Distribution of the different genotypes of HCV among patients attending a tertiary care hospital in South India. **J. Clinical Virol.** v.26 n.1 p.61-9. Jan 2003.
- SCHROTER, M.; ZOLLNER, B.; SCHAFER, P.; REIMER, A.; MULLER, M.; LAUFS, R.; FEUCHT, H.H. Epidemiological dynamics of hepatitis C virus among 747 German individuals: New subtypes on the advance. **Journal of Clinical Microbiology.** v.40 n.5 p.1866-8. May 2002a.
- SCHROTER, M.; ZOLLNER, B.; SCHAFER, P.; LANDT, O.; LASS, U.; LAUFS, R.; FEUCHT, H.H. Genotyping of hepatitis C types 1,2,3, and 4 by a one-step LightCycler method using three different pairs of hybridization probes. **J. Clin. Microbiol.** v.40 n.6 p.2046-50. Jun 2002b.
- SILVA, L.K.; PARANA, R.; SOUZA, S.P.; BERBY, F.; KAY, A.; TREPO, C.; SANTANA, N.; COTRIM, H.; LYRA, L.G.; REIS, M.G. Hepatitis C virus genotypes in a northeastern area of Brasil. **American Journal Trop. Méd. Hyg.** v.62 n.2 p.257-60. Feb 2000.
- STAMENKOVIC, G.; ZERJAV, S.; VELICKOVIC, Z.M.; KRTOLICA, K.; SAMARDZIJA, V.L.; JEMUOVIC, L.; NOZIC, D.; DIMITRIJEVIC, B. Distribution of HCV genotypes among risk groups in Serbia. **European Journal Epidemiol.** v.16 n.10 p.949-54. April 2000.
- STRAUSS, E. Hepatitis C. (Uberaba/MG). **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.** v.34 n.1 p.69-82. Jan-Feb 2001.
- TOUCEDA, S.; PEREIRA, M.; AGULHA, A. Prevalence of hepatitis C virus genotypes in the area of El Ferrol (La Coruna, Spain). **Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.** v.20 n.5 p.200-4. May 2002.
- ZEIN, N.N. Clinical significance of hepatitis C virus genotypes. **Clinical Microbiol Rev.** v.13 n.2 p. 223-35. April 2000.
- ZHANG, S.; ZHUANG, H.; LI, H.; QI, Z.; ZHANG, H. Genotyping of hepatitis C virus and homology analysis of its core gene sequences isolated from different geological regions. **Zhonghua Ya Fang Yi Xue Za Zhi.** v.34 n.3 p.153-5. May 2000.
- ZHAO, W.; LIU, W.; LIU, Q.; ZHANG, L.; ZHOU, Z.; LIU, X.; ZHANG, H. Genotyping of hepatitis C virus by hepatitis genes diagnosis microarray. **Zhonghua Yi Xue Za Zhi.** v.82 n.18 p.1249-53. Sep 2002.

Recebido em / Received in: 28.09.2004

Aceito em / Accepted in: 26.10.2004