

CARACTERIZAÇÃO DE UMA POPULAÇÃO INFECTADA COM O VÍRUS DA HEPATITE C

CHARACTERIZATION OF A POPULATION INFECTED WITH HEPATITIS C VIRUS

António Barra¹, Helena Barroso², Luís Proença³, Anabela Barradas⁴

RESUMO

Estima-se que, mundialmente, o vírus da Hepatite C infecta cronicamente 130-170 milhões de pessoas. Em Portugal não se sabe ao certo o número de infectados.

O estudo, que realizámos retrospectivamente e que reuniu dados até 2010, envolveu os dados de 121 doentes aleatoriamente escolhidos.

Foi possível avaliar diferentes variáveis possibilitando uma perspetiva mais abrangente sobre esta doença e esta população. A média de idades nesta população foi de 36,4 anos, o estatuto sócio-económico baixo, 48% abandonaram a consulta de especialidade, 70% eram utilizadores de drogas e.v.. Os genótipos 1 e 3 foram os mais prevalentes assim como os subtipos 1b e 3a, 16,9% estavam co-infectados com o VIH1, e em 4,8% foi detectado AgHBs e em 48,2% Ac anti-HBc. Foram tratados 37%, e destes em 49% houve falência terapêutica. Nos últimos anos houve um aumento de prevalência dos doentes infectados com o genótipo 3. A fibrose hepática aumentou ao longo do tempo de evolução da doença e de forma mais rápida nos infectados com o genótipo 3. A TGP/ALT parece ser uma ferramenta a utilizar no diagnóstico precoce e na monitorização dos doentes. A média de idade dos doentes falecidos foi de 51 anos.

Palavras-chave: Hepatite C; Utilizadores de Drogas Endovenosas; VIH; Genótipo; Portugal

ABSTRACT

It is estimated that, worldwide, Hepatitis C virus infects chronically, from 130 million to 170 million people. In Portugal we don't know for sure the number of infected people. The study was conducted retrospectively collecting data till 2010 and involved data from 121 randomly chosen patients. It was possible to evaluate different variables that allowed us to have a general approach of the disease and this population. The average age in this population was 36.4 years, with a low socioeconomic status, 48%, of the patients, abandoned the consults of the specialty, 70% were intravenous drug users. Genotype 1 and 3 were the most prevalent as well as subtypes 1b and 3a. 16.9%, of the patients, were coinfecting with HIV1, in 4.8% was detected HBsAg and in 48.2% Ac anti-HBc. 37% of the patients were treated, and 49% of these were unresponsive to treatment. In recent years there was an increment in the prevalence of patients infected with genotype 3. Hepatic fibrosis has increased over the time course of the disease and more quickly in patients infected with genotype 3. The SGPT / ALT appears to be a tool to use in early diagnosis and monitoring of patients. The average age of deceased patients was 51 years

Keywords: Hepatitis C; Drug Users; Hepatitis C; HIV; Genotype; Portugal

INTRODUÇÃO

A infecção pelo VHC continua a ser um sério problema de saúde pública à escala mundial. Segundo dados disponíveis, mundialmente, estima-se que actualmente o VHC infecte, cronicamente, 130-170 milhões de pessoas (2.2-3.0% da

população mundial) [1], sendo que mais de 350.000 pessoas morrem por ano com doenças hepáticas relacionadas com a hepatite C. Estima-se que anualmente sejam, mundialmente, infectadas 3 a 4 milhões de pessoas [2].

A hepatite C crónica é a causa mais comum de doença hepática crónica (DHC) e cirrose e a indicação mais comum

¹ Mestrando em Biologia Molecular em Saúde, Assistente Hospitalar Graduado de Imuno-hemoterapia, Serviço de Sangue, Hospital Prof. Dr. Fernando Fonseca, Amadora, Portugal; barrantonio@protonmail.com

² Prof. Associada do Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz, Monte de Caparica, Portugal

³ Prof. Associado do Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz, Monte de Caparica, Portugal

⁴ Chefe de Serviço de Imuno-hemoterapia, Directora de Serviço, Serviço de Sangue, Hospital Prof. Dr. Fernando Fonseca, Amadora, Portugal

Recebido 22/10/12; Aceite 26/12/12

para transplante hepático nos EUA, Europa e Austrália [3-4]. Causou a morte a 86000 pessoas em 2002 na região Europeia da OMS, sendo este número aproximadamente igual ao número de mortes causadas por neoplasia do pâncreas e mais do dobro das mortes estimadas por VIH/SIDA [5].

A infecção causada pelo VHC, tem uma prevalência maior entre os consumidores de drogas injectáveis em toda a Europa [6-7].

Desde o início dos anos 70 e até 1992, altura da implementação do rastreio sistemático do anti-VHC em todas as dádivas de sangue, mais de 90% das hepatites pós-transfusionais foram causadas pelo VHC [8].

Em Portugal a verdadeira prevalência do VHC não é conhecida. No entanto, os dados epidemiológicos existentes apontam para uma prevalência na população em geral de 1,5%, ou seja, para a existência de 100.000 a 140.000 portugueses infectados [9]. Segundo dados, das declarações obrigatórias, divulgados pela Direcção Geral da Saúde a Taxa de incidência era, em 2006 de 0,83/100.000 habitantes e em 2008 de 0,43/100.000 habitantes [10-11].

OBJECTIVOS

Sentindo a necessidade de haver estudos em Portugal que caracterizassem os doentes infectados pelo VHC, decidimos estudar, aleatoriamente, uma população, destes doentes, tentando apresentar algumas medidas para a sua prevenção, e conseqüente diminuição de custos humanos, sociais e económicos.

MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo envolveu a colheita de dados de 121 doentes, com idades compreendidas entre os 17 e os 74 anos, para os quais foram pedidos testes de detecção de ARN viral, de amostras do sangue periférico, na sequência de positividade anterior em testes confirmatórios para a Hepatite C. Nos doentes em que se obtiveram testes de detecção positivos, foi também feito o estudo da carga viral e identificação de genótipos e subtipos do Vírus da Hepatite C (VHC).

O teste utilizado, na detecção de ARN viral, foi o teste COBAS® AMPLICOR® Hepatitis C Vírus (HCV), versão 2.0 (v2.0), ROCHE®, para a quantificação (carga viral), foi utilizado o teste COBAS® AMPLICOR® Hepatitis C Virus (HCV), versão 2.0 (v2.0), ROCHE® e para identificação dos genótipos e subtipos utilizou-se o ensaio VERSANT® HCV Genotype 2.0, LiPA, Siemens®. Sendo estes testes utilizados no Serviço há vários anos, foram certamente, utilizadas versões anteriores destes ensaios.

Os doentes foram seleccionados aleatoriamente a partir de uma listagem informática fornecida pela base de dados onde se registam os resultados destes testes, existente no Serviço de Sangue do Hospital Prof. Dr. Fernando Fonseca (Amadora/Sintra). Este estudo, retrospectivo, reuniu dados até 2010. A colheita de dados informáticos foi complementada com a extracção de dados dos processos em papel, relativos a estes doentes, existentes no Hospital. Os dados foram

colhidos dos processos, por profissional médico, sujeito a sigilo profissional, tendo sido mantido o anonimato dos doentes em todas as fases do estudo.

Estiveram em estudo as seguintes variáveis:

Caracterização geral – Prevalência de doentes quanto ao local de diagnóstico, origem geográfica, nível de ensino/ ocupação profissional, idade a quando do diagnóstico e sexo.

Seguimento em consulta de especialidade – Associação entre seguimento em consulta e realização de tratamento.

Uso de drogas e.v. – Prevalência de NCDEV (doentes que negaram ter consumido, alguma vez, drogas e.v.) e CDEV (doentes que admitiram ter, alguma vez, consumido ou serem consumidores de drogas e.v.).

ARN viral, Genótipos e Sub-tipos – Prevalência dos doentes nas variáveis em estudo, incluímos aqui, também, o estudo da associação entre o consumo de drogas e.v. e os genótipos 1a e 1b.

Transaminase Glutâmico Pirúvica (TGP/ALT) – Comparação entre os valores de TGP a quando do diagnóstico e no final do estudo nos doentes tratados e não tratados. Fez-se a mesma comparação entre os doentes com RNA indetectável e doentes não tratados com RNA detectável.

Co-infecções e infecções passadas – Associação com outros agentes infecciosos, nomeadamente o HIV (nestes doentes foi também estudada a associação com o consumo de drogas e.v.), o VHB, o VHD, o VHA, o EBV e o *Treponema pallidum*.

Tratamento – Resposta ao tratamento e associação com os diferentes genótipos.

Associação entre genótipo e data do diagnóstico – Proporção dos diferentes genótipos diagnosticados antes e depois do ano 2000.

Índice de fibrose hepática - Para estudar o índice de fibrose hepática (IF) foram utilizados os resultados da biopsia hepática, que continua a ser o indicador mais utilizado na avaliação de progressão da doença [12] e o METAVIR, por ser um dos sistemas validados para a avaliação da fibrose hepática na hepatite C crónica [13]. Este sistema faz a seguinte avaliação: F0, ausência de fibrose; F1, fibrose portal não septada; F2, fibrose portal com raros septos; F3, numerosos septos sem cirrose; F4, cirrose.

Prevalência dos diferentes IF. Associação IF e data do diagnóstico e associação IF e genótipos.

Mortalidade – Média de idade aquando do óbito.

Os dados foram analisados estatisticamente utilizando o software Microsoft Excel 2007 e PASW versão 18.

RESULTADOS

CARACTERIZAÇÃO GERAL

A população estudada é constituída por indivíduos que foram maioritariamente (60%) diagnosticados nos Centros de Saúde da sua área de residência (n=50), 19% (n=16) em consultas de especialidade, 14% (n=12) em diversas circunstâncias hospitalares e pelos Centros de Atendimento a Toxicodependentes, Serviços de Sangue e noutras instituições, apenas, respectivamente 4% (n=3), 2% (n=2) e 1% (n=1). Não foi possível apurar o local do diagnóstico em

29% dos indivíduos (n=35).

Não se conseguiu avaliar a origem geográfica de 18,2% dos doentes (n=22). Nos que foi possível apurar este parâmetro (n=99), eram Europeus 87% (n=86), Africanos 10% (n=10) e Asiáticos 3% (n=3).

Foi também caracterizado o nível de ensino/ocupação profissional em 57,8% dos doentes (n=70). Dos doentes estudados, 39 (56%) tinham formação ao nível do ensino básico, 24 (34%) secundário/profissionalizante e com ensino superior apenas 4 doentes (6%), desempregados/reformados 3 doentes (4%).

A idade média dos doentes à data do diagnóstico era de 36,4 anos, sendo que 1 doente (1%) tinha menos de 20 anos, 30 doentes (25%) tinham idades compreendidas entre os 20 e os 29 anos, 76 doentes (63%) tinham entre 30 e os 49 anos e 14 doentes (11%) tinham 50 anos ou mais.

Na distribuição por sexo, 79 doentes (65%) pertenciam ao masculino e 42 doentes (35%) ao feminino.

Devido à heterogeneidade de registos, não foi possível fazer o tratamento estatístico, e portanto incluir neste estudo, a variável hábitos alcoólicos, que reconhecemos ser da maior importância na eventual progressão de doença hepática nestes doentes.

SEGUIMENTO EM CONSULTA DE ESPECIALIDADE

Os doentes foram seguidos em consulta de especialidade para acompanhamento e tratamento e verificou-se que 48% (n=51) abandonaram a consulta, 36% (n=38) foram seguidos regularmente em consulta, sendo que durante o período estudado 8% (n=8) tiveram alta da consulta e 8% (n=8) foram transferidos para outras instituições. A adesão ao tratamento, como era espectável, foi superior nos doentes seguidos regularmente em consulta (n=46), destes 58,7% (n=27) fizeram tratamento. Dos doentes que abandonaram a consulta (n=51), apenas 13,7% (n=7) fizeram tratamento.

USO DE DROGAS E.V.

Foi possível avaliar o comportamento desta população relativamente ao uso de drogas por via endovenosa (e.v.) em 89 doentes. Destes, 27 doentes (30%) eram NCDEV e 70% eram CDEV, 64% e 6% respectivamente (Figura 1).

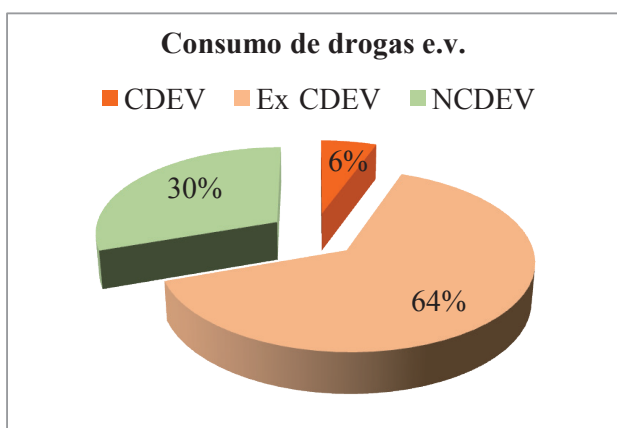


Figura 1 – Percentagem de doentes consumidores de drogas e.v. (CDEV), de ex-CDEV e dos que negam ter alguma vez consumido drogas e.v. (NCDEV).

ARN VIRAL, GENÓTIPOS E SUB-TIPOS

Do total de doentes estudados, em 88% (n=106) foi detectado ARN viral. A 15 doentes (12%) apesar dos testes confirmatórios para detecção de proteínas específicas do VHC não foi possível detectar ARN viral nas suas amostras de sangue periférico.

No estudo descritivo feito sobre os genótipos e subtipos do VHC nas amostras de 104 doentes, em 68 doentes (65%) foi identificado o genótipo 1, em 26 doentes (25%) o genótipo 3, em 9 doentes (9%) o genótipo 4 e em 1 doente (1%) o genótipo 2.

Os subtipos encontrados foram, para o genótipo 1, o 1a com 12,5% (n=13) e o 1b com 27,9% (n=29), 1,9% dos doentes (n=2) foram classificados como 1a ou 1b. Para o genótipo 2 foi encontrado num doente (1%) o subtipo 2a ou 2c. Para o genótipo 4, 4,8% dos doentes (n=5) foram classificados como 4a/c/d. A todos os doentes em que se identificou o genótipo 3 (n=26), identificou-se, também o subtipo 3a (25%). Sem identificação de qualquer subtipo no genótipo 1, encontraram-se 24 doentes (23%) e no genótipo 4, 4 doentes (3,8%).

Alguns estudos apontam para uma prevalência do subtipo 1a entre os CDEV, estando o 1b mais relacionado com outros factores que não o consumo de drogas [14-15]. Assim, decidimos associar as variáveis subtipos 1a, 1b, CDEV e NCDEV. Foi possível fazer esta associação em 27 doentes, destes 66,7% (n=18) estavam infectados com o subtipo 1b e 33% (n=9) com o 1a. Do total de doentes infectados com o subtipo 1b, 56% (n=10) eram CDEV e 44% (n=8) eram NCDEV. Entre os infectados com o subtipo 1a, 78% (n=7) eram CDEV e apenas 12% (n=2) declaravam não ter consumido drogas e.v..

TRANSAMINASE GLUTÂMICO PIRÚVICA (TGP/ALT)

Sendo os níveis séricos da Transaminase Glutâmico Pirúvica (TGP) o reflexo da actividade necro-inflamatória hepática [16], foram recolhidos os valores obtidos nestes doentes aquando do diagnóstico (n=110). Verificou-se que estes valores eram superiores ao limite superior de normalidade, fornecido pelo laboratório de Patologia Clínica do Hospital (65 UI/L), em 63% (n=69) dos doentes.

Beld e colaboradores [17] referem valores mais elevados de TGP nas fases iniciais da doença, o que relacionam com uma fase inflamatória inicial mais activa e com progressiva normalização da função hepática e uma diminuição progressiva da TGP no final do período de seguimento. Foram comparados os valores da última determinação da TGP nos doentes tratados e não tratados (n=110) e verificou-se que entre os tratados (n=39) houve melhoria deste parâmetro em 74% dos doentes (n=29), enquanto nos não tratados (n=71), houve melhoria deste parâmetro em, apenas, 34% dos doentes (n=24).

Verificou-se ainda a variação (entre os valores obtidos aquando do diagnóstico e os obtidos na última determinação) dos valores de TGP, nos doentes não tratados, comparando, os doentes em cujas amostras foi possível fazer detecção de ácido ribonucleico (RNA) viral (n=56) e aqueles em que não se detectou RNA, do vírus, nas suas amostras (n=15). Em

73,3% dos 15 doentes (n=11), sem RNA detectável, nunca se registaram valores de TGP superiores a 65 UI/L e em apenas 6,7% destes (n=1) houve um agravamento dos valores. Nos doentes com RNA detectável houve um agravamento dos valores de TGP em 33,9% dos doentes (n=16) tendo melhorado relativamente ao valor inicial 37,5% dos doentes (n=21).

CO-INFECÇÕES E INFECÇÕES PASSADAS

A 105 doentes foram recolhidos dados relativamente a outras doenças infecciosas. Pela sua importância como factor de pior prognóstico [18-19] foi estudada a prevalência de doentes aos quais foram detectados anticorpos contra o Vírus da Imunodeficiência Humana tipo 1 (HIV1) e verificou-se que 16,9% (n=14) tinham anticorpos detectáveis. Em 13 destes doentes (92,9%), foi possível recolher informação relativamente ao consumo de drogas e.v. e 12 deles (92,9%) declararam ser ou ter sido consumidores.

A prevalência de doentes com pesquisa, de antigenemia positiva para os antígenos de superfície da Hepatite B (AgHBs) foi, nestes 105 doentes, de 4,8% (n=4), a prevalência de doentes com pesquisa positiva de anticorpos contra as proteínas do core e de superfície (anti-HBc e anti-HBs) foi de 48,2% (n=40), a prevalência com pesquisa de anticorpos IgG contra o vírus da hepatite Delta (VHD) foi de 2,4% (n=2). A prevalência com pesquisa de anticorpos IgG contra o vírus da hepatite A (VHA) foi de 44,6% (n=37), de anticorpos contra o vírus de Epstein-Barr (EBV) 12% (n=10) e de anticorpos contra o *Treponema pallidum* somente 2,4% (n=2). Como foi perceptível pelos valores apresentados, 27,7% (n=23) doentes estavam co-infectados ou foram, nas suas amostras, detectados anticorpos indiciadores de infecções passadas com vários agentes patogénicos, para além do VHC.

TRATAMENTO

Dos 106 doentes com ARN do VHC detectável, foram tratados apenas 37% (n=39), em 49% destes doentes houve falência do tratamento, [Interferão (85% fizeram tratamento com interferão peguilado, algumas vezes não como tratamento inicial) + Ribavirina], tendo sido o tempo de tratamento variável, assim como as razões de falência, que foram desde complicações relacionadas com o tratamento até à efectiva falta de resposta ao tratamento.

Apenas 18,9% (n=20), dos 106 doentes, foi possível tratar com êxito. Os 20 (100%) mantinham cargas virais negativas quando foi encerrado o estudo.

Dos 39 doentes submetidos a tratamento antiviral, 69,2% (n=27) estavam infectados com o genótipo 1, 28,2% (n=11) estavam infectados com o genótipo 3 e 2,6% (n=1) estavam infectados com o genótipo 4. Dos 20 doentes a que não foi possível detectar carga viral após o tratamento, 50% (n=10) estavam infectados com o genótipo 1 e 50% (n=10) com o genótipo 3. Nos 19 doentes em que após o tratamento continuava a detectar-se carga viral nas suas amostras, 89,4% (n=17) estavam infectados com o genótipo

1, apresentando portanto este genótipo uma taxa de êxito terapêutico de 37%, 5,3% (n=1) estavam infectados com o genótipo 3, o que representa uma taxa de êxito terapêutico de 91% e 5,3% (n=1) estavam infectados com o genótipo 4, apresentando portanto uma taxa de êxito terapêutico de 0%.

ASSOCIAÇÃO ENTRE GENÓTIPOS E DATA DO DIAGNÓSTICO

Foi estudado o grau de associação entre as variáveis “genótipo” e “data do diagnóstico”. Na variável “data do diagnóstico” foram criadas duas categorias, a categoria “até 2000” (grupo 1), para os doentes cujo diagnóstico foi feito neste período de tempo e a categoria “depois de 2000” (grupo 2), para os doentes diagnosticados após esta data.

Esteban e colaboradores, num trabalho publicado em 2008, alertavam para a mudança de factores que poderiam vir a influenciar os parâmetros epidemiológicos. Entre eles, o aumento da segurança transfusional, o aumento das condições dos cuidados de saúde, o continuo aumento do uso de drogas e.v. e a emigração para a Europa de áreas endémicas, sugerindo este autor que provavelmente existiram grandes mudanças nos últimos 15 anos [15].

Estudou-se a associação entre, os “genótipos” encontrados nas amostras dos doentes e a “data do diagnóstico”, na tentativa de pesquisar se havia alguma alteração substancial na proporção dos genótipos encontrados ao longo do tempo nesta população, teve de se eliminar do tratamento estatístico o único doente com genótipo 2. Nos 103 (85,1%) doentes estudados, 41 doentes (49,8%) foram diagnosticados até ao ano 2000 e 62 doentes (60,2%) diagnosticados após o ano 2000. No primeiro grupo 30 doentes (73,2%) estavam infectados com o genótipo 1, 8 doentes (19,5%) com o genótipo 3 e 3 doentes (7,3%) com o genótipo 4. No segundo grupo a distribuição foi de 38

doentes (61,3%) infectados com o genótipo 1, 18 doentes (29%) com o genótipo 3 e 6 doentes (9,7%) com o genótipo 4. Parece que a partir de 2000 houve um aumento dos doentes infectados com genótipo 3 (de 19,5% no primeiro grupo, passou para 29% no segundo), manteve-se no entanto, e apesar da diminuição, uma grande proporção de doentes infectados com o genótipo 1, 73,2% e 61,3% respectivamente no grupo 1 e 2. O genótipo 4 manteve a sua proporção, nos dois grupos criados, sem grandes diferenças, 7,3 e 9,7% respectivamente no 1 e 2.

ÍNDICE DE FIBROSE HEPÁTICA

Dos 121 doentes estudados, o Índice de fibrose hepática (IF) foi obtido em 40 doentes (33%) e em 81 doentes (67%) não foi efectuada ou não tinham informação disponível.

Verificou-se que nos doentes estudados a fibrose hepática, esteve presente em 39 dos 40 doentes (98%). Variando o Índice, de F0 a F4, os doentes distribuíram-se da seguinte forma: F0 – 1 doente (2%), F1 – 19 doentes (47%), F2 – 5 doentes (13%), F3 – 7 doentes (18%) e F4 – 8 doentes (20%) (Figura 2).

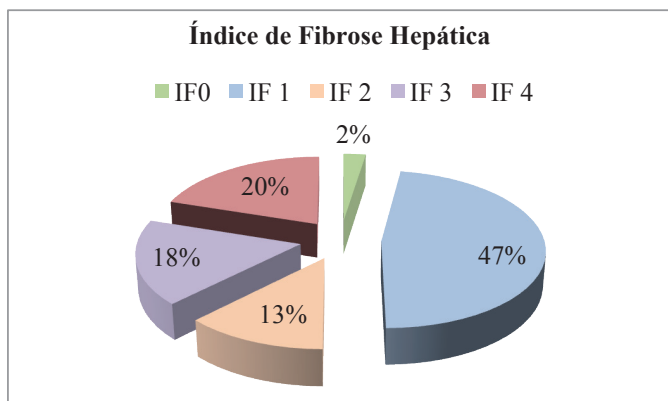


Figura 2 – Índice de fibrose (IF) hepática nos doentes que realizaram biopsia hepática.

Analisaram-se as variáveis “índice de fibrose” e “genótipo” em 40 doentes. Não foi estabelecida uma associação temporal entre a data do diagnóstico e o IF nestes doentes e a sua correlação com os diferentes genótipos, podendo esta ser uma limitação nesta análise.

Neste parâmetro o doente ao qual não foi diagnosticada qualquer fibrose hepática pertencia ao genótipo 1 (2,5%). Com IF 1, 14 doentes (35%) pertenciam ao genótipo 1, 3 doentes (7,5%) ao genótipo 3 e 2 doentes (5%) ao genótipo 4.

Com IF 2 pertenciam, 3 doentes (7,5%) ao genótipo 1, 1 doente (2,5%) ao 3 e 1 doente (2,5%) ao 4.

Com IF 3 pertenciam, 5 doentes (12,5%) ao genótipo 1 e 2 doentes (5%) ao 3.

Com IF 4 pertenciam, 3 doentes (7,5%) ao genótipo 1, 4 doentes (10%) ao 3 e 1 doente (2,5%) ao genótipo 4 (Figura 3).

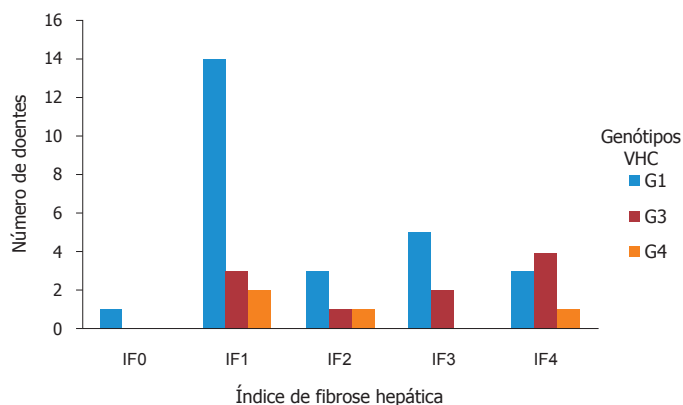


Figura 3 - Associação entre o IF e os diferentes genótipos

Em 97,5% dos doentes estudados diagnosticou-se, portanto, algum grau de fibrose hepática. Do total dos que apresentavam fibrose hepática (n=39), 25 doentes (64,1%) estavam infectados com o genótipo 1, 10 doentes (25,6%) com o genótipo 3 e 4 doentes (10,3%) com o genótipo 4, o que corresponde aproximadamente à distribuição percentual destes genótipos nesta população.

Apesar de se manter controverso nos dados disponibilizados pela literatura a associação do genótipo 3 a uma mais rápida progressão da fibrose hepática, o facto de Bochud e colaboradores (2009) e Larsen e colaboradores

(2010) o terem documentado nos seus trabalhos, levou-nos a investigar esta variável.

Assim, salientamos o facto de termos encontrado índices de fibrose mais elevados (IF3 e IF4) em 60% dos doentes correspondentes ao genótipo 3, enquanto nos doentes infectados com genótipo 1, em que esta variável foi avaliada, esta prevalência não ia além dos 30%, aproximadamente metade da prevalência verificada nos doentes infectados com o genótipo 3, sendo que no genótipo 4 a prevalência de doentes, com IF3 e IF4, é de 25%.

Analisou-se a associação entre as variáveis “índice de fibrose” e “idade do doente no momento do diagnóstico” em 40 doentes.

Dos doentes em que se fez esta associação (n=40), 50% (n=20), tinha uma idade inferior a 35 anos (grupo 1) e os restantes 50% (n=20) tinham idades ≥ a 35 anos (grupo 2). Verificou-se que no primeiro grupo havia uma predominância (65%) de doentes com IF1, enquanto no segundo grupo, os que tinham IF1, não iam além dos 30%. Com IF2 o primeiro grupo tinha 10% dos doentes, enquanto no segundo grupo esta percentagem aumentava para 15%. Com IF3, os valores eram de 10% no primeiro grupo e de 25% no segundo e com IF4 os valores do primeiro grupo mantinham-se nos 10% enquanto no segundo grupo este valor aumentava para 30% dos doentes afectados. Sem fibrose diagnosticada (IF0), encontrou-se apenas um indivíduo (5%) com menos de 35 anos (Figura 4).

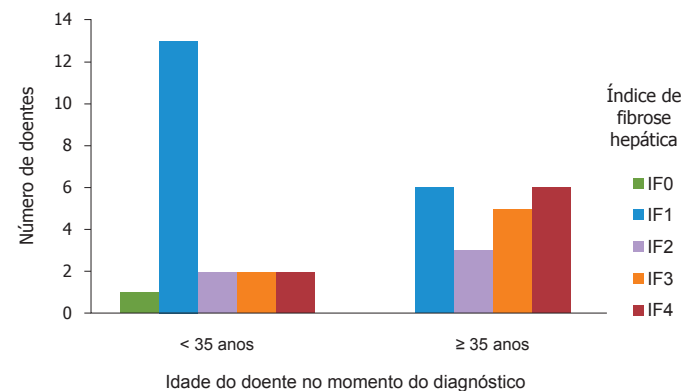


Figura 4 - Associação entre o IF e a idade dos doentes no momento do diagnóstico

MORTALIDADE

O estudo incluiu 6 doentes já falecidos (5%), tendo estes uma média de idades de 51 anos aquando do óbito, não tendo sido no entanto possível estabelecer uma relação directa entre a causa de morte e a hepatite.

DISCUSSÃO

A caracterização desta população de doentes pareceu importante pela abrangência das variáveis implicadas e pela possibilidade de eventual homologia com outras populações em Portugal.

Por se tratar de um estudo retrospectivo e com utilização de diferentes bases de dados, foram a recolha e tratamentos de dados limitados por vários factores, nomeadamente a dificuldade de interpretação de informações manuscritas, diferenças de critérios utilizados clinicamente durante o período abrangido pelo estudo e sistematização da informação. Os resultados estatísticos foram operados em conformidade com a dimensão da amostra.

Os Centros de Saúde da área de residência, foram identificados como a estrutura principal de diagnóstico da infecção por VHC, diagnosticando 60% dos doentes. Será, portanto, a estrutura com que se deve trabalhar preferencialmente, no sentido de prevenir o sub-diagnóstico e aumentar a capacidade de diagnóstico precoce. Provavelmente estes Centros de Saúde, poderão também tornar-se nos grandes centros de difusão de informação relativamente às práticas de prevenção da doença, elegendo as populações alvo, assim como a importância do diagnóstico e tratamento precoces. Os próprios clínicos que trabalham nestes centros, deveriam também ter formação específica na identificação, diagnóstico precoce, seguimento e aconselhamento destes doentes.

Sendo no entanto um trabalho multidisciplinar, que deve envolver profissionais de várias áreas e com políticas centrais, que levem ao esclarecimento e ajuda das populações sócio-economicamente menos favorecidas. As populações menos favorecidas foram neste estudo, tal como noutros [20-25], identificadas como as mais afectadas (56% tinham formação ao nível do ensino básico e 34% secundário/profissionalizante).

A população estudada, era uma população essencialmente jovem, com uma média de idade à data do diagnóstico 36,4 anos, sendo o perfil de distribuição encontrado sugestivo de uma infecção ocorrida, segundo Augusto e Lobato [8], num passado recente (10-30 anos antes) sobretudo entre adultos jovens. Como referido em outros estudos, que apontam para uma grande prevalência de infectados com o VHC entre os utilizadores de drogas e.v. [6, 26-28], particularmente nos países industrializados [29-31], este é um grupo a que deve ser dedicada especial atenção.

Neste estudo 70% dos doentes referia ser ou já ter sido consumidor de drogas e.v.. O facto de apenas 6% declararem ser, aquando do diagnóstico, consumidores de drogas e.v. mostra-nos a dificuldade em diagnosticar estes doentes enquanto tal, e o sub-diagnóstico nesta franja de doentes, especialmente quando o grupo de ex-consumidores perfaz 64% desta população.

A distribuição genotípica encontrada neste estudo vai ao encontro dos dados divulgados para a distribuição em Portugal em 2009 [32].

Uma revisão de 9 artigos publicada em 2011 [32], apresentava uma predominância do subtipo 1b em Portugal (34-59%), o mesmo acontecendo neste estudo (27,9%). Já a infecção pelo 3a (25%) aparece, no nosso estudo, mais prevalente que a infecção pelo 1a (12,5%). Nesta mesma revisão o 1a (24-38%) é apresentado como segundo mais prevalente e o 3a (12-30%) como o terceiro mais prevalente.

No citado estudo de revisão o genótipo 4 é referido

como emergente, muito possivelmente devido a fenómenos migratórios, surgindo neste estudo com uma prevalência de 8,6%.

No presente estudo confirma-se a associação entre o subtipo 1a e o consumo de drogas e.v., no entanto o subtipo 1b também já parece ser bastante prevalente entre os CDEV.

Verificou-se que ao longo do tempo o genótipo 1, que se mantém prevalente na população estudada, tem vindo a ser substituído pelo genótipo 3, que quase duplicou a sua prevalência desde o ano 2000. Estas alterações são provavelmente, como sugerido por Esteban e colaboradores (2008), devido em parte às populações migrantes, tratando o hospital uma população particularmente sensível e ao aumento do consumo de drogas e.v..

Este facto é especialmente preocupante pois segundo os dados disponíveis [33-34] e corroborados pelo presente estudo, há uma mais rápida progressão para fibrose hepática nos doentes infectados com o genótipo 3.

Este genótipo apresentou também uma maior taxa de resposta ao tratamento e por isso reveste-se de toda a importância o diagnóstico precoce especialmente neste caso [34-35].

As co-infecções, nestes doentes, representam um problema acrescido de morbilidade e dificuldade de tratamento. Os anticorpos anti-VIH1 estavam presentes em 16,9% dos doentes estudados e 92,9% dos doentes VIH positivos eram CDEV. A co-infecção por este vírus pode ter um impacto negativo neste grupo de doentes, por aumento da persistência viral do VHC, altos níveis de virémia, mais rápida progressão das doenças hepáticas relacionadas com o VHC e aumento da incidência de hepatotoxicidade provocada pelo tratamento da infecção pelo VIH com medicamentos antiretrovirais. Este facto pode condicionar o tratamento desta co-infecção [36-38].

A co-infecção com vírus hepatotrópicos é também nestes doentes um factor de co-morbilidade e uma mais rápida progressão da doença. Foram infectados com o VHB 53% dos doentes e 4,8% mantiveram antigenémia positiva. A literatura faz referência a uma maior susceptibilidade ao desenvolvimento de cirrose hepática nos doentes co-infectados com estes vírus [39]. O EBV é apontado como potenciador da replicação do VHC e foi sugerida a sua implicação no carcinoma hepatocelular [12, 40], tendo sido, neste estudo, identificados anticorpos anti-EBV em 12% dos doentes.

O risco de desenvolvimento de cirrose hepática nos doentes, infectados com o VHC, 20 anos após a infecção, é estimado entre 10 e 20%, com alguns estudos a mostrarem estimativas superiores a 50% [41]. No nosso estudo ao fazermos a comparação entre os doentes com idade inferior a 35 anos, provavelmente com infecção mais recente e o grupo com idade \geq a 35 anos, verificámos que o índice de fibrose nos doentes com idade \geq a 35 anos era mais elevado que no primeiro grupo. A prevalência de doentes, com IF3 e IF4 era no primeiro grupo de 20%, enquanto no segundo, esta prevalência aumentava para 55%.

O estudo incluiu 6 doentes já falecidos (5%), tinham uma média de idades de 51 anos aquando do óbito. Comparando

a média de idades, entre os doentes falecidos, incluídos no estudo e a esperança média de vida da população portuguesa, que era para o triénio de 2007-2009 de 78,88 anos [42], verificou-se que a média de idades nestes doentes foi significativamente mais baixa.

CONCLUSÕES

A infecção pelo VHC continua a ser um sério problema

de saúde pública. É uma doença sub-diagnosticada e de difícil tratamento. Os doentes padecem de co-morbilidades graves com diminuição da qualidade de vida e diminuição do seu tempo de vida. Esta é uma doença que tem de ser mais estudada em Portugal, para se conhecer a sua verdadeira dimensão e serem tomadas medidas governamentais urgentes de profilaxia, diagnóstico precoce, tratamento adequado dos doentes e acompanhamento das famílias e populações em risco

AGRADECIMENTOS

À Sandra Rebelo pela participação na realização dos testes de detecção, quantificação e genotipagem do VHC e no registo desses dados.

BIBLIOGRAFIA

1. Lavanchy D. The global burden of hepatitis C. *Liver Int.* 2009; 29 (s1): 74-81.
2. Hepatitis C [e-document]. World Health Organization. *Weekly Epidemiological Record.* 2011; 41 (86): 445-447 [consultado 2012 Jul 07]. Disponível em: <http://www.who.int/wer/2011/wer8641.pdf>
3. Bejarano G, Vergara M, Dalmau B, Puig J, Bella MR, Suárez D, et al. Prospective evaluation of liver fibrosis in chronic viral hepatitis C infection using the Sabadell NIHCED (Non-Invasive Hepatitis-C-Related Cirrhosis Early Detection) index. *Rev Esp Enferm Dig.* 2009; 101(5): 325-335.
4. Chen SL, Morgan TR. The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection. *Int J Med Sci.* 2006; 3(2): 47-52.
5. Muhlberger N, Schwarzer R, Lettmeier B, Sroczynski G, Zeuzem S, Siebert U. HCV-related burden of disease in Europe: a systematic assessment of incidence, prevalence, morbidity, and mortality. *BMC Public Health.* 2009; 9: 34.
6. Observatório Europeu da Droga e da Toxicodependência. Lisboa. Relatório Anual 2009 – A evolução do fenómeno da droga na Europa [e-document]; 2009 [Consultado 2012 Jul 10]. Disponível em: http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_93236_PT_EMCCDDA_AR2009_PT.pdf
7. Touzet S, Kraemer L, Cyrille C, Pradat P, Lanoir D, Bailly F, et al. Epidemiology of hepatitis C virus infection in seven European Union countries: a critical analysis of the literature. HENCORE Group. (Hepatitis C European Network for Co-operative Research), *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2000; 12(6): 667-678.
8. Augusto F, Lobato C. Hepatites Víricas – Hepatite C. Portugal: José Cotter: Núcleo de Gastroenterologia dos Hospitais Distritais: 2003.
9. Grupo de Estudo das Hepatites da Direcção Geral da Saúde; Associação Portuguesa para o Estudo do Fígado. Relatório de Consenso e Recomendações para Prevenção e Tratamento da Hepatite C. *Jornal Português de Gastroenterologia.* 1999; 6: 12-24.
10. Direcção-Geral da Saúde. Lisboa. Doenças de Declaração Obrigatória 2002-2006 – Regiões e Sub-Regiões de Saúde no Continente e Regiões Autónomas [e-document]; 2007 [Consultado 2012 Nov 02]. Disponível em: <http://www.dgs.pt/upload/membro.id/ficheiros/i008987.pdf>
11. Direcção-Geral da Saúde. Lisboa. Doenças de Declaração Obrigatória 2004-2008 [e-document]; 2010 [Consultado 2012 Nov 02]. Disponível em: http://www.portaldasauade.pt/NR/rdonlyres/1FE557EF-97D1-4C6F-9C40-36529B45538C/0/DoencasDeclaracaoObrigatoria_DGS.pdf
12. Grünhage F, Lammert F. *Hepatology - A Clinical Textbook* [e-book]. 3rd ed. Druckhaus Süd: Mauss et al.; 2012 [onsultado 2012 Jul 07]. Disponível em: http://www.freebooks4doctors.com/fp/2012_Hepatology.pdf
13. Poynard T, Ratziu V, Benmanov Y, Di Martino V, Bedossa P, Opolon P. Fibrosis in patients with chronic hepatitis C: detection and significance. *Semin Liver Dis.* 2000; 20(1): 47-55.
14. Carvalho, A., Martinho, A., Leitao, J., Cipriano, M. A., Coimbra, H., Porto, A. HCV genotypes. Liver histopathology and immunologic profile in four groups of patients. *Acta Med Port.* 2000; 13(3): 67-75.
15. Esteban, J. I., Saucedo, S., Quer, J. (2008). The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe. *J Hepatol.* 2008; 48(1): 148-162.
16. Riordan, S. M., Skinner, N. A., Kurtovic, J., Locarnini, S., McIver, C. J., Williams, R., et al. Toll-like receptor expression in chronic hepatitis C: correlation with pro-inflammatory cytokine levels and liver injury. *Inflamm Res.* 2006; 55(7): 279-285.
17. Beld, M., Penning, M., McMorro, M., Gorgels, J., van den Hoek, A., Goudsmit, J. (1998). Different hepatitis C virus (HCV) RNA load profiles following seroconversion among injecting drug users without correlation with HCV genotype and serum alanine aminotransferase levels. *J Clin Microbiol.* 1998; 36(4), 872-877.
18. Boeseck C, Mauss S, Rockstroh, JK. *Hepatology - A Clinical Textbook* [e-book]. 3rd ed. Druckhaus Süd: Mauss et al.; 2012 [consultado 2012 Jul 07]. Disponível em: http://www.freebooks4doctors.com/fp/2012_Hepatology.pdf
19. Salmon-Ceron D, Eramova I. Management of Hepatitis C and HIV Coinfection Clinical Protocol for the WHO European Region [e-document]. Regional Office for Europe; 2006 [consultado 2012 Jul 07]. Disponível em: http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0008/78146/E90840_Chapter_6.pdf
20. Asl SKH, Avijgan M, Mohamadnejad M. High Prevalence of HBV, HCV, And HIV Infections in Gypsy Population Residing in Shahr-E-Kord. *Arch Iranian Med.* 2004; 7(1): 20-22.
21. Hussain A. Prevalence of hepatitis C antibodies in general surgical patients”, *Rawal Medical Journal.* 2010; 35(1): 34-36.
22. Rao MR, Naficy AB, Darwish MA, Darwish NM, Schisterman E, Clemens JD, et al. Further evidence for association of hepatitis C infection with

- parenteral schistosomiasis treatment in Egypt. [e-article]. *BMC Infectious Diseases*. 2002; 2: 29. [consultado 2012 Jul 10]. Disponível em: <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1471-2334-2-29.pdf>
23. Reis NRS, Motta-Castro RCA, Silva AMC, Teles SA, Yoshida CFT, Martins, RMB. Prevalence of hepatitis C virus infection in quilombo remnant communities in Central Brazil. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo*. 2008; 50(6): 359-360.
24. Voiculescu M, Iliescu L, Ionescu C, Micu L, Ismail G, Zilisteanu D, et al. A Cross-Sectional Epidemiological Study of HBV, HCV, HDV and HEV Prevalence in the SubCarpathian and South-Eastern Regions of Romania. *J Gastrointest Liver Dis*. 2010; 19(1): 43-48.
25. Gul N, Sarwar J, Idris M, Farid J, Rizvi F, Suleman M, et al. Seroprevalence of hepatitis C in pregnant females of Hazara division. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2009; 21(4): 83-86
26. Chaves SS, Widdowson M-A, Bosman A. Surveillance of HCV infection in the Netherlands. *Eurosurveillance* [e-bulletin]. 2003; 8 (5): 108-113. [Consultado 2012 Jul 10]
Disponível em: <http://www.eurosurveillance.org/images/dynamic/EM/v08n05/v08n05.pdf>
27. Patel K, Muir AJ, McHutchinson JG. Diagnosis and treatment of chronic hepatitis C infection. *BMJ*. 2006; 332: 1013-1017.
28. Smith J, Lyons M. Chronic hepatitis C - The Patients Perspective [e-document]. National Public Health Service for Wales; 2006. [Consultado em 2012 Jul 12].
Disponível em: [http://www2.nphs.wales.nhs.uk:8080/BloodBorneVirusesDocs.nsf/7c21215d6d0c613e80256f490030c05a/50a5775911682f0380257355004d51d2/\\$FILE/Chronic%20hepatitis%20C-The%20patients%20perspective.pdf](http://www2.nphs.wales.nhs.uk:8080/BloodBorneVirusesDocs.nsf/7c21215d6d0c613e80256f490030c05a/50a5775911682f0380257355004d51d2/$FILE/Chronic%20hepatitis%20C-The%20patients%20perspective.pdf)
29. Patel, K, Muir, A. J., McHutchison, J. G. Diagnosis and treatment of chronic hepatitis C infection. *BMJ*. 2006; 332(7548): 1013-1017.
30. Calado, R.A., Rocha, M. R., Parreira, R., Piedade, J., Venenno, T., Esteves, A. Hepatitis C virus subtypes circulating among intravenous drug users in Lisbon, Portugal. *Journal of Med Vir*. 2011; 83(4): 608-615
31. Backmund, M., Meyer, K, Zielonka, M. V., Eichenlaub, D. Treatment of hepatitis C infection in injection drug users. *Hepatology*. 2001; 34(1): 188-193
32. Burden and Prevetion of Viral Hepatitis in Portugal [e-document]. Viral Hepatitis Prevention Board Meeting. *Viral Hepatitis*. 2011; 19(2): 1-24 [consultado 2012 Nov 02].
Disponível em: http://www.vhpb.org/files/html/Meetings_and_publications/Viral_Hepatitis_Newsletters/vhv19n2.pdf
33. Bochud PY, Cai T, Overbeck K, Bochud M, Dufour JF, Mullhaupt B, et al. Genotype 3 is associated with accelerated fibrosis progression in chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2009; 51(4): 655-666.
34. Larsen C, Bousquet V, Delarocque-Astagneau E, Pioche C, Roudot-Thoraval F, the HCV surveillance steering committee, et al. Hepatitis C Virus Genotype 3 and the Risk of Severe Liver Disease in a Large Population of Drug Users in France. *J. Med. Virol*. 2010; 82: 1647-1654.
35. Zeuzem S. Forewarned is forearmed. *J Hepatol*. 2009; 51(4): 626-627.
36. Kang L, Hu J, Xia X-s, Wu J-g. HIV and HCV: from Co-infection to epidemiology, transmission, pathogenesis, and treatment. *Virologica Sinica*. 2007; 6(22): 443-450.
37. Sulkowski MS. Hepatitis C Virus Infection in HIV-infected Patients. *Current Hepatit Reports*. 2002; 1(1): 16-22.
38. Wolff FH, Fuchs SC, Barcellos NNT, Alencastro PR, Ikeda MLR, Brandão ABM, Falavigna M, et al. Co-Infection by Hepatitis C Virus in HIV-Infected Patients in Southern Brazil: Genotype Distribution and Clinical Correlate [e-article]. 2010; *PlosOne*, 5(5), e10494. [Consultado 2012 Jul 10]
Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2864745/pdf/pone.0010494.pdf>
39. Chu CJ, Lee SD. Hepatitis B virus/hepatitis C virus coinfection: epidemiology, clinical features, viral interactions and treatment. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008; 23(4): 512-520.
40. Sugawara Y, Makuuchi M, Kato N, Shimotohno K, Takada K. Enhancement of hepatitis C virus replication by Epstein-Barr virus-encoded nuclear antigen 1. *EMBO J*. 1999; 18(20): 5755-5760.
41. Boeseck C, Wasmuth J-C. *Hepatology - A Clinical Textbook* [e-book]. 3rd ed. Druckhaus Süd: Mauss et al.; 2012 [consultado 2012 Jul 07]. Disponível em: http://www.freebooks4doctors.com/fp/2012_Hepatology.pdf
42. Tábuas completas de mortalidade. Instituto Nacional de Estatística [homepage na Internet]. Portal de Estatística. Lisboa. [Consultado 2011 Feb 23]. Disponível em: http://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine_indicadores&indOcorrCod=0004162&contexto=bd&selTab=tab2