

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DOENÇAS INFECCIOSAS E
PARASITÁRIAS**

CLARICE SOUZA PINTO

**INFECÇÃO PELO VIRUS DA HEPATITE C EM GESTANTES DE MATO GROSSO
DO SUL, 2005 A 2007**

**CAMPO GRANDE
2009**

CLARICE SOUZA PINTO

**INFECÇÃO PELO VIRUS DA HEPATITE C EM GESTANTES DE MATO GROSSO
DO SUL, 2005 A 2007**

Dissertação apresentada como exigência parcial à obtenção do grau de mestre em Doenças Infecciosas e Parasitárias da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul.

Orientadora: Prof^a Dr^a Ana Rita Coimbra Motta de Castro

Co-orientadora: Prof^a Dr^a Sonia Maria Oliveira de Andrade

**CAMPO GRANDE
2009**



Serviço Público Federal
Ministério da Educação
Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul

**Programa de Pós Graduação em
Doenças Infecciosas e Parasitárias**



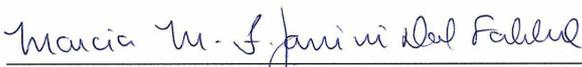
TERMO DE APROVAÇÃO

A dissertação intitulada **INFECÇÃO PELA HEPATITE C EM GESTANTES DO MATO GROSSO DO SUL, 2005 a 2007**, apresentada à banca examinadora por **CLARICE SOUZA PINTO**, como exigência para a obtenção do título de Mestre em Doenças Infecciosas e Parasitárias, na Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, obteve aprovação.

BANCA EXAMINADORA:



Ana Rita Coimbra Motta de Castro – UFMS



Márcia Maria Ferrairo Janini Dal Fabbro – SESAU/CEDIP



Anamaria de Mello Miranda Paniago – UFMS



Sonia Maria Oliveira de Andrade – UFMS

Campo Grande, 31 de agosto de 2009.

Ao meus pais: José Luis e Nelcinda (*in memorian*), a quem devo a perseverança e a tenacidade de lutar por um ideal;

Às minhas filhas Shayanna, Jéssika e Ravella por entenderem e amarem a mãe atípica que elas têm.

Aos meus netos recém chegados ao mundo Nicolas e Nina que me deram mais um papel a ser desempenhado, o de avó;

Ao meu marido João Arnaldo, um homem especial, que depois de 30 anos retornou à minha vida e foi capaz de sonhar comigo um dos meus mais ousados sonhos.

AGRADECIMENTOS

Ao Senhor Deus, de que me manteve em pé quando minhas pernas fraquejaram, que me deu perseverança para lutar e que me tornou capaz para pleitear o título de Mestre.

À Prof. Dra. Ana Rita Coimbra Motta de Castro, que além de orientadora é um exemplo digno de ser seguido e a qual devo os ensinamentos, a paciência e a inestimável contribuição no entendimento das hepatites virais.

Ao Prof. Dr. Rivaldo Venâncio da Cunha, pelo apoio e confiança que em mim depositou desde os primeiros momentos desta jornada.

À Prof^a. Dra Sonia de Andrade, pela luz no fundo do túnel.

À Prof^a. Dra. Elenir por me fazer entender que a razão é sempre importante, mesmo que seja razão de prevalência.

Aos colegas Roberto e Alcione pelas inestimáveis orientações em vários momentos da estrada sinuosa do aprendizado. Além de amigos verdadeiros, se mostraram extremamente competentes e generosos.

À Dra. Bernardete da SES/MS pelo entendimento das exigências de um mestrado.

À Jadir, Larissa, Adriana e Dirce amigas e colegas que me ajudaram nas agruras da coleta de dados.

Aos colegas da equipe do Programa Estadual de DST/AIDS e Hepatites Virais da SES/MS pelo apoio incondicional nas horas de tempestade.

Aos colegas da turma I do Mestrado DIP (a mais bonita, mais inteligente, e brilhante turma que a UFMS já teve), aplicada e dedicada, tanto nas apresentações dos seminários quanto nas “aulas modulares”.

RESUMO

A infecção pelo vírus da hepatite C (HCV) representa um grave problema de saúde pública mundial, pois a maioria dos indivíduos podem evoluir para doença hepática grave. A triagem sorológica para a hepatite C no pré-natal das gestantes além de permitir o diagnóstico precoce dos casos, é de suma importância na prevenção da transmissão vertical. O presente estudo teve como objetivo investigar o perfil soropidemiológico e molecular da infecção pelo HCV em gestantes atendidas pelo Programa Estadual de Proteção à Gestante de Mato Grosso do Sul (PEPG-MS), no período de 2005 a 2006. Um total de 315.386 gestantes foram triadas para detecção do marcador de infecção pelo HCV (anti-HCV) pela técnica de ELISA e confirmadas por ensaios imunoenzimáticos e moleculares. A prevalência global da infecção pelo HCV foi de 0,11% (IC 95%: 0,10 – 0,11) com variação na prevalência de 0,04% (Nova Andradina) a 0,62% (Novo Horizonte do Sul), de acordo com o município estudado. A prevalência do anti-HCV na população estudada, bem como a força de associação, representada pela razão de prevalência, apresentou tendência crescente com o aumento da idade. Do total de 124 gestantes anti-HCV positivas, com média de idade de 27,3 anos, 37,1% eram de cor branca e 42,5% das gestantes notificadas apresentavam baixa escolaridade. Os fatores os mais relatados pelas gestantes notificadas relacionados ao risco de contrair o HCV foram história de tratamento dentário, cirurgia, múltiplos parceiros e tatuagem/*piercing*. Os isolados do HCV foram identificados como pertencentes aos genótipos 1 (73%), 3 (24,3%) e 2 (2,7%). A subtipagem aponta predominância do subtipo 1a (54,3%) seguido pelo 3a (23,9%). A ocorrência de co-infecções HCV/Sífilis e HCV/HIV foi detectada em 8,1% e 2,5% das gestantes anti-HCV positivas, respectivamente. A subnotificação de casos de Hepatite C em gestantes de Mato Grosso do Sul identificada no presente estudo foi de 35,5% no período de 2005 a 2007. Esses resultados denotam a importância da triagem pré-natal para hepatite C em gestantes e reforçam a necessidade da melhoria das informações geradas pela vigilância epidemiológica visando a adoção de intervenções de prevenção e controle que possibilitem a redução de fatores e determinantes desse agravo na população.

Palavras-chave: hepatite C, gestantes, genótipo

ABSTRACT

The hepatitis C virus (HCV) infection poses a relevant public health issue worldwide, as it may lead to severe hepatic diseases. The serological trial for hepatitis C in pregnant women's antenatal exams not only allows early diagnosis of cases but also plays a significant role in avoiding vertical transmission. The objective of this paper is to investigate the molecular and seroepidemiological profile of HCV infection in pregnant women assisted by the Programa Estadual de Proteção à Gestante de Mato Grosso do Sul (PEPG-MS), in the period 2005-2007. A total number of 315.386 pregnant women have been selected for detection of the HCV (anti-HCV) infection marker by ELISA, later confirmed by molecular and immunoenzymatic assays. The total prevalence of HCV infection was 0,11% (IC 95%: 0,10 – 0,11) ranging from 0,04% (Nova Andradina) to 0,62% (Novo Horizonte do Sul).

The prevalence of anti-HCV, confirmed by the prevalence ratio, and the older age of the patients were shown to be in close relation.

Among the 124 positive anti-HCV pregnant women, with mean age of 27,3 years, 37,1% were Caucasian and 42,5% presented poor schooling. The most often reported factors associated with the risk of being infected with HCV were dental treatment, surgery, multiple sexual partners and tattoo/piercing. The HCV isolates were identified as belonging to genotypes 1 (73%), 3 (24,3%) and 2 (2,7%). The predominant subtype was 1a (54,3%) followed by 3a (23,9%). The occurrence of HCV/Syphilis and HCV/HIV co-infections was detected in 8,1% and 2,5% of the positive anti-HCV participants, respectively. The subnotification of hepatitis C cases in pregnant women in Mato Grosso do Sul identified in this study was 35,5% in the period 2005-2007. These findings indicate the importance of antenatal exams for hepatitis C and reinforce the need for improvement of information obtained through epidemiological surveillance. This would lead to prevention and control measures so that the factors determining the disease in the population could be reduced.

Keywords: hepatitis C, pregnant women, genotype

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Casos confirmados de Hepatite C, segundo região do Brasil, 1996-2005.....	27
Tabela 2	Número de gestantes submetidas a exames laboratoriais do Programa Estadual de Proteção à gestante , Mato Grosso do Sul – 2005-2007.....	42
Tabela 3	Número de gestantes triadas no PEPG por faixa etária, Mato Grosso do Sul – 2005-2007.....	42
Tabela 4	Prevalência do marcador anti-HCV em gestantes triadas no PEPG, Mato Grosso do Sul – 2005-2007.....	43
Tabela 5	Distribuição da prevalência do marcador anti-HCV em Gestantes por município, Mato Grosso do Sul – 2005-2007.....	44
Tabela 6	Prevalência do anti-HCV de acordo com a faixa etária das Gestantes estudadas, Mato Grosso do Sul – 2005-2007.....	45
Tabela 7	Características sócio-epidemiológicas das gestantes anti-HCV, Mato Grosso do Sul – 2005-2007.....	46
Tabela 8	Distribuição dos fatores associados ao risco de contrair HCV em gestantes notificadas no SINAN, Mato Grosso do Sul – 2005-2007....	47
Tabela 9	Distribuição das co-infecções nas gestantes testadas pelo PEPG, Mato Grosso do Sul – 2005-2007.....	49

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Representação esquemática do vírus da Hepatite C.....	14
Figura 2	Modelo estrutural do HCV e organização do Genoma.....	14
Figura 3	Distribuição dos genótipos do HCV nas diferentes regiões do Brasil	17
Figura 4	Representação esquemática da história natural da infecção pelo HCV.....	18
Figura 5	Prevalência global da hepatite C.....	26
Figura 6	Taxa de detecção da hepatite C por 100.000 habitantes e tendência exponencial deste agravo em Mato Grosso do Sul	28
Figura 7	Distribuição espacial da anti-HCV em gestantes por intervalos de prevalência, Mato Grosso do Sul – 2005-2007.....	43
Figura 8	Numero de gestantes anti-HCV positivas segundo o período gestacional da realização do exame de Hepatite C, Mato Grosso do Sul – 2005-2007.....	47
Figura 9	Distribuição dos genótipos do HCV em gestantes testadas, Mato Grosso do Sul – 2005-2007.....	48
Figura 10	Distribuição dos sub-genótipos virais na população de gestantes de Mato Grosso do Sul -2005-2007.....	48
Figura 11	Distribuição das gestantes HCV positivas por situação de notificação no SINAN. Mato Grosso do Sul – 2005-2007.....	49

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 REVISÃO DA LITERATURA	13
2.1 Breve histórico da hepatite C	13
2.2 Características biológicas e moleculares do vírus da hepatite C	14
2.2.1 Variabilidade genética do HCV	15
2.3 Aspectos clínicos da hepatite C	17
2.4 Diagnóstico laboratorial	19
2.5 Epidemiologia da infecção pelo HCV	21
2.5.1 Transmissão do HCV	21
<u>2.5.1.1 Transmissão parenteral do HCV</u>	21
<u>2.5.1.2 Transmissão sexual do HCV</u>	22
<u>2.5.1.3 Transmissão vertical do HCV</u>	23
2.5.2 Prevalência da hepatite C	25
2.5.3 Hepatite C e gestação	28
2.5.4 Vigilância epidemiológica	30
2.6 Tratamento da hepatite C	32
2.7 Prevenção e controle da hepatite C	34
2.7.1 Triagem sorológica de gestantes	35
3 OBJETIVOS	37
3.1 Objetivo geral	37
3.2 Objetivos específicos	37
4 MATERIAL E MÉTODOS	38
4.1 População de estudo	38
4.2 Coleta de dados	38
4.3 Procedimento de coleta e processamento utilizado pelo PEPG	39
4.3.1 Coleta e processamento das amostras	39
4.3.2 Testes sorológicos e moleculares	39
4.4 Subnotificação dos casos de hepatite C	40
4.5 Processamento e análise dos dados	40
4.6 Considerações éticas	41
5 RESULTADOS	42
5.1 Características das gestantes estudadas	42
5.2 Prevalência da hepatite C nas gestantes estudadas	43
5.3 Fatores associados ao risco de infecção pelo HCV	46

5.4 Detecção do RNA viral e genotipagem do vírus da hepatite C	48
5.5 Agravos associados à infecção pelo HCV	49
5.6 Subnotificação de casos de hepatite C em gestantes	49
6 DISCUSSÃO	50
7 CONCLUSÃO	55
REFERÊNCIAS	56
ANEXO A – CARTA DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA...	72
ANEXO B – CARTÃO DE COLETA DE EXAMES DE TRIAGEM.....	74
ANEXO C – RESULTADOS DE EXAMES PARA FINS DE VIGILÂNCIA.....	76
ANEXO D – FICHA DE NOT. / INVESTIGAÇÃO DE HEPATITES VIRAIS.....	78

1 INTRODUÇÃO

As hepatites virais são doenças causadas por diferentes agentes etiológicos hepatotrópicos que apresentam distribuição universal e constituem um importante problema de saúde pública mundial. Globalmente, o vírus da hepatite C (HCV) infecta 170 milhões de pessoas, sendo a maioria portadora crônica desse vírus. A hepatite C constitui a maior causa de doença hepática na atualidade, pois apresenta altas taxas de cronificação (50% a 85%), podendo evoluir para as formas mais graves de doença hepática como a cirrose e carcinoma hepatocelular (HCC).

Epidemiologicamente, a infecção causada pelo HCV constitui um grande risco para todos os indivíduos, principalmente para as gestantes que, desconhecendo sua condição de infectada, podem transmitir este agravo para seus descendentes. A transmissão materno-fetal do HCV ocorre em cerca de 4% a 7% dos casos, mas este risco aumenta quando a mãe apresenta alta replicação viral na ocasião do parto e principalmente quando existe co-infecção com o HIV (vírus da imunodeficiência humana), podendo chegar a 20%.

O conhecimento da prevalência em gestantes das principais doenças infecciosas que podem ser transmitidas verticalmente (congênitas ou perinatais) como a hepatite C tem grande importância no planejamento de políticas de saúde materno-infantil.

Diante da existência de uma perspectiva real de prevenção e controle de diversas doenças congênitas, dentre as quais a hepatite C, foi implantado pela Secretaria Estadual de Saúde de Mato Grosso do Sul em parceria com o Instituto de Pesquisa, Ensino e Diagnósticos da Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais de Campo Grande-MS (IPED-Apae) o Programa Estadual de Proteção à Gestante (PEPG). Este programa atende em torno de 95% das gestantes de todo o Estado desde novembro de 2002 e tem como objetivo diagnosticar, durante o pré-natal, as doenças que oferecem risco de transmissão vertical.

Com base nas informações provenientes deste serviço, será possível investigar a prevalência do marcador de infecção pelo HCV, identificar os principais fatores associados ao risco para aquisição da hepatite C em gestantes atendidas pelo PEPG e notificadas no SINAN-net, identificar os genótipos virais circulantes nas gestantes estudadas, bem como verificar a presença de co-infecções associadas à

infecção pelo HCV e conhecer a subnotificação dos casos de hepatite C das gestantes atendidas pelo PEPG.

Considerando a abrangência do grupo populacional estudado aliada a carência de estudos deste tipo, o desenvolvimento do presente projeto visa também a avaliação da efetividade dos procedimentos do Programa Estadual de Proteção à Gestante e o favorecimento do trabalho multidisciplinar junto às gestantes e os recém-nascidos, para que ações preventivas, diagnósticas, profiláticas e terapêuticas sejam corretamente empregadas e reduzam a transmissão vertical do HCV.

2 REVISÃO DA LITERATURA

As hepatites virais são doenças causadas por diferentes agentes etiológicos hepatotrópicos, classificados de A a E, que apresentam distribuição universal e constituem um importante problema de saúde pública no Brasil e no mundo. Apesar de apresentarem manifestações clínicas semelhantes, estes vírus apresentam diferenças importantes entre si, tanto no que diz respeito às características epidemiológicas e formas de transmissão, quanto em relação às conseqüências clínicas advindas da infecção (BRASIL, 2008).

2.1 Breve histórico da hepatite C

Nas décadas de 1970 e 1980 desconheciam-se as causas etiológicas das hepatites que atingiam pacientes após transfusões sanguíneas e que na época representavam 90% dos casos de hepatites pós-transfusionais (FOCACCIA; GALANTE; OLIVEIRA, 2007). Em 1974, Prince et al. descreveram casos de hepatite pós-transfusional não relacionados ao HBV, em pacientes submetidos à cirurgia. Sendo que nestes pacientes não se detectava marcadores virais para as já conhecidas hepatites A e B, sugeriu-se a existência de um terceiro vírus para explicar estes casos, mas este parecia escapar aos métodos investigacionais empregados até então. Em 1975, foi sugerido que as hepatites cuja etiologia não estivesse relacionada ao HAV (vírus da hepatite A) e HBV (vírus da hepatite B) fossem designadas pelo termo hepatite não-A, não-B (HNANB) (FEINSTONE et al. 1975).

O vírus da hepatite C (HCV – *hepatitis C virus*) foi identificado apenas em 1989 por Choo et al., por meio de técnicas de biologia molecular. Em 1989, Kuo et al. desenvolveram um teste de detecção de anticorpos contra antígenos do HCV pelo método ELISA (*Enzyme linked immunosorbent assay*). O *National Institute of Health* (NIH) utilizou este teste para diagnosticar casos de icterícia aguda pós-transfusional e identificou cerca de 70% a 90% de positividade para a hepatite C, anteriormente rotulada de não-A e não-B (ALTER et al., 1989; CLARKE, 1997).

2.2 Características biológicas e moleculares do vírus da hepatite C

Atualmente, o HCV está classificado como pertencente à família *Flaviviridae*, gênero *Hepacivirus* (*International Committee on Taxonomy of Viruses* 2006). A partícula viral apresenta cerca de 50nm a 60nm de diâmetro e é formada por um envelope externo composto por lipídios e glicoproteínas, uma região central denominada nucleocapsídeo protéico, que envolve o genoma. O HCV possui genoma de RNA fita simples de polaridade positiva com cerca de 9.500 nucleotídeos (nt) (figura 1) (CHOO et al., 1991; KOU et al., 1989; PURCELL, 1977).

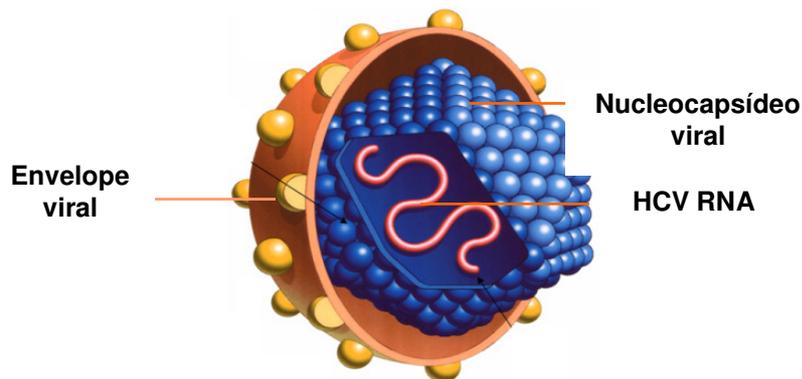


Figura 1 – Representação esquemática do vírus da hepatite C
Fonte: adaptado de Perkins (2002)

O genoma do HCV (RNA) possui uma longa fase de leitura aberta (ORF – *open reading frame*) que compreende quase todo o genoma, flanqueada por regiões não codificantes (NC ou UTR – *untranslated region*) nas extremidades 5' e 3' do genoma viral (figura 2).

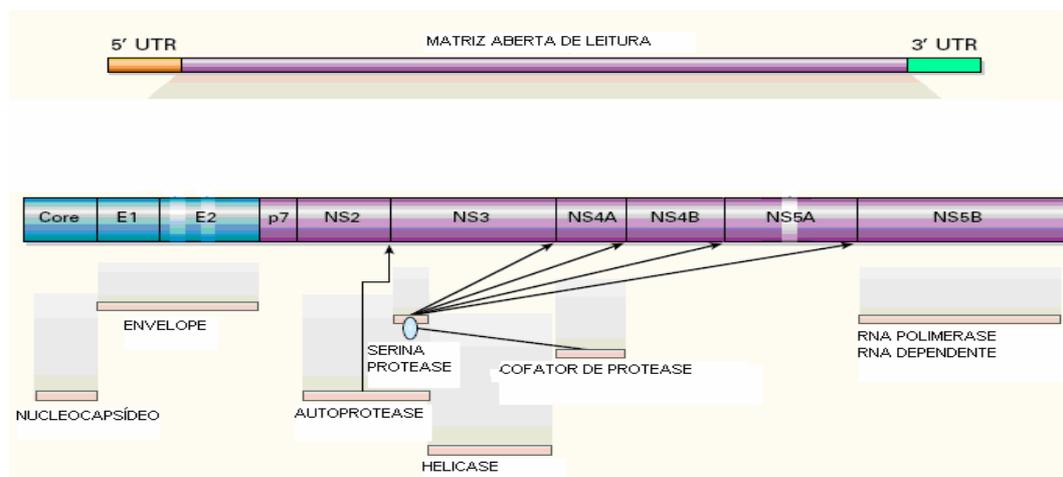


Figura 2 – Modelo estrutural do HCV e organização do genoma
Fonte: adaptado de Lauer e Walker (2001).

A região codificante origina uma poliproteína precursora de 3.011 aminoácidos (aa) que é clivada por proteases virais e celulares, resultando em proteínas virais estruturais e não estruturais (NS). As proteínas estruturais do HCV estão representadas pelo *core* (C) ou proteínas do nucleocapsídeo, glicoproteínas do envelope viral E1 (192 aa) e E2 (426-432 aa), que provêm do quarto grupo aminoterminal (N-terminal) da poliproteína. Essas proteínas parecem estar ligadas a funções específicas como encapsidação do genoma viral e adsorção/fusão do vírus à célula hospedeira. A proteína E2 pode ser encontrada em uma forma maior incluindo em sua extremidade carboxila uma proteína menor, conhecida como p7 (FLINT; McKEATING, 2000)

As proteínas não estruturais, incluindo NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A e NS5B, provêm da parte restante carboxiterminal (C-terminal) do genoma viral e exercem funções enzimáticas e estão relacionadas com o ciclo de replicação viral (CLARKE, 1997; GINABREDA; YOSHIDA; NIEL, 1997; SUZUKI et al., 1999; ZEIN, 2000).

A região terminal 5' NC é altamente conservada quando são comparadas diferentes seqüências de nt de diferentes isolados, com uma similaridade genética superior a 99%, sugerindo, assim, sua importância funcional na tradução e na regulação da replicação viral (OKAMOTO et al., 1991). A região 3' NC é formada por uma região inicial tipo específica, imediatamente após o códon de terminação, uma segunda região formada por uma seqüência de polipirimidina (poli U) e uma região altamente conservada denominada região 3'X (SONG et al., 2006; TANAKA et al., 1995).

2.2.1 Variabilidade genética do HCV

O genoma do HCV apresenta grande variabilidade genética. Com base no seqüenciamento e análise filogenética das regiões *core*/E1 e/ou NS5B, os isolados do HCV foram classificados em seis genótipos (1 a 6), múltiplos subtipos, isolados e *quasispecies* do vírus. Os genótipos diferem de 31% a 34% em suas seqüências de nucleotídeos, enquanto os subtipos diferem em 20% a 23% de suas seqüências de nucleotídeos, com importante diferença conforme a região genômica (ALTER, 1995; PAWLOTSKY, 2003; SIMMONDS et al., 1994; SIMMONDS, 1995).

Esta grande variabilidade do HCV apresenta implicações na epidemiologia da doença, no diagnóstico, na patogênese, nos tratamentos específicos e no desenvolvimento de vacinas (BISCEGLIE, 2004; CHOU et al., 2004; LYRA; FAN; ZEIN, 2000).

O estudo da distribuição dos diferentes genótipos do HCV nos diversos grupos populacionais e nas distintas áreas geográficas provê informações valiosas para a organização de políticas de saúde pública e de estratégias que objetivam o controle da infecção pelo HCV em cada país.

A disposição da prevalência dos genótipos apresenta distribuição geográfica bastante variável. Os genótipos 1a, 1b, 2a e 2b encontram-se amplamente distribuídos em todo o mundo, enquanto os genótipos 5a e 6a são somente encontrados em regiões geográficas específicas. Poucos países têm informações precisas sobre a distribuição dos genótipos (DUBOIS et al., 1997; OKAMOTO; MIYAKAWA; MAYUMI, 1995).

Na América do Norte, Japão, Oeste Europeu e Brasil o genótipo 1 é o mais prevalente (HADZIYANNIS; KOSKINAS, 2004; MARTINS et al. 2000). No Norte da África e no Oriente Médio, particularmente no Egito, predomina o genótipo 4 (HADZIYANNIS; KOSKINAS, 2004).

A Figura 7 demonstra a distribuição dos genótipos da hepatite C no Brasil. Na população brasileira foram identificados os genótipos 1, 2 e 3 como os de maior frequência, sendo predominante o genótipo 1 (AMORIM et al., 2004; CAMPIOTTO et al., 2005; CAVALHEIRO, 2008; MARTINS; VANDERBORGHT; YOSHIDA, 1998;). Estudo realizado em 2009, demonstrou que os genótipos 4 e 5 são bastante raros (LAMPE, 2009).

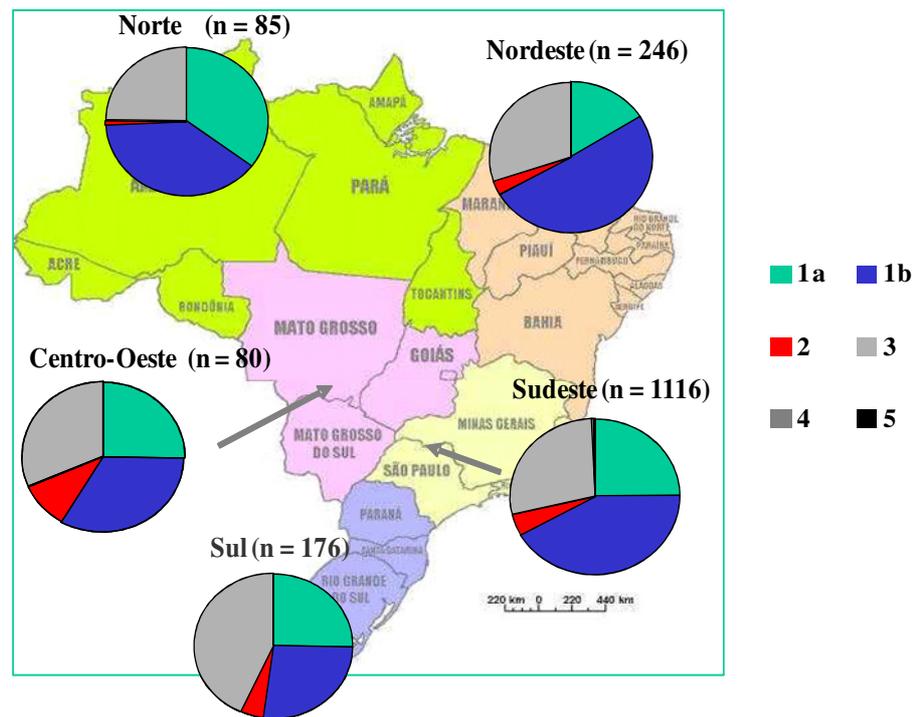


Figura 3 – Distribuição dos genótipos do HCV nas diferentes regiões do Brasil
 Fonte: Campiotto et al. (2005)

2.3 Aspectos clínicos da hepatite C

Na hepatite C, o conhecimento da evolução da doença ao longo do tempo tem sido difícil de avaliar devido ao fato de sua fase aguda ser, na maioria das vezes, inaparente e a fase crônica, freqüentemente associada à duração prolongada e escassez de sintomas, fazendo com que os casos sejam detectados tardiamente (BLACKARD, 2008).

A infecção aguda pelo HCV é na grande maioria das vezes assintomática ou subclínica (70-80%), sendo raramente diagnosticada nesta fase. A ocorrência de manifestações clínicas está presente em cerca de apenas 25% dos casos e se dá após período de incubação que pode ocorrer entre 7 a 8 semanas após a exposição ao vírus. Os sintomas descritos para a hepatite C aguda como náusea, anorexia, dor abdominal, mal estar e icterícia são comuns a outros agravos e ocorrem em menos de 20% dos infectados (CHEN; MORGAN, 2006; FARCI; ALTER; SHIMODA, 1996). A hepatite fulminante tem sido descrita durante este período, contudo é rara.

O vírus da hepatite C é um dos mais expressivos agentes etiológicos das hepatites virais, pois cerca de 70% a 85% dos indivíduos infectados poderão

desenvolver doença hepática crônica independentemente da ocorrência ou não de manifestações clínicas na fase aguda. Desses, aproximadamente 20% podem progredir para cirrose hepática após 20 a 30 anos. A infecção pelo HCV também pode causar carcinoma hepatocelular em 1% a 4% dos pacientes com cirrose anualmente, constituindo-se a cirrose hepática causada pelo vírus C responsável pela maior parte dos transplantes hepática em adultos (figura 4) (CLARKE, 1997; IKEDA et al., 1998).

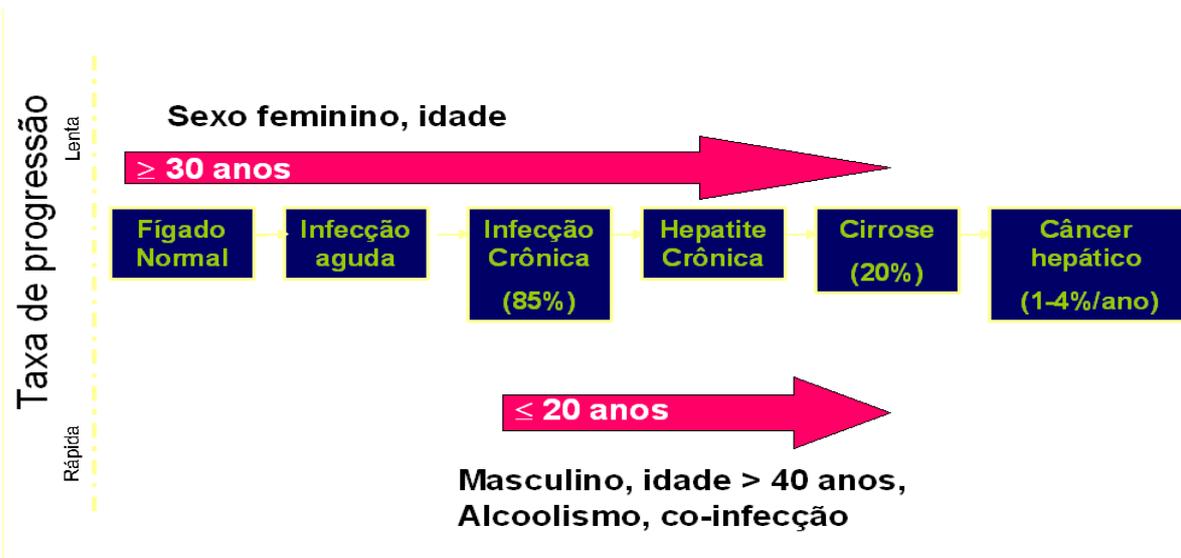


Figura 4 – Representação esquemática da história natural da infecção pelo HCV
Fonte: adaptado de Lauer e Walker (2001).

Os indivíduos infectados pelo HCV podem apresentar hepatite aguda que evolui para cura, infecção assintomática e hepatite crônica. A normalização dos níveis séricos de alanina aminotransferases (ALT) e negatificação da viremia (RNA HCV negativo) é a indicação de resolução positiva. Os doentes anti-HCV positivos com níveis séricos normais de ALT são chamados de portadores crônicos, enquanto aqueles com níveis séricos elevados de ALT e RNA HCV positivos apresentam hepatite C crônica (AREIAS, 2001).

A gravidade e a evolução da infecção crônica para cirrose e HCC podem ser influenciadas por diversos fatores incluindo a carga viral e a variação genotípica do vírus, a via de contaminação e a resposta imune do hospedeiro (CHEN; MORGAN, 2006).

Um importante fator, em relação ao hospedeiro, é a resposta imunológica que quando efetiva, pode eliminar o HCV em 15% a 35% dos casos, enquanto que dentre os pacientes crônicos, os imunossuprimidos, tendem a apresentar evolução

desfavorável, pois progridem mais rapidamente para cirrose e carcinoma hepatocelular (HCC) quando comparados com os indivíduos imunocompetentes (FOCACCIA; BARALDO; SOUZA, 2003; STRAUSS, 2001).

Outros fatores associados ao agravamento e aceleração das lesões hepatocelulares são o consumo diário de álcool superior a 50g/dL de bebidas alcoólicas, idade, fatores hormonais, tabagismo e co-infecção com outros vírus como HIV e HBV (FOCACCIA; BARALDO; SOUZA, 2003; POYNARD; TORRES, 2003)

2.4 Diagnóstico laboratorial

O diagnóstico laboratorial da hepatite C é realizado em fase aguda, de forma incidental durante programas de rastreamento sorológico ou para investigação de possíveis causas de alteração das aminotransferases (FERRAZ; OLIVEIRA, 2007).

O diagnóstico laboratorial da hepatite C é baseado no emprego dos testes sorológicos e moleculares. Os métodos sorológicos consistem na detecção dos anticorpos anti-HCV e a detecção quantitativa e qualitativa do antígeno do *core* do HCV e os testes moleculares são utilizados para a detecção e quantificação do RNA HCV e identificação dos genótipos (CHEVALIEZ; PAWLITSKY, 2007; LOK, GUNARATNAM, 1997).

Após a exposição ao vírus, o RNA do HCV pode ser detectado no sangue dentro de 1 a 3 semanas. No início dos sintomas, quando presentes, além da viremia, anticorpos anti-HCV podem ser detectados a partir de sete a oito semanas em 50% a 70% dos casos, chegando a 90% após 3 meses de infecção. Este marcador persiste para sempre. A elevação das transaminases, decorrente da lesão hepática, ocorre entre 1 a 3 meses, sendo tipicamente flutuante na fase crônica. A infecção crônica pelo HCV é caracterizada pela persistência do RNA HCV por mais de 6 meses após exposição (LOK; GUNARATNAM, 1997; MAHESHWAR; RAY; THULUVAT, 2008).

A detecção de anticorpos contra proteínas do vírus compreende os métodos imunoenzimáticos de triagem ELISA e confirmatórios ou *immunoblots* (RIBA – *immunoblot* recombinante) desenvolvidos para avaliar a resposta humoral (IgM e IgG) contra inúmeras proteínas virais. Estes testes utilizam proteínas recombinantes ou peptídeos sintéticos para a captura de anti-HCV (LOK; GUNARATNAM, 1997; MOYER; MAST; ALTER, 1999).

Atualmente o potencial de uso do papel filtro para coleta de sangue total por punção digital é justificado, pois é um meio barato de coleta, armazenamento e transporte de amostras biológicas, uma vez que o material biológico após a coleta é estável. Alguns trabalhos relataram a simplicidade da amostragem de sangue total em papel-filtro para avaliação da presença de anticorpos contra algumas infecções virais (CHAKRAVARTIA; RAWATA; YADAVB, 2003).

As técnicas moleculares para detecção do RNA do HCV podem ser qualitativas, necessárias para a confirmação diagnóstica da infecção ativa pelo HCV, ou quantitativas, indicadas para a determinação da carga viral, sendo importantes para a avaliação do prognóstico e tratamento. As técnicas mais empregadas são as de reação em cadeia da polimerase após transcrição reversa (RT-PCR), PCR em tempo real (*real time* PCR), amplificação mediada por transcrição (TMA) e DNA ramificado (b-DNA – *branched* DNA) (BONDEW, 2006; HATZAKIS; MAGIORKINIS; HAIDA, 2006; SCOTT; GRETCH, 2007).

Como conseqüência da grande heterogeneidade do genoma do HCV, vários genótipos foram descritos e a correta identificação desses genótipos é imprescindível para a definição do esquema terapêutico em sua duração e dose e para auxiliar nos estudos epidemiológicos (ZEIN, 2000).

A avaliação e o acompanhamento da doença hepática produzida pelo HCV se baseia nas provas de função hepática, principalmente na determinação quantitativa das aminotransferases e na biópsia hepática. A determinação das ALT é um dos mais importantes exames inespecíficos para pessoas infectadas pelo HCV, apesar de apresentar algumas desvantagens como a pequena correlação entre a dosagem das ALT e a gravidade do quadro de hepatopatia. Além disto, quando o paciente apresenta um padrão flutuante de transaminases, não é possível estabelecer a verdadeira progressão da doença ou o aparecimento de cirrose (NACIONAL INSTITUTES OF HEALTH, 2002).

A biópsia hepática é o método de melhor acurácia para confirmar o diagnóstico de hepatite crônica ativa, avaliar o grau e o estadiamento da doença, além de constituir em um importante critério de decisão terapêutica (DIENSTAG; McHUTCHINSON, 2006).

2.5 Epidemiologia da infecção pelo HCV

2.5.1 Transmissão do HCV

O vírus da hepatite C é transmitido principalmente pela via parenteral. As rotas de transmissão não parenteral, como a sexual e a vertical, embora menos eficientes, constituem situações de risco e podem contribuir para a disseminação da infecção (ALTER 2005; SHEPARD; FINELLI, ALTER, 2007).

2.5.1.1 Transmissão parenteral do HCV

A exposição ao sangue e hemoderivados ou outros fluidos corpóreos infectados, compartilhamento de materiais contaminados utilizados para o uso de drogas injetáveis e inaláveis, bem como a reutilização de material perfuro-cortantes para fins de procedimentos estéticos, odontológicos e médicos, hemodiálise, transplante de órgãos sólidos de doadores infectados, exposições ocupacionais (traumas perfuro-cortantes com instrumentos contaminados) constituem-se em importantes causas de transmissão parenteral do HCV (ALTER 2002; ALTER 2007; BOOTH; O'GRADY; NEUBERGER, 2001).

Em regiões que apresentam alta prevalência, as injeções terapêuticas, realizadas sem a anti-sepsia correta, a limpeza e desinfecção inadequada de equipamentos hospitalares e dentários e, eventualmente, a transfusão de sangue não testado podem se apresentar como o modo de transmissão predominante e representam mais de 40% da transmissão do HCV em todo o mundo (HADZIYANNIS; KOSKINAS, 2004; HAURI; ARMSTRONG; HUTIN, 2004).

A partir do ano de 1990, com a introdução de testes sorológicos para rastreamento do HCV, a transmissão do vírus através da transfusão de sangue e de produtos do sangue declinou. O risco para os pacientes poli-transfundidos está hoje ligado ao período em que houve a transfusão (MELLO et al., 2007).

O compartilhamento de agulhas entre os usuários de drogas injetáveis (UDI), na maioria dos países desenvolvidos (baixa e média prevalência), representa a forma mais comum de aquisição do HCV em todo o mundo (ALTER et al., 1999, ALTER, 2002; HADZIYANNIS; KOSKINAS, 2004). O uso de drogas injetáveis é responsável pelas altas taxas de prevalência e incidência da infecção pelo HCV entre a população de usuários e, são frequentemente maiores que aquelas

registradas para o HIV (GARFEIN et al., 1998; HAGAN; DES JARLAIS, 2000). O uso de drogas inaláveis e injetáveis se mostrou associado à infecção pelo HCV em estudo realizado no Rio Grande do Sul (PARABONI, 2009).

A associação de tatuagens com a positividade para o HCV está demonstrada em um estudo realizado em prisioneiros em Ghasr no Irã (ZALI, 2001) onde foi encontrado HCV em 54,3% dos prisioneiros e 40,1% destes com anti-HCV positivos tinha história de tatuagem.

2.5.1.2 Transmissão sexual do HCV

O papel da transmissão sexual do HCV constitui motivo de controvérsia (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION 2006). Alguns estudos sustentam que o contágio do HCV ocorra por via sexual sugerindo que esta via teria uma ação relevante na disseminação deste vírus (HALFON et al., 2001; PASQUIER et al., 2003; TERRAULT, 2002;) enquanto outros estudos não a consideram como via de transmissão importante (DIENSTAG, 1997; MURPHY et al., 2000). De forma geral, o risco de transmissão sexual e domiciliar é baixo, tanto que, recomendações sugerem que a hepatite C, diferentemente do HIV, não deva ser considerada como doença sexualmente transmissível (DST) do ponto de vista de estratégias de saúde populacional (ACKERMAN; ACKERMAN; PALTIEL, 2000; MARINCOVICH et al., 2003)

Apesar do HCV não ser considerado por muitos autores como uma DST, é importante que se considere alguns fatores, como multiplicidade de parceiros, não uso de preservativos, história de DST e infecção pelo HIV (PRADO, 2008; RAUCH et al., 2005;) bem como relações sexuais acompanhadas de traumatismo e relações sexuais anais. Contudo, a transmissão sexual parece ter um baixo risco de contágio, embora a efetividade do traumatismo sexual tenha sido demonstrada pela homogeneidade genética entre isolados do HCV de parceiros monogâmicos. O risco de transmissão do HCV tem se mostrado baixo (0-0,6%) entre casais monogâmicos e sem fatores de risco relacionados às DST quando comparado ao risco de transmissão nos indivíduos com múltiplos parceiros (0,4-1,8%) (FOCACCIA; BARALDO; SOUZA, 2003; TERRAULT, 2002; VANDELLI et al., 2004).

2.5.1.3 Transmissão vertical do HCV

Quando se considera que os casos de hepatite C pediátricos por transfusão de sangue praticamente foram eliminados, a transmissão vertical permanece como uma importante via de contaminação do HCV para crianças na infância (BORTOLOTTI et al., 1998). A história natural da infecção pelo vírus da hepatite C em crianças ainda não está totalmente caracterizada. Recém-nascidos infectados são, geralmente, assintomáticos (YEUNG; KING; ROBERTS, 2001).

A hepatite crônica na infância apresenta padrões histológicos similares aos dos adultos, podendo evoluir para doença hepática lenta e progressiva com quadros de atividade necro-inflamatória moderada e fibrose hepática a partir da sua adolescência, ou aos 20 ou 30 anos (JARA et al., 2003; SERRA et al., 2003). Este fator agravante do HCV em crianças tem levado diversos autores a estudarem a hepatite C de forma diferenciada, avaliando a efetividade das drogas nesta faixa etária e a importância do diagnóstico precoce (ZEIN, 2007).

A transmissão do HCV da mãe para o filho pode ocorrer antes ou durante o parto. Cerca de 1/3 dos recém-nascidos expostos ao vírus HCV infectam-se intra-útero e os demais, cerca de 40%, adquirem a infecção no momento do parto (MOK et al., 2005; RESTI et al., 1998). O risco de transmissão perinatal do HCV varia de 4% a 7% e ocorre somente quando o HCV RNA é detectado no soro materno no momento do parto. A co-infecção com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) aumenta o risco de transmissão de 4 a 5 vezes (ALTER, 2007; ROBERTS; YEUNG, 2002).

As controvérsias sobre o tipo de parto são principalmente ligadas ao risco do contato com as secreções genitais e o sangue materno; neste caso a cesariana, teoricamente, diminuiria a transmissão desse vírus para o recém nascido. O papel da cesárea eletiva (realizada antes do início do trabalho de parto e da ruptura das membranas) em reduzir a taxa de transmissão vertical do vírus é incerto. Embora esse procedimento se mostre efetivo em mulheres infectadas pelo HIV-1, no caso de mulheres com hepatite C, não há diferenças no risco de contágio nos diferentes tipos de parto, devendo ser adotada a indicação obstétrica (CONTE et al., 2000, GIBB et al., 2000; OKAMOTO et al., 2000; TAJIRI et al., 2001).

Em dois estudos de coorte realizados não foi possível distinguir se a cesárea ocorreu antes ou após a ruptura das membranas, se o trabalho de parto já havia ou

não começado e qual o tempo de duração do trabalho de parto antes da cesariana, sendo que estas informações são fundamentais para a conclusão acerca do risco (CONTE et al., 2000; RESTI et al., 2002).

Embora o RNA-HCV tenha sido encontrado no leite materno e no colostro (BERNARD, 1998; RUIZ-EXTREMERA et al., 2000), não há evidência para se contra-indicar o aleitamento materno, não sendo este procedimento considerado fator de risco para a transmissão do HCV (LIN et al., 1995; PEMBREY et al., 2001; POLYWKA et al., 1999; SPENCER et al., 1997).

Alguns autores sugerem que, enquanto a amamentação parece não representar fator de risco para a transmissão mãe-filho do vírus em mulheres assintomáticas, aquelas com doença hepática sintomática e alta carga viral, deveriam ser orientadas a não amamentar (KUMAR; SHAHUL, 1998). A Academia Americana de Pediatria se pronuncia sobre o aleitamento por mulheres portadoras do HCV dizendo que elas estão autorizadas a amamentar, mas devem ser orientadas sobre a presença do vírus no leite (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 2003).

Possíveis fatores de risco para a transmissão vertical do HCV tem sido investigados. A presença de viremia materna (RNA-PCR positivos) é um dos fatores de risco para a transmissão do vírus para a criança e este risco se mostra aumentado na razão direta do aumento da carga viral. Entretanto, a transmissão vertical foi verificada sem a detecção de viremia (TOVO et al., 2005), que provavelmente pode ser explicada pelas flutuações quantitativas da carga viral que ocorrem durante a gravidez (FERRERO et al., 2003; GERVAIS et al., 2000; PATERNOSTER et al., 2001; RESTI et al., 1998).

Além da carga viral e a co-infecção materna com o HIV (ROBERTS; YEUNG, 2002), a ruptura precoce de membranas tem se mostrado associada à disseminação deste vírus para o concepto (MAST et al., 2005). O tempo de ruptura das membranas e o risco da transmissão vertical, também geraram estudos discordantes (SPENCER et al., 1997; THOMAS et al., 1998). As controvérsias também são encontradas em relação à procedimentos invasivos como a amniocentese (DELAMARE et al., 1999; EKOUKOU et al., 2008; INUI, et al., 2002; MINOLA, et al., 2001).

Outra exposição importante é a realização de episiotomia que não parece ser fator de risco, entretanto, a laceração perineal ou vaginal e o uso de fórceps parecem

ter associação significativa com o aumento de transmissão do vírus (STEININGER et al., 2003).

2.5.2 Prevalência da hepatite C

Estima-se que 170 milhões de pessoas estão infectadas pelo vírus da hepatite C (HCV), ou seja, aproximadamente 3,0% da população mundial (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2009). Importante considerar que o HCV é responsável por 50% a 76% de todos os tipos de câncer de fígado e por 2/3 dos transplantes do órgão que ocorrem em todo o mundo (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2009).

Muitas são as dificuldades em se obter a verdadeira prevalência da doença devido às barreiras quanto à obtenção de amostras verdadeiramente representativas da população que, aliadas ao fato da infecção ser assintomática torna ainda mais difícil estimar esse valores (HAMMANN; LAGUARDIA, 2000) Mas, diante do quadro epidemiológico atual, verifica-se que a hepatite C assume relevante importância e a transmissão do vírus é um fator fundamental no enfrentamento do agravo na saúde pública mundial.

Mundialmente, a infecção pelo HCV não é doença de notificação compulsória. Sendo assim, estima-se que apenas 50% das pessoas HCV infectadas sejam diagnosticadas na maioria dos países desenvolvidos e que 2/3 necessitem de tratamento antiviral (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2009).

Embora o vírus da hepatite C seja endêmico em todo o mundo, existe grande variação geográfica em sua distribuição (figura 4). Os países que apresentam as maiores prevalências estão na África e na Ásia. Em contraposição, as menores prevalências são encontradas nos países industrializados da América do Norte, Europa (norte e oeste) e Austrália (SHEPPARD et al., 2005).

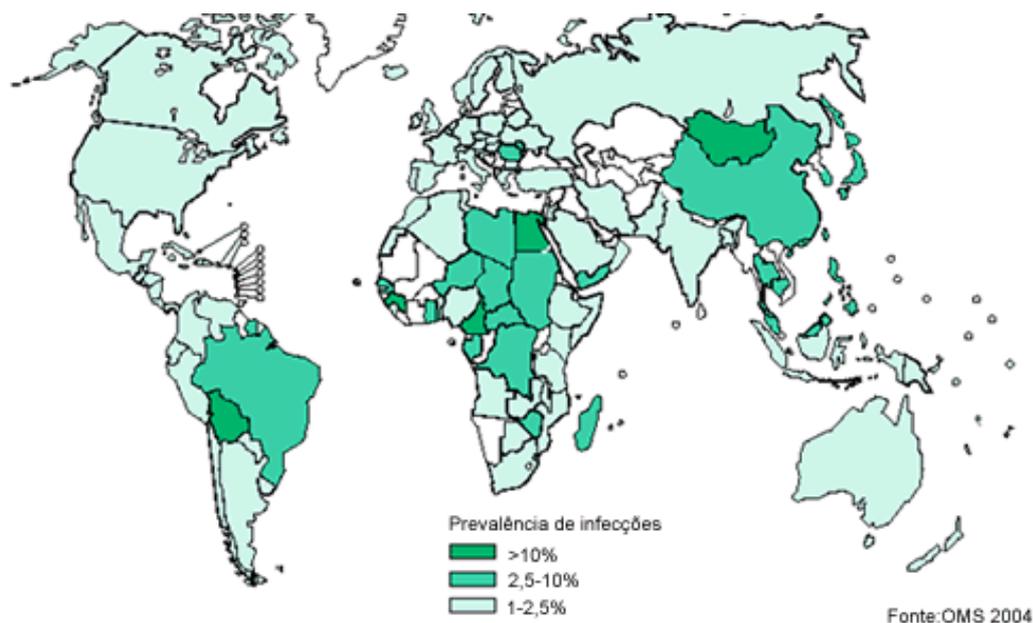


Figura 5 - Prevalência global da hepatite C
 Fonte: Adaptado de World Health Organization (2005)

Nos Estados Unidos, em estudo populacional de abrangência nacional, a prevalência do anticorpo anti-HCV foi de 1,8% (IC 95%: 1,5-2,3). Dos indivíduos soropositivos para o anti-HCV, 70% apresentaram viremia correspondendo a um número estimado de 2,7 milhões de indivíduos com infecção crônica pelo HCV (ALTER et al., 1999).

Importante ressaltar que no delta do Rio Nilo, no Egito, encontra-se uma prevalência extrema de 19% de indivíduos infectados com idade variando de 10 e 19 anos e de 60% acima dos 30 anos de idade, sendo a infecção pelo HCV responsável pela alta prevalência de cirrose hepática registrada no país (WORD HEALTH ORGANIZATION, 2006).

Na América Latina diferentes taxas de prevalência para o anti-HCV foram observadas. No México, foi identificado que em indivíduos assintomáticos com baixo risco de infecção a prevalência oscilou entre 0,1% a 2,0% (CHIQUETE; PANDURO, 2007). Na Venezuela, um estudo realizado com 722 pacientes a prevalência foi de 2,6% (CUADRA-SANCHES et al., 2005) e na Argentina, um estudo realizado em 1.637 pessoas de uma comunidade rural encontrou uma prevalência elevada de 5,7% (PICCHIO et al., 2006).

No Brasil, na década de 90, foi relatada uma prevalência do anti-HCV de 1,25% e de 1,42% (IC 95%: 0,70-2,12) respectivamente (SILVA et al., 1995; FOCACCIA et al., 1998). Em estudo de base populacional realizado na cidade de

Salvador-BA a soroprevalência do HCV confirmada pelo RIBA (*Recombinant Immunoblot Assay*) foi de 1,5% sendo o genótipo 3 o mais prevalente (ZARIFE et al. 2006). Em estudos mais recentes, apesar dos dados populacionais escassos, as estimativas atuais atingem 1,5% (FOCACCIA; BARALDO; SOUZA, 2007).

Quando se verifica a prevalência do HCV em populações específicas, esta varia de 0,4% a 1,4% em doadores voluntários de sangue (MARTINS et al. 1994; SAWADA et al., 2005; PALTANIN; REICHE, 2002), 39% em indivíduos submetidos à hemodiálise (CARNEIRO et al., 2001) e de 44,6% à 63,3% em hemofílicos (CARMO et al., 2002). Em um inquérito de base populacional no Centro-Oeste em indivíduos com idade acima de 19 anos foi encontrada uma prevalência para o anti-HCV de 1,9% (IC 95%:1,4-2,7) (TURCHI et al., 2007).

No Brasil, as hepatites virais são doenças de notificação compulsória e a ficha de investigação contempla a etiologia do vírus (Anexo D). Em que pese a subnotificação, as informações disponíveis, mesmo que subestimadas, se acompanhadas de estudos em populações específicas podem colaborar no conhecimento da distribuição do agravo no território nacional. A tabela 1 representa os casos confirmados de hepatite C de acordo com as regiões do Brasil.

Tabela 1 - Casos confirmados de hepatite C, segundo região do Brasil, 1996 a 2005

Regiões	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005
Brasil	1.217	3.135	3.157	4.848	5.961	6.763	8.196	10.771	14.115	13.261
Norte	1	22	298	166	185	282	246	331	325	296
Nordeste	26	151	176	253	412	426	534	798	778	846
Sudeste	2	860	431	1.960	2.941	3.385	4.430	6.211	8.232	7.388
Sul	928	1.588	1.868	2.173	1.923	2.173	2.359	2.814	4.064	3.839
Centro-Oeste	260	514	384	296	500	493	624	617	712	891

No estado de Mato Grosso do Sul, as informações disponíveis no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) apresentam a incidência oficial da hepatite C no Estado, produto das informações emanadas pelos serviços de vigilância epidemiológica dos 78 municípios que compõe a unidade federada. As incidências (taxas de detecção) distribuídas de forma anual, no período de 2000 a 2008 formam uma curva ascendente, com incidências que variaram entre 3,45/100.000 em 2000 a 14,79/100.000 em 2005. Importante considerar que por tratar-se de notificação universal, o contexto pode ser facilmente influenciado por

fatores externos como capacitações, busca ativa de casos e outros fatores meramente administrativos (figura 6).

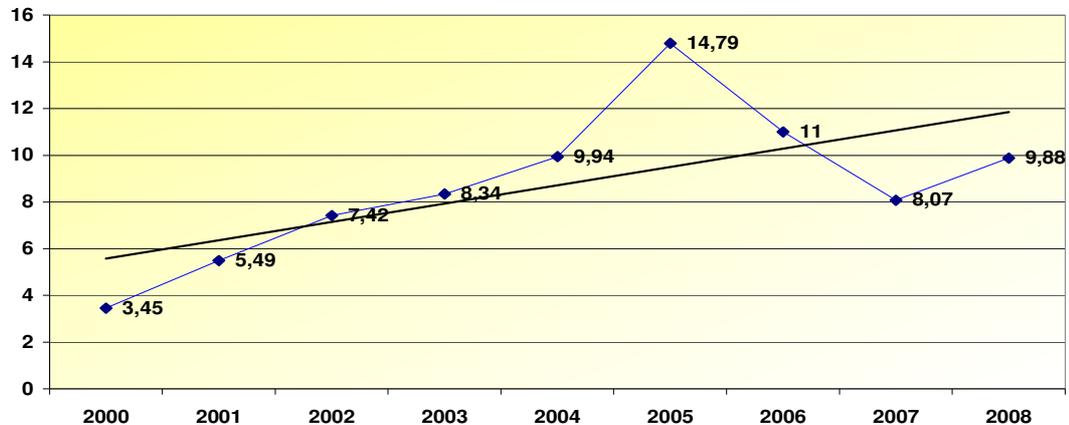


Figura 6 - Taxa de detecção da hepatite C por 100.000 habitantes e tendência exponencial deste agravo em Mato Grosso do Sul

Fonte: SINAN-NET/SES/DST-Aids, 2009

2.5.3 Hepatite C e gestação

A prevalência do HCV em gestantes não parece diferir daquela encontrada na população geral com idade compatível com resultados que variaram de 1,7% (ZANETTI et al., 1995) a 2,4% (CONTE et al., 2000).

Nos EUA, Japão e Europa, a soroprevalência em gestantes está situada entre 1,0% a 2,0% (ZANETTI et al., 1999). No Brasil, um estudo realizado em São Paulo, não diferiu dos conduzidos em outros países e apontou uma prevalência do anti-HCV em 1,5% das gestantes estudadas (LIMA; PEDRO; ROCHA, 2000). Na região Centro-Oeste do país, estudos conduzidos em Goiás encontraram prevalências para o anti-HCV em gestantes de 0,9% (MARTINS et al., 1995) e 1,5% (COSTA et al., 2009).

O aumento do risco de transmissão vertical do HCV parece estar diretamente associado aos fatores de risco presentes nas gestantes infectadas como alterações imunológicas maternas, agressões placentárias secundárias ao uso de drogas, co-infecção materna pelo HIV e nível de viremia HCV, oscilando entre 3,0% a 15,0% (MAST et al., 2005). Estudos prospectivos multicêntricos, um com 1.372 gestantes (RESTI et al., 2002) e outro realizado na Europa em 1.479 mães e seus recém-

nascidos (TOVO, et al., 2005) identificaram taxas de transmissão vertical do HCV de 7,1% (IC 95%: 5,8-8,6) e 6,2% (IC 95%: 5,0-7,5), respectivamente.

Quando se depara com a real possibilidade de infecção do recém-nascido, é importante que se considere alguns aspectos no aconselhamento da gestante anti-HCV positiva. Neste sentido, o *Paediatric HCV network* recomenda (PEMBREY; NEWELL; TOVO, 2005):

- a) a infecção pelo HCV não é contra indicação para gravidez;
- b) embora o rastreamento pré-natal do HCV não seja rotina, deverá ser realizado nas gestantes com fatores de risco;
- c) o risco de transmissão vertical está relacionado com a carga viral;
- d) não há tratamento antiviral para a gestante. As drogas disponíveis (IFN e ribavirina) estão proscritas devido a seus efeitos teratogênicos;
- e) embora inconclusivo, é prudente evitar amniocentese, parto vaginal instrumentado e ruptura prolongada de membranas;
- f) não se deve indicar cesariana para prevenir a transmissão mãe-filho;
- g) pacientes HCV infectadas não devem ser desencorajadas de amamentar;
- h) o período mais apropriado da mulher ser testada é antes da gravidez. Se positiva, o tratamento deverá ser oferecido com o objetivo de reduzir a carga viral e conseqüentemente o risco posterior de transmissão perinatal.

Importante ressaltar que as crianças que nascem infectadas ou se infectam durante o parto pelo HCV são assintomáticas ao nascimento e ao longo do tempo tendem a apresentar poucos sinais clínicos ou sintomas por volta dos cinco a dez anos de vida. Ainda não se tem clareza sobre se a evolução da hepatite C adquirida verticalmente seria diferente daquela adquirida pelo adulto ou daquela adquirida pela criança por outras vias de transmissão. Ao se comparar a evolução da doença com a forma de contágio, observa-se que o desenlace parece ser similar, tanto naqueles que adquiriram a doença por transmissão sanguínea ou por transmissão vertical (RERKSUPPHOL; HARDIKAN; DORE, 2004).

Não são conhecidos ensaios clínicos randomizados que avaliem o tratamento das crianças verticalmente infectadas. De forma geral elas respondem bem ao tratamento, não há cirrose, a infecção tem curta duração e apresentam boa tolerância às medicações antiretrovirais (JACOBSON et al., 2002). Não se

recomenda o início da terapia antiretroviral antes dos 3 anos de idade pelo risco de efeitos deletérios sobre o crescimento (STRADER et al., 2004).

Como no adulto, a genotipagem viral e a biópsia hepática são importantes definidores para o tratamento pediátrico. Estudos tem evidenciado uma resposta virológica sustentada em cerca de 60% dos casos, o que não exime as crianças de acompanhamento rigoroso até a evidência do sucesso do tratamento (LACKNER et al., 2000).

2.5.4 Vigilância epidemiológica

As tentativas iniciais para se estabelecer uma lista de doenças de notificação compulsória datam de 1377, quando se elaborou em Veneza a legislação fundamental de quarentena. Em 1851, a cidade sediou a 1.^a Conferência Sanitária Internacional, quando foram estabelecidos princípios de máxima proteção contra a propagação internacional de enfermidades que necessitavam de quarentena. Na ocasião o foco era a peste, cólera, febre amarela, varíola, tifo e febre recorrente (TEIXEIRA et al., 1998).

Em meados da década de 1960, consolidou-se o conceito mais abrangente de vigilância, como o conjunto de atividades que permite reunir a informação indispensável para conhecer, a qualquer momento, o comportamento ou história natural das doenças, bem como detectar ou prever alterações de seus fatores condicionantes, com o fim de recomendar oportunamente, sobre bases firmes, medidas indicadas e eficientes que levem à prevenção e ao controle de determinadas doenças (TEIXEIRA et al., 1998).

O Ministério da Saúde em 1975 passou por uma mudança em sua estrutura organizacional e criou-se o Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica (SNVE), que fazia parte da Secretaria de Ações Básicas desse ministério. Esse sistema de vigilância tinha como principal foco o controle de doenças endêmicas, que antes era atribuição dos vários serviços nacionais, como os de malária e tuberculose. Neste modelo horizontalizado, a vigilância atuaria nos três níveis distintos da estrutura de serviços de saúde e coube ao Ministério da Saúde a normatização e coordenação das atividades (BRASIL, 2002b; MENDES et al., 2000).

A lista de doenças de notificação compulsória foi criada pela Lei Nº 6259 de 1975, e obriga os profissionais de saúde no exercício da profissão, bem como os

responsáveis por organizações e estabelecimentos públicos e privados de saúde e ensino, a comunicarem aos gestores a ocorrência dos casos suspeitos ou confirmados daquelas doenças (BRASIL, 1975). Com a promulgação da Lei 8080, na década de 90, o SNVE passou por mudanças importantes e passou a ancorar-se nas diretrizes do Sistema Único de Saúde (SUS), que preconiza uma reorganização do setor saúde no Brasil, com inclusão dos municípios na gestão saúde e com a integração preventivo-assistencial das ações de saúde.

A produção e o uso das informações tornaram-se fundamentais para a gestão (MENDES, 1998) e essa necessidade de conhecimento da situação de saúde local foi fundamental para a construção do atual Sistema de Doenças de Notificação Compulsória (SDNC), partiu da elaboração de uma Lista de Doenças de Notificação Compulsória (LDNC), sendo que as selecionadas deviam seguir determinados critérios tais como: magnitude, potencial de disseminação, transcendência, vulnerabilidade, disponibilidade de medidas de controle, compromisso internacional com programas de erradicação, código sanitário internacional, etc.

A partir de 1992, foi concebido o Sistema de Informação de Agravos de Notificação - SINAN utilizando como experiência piloto os municípios dos estados de Pernambuco e do Paraná (CARVALHO, 1997; MENDES et al., 2000). Somente em 1993, o SINAN passou a ser implantado em todo o território nacional, podendo ser utilizado a partir do nível local, objetivando racionalizar os processos de coleta e transferência de dados relacionados a doenças e agravos de notificação compulsória (MENDES et al., 2000; VERAS; MARTINS, 1994).

A portaria nº 05 de 21 de Fevereiro de 2006, vigente no território nacional, define as doenças de notificação compulsória que são digitadas no SINAN. Este procedimento acontece de forma descentralizada pelos serviços de municipais de vigilância epidemiológica (BRASIL, 2006) (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE, 2008). As hepatites virais constam na lista atual de doenças de notificação compulsória (DNC), constituindo-se, portanto, em agravo passível de notificação.

Apesar do aparato tecnológico que cerca os sistemas de notificação oficiais vigentes no país, nos quais estão inclusos o Sistema de Mortalidade - SIM, Sistema de Nascidos Vivos - Sinasc e o SINAN principalmente, estes apresentam fragilidades identificadas por meio de inconsistências e subnotificações que comprometem a credibilidade das informações.

Alguns agravos tem sido objeto de estudos visando o conhecimento da subnotificação no SINAN. Em Fortaleza encontrou-se uma subnotificação para a Aids de 33,1% no Sistema de Controle de Exames Laboratoriais (SISCEL) e de 14,1% no Sistema de Informações de Mortalidade (SIM) quando comparados ao SINAN (GONÇALVES et al., 2008). Ainda com relação a subnotificação da Aids, em estudo realizado em 06 municípios sentinela, Florianópolis, Uberaba, Niterói, Rio de Janeiro, Belo Horizonte e Uberlândia, com o confronto de informações entre o SINAN e o Sistema de Internações Hospitalares – SIH, a subnotificação variou entre 24 a 65% (OLIVEIRA et al., 2004).

A subnotificação de doenças no sistema de saúde acarreta o desconhecimento da situação epidemiológica dos agravos, pois estimativas equivocadas sobre a magnitude das doenças compromete o processo de planejamento de ações de prevenção, assistência e controle dos agravos.

2.6 Tratamento da hepatite C

O tratamento da hepatite C tem como objetivo inibir a replicação viral para impedir a progressão da doença hepática para cirrose e/ou HCC. A indicação do tratamento depende de fatores variados como idade, estado geral de saúde, probabilidade de resposta terapêutica e contra-indicações ao uso do Interferon e/ou Ribavirina. No entanto, o aspecto que deve requerer maior atenção no momento da indicação é a própria doença hepática (DIENSTAG; McHUTCHISON, 2006).

O protocolo clínico e as diretrizes terapêuticas para o tratamento da hepatite C vigente no Sistema Único de Saúde do Brasil (SUS) encontram-se regulamentados pela Portaria nº 34 de 28 de setembro de 2007 (BRASIL, 2007). Este protocolo contempla a inclusão no tratamento de todos os pacientes com forma aguda ou crônica de doença que apresentem infecção ativa indicada pela detecção de HCV RNA. Nas formas crônicas é necessária a constatação de presença de atividade necro-inflamatória e/ou fibroses moderadas a acentuadas no tecido hepático.

A presença de cirrose compensada não contra-indica o tratamento, porém está associada à pior resposta terapêutica. Em casos de cirrose descompensada, o tratamento pode apresentar complicações e não tem benefícios comprovados, sendo, portanto, contra-indicado. A carga viral e genótipo não devem ser critérios

usados para definir indicação de tratamento, e sim para programação de sua duração e previsão de resposta (DIENSTAG; McHUTCHISON 2006).

O tratamento atualmente preconizado inclui a administração de interferon alfa (INF- α) associado à ribavirina desde o início. O interferon alfa peguilado, constituído por INF- α associado ao polietilenoglicol, tem-se demonstrado mais eficaz em relação ao interferon comum, especialmente em pacientes portadores da infecção pelo genótipo 1, pacientes com cirrose, co-infectados HIV/HCV, portadores de insuficiência renal em monoterapia (ALTER, 1995; DIENSTAG; McHUTCHISON, 2006; PARISE, 2003).

A melhor resposta à terapêutica atual é quando o paciente alcança uma resposta virológica sustentada (RSV), ou seja, a negatização do RNA-HCV após 24 semanas do término do tratamento (PARISE, 2003). O tratamento da hepatite C tem na associação do interferon α peguilado e ribavirina sua melhor resposta terapêutica. Essa resposta é influenciada por diversos fatores como idade, estágio de fibrose, consumo de álcool e, principalmente o genótipo do HCV (WEIGAND; STREMELL; ENCKE, 2007).

É fundamental a genotipagem do HCV na decisão terapêutica a ser instituída, na duração da terapia e na predição do padrão mais provável de evolução da infecção/doença diante do tratamento (HADZIYANNIS; KOSKINAS, 2004; NUNEZ; SORIANO, 2005).

Os diferentes genótipos do HCV apresentam uma distribuição geográfica distinta e com susceptibilidade diferente às terapias com o Interferon (IFN). Em consequência disto, o genótipo 1 tem se apresentado predominante em países desenvolvidos, tendo baixa resposta à terapia com o IFN (HADZIYANNIS; KOSKINAS, 2004). Pacientes portadores do HCV genótipo 2 tem mostrado melhores respostas ao IFN, porém apresentam um risco maior de elevação da alanina aminotransferase (ALT) (ZEUZEM et al., 2004).

O genótipo 3 é o que apresenta maior taxa de cura espontânea após a infecção aguda, mostrando uma boa resposta à terapia com o interferon. Porém, quando persiste pós-infecção aguda, tem sido observada, freqüentemente, a existência de esteatose hepática com rápida progressão para fibrose (HEZODE et al., 2004). A cronificação da infecção pelo HCV parece ser mais freqüente com o genótipo 4, sendo que estes pacientes tendem a responder menos a terapias com o IFN (ZYLBERBERG; CHAIX; BRECHÓT, 2000).

Os tratamentos disponíveis no momento, além de baixa eficácia, tem um alto custo e provocam efeitos colaterais freqüentes, necessitando portanto, de monitoramentos especializados (DIENSTAG; McHUTCHISON, 2006).

2.7 Prevenção e controle da hepatite C

As medidas preventivas visam principalmente interferir na transmissão do HCV, com redução da incidência da infecção, diminuição dos casos agudos e crônicos da doença e a conseqüente redução da cirrose hepática e carcinoma hepatocelular. Como não há vacina específica para a doença e uma terapia pós-exposição eficaz, medidas de prevenção primárias e secundárias são imprescindíveis para o controle deste agravo (LAVANCHY; GAVINIO; KITLER, 2007).

Estratégias de prevenção primária devem incluir a identificação de indivíduos com fatores de risco para infecção pelo HCV, realização de testes laboratoriais e o aconselhamento sobre as formas de prevenção e transmissão do HCV. As medidas secundárias visam evitar a progressão da doença em indivíduos já infectados (ALTER, 2002).

A introdução da triagem sorológica do sangue e hemoderivados para o marcador anti-HCV em bancos de sangue reduziu substancialmente o risco de transmissão do HCV pós-transfusional (ALTER, 2002). A identificação dos indivíduos infectados tem sido a tônica dos programas de prevenção, com ênfase na realização de exames em indivíduos usuários de drogas injetáveis e inaláveis ilegais, que receberam transfusão de sangue ou transplante de órgãos, que tenham evidência de doença hepática, que estejam em programas de hemodiálise, indivíduos infectados pelo HIV, profissionais da área de saúde após acidente com material perfuro-cortante e crianças nascidas de mães anti-HCV positivas (HODINKA, 1999; NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, 2002; STRADER et al., 2004).

Excluindo-se a população de doadores de sangue, o rastreamento para o HCV em gestantes não é recomendado pelos consensos atuais, sendo rotineiro em gestantes de certos serviços de saúde de cidades onde a população de risco é maior (WARD et al., 2000). Para que a triagem sorológica do HCV em gestantes seja instituída como rotina seriam necessários os critérios como doença de alta prevalência, testes de rastreamento válidos, confiáveis e de boa aceitabilidade,

tratamento disponível, intervenções comprovadamente eficazes durante a após a gestação e prevenção da transmissão perinatal (PEMBREY et al., 2003).

A eficácia das ações de prevenção e controle estão intrinsecamente ligadas a intervenção maciça na política de rastreamento de doentes, no sólido conhecimento acerca das formas de transmissão, na eficácia do tratamento e no desenvolvimento de uma vacina, além da educação em saúde voltada à população.

2.7.1 Triagem sorológica de gestantes

Com a finalidade de reduzir as taxas de morbi-mortalidade materna, perinatal e neonatal registradas no Brasil, o Ministério da Saúde implantou o Programa de Humanização no Pré-natal e Nascimento (PHPN), por meio da Portaria/GM nº 569, de 1/6/2000, que consiste na adoção de medidas que asseguram a melhoria do acesso, da cobertura e da qualidade do atendimento de saúde durante o pré-natal, gestação, parto e puerpério às gestantes e recém-nascidos (BRASIL, 2002).

Para que estas ações fossem desenvolvidas em todo o território nacional, os estados e municípios foram estimulados a realizar o acompanhamento pré-natal adequado e o cadastramento das gestantes.

Em Mato Grosso do Sul, com o objetivo de aumentar o acesso ao pré-natal e desta forma diminuir os índices de morbimortalidade do binômio mãe-filho, a Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais (APAE), de Campo Grande-MS, por meio do Instituto de Pesquisas Ensino e Diagnósticos (IPED/APAE), e a Secretaria de Estado de Saúde de MS (SES/MS), em consonância com o Ministério da Saúde instituíram o Programa Estadual de Proteção à Gestante (PEPG) em outubro de 2002. O PEPG realiza, por meio da triagem em massa, o diagnóstico laboratorial das patologias como toxoplasmose, sífilis, hepatite B, hepatite C, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, infecção pelo vírus linfotrópico humano, herpes simples, citomegalovírus, rubéola, clamídia, doença de chagas e fenilcetonúria materna e hipotireoidismo (IPED/APAE, 2003).

Este programa está disponível em 100% dos municípios do Estado e abrange, em média, uma cobertura de 98% das gestantes. A abrangência deste Programa nas Unidades Básicas de Saúde, População Rural e nas Aldeias Indígenas se deu pela facilidade e praticidade da coleta do material que utiliza as vantagens da coleta em

papel de filtro, contribuindo com o aumento do número de gestantes testadas para as doenças durante o pré-natal (IPED/APAE, 2003).

A triagem sorológica de gestantes para as doenças passíveis de transmissão vertical, incluindo a hepatite C, proporciona a identificação precoce da gestante positiva e permite a intervenção no acompanhamento e tratamento, como também no monitoramento da gestante e de seu neonato (PEMBREY et al., 2005). Além disso, o valor do rastreamento sorológico da gestante, quando realizado nesta fase está na oportunidade de conhecimento da condição de portadora do HCV para as mulheres que normalmente não seriam testadas pelo fato de serem assintomáticas, representando para muitas a única chance do conhecimento da doença e do acesso ao tratamento.

A partir do diagnóstico da gestante, o parceiro e outros filhos também serão triados, possibilitando o diagnóstico precoce e conseqüentemente o tratamento destas pessoas, diminuindo a morbi-mortalidade causada pela infecção.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Realizar a caracterização soroepidemiológica e molecular da infecção pelo vírus da hepatite C em gestantes atendidas pelo Programa Estadual de Proteção à Gestante (PEPG) em Mato Grosso do Sul, no período de 2005 a 2007.

3.2 Objetivos específicos

- a) obter prevalência global da infecção pelo vírus da hepatite C em gestantes atendidas pelo PEPG;
- b) identificar os fatores relacionados ao risco para aquisição da hepatite C em gestantes notificadas no SINAN-net;
- c) identificar os genótipos virais circulantes nas gestantes estudadas;
- d) verificar a presença de co-infecções associadas à infecção pelo HCV em gestantes triadas pelo PEPG; e,
- e) conhecer a subnotificação dos casos de hepatite C das gestantes atendidas pelo PEPG.

4 MATERIAL E MÉTODOS

A presente investigação consiste em um estudo descritivo transversal, com componente retrospectivo, do tipo quantitativo.

Os dados secundários referem-se ao período de janeiro de 2005 a dezembro de 2007 a partir das informações fornecidas pelo IPED-Apae à Vigilância Epidemiológica da Secretaria de Estado de Saúde de Mato Grosso do Sul e das informações contidas no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN-NET).

4.1 População de estudo

A população foi constituída por gestantes que se submeteram à triagem pré-natal preconizada pelo Programa Estadual de Proteção à Gestante (PEPG), oferecido em todos os municípios do estado de Mato Grosso do Sul.

O Programa de Proteção à Gestante de Mato Grosso do Sul (PEPG) tem como objetivo diagnosticar precocemente patologias em mulheres gestantes para que possam ser tomadas medidas preventivas, profiláticas e terapêuticas. O programa foi implantado pela Secretaria Estadual de Saúde de Mato Grosso do Sul em parceria com o Instituto de Pesquisa, Ensino e Diagnósticos da Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais de Campo Grande-MS em outubro de 2002. Atualmente, o PEPG realiza triagem sorológica para as seguintes patologias: toxoplasmose, sífilis, hepatite B, hepatite C, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, infecção pelo vírus linfotrópico humano, herpes simples, rubéola, clamídia, citomegalovirose, doença de chagas e fenilcetonúria materna e hipotireoidismo.

4.2 Coleta de dados

Os dados gerais das gestantes como idade, raça/cor, município de residência e idade gestacional, foram obtidos por meio dos dados dos cartões de coleta do IPED/Apae (Anexo B). Os resultados dos exames sorológicos e moleculares para hepatite C foram obtidos a partir de cópia dos resultados dos exames enviados ao setor de Vigilância Epidemiológica da Secretaria de Estado de Saúde (SES) (Anexo C). A ficha de notificação do SINAN-NET permitiu, além das características pessoais

das gestantes, a obtenção de informações sobre escolaridade, categorias de exposição como transfusão sanguínea, uso droga injetável e/ou inalável, três ou mais parceiros sexuais, antecedente de doenças sexualmente transmissíveis (DST), uso de medicamentos injetáveis, história de cirurgia e transplante, tratamento dentário, acupuntura, tatuagem, hemodiálise e acidente com material biológico (Anexo D).

4.3 Procedimento de coleta e processamento utilizado pelo PEPG

4.3.1 Coleta e processamento das amostras

As coletas de amostras são realizadas em Unidades Primárias de Saúde e em postos de coletas localizados em hospitais de todos os municípios do estado de Mato Grosso do Sul. As amostras de sangue são coletadas por punção digital (dedo anular da mão esquerda), em papel filtro especial (nº 903, Whatman, Inc, UK), contendo seis discos, acoplado a uma ficha padronizada de identificação da gestante, com data e local da coleta e no verso, o consentimento informado para realização dos exames do PEPG/MS. Os discos de papel filtro são mantidos a temperatura ambiente para secagem por 4 horas e enviados, por correio para o laboratório do IPED/Apae de Campo Grande-MS para o processamento das amostras de sangue. No laboratório os discos são avaliados quanto à qualidade da coleta de sangue, cortados automaticamente e colocados em solução tampão para eluição das proteínas sanguíneas e posterior realização dos testes de ELISA.

Uma segunda coleta de sangue por punção venosa é realizada em todas as gestantes com resultados inicialmente positivos ou indeterminados ao HCV para a realização dos testes confirmatórios.

4.3.2 Testes sorológicos e moleculares

A triagem sorológica para a hepatite C por meio da detecção do marcador anti-HCV é realizada em eluato de papel filtro, empregando-se o teste imunoenzimático ELISA. Pesquisa-se os anticorpos anti-antígenos virais *core*, NS3, NS4 e NS5.

As amostras com resultados inicialmente reativos são submetidas à nova coleta de sangue por punção venosa e retestadas por ELISA (IPED-Apae e Lacen) para detecção de anti-HCV.

As amostras anti-HCV positivas são testadas para detecção do RNA viral pela reação em cadeia da polimerase em tempo real (*Real Time-PCR*), utilizando-se *primers* complementares à região 5' não codificante do genoma do HCV. As amostras positivas foram submetidas à genotipagem pelo método *line probe assay* (INNO-LiPA, Innogenetics, Bélgica).

No caso da Sífilis, no exame de triagem é realizado teste anti-*Treponema pallidum* pelo método ELISA, que em caso de resultado positivo, após coleta de sangue por punção venosa é submetido à nova testagem do soro pelo método VDRL e FTA-abs – IgG. Os exames anti-HIV realizados no pré-natal em papel filtro são pelo teste anti-HIV 1 e 2 (metodologia I e II) pelo método ELISA e no caso de coleta, amostra de sangue venoso é confirmada por ELISA e Western blot.

O exame para detecção de Hepatite B no papel filtro é o teste HBsAg e Anti-HBc pelo método ELISA, que em caso de positividade é submetido a novo teste pelo método ELISA em amostra de sangue venoso. A Toxoplasmose é detectada em papel filtro pelo teste Anti-*toxoplasma gondii* IgG e IgM e, em caso de positividade, a exemplo dos outros exames confirmada por ELISA em sangue venoso. A positividade para *Chlamydia trachomatis* é detectada após testagem do sangue seco em papel filtro (triagem) pela metodologia de Enzimaimunoensaio (EIA) e confirmada, em caso de positividade pela testagem do soro pela mesma metodologia.

4.4 Subnotificação dos casos de hepatite C

A taxa de subnotificação dos casos de hepatite C foi obtida por meio da comparação do número de gestantes anti-HCV positivas notificadas no SINAN com o número de gestantes com exames anti-HCV positivos do IPED/Apae.

4.5 Processamento e análise dos dados

Os dados gerais das gestantes e os resultados dos testes sorológicos e moleculares foram inicialmente digitados em microcomputador no programa

Software[®] *Excel* (MICROSOFT, 2007) e posteriormente foram analisados no programa *Epi info 3.4.1* (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2008). O banco de dados foi analisado no programa estatístico *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versão 13.0. A prevalência e a razão de prevalência foram calculadas com intervalo de confiança de 95% (IC 95%). Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes.

4.6 Considerações éticas

Por se tratar de uma pesquisa envolvendo seres humanos e atendendo a Resolução 196/96 (BRASIL, 2003a) o projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS), conforme protocolo nº 1.488/ 2009 (Anexo A).

5 RESULTADOS

5.1 Características das gestantes estudadas

Durante o período de janeiro de 2005 a dezembro de 2007 foram triadas pelo Programa Estadual de Proteção à Gestante (PEPG) um total de 115.386 gestantes. Este quantitativo representa 97% das gestantes de Mato Grosso do Sul, considerando o total de nascidos vivos como referência (tabela 2).

Tabela 2 – Número de gestantes submetidas a exames laboratoriais do Programa Estadual de Proteção à Gestante, Mato Grosso do Sul - 2005-2007

Ano	Nascidos Vivos ¹	Gestantes Triadas	%
2005	41.058	39.204	95,5
2006	39.616	39.118	98,7
2007	38.286	37.064	96,8
Total	118.960	115.386	97,0

(¹): informações constantes no SINASC

A distribuição das gestantes triadas por faixa etária (tabela 3) mostra que 54,8% delas tem entre 20 a 29 anos (63.049/115.092). Aquelas com idade menor de 14 anos, representaram 1,6% (1.844 / 115.092) da população estudada.

Tabela 3 – Número de gestantes triadas no PEPG por faixa etária, Mato Grosso do Sul - 2005-2007

Faixa etária	Nº	%
≤ 14	1.844	1,6
15 - 19	28.204	24,5
20 - 29	63.049	54,8
30 - 39	20.141	17,5
40 - 49	1790	1,5
≥ 50	64	0,2
Total	115.092	100

Nota: Excluídas 294 gestantes com idade não informada

A tabela 5 mostra a distribuição da prevalência do marcador anti-HCV em diferentes municípios, com taxas de prevalência variando de 0,04% no município de Nova Andradina a 0,62% no município de Novo Horizonte do Sul. O marcador anti-HCV foi detectado em mulheres grávidas residentes em 37 dos 78 municípios do estado, ou seja, em 47,4% destes existe pelo menos uma gestante com marcador positivo.

Tabela 5 – Distribuição da prevalência do marcador anti-HCV em gestantes por município, Mato Grosso do Sul - 2005 - 2007

Município	Gestantes Testadas Nº	Anti-HCV + Nº	Prevalência
Água Clara	816	01	0,12
Amambaí	2.761	02	0,07
Aparecida do Taboado	796	01	0,12
Aquidauana	2.941	01	0,03
Bataguassu	1080	03	0,28
Bataiporã	539	01	0,18
Bonito	1.026	01	0,10
Caarapó	1.445	02	0,14
Campo Grande	32.134	51	0,16
Chapadão do Sul	848	01	0,12
Coronel Sapucaia	1.492	01	0,07
Corumbá	5.335	07	0,13
Douradina	183	01	0,55
Dourados	8.576	06	0,07
Eldorado	652	01	0,15
Fátima do Sul	641	01	0,17
Gloria de Dourados	347	02	0,58
Itaporã	559	01	0,18
Itaquiraí	783	02	0,25
Japorã	481	01	0,21
Mundo Novo	1.350	01	0,07
Naviraí	2.451	02	0,08
Nioaque	753	02	0,26
Nova Andradina	2.234	01	0,04
Novo Horizonte do Sul	160	01	0,62
Paranaíba	1446	03	0,21
Paranhos	1.149	01	0,09
Ponta Porá	4.212	05	0,12
Ribas do Rio Pardo	1.057	01	0,09
Rio Brilhante	1.382	01	0,07
Rio Negro	240	01	0,42
São Gabriel D'Oeste	991	01	0,10
Selviria	301	01	0,33
Sidrolândia	1.570	01	0,06
Sonora	958	02	0,21
Terenos	440	01	0,23
Três Lagoas	4448	12	0,27

A prevalência do marcador anti-HCV, de acordo com a faixa etária está representada na tabela 6. Na faixa etária menor de 13 anos não houve casos de anti-HCV positivos (dados não demonstrados). Esses dados mostram que a transmissão vertical em nosso meio parece ser pequena, visto que apenas 0,05 das gestantes tinham idade menor que 19 anos; a positividade mostrou-se ascendente até a faixa etária de 40 a 49 anos, na qual se observou a maior prevalência (0,3%). Observou-se que as gestantes com idade superior à 40 anos tiveram uma razão de prevalência 6,0 (IC 95%:2,16 –16,63) vezes maior de infecção pelo HCV em relação às gestantes com idade menor que 20 anos.

Tabela 6 – Prevalência do anti-HCV de acordo com a faixa etária das gestantes estudadas, Mato Grosso do Sul - 2005-2007

Faixa etária	n	Anti-HCV Positivo	%	RP (IC 95%)	p
≤19	30.048	14	0,05	1	
20 – 29	63.049	66	0,10	2,25 (1,26 – 4,00)	<0,01
30 – 39	20.141	39	0,20	4,16 (2,26 – 7,65)	<0,01
40 – 49	1.790	05	0,30	6,00 (2,16 – 16,63)	<0,01
≥ 50	64	00	-	-	

Nota: Se $p < 0,05$ – diferença estatisticamente significativa. Qui-quadrado de tendência
(¹): Excluídas 294 gestantes com idade não informada

A tabela 7 mostra as características sócio-epidemiológicas das gestantes positivas (n=124) para o marcador anti-HCV. As gestantes soropositivas tinham idade entre 14 e 41 anos, sendo que a faixa etária com maior percentual foi a de 20 a 39 anos (53,2%). A média aritmética das idades foi de 27,3 anos, sendo a mediana 26 anos de idade, com coeficiente de variação de 24,3 (dados não demonstrados).

Quando analisamos as 124 gestantes soropositivas para o anti-HCV com relação às faixas etárias, observou-se que na faixa etária de 20 a 29 anos foi encontrada a maior prevalência, 53,2%, com declínio da positividade para o anti-HCV em gestantes com idade superior a 30 anos.

Com relação à raça, observou-se que 37,1% das gestantes eram da raça branca, seguindo-se a parda (32,3%). As gestantes indígenas representaram apenas 1,6% do total de positivas para o anti-HCV.

Quanto à escolaridade, esta informação foi analisada por anos de estudo somente nas gestantes notificadas (n=80). Verificou-se que 42,5% das gestantes

tiveram entre 4 a 7 anos de estudo, sendo que 3,8% das gestantes estudadas referiram nenhum ano de estudo.

Tabela 7 - Características sócio-epidemiológicas das gestantes anti-HCV, Mato Grosso do Sul - 2005-2007

Variáveis	Casos		
	Nº	Nº	%
Faixa etária ¹	124		
14 a 19		14	11,3
20 a 29		66	53,2
30 a 39		39	31,5
40 a 49		5	4,0
Raça ¹	124		
Branca		46	37,1
Parda		40	32,3
Negra		10	8,1
Amarela		5	4,0
Indígena		2	1,6
Ignorada		21	16,9
Escolaridade ²	80		
Em branco		1	1,3
Nenhuma		3	3,8
1 a 3 anos		4	5,0
4 a 7 anos		34	42,5
8 a 11 anos		8	10,0
12 e mais		2	2,5
Ignorada		28	35,8

(¹) Gestantes HCV positivas (²) Gestantes notificadas

5.3 Fatores associados ao risco de infecção pelo HCV

A análise das fichas de notificação/investigação (SINAN) das gestantes positivas para o marcador anti-HCV possibilitaram o conhecimento da categoria de exposição ao risco de adquirir o vírus da hepatite C.

Trinta e cinco gestantes (43,8%) notificadas não referiram fatores de risco associados. Dentre os fatores citados, o tratamento dentário e o tratamento cirúrgico foram os que apresentaram os maiores percentuais 18,8% e 17,5%, respectivamente (tabela 8).

Tabela 8 – Distribuição dos fatores associados ao risco de contrair HCV em gestantes notificadas no SINAN, Mato Grosso do Sul - 2005-2007 (n=80)

Evento	Casos		
	Nº	%	IC 95%
Sem fatores	35	43,8	32,9 - 54,6
Tratamento dentário	15	18,8	10,2 - 27,3
Tratamento cirúrgico	14	17,5	9,2 - 28,5
Três ou mais parceiros	11	13,8	6,2 - 21,3
Tatuagem/piercing	11	13,8	6,2 - 21,3
Transfusão sanguínea	7	8,8	2,6 - 14,9
DST	7	8,8	2,6 - 14,9
Medicamento injetável	7	8,8	2,6 - 14,9
Drogas inaláveis	6	7,5	1,7 - 13,3
Drogas injetáveis	4	5,0	1,4 - 12,3
Hemodiálise	1	1,3	0,0 - 6,8
Acupuntura	1	1,3	0,0 - 6,8

Na figura 8 está representado o número de gestantes soropositivas para o anti-HCV de acordo com a idade gestacional em trimestres, na ocasião do exame de triagem. Verificou-se que a maioria das gestantes (53,2%) foram submetidas a triagem pré-natal no primeiro trimestre de gestação.

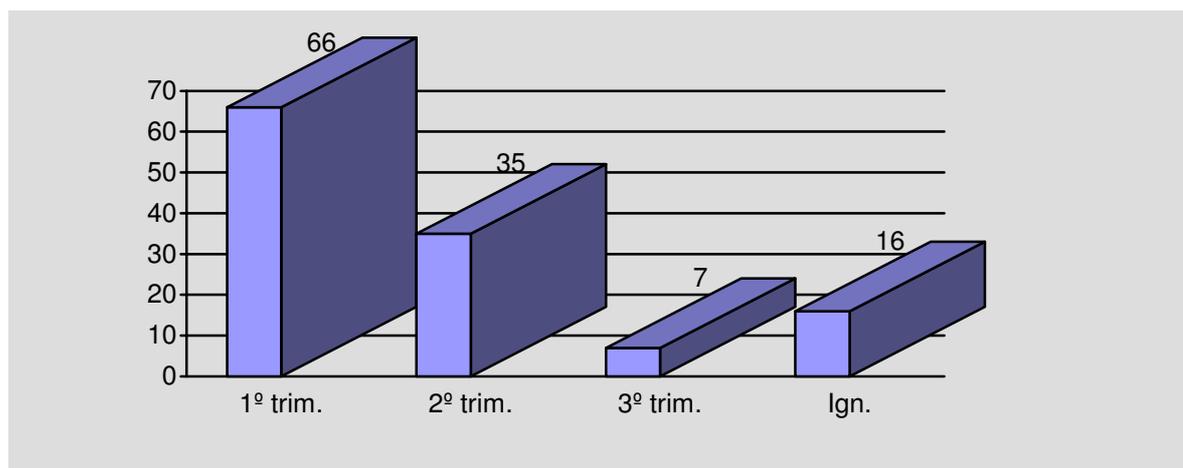


Figura 8 – Número de gestantes anti-HCV positivas, segundo o período gestacional da realização do exame de Hepatite C, Mato Grosso do Sul – 2005- 2007

5.4 Detecção do RNA viral e genotipagem do vírus da hepatite C

Das 124 amostras anti-HCV reagentes, 81 (65,3%) foram RNA-HCV positivas para a região 5'NC. Das 81 amostras positivas para o RNA-HCV, 74 (91,3%) foram genotipadas. Destas, 73% (54/74) foram identificadas como pertencentes ao genótipo 1, 2,7% (2/74) ao genótipo 2 e 24,3% (18/74) ao genótipo 3 (figura 9).

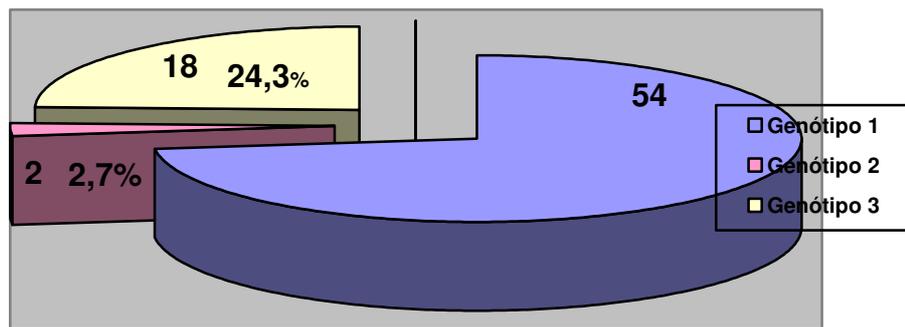


Figura 9 - Distribuição dos genótipos do HCV em gestantes testadas no PEPG

A partir de 2006, as amostras passaram a ser subtipadas e observou-se que das 74 amostras genotipadas, 46 (62,2%) foram submetidas a subtipagem. Com relação ao genótipo 1, 75,1% pertenciam ao subtipo 1a, 21,2% ao subtipo 1b e 3% ao subtipo 1d. O genótipo 2, subtipo 2a foi encontrado em apenas 1 amostra. Quanto ao genótipo 3, 91,7% (11/12) pertenciam ao subtipo 3a e 8,3% (1/12) foram classificados como subtipo 1d (figura 10).

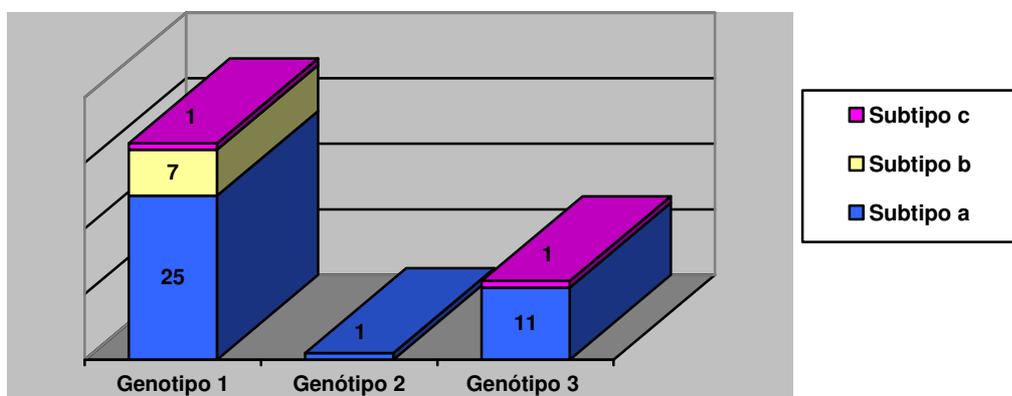


Figura 10 – Distribuição dos sub-genótipos virais na população de gestantes de Mato Grosso do Sul (n= 46)

5.5 Agravos associados à infecção pelo HCV

Das 124 gestantes anti-HCV positivas, 13,7% apresentavam co-infecções, sendo a mais prevalente a sífilis (10/124). A infecção causada pelo HIV foi a segunda co-infecção mais detectada nas gestantes estudadas (tabela 9).

Tabela 9 – Distribuição das co-infecções nas gestantes testadas pelo PEPG, Mato Grosso do Sul - 2005–2007 (n=17)

Co-Infecção	Casos	%	IC 95%
Sífilis	10	8,1	3,3 – 12,9
HIV	03	2,5	1,6 – 3,3
Clamídia	02	1,7	0,9 – 2,3
Toxoplasmose	01	0,8	0,3 – 1,3
Hepatite B	01	0,8	0,3 – 1,3

5.6 Subnotificação de casos de hepatite C em gestantes

O conhecimento epidemiológico das doenças por meio das notificações constitui em um fator importante quando se trata de prevenção, controle do agravo e planejamento de ações estratégicas. A subnotificação da hepatite C nas gestantes estudadas variou de 23,1% no ano de 2007 a 40,3% no ano de 2006, sendo este o ano que apresentou maior percentual (40,38%) das gestantes não notificadas no SINAN, que é o sistema oficial do Ministério da Saúde para conhecimento dos agravos de notificação compulsória (figura 11).

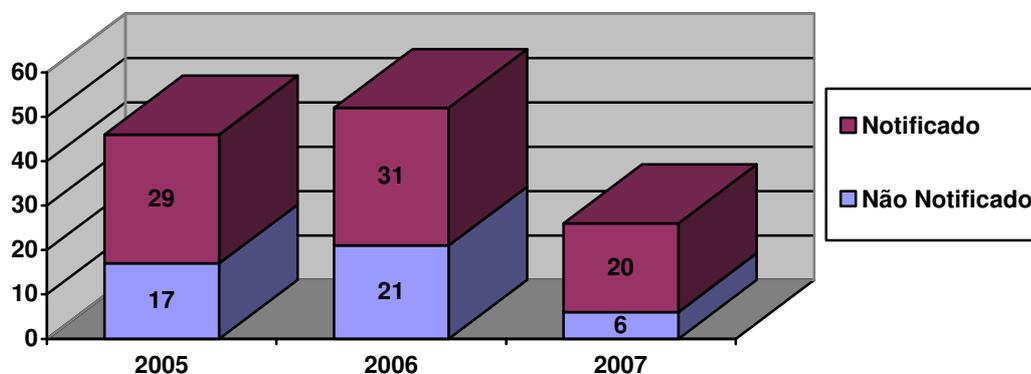


Figura 11 – Distribuição das gestantes HCV positivas por situação de notificação no SINAN. Mato Grosso do Sul – 2005-2007

6 DISCUSSÃO

A mortalidade infantil e os óbitos maternos, importantes indicadores de saúde estão diretamente relacionados ao acesso e à qualidade do pré-natal que constitui uma oportunidade para a detecção de doenças que possam acometer a gestante e por em risco a saúde do concepto. O pré-natal certamente representa um período oportuno para testagem de mulheres que, por não pertencerem a grupos de risco para a aquisição da infecção pelo HCV, usualmente não seriam testadas.

Este foi o primeiro estudo soroepidemiológico e molecular da infecção pelo HCV em gestantes de Mato Grosso do Sul. O mesmo foi conduzido nas gestantes triadas pelo PEPG, representando, portanto, 97% da população de gestantes do referido Estado. Esta cobertura representativa é superior ao percentual de gestantes atendidas durante o pré-natal no Brasil (44,2%) e na região Centro Oeste (39,9%) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2004).

Aproximadamente 81% das gestantes triadas pelo PEPG apresentavam idade inferior a 30 anos. Esta taxa foi também predominante em um estudo conduzido em gestantes de Goiás (85%) (COSTA et al., 2009).

A prevalência média do anti-HCV para o período de 2005 a 2007 foi de 0,11% (IC 95%: 0,10–0,11). Esta prevalência não difere das estimadas em gestantes de MS 0,1% (IC 95%:0,1-0,1) (FIGUEIRÓ-FILHO et al., 2007), gestantes de Campo Grande 0,18% (IC 95%:0,1-0,2) (VIDAL, 2008), bem como em gestantes de três municípios de Goiás 0,15% (IC 95%:0,1-0,2) (COSTA et al., 2009). Por outro lado, a prevalência encontrada no presente estudo foi inferior à encontrada por Sawada (2005) em doadores de sangue de Campo Grande-MS (0,4%; IC 95%:0,3-0,4) e às encontradas em um inquérito de base populacional no Centro-Oeste em indivíduos com idade acima de 19 anos, 1,9% (IC 95%:1,4-2,7) (TURCHI et al., 2007) e em gestantes de Campinas/SP (1,5%) (LIMA; PEDRO; ROCHA, 2000). Estudos conduzidos em gestantes de outros países como Gabão e Egito encontraram prevalências de 2,1% e 15,8%, respectivamente (NDONG-ATOME, 2008; STOSZEK et al., 2006).

As diferenças regionais de soroprevalência são freqüentes quando se estuda população de menor risco como é o caso das gestantes. Em 47,4% dos municípios do Estado houve detecção anti-HCV em gestantes e as prevalências variaram entre 0,04% a 0,62%, sendo as maiores prevalências encontradas em Novo Horizonte do Sul, Glória de Dourados e Douradina. Estes municípios estão localizados na porção

sul do estado e tem menos de 10.000 habitantes. No Gabão, um estudo de prevalência em gestantes das cinco principais cidades do país mostrou diferenças significativas por região (NDONG-ATOME, 2008).

A prevalência do anti-HCV na população de gestantes estudada apresentou tendência crescente com o aumento de idade, sendo a maior prevalência encontrada na faixa etária de 40 a 49 anos (0,3%). O aumento da prevalência de acordo com a faixa etária tem sido documentado em diversos outros estudos (ALTER et al., 1999; COSTA et al., 2009; FOCACCIA et al., 1998; LIMA et al., 2000; LOPES et al., 2009) e, provavelmente seja devido ao aumento da exposição aos fatores de risco de adquirir o vírus da hepatite C ao longo da vida.

Apesar de que indivíduos de todas as raças são suscetíveis à infecção pelo HCV, Pearleman (2006) relatou que a resposta terapêutica em indivíduos brancos (caucasianos) tem sido melhor do que em negros e latinos. Quanto ao estudo da raça/cor das gestantes soropositivas para o anti-HCV, observou-se o predomínio de gestantes brancas, seguido de pardas e negras o que não difere do estudo conduzido em gestantes de Campo Grande por Gardenal (2008). Ressalta-se que a raça indígena compreendeu somente 1,6% dos casos, mesmo sendo MS a 3ª população indígena do país.

A análise da escolaridade das gestantes neste trabalho está restrita àquelas que foram notificadas no SINAN (n=80). O registro desta informação na ficha de notificação/investigação mostrou que 42,5% delas tem de 4 a 7 anos de estudo e 3,8% relataram nenhum ano de estudo. Embora esta variável não conste na maioria dos estudos sobre hepatite C, a sua visibilidade se reveste de importância quando se analisa o acesso e a adesão ao tratamento, bem como o conhecimento sobre as medidas de prevenção e controle desta infecção. Um estudo desenvolvido na Bahia (MATOS JR, 2007), analisou a influência do grau de escolaridade no acesso ao medicamento para tratamento de hepatite C e constatou que dos pacientes em uso de medicamento, 63,0% tem escolaridade igual ou superior ao ensino médio.

Os fatores associados ao risco de contrair o HCV, mais freqüentemente relatados pelas gestantes soropositivas notificadas, foram história de tratamento dentário, cirurgia, três ou mais parceiros sexuais, tatuagens/*piercing*, seguidos de transfusão sanguínea e antecedente de DST. Fatores de risco como história de transfusão de sangue e DST, bem como o uso de drogas injetáveis ou não injetáveis foram identificados entre mulheres grávidas soropositivas para o anti-HCV em

diversos estudos (CONTE et al., 2000; LIMA; VIANA, 2009; LEIKIN et al., 1994). Estudo de caso controle realizado em doadores de sangue em São Paulo demonstrou ser a presença de tatuagem estatisticamente significativa quanto ao risco de ser HCV positivo (TENGAN, 1998).

O uso de drogas inaláveis e injetáveis foi citado por 5,0% e 7,5% das gestantes estudadas, respectivamente. Os indivíduos que fazem uso de drogas ilícitas injetáveis e inaláveis apresentam um risco aumentado de adquirir a infecção pelo HCV e a eficiência da transmissão varia de acordo com os comportamentos de risco por eles adotados (MACIAS et al., 2008; DE JARLAIS et al., 2003).

A precocidade da realização do pré-natal nas gestantes é fundamental no acompanhamento da gestação e principalmente na intervenção preventiva em casos de transmissão vertical de agravos. No presente estudo, cerca de 53,2% das gestantes tiveram acesso ao teste de triagem para o anti-HCV no primeiro trimestre de gestação e 81,4% até o segundo trimestre. Este dado é importante, pois a detecção precoce da infecção pelo HCV resulta em oportunidade de intervenção nas condutas obstétricas como a aminiocentese, ruptura de membranas e até o uso de fórceps, reduzindo a chance de transmissão do HCV de mãe para filho durante o parto e no controle de outras co-morbidades que possam eventualmente aumentar o risco de transmissão vertical.

Considerando que a via de contaminação de crianças através da transfusão de sangue é pouco provável nos dias atuais, a transmissão vertical torna-se a via mais importante de infecção do HCV na infância (BORTOLOTTI et al., 1998). De acordo com os índices de transmissão vertical entre 5% e 8% (RESTI et al., 2002; TOVO et al., 2005) e que 81 gestantes estudadas apresentam positividade para o RNA-HCV, sendo esta uma condição favorável à transmissão vertical, podemos estimar que entre quatro a seis crianças no período de três anos ficariam cronicamente doentes por transmissão vertical do HCV. Este é um dado relevante considerando a gravidade da doença e sabendo que, identificando a gestante positiva significaria poder precocemente diagnosticar, acompanhar e, se necessário, tratar as crianças infectadas, alterando assim, o prognóstico da infecção.

A detecção e genotipagem do RNA viral são necessárias para a confirmação diagnóstica da infecção ativa pelo HCV e definição do esquema da terapia adequada (BOWDEN, 2006; HADZIYANNIS; KOSKINAS 2004; HEZODE et al., 2004; SCOTT; GRETCH, 2007; ZYLBERBERG et al., 2000). Neste estudo observou-se um índice

de 65,3% de viremia confirmado pela detecção do RNA-HCV. Esta taxa está de acordo com estudo recente que teve achado semelhante (LOPES, 2009).

A genotipagem se deu em 74 amostras e destas, sendo o genótipo 1 predominante, seguido pelo genótipo 3 e genótipo 2. Esses achados estão de acordo com o predomínio do genótipo 1 no Brasil (CAMPIOTTO et al., 2005; PARAGONI, 2008) e na região centro-oeste (MARTINS et al., 2006). Com relação à subtipagem, realizada nas gestantes a partir de 2006, observou-se uma maior prevalência para o subtipo 1a (54,3%) seguido pelo subtipo 3a. Estes dados representam o primeiro estudo molecular da infecção pelo HCV realizado em gestantes no Mato Grosso do Sul.

O estudo da presença de co-infecções nesta população é importante devido à vulnerabilidade das mulheres em período gestacional. A infecção materna por HIV tem sido associada com o aumento no risco de transmissão vertical do HCV (ROBERTS; YEUNG, 2002). Do total de gestantes anti-HCV positivas, 13,8% eram co-infectadas. A co-infecção HCV sífilis foi observada em 8,1% enquanto que a co-infecção HCV/HIV esteve presente em 2,5% das gestantes. Mundialmente, são descritos índices de infecção do HCV em gestantes HIV positivas de 1,2% (ROUET, 2004) a 6,5% (LAURENT et al., 2001)

O conhecimento soropidemiológico das hepatites virais em diferentes regiões está intrinsecamente relacionado à notificação dos casos no Sistema de Informações da Vigilância Epidemiológica em Saúde. A comparação do número de gestantes anti-HCV positivas notificadas no SINAN com o número de gestantes com exames anti-HCV positivos do IPED/Apae permitiu detectar a subnotificação dos casos de hepatite C. A taxa média de subnotificação de casos de hepatite C no período estudado foi de 35,5%. Esta elevada taxa reflete falhas nos serviços de vigilância epidemiológica que resultam no desconhecimento ou conhecimento subestimado das informações que abrangem a hepatite C. A queda na taxa de subnotificação registrada no ano de 2006 (40,38%) quando comparada à do ano de 2007 (23,1%) sugere a melhoria da qualidade do serviço de vigilância epidemiológica devido, provavelmente, à capacitação de equipes da Estratégia de Saúde da Família (ESF), realizada sistematicamente a partir de 2006.

A notificação dos casos deve refletir o mais fielmente possível a prevalência dos agravos para proporcionar à epidemiologia o exercício das suas funções básicas, dentre estas a de subsidiar os processos de planejamento local e estadual,

bem como garantir a priorização, eficácia e qualidade das ações de prevenção, controle e assistência aos indivíduos infectados pelo HCV.

Portanto, a presente investigação reforça a importância da triagem pré-natal para o HCV em gestantes, realizado como rotina pelo PEPG, além de ter gerado dados epidemiológicos e moleculares da infecção pelo HCV em gestantes de Mato Grosso do Sul. Estas informações poderão também contribuir para a diminuição do impacto da subnotificação dos casos de hepatite C entre as gestantes para que ações de vigilância em saúde sejam efetivas e possam não só prevenir a hepatite C, mas também, e principalmente, promover a saúde da gestante e do recém-nascido.

7 CONCLUSÃO

A prevalência global para o anti-HCV em gestantes atendidas pelo PEPG no período de 2005 a 2007 foi de 0,11%, inferior aos dados de soroprevalência de estudos populacionais realizados no Brasil.

A prevalência do anti-HCV na população estudada apresentou tendência crescente de acordo com o aumento da faixa etária.

Os fatores relacionados ao risco de contrair HCV, mais freqüentemente relatados pelas gestantes notificadas, foram história de tratamento dentário, cirurgia, três ou mais parceiros sexuais, tatuagens/*piercing*, seguidos de transfusão sanguínea e antecedente de DST.

A presença dos genótipos 1 (subtipo1a) e 3 (subtipo 3a) na população estudada está de acordo com a relevância da circulação desses genótipos relatada por outros estudos conduzidos no Brasil.

A ocorrência de co-infecções HIV e sífilis nas gestantes anti-HCV positivas estudadas foi de 2,5% e 8,1%, respectivamente.

A subnotificação de casos de hepatite C em gestantes de 35,5% denota falhas na rotina dos serviços de vigilância epidemiológica com conseqüente impacto na casuística oficial deste agravo na população estudada.

A presente investigação gerou dados epidemiológicos e moleculares da infecção pelo HCV em gestantes de Mato Grosso do Sul que poderão contribuir para o redimensionamento do agravo, o planejamento e implementação das ações e estratégias de controle, prevenção e assistência, bem como a diminuição do índice de subnotificação da Hepatite C em nosso Estado.

REFERÊNCIAS

- AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS (AAP) Hepatitis C. Red book: report of the Committee on Infectious Diseases, 2003.
- ACKERMAN, Z.; ACKERMAN, E.; PALTIEL, O. Intrafamilial transmission of hepatitis C virus: a systematic review. **Journal of Viral Hepatitis**, v. 7, n. 2, p. 93-103, Mar. 2000.
- ALTER, H. J. To C or not to C: these are the questions. **The Journal of The American Society of Hematology**, v. 85, n. 7, p.1681-1695, Apr. 1995.
- ALTER, H. J.; PURCELL, R. H.; SHIH, J. W.; MELPONDER, 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, Nov. 1989.
- ALTER, M. J. Epidemiology of viral hepatitis C infection. **World Journal of Gastroenterology**, v. 7, n. 13, p. 2436-2441, Apr. 2007.
- ALTER, M. J. Prevention of spread of hepatitis C. **Hepatology**, v. 36, n. 5B, p. s93-s98, Nov. 2002.
- 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, Aug. 1999.
- AMORIM, R. M.; OLIVEIRA, C. P.; WYANT, P. S.; CERQUEIRA, D. M.; CÂMARA, G. N.; FLORES, L. S.; MARTINS, R. M.; MARTINS, C. R. Hepatitis C virus genotypes in blood donors from the Federal District, Central Brazil. **Memórias do Instituto Adolfo Lutz**, v. 99, n. 8, p. 895-897, Dec. 2004.
- AMORIM, R. M. S.; MARTINS, R. M. B.; TELES, S. A.; FREITAS, N. R.; MOTTA-CASTRO, A. R.; SOUTO, F. J. D.; MUSSI, A.; MARTINS, C. R. F. Distribuição dos genótipos do vírus da hepatite C em doadores de sangue na Região Centro-Oeste do Brasil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 48, n. 1, jan./fev. 2006.
- AREIAS, J. **Hepatites víricas**. 1. ed. Porto: Edições e Divulgações Científicas, 2001.
- BLACKARD, J. T.; SHATA, M. T.; SHIRE, N.J.; SHERMAN, K.E. Acute Hepatitis C virus infection: a chronic problem. **Hepatology**, v. 47, n.1, p. 231-331, Jan. 2008.
- BERNARD, O. Mother-to-infant transmission of hepatitis C. **Acta Gastroenterologica Belgica**, v. 61, n. 2, p. 192-194, Apr./June 1998.
- BOWDEN, S. Serological and molecular diagnosis. **Seminars in Liver Disease**, v. 26 n. 2, p. 97-103, May 2006.

BOOTH, J. C.; O'GRADY, J.; NEUBERGER, J. Clinical guidelines on the management of hepatitis C. **International Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v. 49, n.1, p. 1-21, July 2001.

BORTOLOTTI, F.; RESTI, M.; GIACCHINO, R.; CRIVELLARO, C.; ZANCAN, L.; AZZARI, C.; GUSSETTI, N.; TASSO, L.; FAGGION, S. Changing epidemiologic pattern of chronic hepatitis C virus infection in Italian children. **The Journal of Pediatrics**, v. 133, n. 3, p. 378-381, Sept.1998.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Tuberculose**: guia de vigilância epidemiológica, Brasília: FUNASA, 2002b.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Normas para pesquisa envolvendo seres humanos** (Res. CNS nº 196/96). 2. ed. ampl. Brasília: Ministério da Saúde, 2003.

BRASIL. Ministério da Saúde/SVS. **Sistema de Informação de Nascidos Vivos. DATASUS**. Disponível em:

<<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sinasc/cnv/nvms.def>> Acesso em: 12 jun. 2009

BRASIL. Ministério da Saúde/SVS. **Morbidade e fatores de risco**: Hepatite C, 2006. Disponível em:

<<http://www.ripsa.org.br/fichasIDB/record.php?lang=pt&node=D.1.14>>. Acesso em: 19 ago. 2009.

BRASIL. Portaria nº 34, de 09 de outubro de 2007. **Diário Oficial [da] União**, Poder Executivo, Brasília, DF, 9 out. 2007. Seção 1, p. 60-63.

BRASIL. Portaria nº 5, de 21 de Fevereiro de 2006. **Diário Oficial [da] União**, Poder Executivo, Brasília, DF, 22 de Fevereiro de 2006. Seção 1, p. 34.

BRASIL. Lei Ordinária 6259, de 30 de outubro de 1975. **Diário Oficial [da] União**, Brasília, DF, 31 de Outubro de 1975. Disponível em: <<http://br.vlex.com/vid/vigilancia-epidemiologica-compulsoria-34204600>>. Acesso em: 20 ago. 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Hepatites virais: o Brasil está atento**. 3. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2008.

CAMPIOTTO, S.; PINHO, J. R. R.; CARRILHO, F. J.; SILVA, L. C.; SOUTO, F. J. D.; SPINELLI, V. Geografic distribution of hepatitis C vírus genotypes in Brazil. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 38, n. 1, p. 41-49, Jan. 2005.

CARMO, R. A.; OLIVEIRA, G. C.; GUIMARÃES, M. D.; OLIVEIRA, M. S.; LIMA, A. A.; BUZEK S. C.; CORREA-OLIVEIRA, R.; ROCHA, M. O. Hepatitis C virus infection among Brazilian hemophiliacs: a virological, clinical and epidemiological study. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, Ribeirão Preto, v. 35, n. 5, p. 589-598, 2002.

CARNEIRO, M. A.; MARTINS, R. M.; TELES, S. A.; SILVA, S. A.; LOPES, C. L.; CARDOSO, D. D.; VANDERBORGHT, B. O.; YOSHIDA, C. F. Hepatitis C prevalence and risk factors in 70 hemodialysis patients in Central Brazil: a survey by polymerase chain reaction and serological methods. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 96, n. 6, p. 765-769, Aug. 2001.

CARVALHO, D. M. Grandes sistemas nacionais de informação em saúde: revisão e discussão da situação atual. **Informe Epidemiológico do SUS**, Brasília, DF, v. 5, n. 4, p. 7- 46, 1997.

CAVALHEIRO, N. P. Sexual transmission of hepatitis C. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, São Paulo, v. 49, n. 5, p. 271-277, Sept./Oct. 2007.

CAVALHEIRO, N. P. Hepatite C: genotipagem. In: Sociedade Brasileira de Infectologia. **I Consenso para o manuseio e terapia da hepatite C**. São Paulo: Office Editora, 2008, p. 40-43.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Hepatitis C: diagnosis and treatment, prevention, postexposure. In: _____. **Sexually transmitted diseases treatment guidelines**, 2009.

Disponível em:<<http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/hepatitis/c/plan/implement/htm>>. Acesso em: 14 July 2009.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). **Epi Info 2008, version 3.5.1: program for use by public health professionals**. Atlanta: CDC, 2008.

CHAKRAVARTIA, A.; RAWATA, D.; YADAVB, S. Whole blood samples as an alternative to serum for detection of immunity to measles virus by ELISA. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, v. 47, p. 563-567, Dec. 2003.

CHEN, S. L.; MORGAN, T. L. The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection. **The American Journal of Medical Sciences**, v. 3, n. 2, p. 47-52, Apr. 2006.

CHEVALIEZ, S.; PAWLOTSKY, J. M. Hepatitis C virus: virology, diagnosis and management of antiviral therapy. **World Journal of Gastroenterology**, v. 13, n. 17, p. 2461-2466, 2007.

CHIQUETE, E.; PANDURO, A. Low prevalence of anti-hepatitis C virus antibodies in México: A systematic review. **Intervirolgy**, v. 50, n. 1, p. 1-8, Nov. 2007.

CHOO, Q. L.; RICHMAN, K. H.; HAN, J. H.; SHYAMALA, V.; BRAUER, M.J.; IRVIN, B.; URDEA, M. S.; TEKAMP-OLSON, P.; KOU, G.; HOUGHTON, M. Characterization of the terminal regions of hepatitis C viral RNA: identification of conserved sequences in the 5' untranslated region and poly(A) tails at the 3' end. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 88, n. 5, p.1711-1715, Mar. 1991.

CHOU, R.; CLARK, E. C.; HELFAND, M. Screening for hepatitis C virus infection: a review of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. **Annals of Internal Medicine**, v. 140, n. 6, p. 465-479, Mar. 2004.

CLARKE, B. Molecular virology of hepatitis C virus. **Journal of General Virology**, v. 78, n. 3, p. 2397-2410, June 1997.

CONTE, D.; FRAQUELLI, I. M.; PRATI, D.; COLUCCI, A. MINOLA, E. Prevalence and clinical course of chronic hepatitis C virus (HCV) infection and rate of HCV vertical transmission in a cohort of 15,250 pregnant women. **Hepatology**, v. 31, n. 3, p. 751-755, Mar. 2000.

COSTA, Z. B. **Rastreamento para o vírus da Hepatite C e vírus da Imunodeficiência humana em gestantes no estado de Goiás: Programa de Proteção à gestante, 2003 a 2005**. 2006. 105 f. Dissertação (Mestrado em Doenças Infecciosas e Parasitárias) – Universidade Federal de Goiás/UFG, Goiás, 2006.

CUADRA-SANCHEZ, C.; MORONTA-PINAGO, R.; CORDOVA-VILLANUEVA, E.; MINDIOLA-MORLES, R.; ARAUJO-SOTO, M.; CALLEJAS-MONSALVE, D.; PORTO-ESPINOZA, L. Seroprevalence of hepatitis C virus (HCV) in patients of the Regional Viral Reference Laboratory (Maracaibo, Venezuela). **Revista de Gastroenterologia del Peru**, v. 25, n. 3, p. 248-253, July/Sept. 2005.

LAVANCHI, D.; GAVINIO, P.; KITLER, M.E. Estratégias de Saúde Pública. In: FOCACCIA, R. **Tratado de hepatites virais**. 2. ed. São Paulo: Atheneu, 2007. Cap. 4.18, p. 297-303.

DELAMARE, C.; CARBONNE, B.; HEIM, N.; BERKANE, N.; PETIT, J. C.; UZAN, S.; GRANGE, J. D. Detection of hepatitis C virus RNA (HCV RNA) in amniotic fluid: a prospective study. **Journal of Hepatology**, v. 31, n. 3, p. 416-420, Sept. 1999.

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 74 the incidence of human immunodeficiency virus, hepatitis B virus, and hepatitis C virus infection among young injecting drug users in New York City. **American of Journal Epidemiology**, v.157, n. 5, p. 467-471, 2003.

DIENSTAG, J. L. Sexual and perinatal transmission of hepatitis C. **Hepatology**, v. 26, n. 3, p. 66-70, Sept. 1997.

DIENSTAG, J. L.; McHUTCHINSON, J. G. American Gastroenterological Association technical review on the management of hepatitis C. **Gastroenterology**, v.130, v. 1, p. 231-264, Jan. 2006.

DUBOIS, F.; DESENCLOS J. C.; MARIOTTE, N.; GOURDEAU, A. Hepatitis C in a French population – based survey: seroprevalence, frequency of viremia, genotype distribution and risk factors. The collaborative study group. **Hepatology**, v. 25, n. 6, p. 1490-1496, June 1997.

EKOUKOU, D.; KHUONG-JOSSES, M.A.; GHIBAUDO, N.; ECHALI, D.; ROTTEN, D.; Amniocentesis in pregnant HIV-infected patients. Absence of mother-to-child viral transmission in a series of selected patients. **European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology**, v.140, n. 2, p. 212-217, Oct. 2008.

FARCI, P.; ALTER, H. J.; SHIMODA, A.; GOVINDARAJAN, S.; CHEUNG, L. C.; MELPOLDER, J. C.; SACHER, R. A.; SHIH, J. W.; PURCELL, R. H. Hepatitis C vírus- associated fulminant hepatic failure. **New England Journal of Medicine**, v. 335, n. 9, p. 631-634, Aug. 1996.

FEINSTONE, S. M.; KAPIKIANA, A. Z.; PURCELL, R. H.; HOLLAND, P. V. Transfusion associated hepatitis not due to hepatitis A or B. **The New England Journal of Medicine**, v. 292, n. 15, p. 767-770, Apr. 1975.

FERRERO S.; LUNGARO P.; BRUZZONE B. M.; GOTTA C.; BENTIVOGLIO G.; RAGNI N. Prospective study of mother-to-infant transmission of hepatitis C virus: a 10-year survey (1990-2000). **Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica**, v. 82, n. 3, p. 229-234, Mar. 2003.

FIGUEIRÓ FILHO, E. A.; SENE FONTE, F. R. A.; LOPES, A. H. A.; MORAIS, O. O.; SOUZA, V. G.; MAIA, T. L.; DUARTE, G. Frequência das infecções pelo HIV-1, rubéola, sífilis, toxoplasmose, citomegalovírus, herpes simples, hepatite B, Hepatite C, doença de Chagas e HTLV/II em gestantes, do Estado de Mato Grosso do Sul. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 40, n. 2, p. 181-187, mar./abr. 2007.

FLINT, M.; McKEATING, J. A. The role of hepatitis C virus glycoproteins in infection. **Reviews in Medical Virology**, v. 10, n. 2, p.101-117, Mar./Apr. 2000.

FOCACCIA, R.; CONCEIÇÃO, O. J.; SETTE, H.; SABINO, E.; BASSIT, L.; NITRINI, D. R.; LOMAR, A. V.; LORENÇO, R.; VIEIRA, S. F.; KIFFER, C. R.; SANTOS, E. B.; GONZALES, M. P.; SAES-ALQUEZAR, A.; RISCAL, J. R.; FISCHER, D. Estimated prevalence of viral hepatitis in the general population of the municipality of São Paulo, Measures by a serologic survey of a stratified, randomized and residence-based population. **The Brazilian Journal of Infectious Disease**, v. 2, n. 6, p. 269-284, Dec. 1998.

FERRAZ, M. L. G.; OLIVEIRA, P. M. Diagnóstico laboratorial específico. In: FOCACCIA, R. (Org.). **Tratado de hepatites virais**. São Paulo: 2. ed. São Paulo: Atheneu, 2007. Cap. 4.4, p. 199-204.

FOCACCIA, R.; BARALDO, D. C. O. M.; SOUZA, F. V. Hepatite C: Epidemiologia. In: FOCACCIA, R. (Org.). **Tratado de hepatites virais**. São Paulo: Atheneu, 2003. Cap. 4.5, p. 221-228.

FOCACCIA, R.; GALANTE, V. C.; OLIVEIRA, U. B. Epidemiologia. In: FOCACCIA, R. (Org.). **Tratado de hepatites virais**. São Paulo: 2. ed. São Paulo: Atheneu, 2007. Cap. 4.6, p. 211-216.

GARDENAL, R. V. **Estudo sobre hepatite e gravidez no município de Campo Grande – Mato Grosso do Sul**. 2008. 123 f. Dissertação (Mestrado em Desenvolvimento na Região Centro Oeste) – Universidade para o Desenvolvimento do Estado e da Região do Pantanal – UNIDERP, Campo Grande, 2008.

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, n. 1, p.11-19, 1998.

GERVAIS, A.; BACQ Y.; BERNUAU, J.; MARTINOT, M.; AUPERIN, A.; BOYER, N.; KILANI A.; ERLINGER.; S.; VALLA D.; MARCELLIN, P. Decrease in serum ALT and increase in serum HCV RNA during pregnancy in women with chronic hepatitis C. **Journal of Hepatology**, v. 32, n. 2, p. 293-299, Feb. 2000.

GIBB, D. M.; GOODALL, R. L.; DUNN, D. T.; HEALY, M.; NEAVE, P.; CAFFERKEY, M.; BUTLER, K. Mother-to-child transmission of hepatitis C virus: evidence for preventable peripartum transmission. **Lancet**, v. 356, n. 9233, p. 904-907, Sep. 2000.

GINABREDA, M. G. P.; YOSHIDA, C. F. T.; NIEL, C. Genomic characterization of Brazilian hepatitis C virus genotypes 1a and 1b. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 30, n. 3, p. 339-345, Mar. 1997.

GONÇALVES, V. F. Estimation of underreporting of Aids cases in a Brazilian Northeast Metropolis. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, São Paulo, v.11, n. 3, p. 1-8, Sept. 2008

HADZIYANNIS, S. J.; KOSKINAS, J. S. Differences in epidemiology, liver disease and treatment response among HCV genotypes. **Hepatology**, v. 29, n. 3, p. 129-135, July 2004.

HAGAN, H.; DES JARLAIS, D. C. HIV and HCV infection among injecting users. **MT Sinai Journal Medicine**, v. 67, n. 5, p. 423-428, Oct./Nov. 2000.

HALFON, P.; RIFLET, H.; RENOU, C.; QUENTIN, Y.; CACOUB, P. Molecular evidence of male-to-female sexual transmission of hepatitis C virus after vaginal and anal intercourse. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 39, n. 3, p. 1204-1206, Mar. 2001.

HAMMANN, E. M.; LAGUARDIA, J. Reflexões sobre a vigilância epidemiológica: mais além da notificação compulsória. **Informe Epidemiológico do SUS**, Brasília, v. 9, n. 3, p. 211-219, jul./set. 2000.

HATZAKIS, A.; MAGIORKINIS, E.; HAIDA, C. HBV virological assessment. **Journal of Hepatology**, v. 44, n. 1, p.71-76, 2006.

HAURI, A.; ARMSTRONG, G.; HUTIN, Y. The global burden of disease attributable to contaminated and temporal trends. **International Journal of STD/AIDS**, v. 15, n.1, p. 7-16, Jan. 2004.

HEZODE, C.; ROUDOT-THORAVAL, F.; ZAFRANI, E. S.; DHUMEAUX, D.; PAWLOTSKY, J. M. Different mechanisms of steatosis in hepatitis C virus genotypes 1 and 3 infections. **Journal of Viral Hepatitis**, v.11, n.5, p. 455-458, Sept. 2004.

HODINKA R. L. Laboratory diagnosis of viral, hepatitis. In: SPECTER, S. (Ed.). **Viral hepatitis**. Totowa: 1. ed. New Jersey: Humana Press, 1999. p. 206-212.

INTERNATIONAL COMMITTEE ON TAXONOMY OF VIRUSES. **Hepacivirus**, 2006. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/ICTVdb/ICTVdB/00.026.0.03.htm>> Acesso em: 2 ago. 2009.

INUI, A.; TOMOO FUJISAWA, T.; SOGO, T.; KOMATSU, H; ISOZAKI, A.; SEKINE, I. Different outcomes of vertical transmission of hepatitis C virus in a twin pregnancy. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v.15, n. 5, p. 617-619, May 2008.

IPED-APAE. Coordenação Carlos Augusto O. Botelho. Desenvolvido por Baru Tecnologia de Campo Grande, 2003-2009. Disponível em: <<http://www.ipedapae.org.br/?ir=1&id=1>>. Acesso em: 19 ago. 2009.

JACOBSON, K. R.; MURRAY, K.; ZELLOS, A.; SCHWARZ, K. B. An analysis of published trials of interferon monotherapy in children with chronic hepatitis C. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, v. 34, n.1, p. 52-58, Jan. 2002.

JARA, P.; RESTI. M.; HIERRO, L.; AZZARY, C.; GIANCHINNO, R.; ZUIN, Z.; ZANCAN, L.; PEDDITZI, S.; BORTOLOTTI, F. Clinical features and progression of perinatally acquired hepatitis C virus infection. **Journal of Medical Virology**, v. 70, n. 3, p.373-377, July 2003.

KUO, G, CHOO,Q.L.; ALTER, H.J.; GITNICK, G.L.; REDEKER, A.G.;PURCELL, R.H.; MIYAMURA, T.; DIENSTAG, J.L.; ALTER, M.J.; STEVENS, C.E.; TEGTMEIER, G.E.; BONINO, F.; COLOMBO, M.; LEE, W.S.; KUO, C.; BERGER, K.; SHUSTER, J.R.; OVERBY, L.R.; BRADLEY, D.W. HOUGHTON, M. An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. **Science**, v. 244, n. 4902, p.362-364, Apr.1989.

KUO, G.; CHOO, Q. L.; WEINER, A. J.; OVERBY, L. R.; BRADLEY, D. W.; HOUGHTON, M. Isolation of cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. **Science**, v. 244, n. 4902, p. 359-362, Aug. 1989.

KUMAR, R. M.; SHAHUL, S. Role of breast-feeding in transmission of hepatitis C virus to infants of HCV-infected mothers. **Journal of Hepatology**, v. 29, n. 2, p.191-197, Aug. 1998.

LACKNER, H.; MOSER, A.; DEUTSCH, J.; KESSLER, H. H.; BENESCH, M.; KERBL, R.; SCHWINGER, W.; DORNBUSCH, H. J.; PREISEGGER, K. H.; URBAN, C. Interferon-alpha and ribavirin in treating children and young adults with chronic hepatitis C after malignancy. **Pediatrics**, v. 106, n. 4, p. E53, Oct. 2000.

LAMPE, E.; SOUTO, F. J.; RIBEIRO, L. C.; ESPIRITO-SANTO, M. P.; G-OLIVEIRA, O. An autochthonous case of hepatitis C virus genotype 5a in Brazil: phylogenetic analysis. **Archives of Virology**, v. 154, n. 4, p. 665-670, 2009.

LAUER, G. M., WALKER, B. D. Hepatitis C virus infection. **The New England Journal of Medicine**, v. 345, n. 5, p. 41-52, July 2001.

LAURENT, C.; HENZEL, D.; MULANGA-KABEYA, C.; MAERTENS, G.; LAROUZE, B.; DELAPORTE E. Seroepidemiological survey of hepatitis C virus among commercial sex workers and pregnant women in Kinshasa, Democratic Republic of Congo. **International Journal of Epidemiology**, v. 30, n. 4, p. 872-877, Aug. 2001

LEIKIN, E. L.; REINUS, J. F.; SCHMELL, E.; TEJANI, N. Epidemiologic Predictors of hepatitis C virus in pregnant women. **Obstetrics and Gynecology**, v. 84, n. 4, p. 529-534, Oct. 1994.

LIMA M.; PEDRO R.; ROCHA M. Prevalence and risk factors for hepatitis C virus (HCV) infection among pregnant Brazilian women. **International Journal of Gynecology and Obstetrics**, v. 70, n. 3, p. 319-326, Sept. 2000.

LIMA, L. H.; VIANA, M. C. Prevalence and risk factors for HIV, syphilis, hepatitis B, hepatitis C, and HTLV-I/II infection in low-income postpartum and pregnant women in Greater Metropolitan Vitória, Espírito Santo State, Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 25, n. 3, p. 668-676, Mar. 2009.

LIN, H. H.; KAO, J. H.; HSU, H. Y.; NI, Y. H.; CHANG, M. H.; HUANG, S. C.; HWANG, L. H.; CHEN, P. J.; CHEN, D. S. Absence of infection in breast-fed infants born to hepatitis C virus-infected mothers. **The Journal of Pediatrics**, v.126, n. 4, p. 589-591, April 1995.

LOK, A. S.; GUNARATNAM, N. T. Diagnosis of hepatitis C. **Hepatology**, v. 26, n. 3, p. 48-56, Sept.1997.

LOPES, C. L. R.; TELLES, S. A.; ESPIRITO-SANTO, M. P.; LAMPELL, E.; RODRIGUES, F. P.; MOTTA-CASTRO, A. R.; MARINHO, T. A.; REIS, N. R.; SILVA, A. M. C.; MARTINS, R. M. B. Prevalence, risk factors and genotypes of hepatitis C virus infection among drug users, Central-Western Brazil. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 43, supl. 1, p. 43-50, Aug. 2009.

LYRA, A. C.; FAN, X.; BISCEGLIE, A. M. Molecular biology and clinical implication of hepatitis C. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 37, n. 5, p. 691- 695, May 2004.

MACÍAS, J.; PALACIOS, R. B.; CLARO, E.; VARGAS, J.; VERGARA, S.; MIRA, J. A.; MERCHANTE, N.; CORZO, J. E.; PINEDA, J. A. High prevalence of hepatitis C virus infection among noninjecting drug users: association with sharing the inhalation implements of crack. **Liver International**, v. 28, n. 6, p. 781-786, July 2008.

MARINCOVICH, B.; CASTILA, J.; DEL ROMERO, J.; GARCIA, S.; HERNANDO, V.; RAPOSO, M.; RODRIGUEZ, C. Absence of hepatitis C virus transmission in a prospective cohort of heterosexual serodiscordant couples. **Sexually Transmitted Infections**, v. 79, n. 2, p. 160-162, Apr. 2003.

MARTINS, R. M. B.; TELLES, S. A.; FREITAS, S. R.; MOTTA-CASTRO, A. R.; SOUTO, F. J.; MUSSI, A.; AMORIM, R. M & MARTINS, C. R. Distribution of hepatitis C virus genotypes among blood donors from mid-west region of Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 48, n. 1, p. 53-55, Jan./Feb. 2006.

MARTINS, R. M.; BARBOSA, A. P.; OLIVEIRA, J. M.; VANDERBORGHT, B.; YOSHIDA, C. F. Genotype analysis of hepatitis C virus in Brazilian hemophiliacs and blood donors. **Vox Sanguinis**, v. 78, n. 4, p. 255, 2000.

MARTINS, R. M.; VANDERBORGHT, B. O.; ROUZERE, C. D.; SANTANA, C. L.; SANTOS, C. O.; MORI, D. N.; FERREIRA, R. G.; YOSHIDA, C. F. Anti-HCV related to HCV PCR and risk factors analysis in a blood donor population of central Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 36, n. 6, p. 501-506, Nov./Dec. 1994.

MARTINS, R. M.; VANDERBORGHT, B. O.; ROUZERE, C.; CARDOSO, D. D.; AZEVEDO, M. S.; YOSHIDA, C. F. Anti-HCV prevalence and risk factors analysis in pregnant women in central Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 90, n. 1, p. 11, Jan./Feb. 1995.

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. **Journal Infectious Disease**, v. 192, n. 11, p.1880-1889. Dec. 2005.

MATO GROSSO DO SUL. Secretaria de Estado de Saúde, SINAN-NET/DST-Aids. **Relatório de casos notificados de hepatite C/MS**. Maio 2009.

MATOS JUNIOR, H. P. **Análise da equidade no acesso ao tratamento gratuito da hepatite C crônica na Bahia**. 2007. 115 f. Dissertação (Mestrado Profissional em Administração) – Universidade Federal da Bahia/UFBA, Salvador, 2007.

MELLO, L.A.; MELO-JUNIOR, M. R.; ALBUQUERQUE, A.C.C.; COELHO, M.R.C.D. Hepatitis C serum prevalence in hemodialyzed patients. **Revista Brasileira da Sociedade de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 40, n. 3, , p. 290-294, May/June. 2007.

MENDES, Eugênio V. (Org). **A organização da saúde no nível local**. 1. ed. São Paulo: Hucitec, 1998.

MENDES, A. C. G.; SILVA, J. B. J.; MEDEIROS, K. R.; LYRA, T. M.; MELO, D. A. F.; SÁ, D. A. Avaliação do Sistema de Informações Hospitalares-SIH/SUS como fonte complementar na vigilância e monitoramento de doenças de notificação compulsória. **Informe Epidemiológico do SUS, Brasília**, v. 9, n. 2, p. 67-86, jun. 2000.

- MICROSOFT Office Enterprise 2007: Office Excel. [s.l]: Microsoft Corporation, 2006.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Políticas de Saúde. Área Técnica de Saúde da Mulher. **Implantação do Programa de Humanização do Pré-natal e Nascimento**. Brasília: Ministério da Saúde, 2002.
- MINOLA, E.; MACCABRUNI, A.; PACATI, I.; MARTINETTI, M. Amniocentesis as a possible risk factor for mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. **Hepatology**, v. 33, n. 5, p. 1341-1342, 2001.
- MOYER, L. A.; MAST, E. E.; ALTER, M. J. Hepatitis C: Part I. Routine serologic testing and diagnosis. **American Family Physician**, v. 59, n. 1, p. 349-354, Jan. 1999.
- MURPHY, E. L.; BRYZMAN, S. M.; GLYNN, S. A.; AMETI, D. I.; THOMSON, R. A.; WILLIAMS, A. E.; NASS, C. C.; OWNBY H. E.; SCHREIBER, G. B.; KONG, F.; NEAL, K. R.; NEMO, G. J. Risk factors for Hepatitis C virus infection in United States blood donors. **Hepatology**, v. 31, n. 3, p. 756-762, 2000.
- NACIONAL INSTITUTES OF HEALTH – NIH. V **Consensus conference statement: management of hepatitis C**. 2002. Disponível em: <http://www.hepfi.org/nnac/pdf/nih_hcv.pdf>. Acesso em 10 jun.2009.
- NDONG-ATOME, N. G.; MAKUWA, M.; NJOUOM, R.; BRANGER, M.; VEZINET, F. B.; MAHÉ, A.; ROUSSET, D.; KAZANJI, M. Hepatitis C virus prevalence genetic diversity among pregnant woman in Gabon central Africa. **BMJ Infectious Disease**, v. 8, n. 32, p. 1-7, June 2008.
- NUNEZ, M., SORIANO, V. Hepatitis C Virus (HCV) Genotypes and disease progression in HIV/HCV-coinfected patients. **Journal Infectious Diseases**, v.191, n. 1, p. 1-3, Jan. 2005.
- OKAMOTO, H.; OKADA, S.; SUGIYAMA, Y.; KURAI, K.; IIZUKA, H.; MACHIDA, A.; MIYAKAWA, Y.; MAYUMI, M. Nucleotide sequence of the genomic RNA of hepatitis C virus isolated from a human carrier: comparison with reported isolates for conserved and divergent regions. **The Journal of General Virology**, v. 72, n. 11, p. 2697-2704, Nov. 1991.
- OKAMOTO, H.; MIYAKAWA, Y.; MAYUMI, M. Classifying hepatitis C virus genotypes. **Molecular Medicine Today**, v. 1, n. 1, p. 20-25, Apr. 1995.
- OKAMOTO M.; NAGATA I.; MURAKAMI J.; KAJI S.; IITSUKA T.; HOSHIKA T.; MATSUDA R., TAZAWA, Y., SHIRAKI K., HINO S. Prospective reevaluation of risk factors in mother-to-child transmission of hepatitis C virus: high virus load, vaginal delivery, and negative anti-NS4 antibody. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 182, n. 5, p. 1511-1514, Nov. 2000.
- OLIVEIRA, M. T. C.; BARREIRA, D.; SANTOS, L. C. O.; LATORRE, M. R. D. O. A subnotificação de casos de Aids em municípios brasileiros selecionados: uma

aplicação do método de captura e recaptura. **Boletim Epidemiológico da Aids**. Ano I, n. 1, p. 356-364, jan./jun. 2004.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. **Indicadores para a Saúde no Brasil: conceitos e aplicações**. 2. ed. Brasília: OPAS, 2008.

PALTANIN, L. F.; REICHE, E. M. Seroprevalence of anti-hepatitis C virus antibodies among blood donors. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 36, n. 4, p. 393-399, Aug. 2002.

PAPPALARDO, B. L. Influence of maternal human immunodeficiency virus (HIV) co-infection on vertical transmission of hepatitis C virus (HCV): meta-analysis. **International Journal of Epidemiology**, v. 32, n. 5, p.727-734, 2003.

PARABONI, M. L. R. **Prevalência de diferentes genótipos em infectados pelo vírus da Hepatite C de uma região do Rio Grande do Sul e fatores de risco associados**. 2009. 96 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul/UFRS, Porto Alegre, 2009.

PARISE, E; CHEINQUER, H; CRESPO, D; MEIRELLES, A; MARTINELLI, A; SETTE, H; GALLIZI, J; SILVA, R; LACET, C; CORREA, E; COTRIM, H; FONSECA, J; PARANÁ, R; SPINELLI, V; AMORIM, W; TATSCH, F; PESSOA, M. Peginterferon alfa-2 a (40 KD) (PEGASYS)plus ribavirin (COPEGUS) in retreatment of chronic hepatitis C patients, nonresponders and relapsers to previous conventionalinterferon plus ribavirin therapy. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 10, n.1, p. 11-16, Feb. 2006.

PERKINS, J. A. **Infectious disease – HBV**, 2002. Disponível em: <<http://www.rit.edu/~japfaa/infectious.html> 2002>. Acesso em: 19 ago. 2009.

PASQUIER, C.; BUJAN, L.; DAUDIN, M.; RIGHI, L.; BERGES, L.; THAUVIN, L.; BERREBI, A.; MASSIP, P.; PUEL, J.; IZOPET, J. Intermittent detection of hepatitis C virus (HCV) in semen from men with human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) and HCV. **Journal of Medical Virology**, v. 69, n. 3, p. 344-349, Mar. 2003.

PATERNOSTER D. M.; SANTAROSSA C.; GRELLA P.; PALU G.; BALDO V.; BOCCAGNI P.; FLOREANI A. Viral load in HCV RNA-positive pregnant women. **American Journal of Gastroenterology**, v. 96, n. 9, p. 2751- 2754, Sept. 2001.

PAWLITSKY, J. M. Hepatitis C virus genetic variability: pathogenic and clinical implications. **Clinical Liver Disease**, v. 7, n. 1, p. 45-66, Feb. 2003.

PEARLEMAN, B. L. Hepatitis C virus infection in African Americans. **Clinical Infectious Diseases**, v. 42, n. 1, p. 82-91, Jan. 2006.

PEMBREY L.; TOVO P.; NEWELL M.; THE EUROPEAN PAEDIATRIC HCV NETWORK COLLABORATORS. Effects of mode of delivery and infant feeding on the risk of mother-to-child transmission of hepatitis C virus. **British Journal of Obstetrics and Gynaecology**, v. 8, n. 4, p. 371-377, Apr. 2001.

PEMBREY, I.; NEWELL, M. L.; PECKHAM, C. Is there a case for hepatitis C Infection screening in the antenatal period? **Journal of Medical Screening**, v.10, n. 5, p. 161-168, 2003a.

PEMBREY, L.; NEWELL, M.; TOVO, P. The European Paediatric HCV Network Collaborators. The management of HCV infected pregnant women and their children European paediatric HCV network. **Journal of Hepatology**, v. 43, n. 3, p. 515-525, Sept. 2005.

PICCHIO, G. R.; DESCALZI, V.; BUSSY, M. V.; SORIA, S. M.; RAFFA, M. P.; MAZZENCIO, N.E.; CAMERA, J.A.; MOSIER D.E.; VILLAMIL, F.G. High prevalence of infection with a single hepatitis C virus genotype in a small rural community of Argentina. **Liver International**, v. 26, n. 6, p. 660-665, Aug. 2006.

POLYWKA, S.; SCHROTER, M.; FEUCHT, H. H.; ZOLLNER, B.; LAUFS, R. Low risk of vertical transmission of hepatitis C virus by breast milk. **Clinical Infectious Diseases**, v. 29, n. 5, p. 1327-1329, Nov. 1999.

PRADO, K. D. Transmissão Sexual do VHC. In: SOCIEDADE BRASILEIRA DE INFECTOLOGIA. **I Consenso para o manuseio e terapia da hepatite C**. São Paulo: Office Editora, 2008. p. 14-16.

PRINCE, A. M.; BROTMAN, B.; GRADY, G. F.; KUHNS, W. J.; HAZZI, C.; LEVINE, R. W.; MILLIAN, S. J. Long-incubation post-transfusion hepatitis without serological evidence of exposure to hepatitis-B virus. **Lancet**, v. 2, n. 7875, p. 241-246, Aug.1974.

PURCELL, R. The hepatitis C virus: overview. **Hepatology**, v. 26, n 3, p.11-14, Sept.1977.

RAUCH, A.; RICKENBACH, M.; WEBER, R.; HIRSCHL, B.; TARR P. R.; BUCHER, H. C.; VERNAZZA, P.; BERNASCONI, E.; ZINKERNAGEL, A. S.; EVISON, J.; FURRER, H. Unsafe sex and increased incidence of hepatitis C virus infection among HIV-infected men who have sex with men: the swiss HIV cohort study. **Clinical Infectious Disease**, v. 41, n. 3, p. 395-402, Aug. 2005.

RERKSUPPAPHOL, S.; HARDIKAN, W.; DORE, G. J. Long-term outcome of vertically acquired and post-transfusion hepatitis C infection in children. **Journal Gastroenterology and Hepatology**, v. 19, n. 12, p. 1357-1362, 2004.

RESTI M.; AZZARI C.; GALLI L.; ZUIN G.; GIACCHINO R.; BORTOLOTTI F.; MARCELLINI M.; MORIONDO M.; DE MARTINO M.; VIERUCCI A. Maternal drug use is a preeminent risk factor for mother-to-child hepatitis C virus transmission: results from a multicenter study of 1372 mother-infant pairs. **Journal of Infectious Diseases**, v. 185, n. 5, p. 567-572, Feb. 2002.

RESTI M.; AZZARI C.; MANNELLI F.; MORIONDO M.; NOVEMBRE E.; DE MARTINO M.; VIERUCCI A. Mother to child transmission of hepatitis C virus: prospective study of risk factors and timing of infection in children born to women

seronegative for HIV-1. Tuscany Study Group on Hepatitis C Virus Infection. **British Medical Journal**, v. 317, n. 7.156, p. 437-441, Aug. 1998.

ROBERTS, E. A.; YEUNG, L. Maternal-infant transmission of hepatitis C virus infection. **Hepatology**, v. 36, n. 5, p. 106-113, 2002.

ROUET, F.; CHAIX, M. L. ; INWOLEY, A.; MSELLATI, P.; VIHO, I.; COMBE, P.; LEROY, V.; DABIS, F.; ROUZIQUX, C. HBV and HCV prevalence and viraemia in HIV-positive and HIV-negative pregnant women in Abidjan, Côte d'Ivoire: the ANRS 1236 study. **Journal of Medical Virology**, v.74, n.1, p. 34-40, Sept. 2004.

RUIZ-EXTREMERA, A.; SALMERON, J.; TORRES C.; DE RUEDA, P. M.; GIMENEZ, F., ROBLES, C., MIRANDA, M. T. Follow-up of transmission of hepatitis C to babies of human immunodeficiency virus-negative women: the role of breast-feeding in transmission. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 19, n. 6, p. 511-516, June 2000.

SAWADA, M. **Prevalência da Infecção pelo vírus da Hepatite C em doadores de sangue em Campo Grande – MS, 2004**. 2005. 73 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul/UFMS, Campo Grande, 2005.

SCOTT, J. D.; GRETCH, D. R. Molecular diagnostics of hepatitis C infection. **Journal of the American Medical Association**, v. 297, n. 7, p. 724-732, Feb. 2007.

SERRA, M. A.; RODRÍGUEZ, F. M; DEL OLMO, J. A.; ESCUDERO, A.; RODRIGO, J. M. Influence of age and date of infection on distribution of hepatitis C genotypes and fibrosis stage. **Journal of Viral Hepatitis**, v. 10, n. 3, p. 183-188, May 2003.

SHEPPARD, C. W.; FINELLI, L.; ALTER, M. J. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. **Lancet Infectious Disease**, v. 5, n. 9, p. 558-567, Sept. 2005.

SILVA, L.; PARANÁ, R.; MOTA, E.; CONTRIM, H. P.; BOENNEC-MCCURTEY, M. L.; VITVITINSKY, L.; PADUA, A.; TREPO, C.; LYRA, L. Prevalence of hepatitis C virus in urban and rural populations of northeast Brazil-pilot study. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 32, n. 4, p.168-171, Oct./Dec.1995.

SIMMONDS, P. Variability of hepatitis C virus. **Hepatology**, v. 21, n. 2, p. 570-583, 1995.

SIMMONDS, P.; ALBERTI, A.; ALTER, H.; BONINO, F.; BRADLEY, D. W.; BRECHOT, C.; BROUWER, J. T.; CHAN, S.; CHAYAMA, K.; CHEN, D.; QUI-LIM CHOO, Q.; COLOMBO, M.; CUYPERS, T. M.; DATE, T.; DUSHEIKO, G.M.; ESTEBAN, J. I.; FAY, O.; HADZIYANNIS, S. J.; HAN, J.; HATZAKIS, A.; HOLMES, E. C.; HOTTA, H.; HOUGHTON, M.; IRVINE, B.; KOHARA, M.; KOLBERG, J. A.; KUO, G.; LAU, J. I. N.; LELIE, P. N.; MAERTENS, G.; MCOMISH, F.; MIYAMURA, T.; MIZOKAMI, M.; NOMOTO, A.; PRINCE, A. M.; REESINK, H. W.; RICE, C.; ROGGENDORF, M.; SCHALM, S. W.; SHIKATA, T.; SHIMOTOHNO, K.; STUYVER, L.; TRÉPO, C.; WEINER, A.; YAP, P. L.; URDEA, M. S. A proposed system for the

nomenclature of hepatitis C viral genotypes. **Hepatology**, v. 19, n. 5, p.1321-1324, Dec. 1994.

SONG, Y.; FRIEBE, P.; TZIMA, E.; JUNEMANN, C.; BARTENSCHLAGER, R.; NIEPMANN, M. The hepatitis C virus RNA 3'-untranslated region strongly enhances translation directed by the internal ribosome entry site. **Journal of Virology**, v. 80, n. 23, p. 11579–11588, Dec. 2006.

SPENCER J. D.; LATT N.; BEEBY P. J.; COLLINS E.; SAUNDERS J. B.; MCCAUGHAN G. W.; COSSART Y. E. Transmission of hepatitis C virus to infants of human immunodeficiency virus negative intravenous drug-using mothers: rate of infection and assessment of risk factors for transmission. **Journal Virology Hepatology**, v. 4, n. 6, p. 395-409, 1997.

STEININGER, C.; KUNDI M.; JATZKO, G.; KISS, H.; LISCHKA, A.; HOLZMANN, H. Increased risk of mother-to-infant maternal blood. **Journal Infectious Disease**, v. 187, n. 3, p. 345-351, Feb. 2003.

STOZEK, S. K.; ABDEL-HAMID, M.; NAROOZ, S.; EL DALI, M.; SALEH, D. A.; MIKHAIL, N.; KASSEM, E.; HAWASH, Y.; EL KAFRAWI, S.; SAID, A.; EL BATONONY, M.; SHEBL, F.M.; SAYED, M.; SHARAF, S.; FIX, A. D.; STRICKLAND G. T. Prevalence of the risk factors for hepatitis C in rural pregnant Egyptian women. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 100, n. 2, p.102-107, Feb. 2006.

STRADER, D., B.; WRIGHT, T.; THOMAS, D. L.; SEEFF, L. B. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. **Hepatology**, v. 39, n. 4, p. 1147-1171, Apr. 2004.

STRAUSS, E. Hepatitis C. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 34, n. 1, p. 69-82, Jan./Feb. 2001.

TAJIRI, H.; MIYOSHI, Y.; FUNADA, S.; ETANI, Y.; ABE, J.; ONODERA, T.; GOTO, M.; FUNATO, M.; IDA, S.; NODA, C.; NAKAYAMA, M.; OKADA, S. Prospective study of mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 20, n. 1, p. 10-14. Jan. 2001.

TANAKA, T.; KATO, N.; CHO, M.J.; SUGIYAMA, K.; SHIMOTOHNO, K. Structure of the 3' terminus of the hepatitis C virus genome. **Journal of Virology**, v. 70, n. 5, p. 3307-3312, May 1996.

TEIXEIRA, M. G.; PENNA, G. O.; RISI, J. B.; PENNA, M. L.; ALVIM, M. F.; MORAES, J. C.; LUNA, E. Seleção das doenças de notificação compulsória: critérios e recomendações para as três esferas de Governo. **Informe Epidemiológico do SUS**, Brasília, v. 7, n. 1, p. 7-28, Mar. 1998.

TENGAN, F. M. Fatores de risco associados à infecção pelo vírus da Hepatite C. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 31, n. 5, p. 499, Sept/Oct. 1998.

TERRAULT, N. A. Sexual activity as a risk factor for hepatitis C. **Hepatology**, v. 36, n. 5, p. 99-105, Nov. 2002.

THOMAS, D. L.; VILLANO, S. A.; RIESTER, K. A.; HERSHOW, R.; MOFENSON, L. M.; LANDESMAN, S. H.; HOLLINGER, F. B.; DAVENNY, K.; RILEY L.; DIAZ, C.; TANG, H. B.; QUINN, T. C. Perinatal transmission of hepatitis C virus from human immunodeficiency virus type 1-infected mothers. Women and infants transmission Study. **Journal of Infectious Disease**, v. 177, n. 6, p. 1480-1488, June 1998.

TOVO, P.; PEMBREY, L.; NEWELL, M.; THE EUROPEAN PAEDIATRIC HCV NETWORK COLLABORATORS. A significant sex-but not elective caesarean section-effect on mother-to-child transmission of hepatitis C virus infection. **Journal of Infectious Diseases**, v.192, n. 11, p. 1872-1879, Dec. 2005.

TURCHI, M. D.; MARTELLI, C.; OLIVEIRA, R.; SILVA, F.; AIRES, R.; BARIANI, B.; SOUTO, F.; FONTES, J.; AZEVEDO E SILVA, V.; AGUIAR, J. I. Population based hepatitis A,B e C sero-survey and genotypes in Central West region of Brazil. **Tropical Medicine and International Health**, v. 12, n. 1, p.141, 2007.

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. **American Journal of Public Health**, v. 99, n. 5, p. 855-859, May 2004.

VERAS, C. M. T.; MARTINS, M. S. A confiabilidade dos dados nos formulários de autorização de internação hospitalar (AIH). **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 10, n. 3, p. 339-355, 1994.

VIDAL, R. G. **Estudo sobre a Hepatite C e gravidez em Campo Grande – Mato Grosso do Sul**. 2006. 123 f. Dissertação (Mestrado em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro Oeste) – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande, 2006.

WARD, C.; TUDOR-WILLIAMS, G.; COTZIAS, T.; HARGREAVES, S.; REGAN, L.; FOSTER, G. R. Prevalence of hepatitis C among pregnant women attending an inner London obstetric department: uptake and acceptability of named antenatal testing. **International Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v. 47, n. 2, p. 277-280, Aug. 2000.

WEIGAND, K.; STREMELL, W.; ENCKE, J. Treatment of hepatitis C virus infection. **World Journal of Gastroentology**, v. 13, n. 13, p. 1897-1905, Apr. 2007.

WITTLE, M.; PECKHAM,C.;ANIONWU, E.;KELLY, D.; MIELI-VERGANI, G.; BALOGUN, K.; SIMMONDS, P.; HANNAM, S.; ELLIMAN, D.; CLIFFE, S.; PEMBREY, LUCY. NATIONAL SCREENING COMMITTEE. **Antenatal screening for hepatitis C. Working party report on screening for hepatitis C in the UK**, 2002.

Disponível em :

< <http://www.library.nhs.uk/SCREENING/viewResource.aspx?resID=37761>>.

Acesso em: 24 ago. 2009.

WORLD HEALTH ORGANIZATION – WHO. **Hepatitis C**, 2009. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/>>. Acesso em: 18 Aug. 2009.

WORLD HEALTH ORGANIZATION – WHO. **Infectious diseases of potential risk for travellers**, 2005. Disponível em: <http://whqlibdoc.who.int/publications/2005/9241580364_chap5.pdf>. Acessado em: 18 ago. 2009.

YEUNG, L. T.; KING, S. M.; ROBERTS, E. A. Mother-to-infant transmission of hepatitis c virus. **Hepatology**, v. 32, n. 2, p. 223-229, Aug. 2001.

ZALI, M. R.; AGHAZADHE, R.; NOWROOZI, A.; RASOULY, H. Anti-HCV antibody among Iranian drug users: is it a serious problem? **Archives of Iranian Medicine**, v. 4, n. 3, p.115-119, July 2001.

ZANETTI, A. R.; TANZI, E.; PACCAGNINI, S.; PRINCIPI, N.; PIZZOCOLO, G.; CACCAMO, M. L.; D'AMICO, E.; CAMBIÈ, G.; VECCHI, L. LOMBARDY STUDY GROUP. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. **Lancet**, v. 8945, n. 345, p. 289-291, Feb. 1995.

ZANETTI, A. R.; TANZI, E.; NEWELL, L. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. **Journal of Hepatology**, v. 31, suppl.1, p. 96-100, Fev. 1999.

ZARIFE, M.; OLIVEIRA, E. C. P.; ROMEU, J. M. S.; REIS, M. G. Detecção do genótipo 4 do vírus da hepatite C em Salvador, BA. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 39, n. 6, p. 567-569, dez. 2006 .

ZEIN, N. N. Clinical significance of hepatitis C virus genotype. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 13, n. 2, p. 223-235, Apr. 2000.

ZEIN, N. N. Hepatitis C in children: recent advances. **Current Opinion in Pediatrics**, v. 19, n. 5, p. 504-519, Oct. 2007.

ZEUZEM, S.; HULCRANTZ, R.; BOURLIERE, M.; GOESER, T.; MARCELLIN, P.; SANCHEZ-TAPIAS, J.; SARRAZIN, C.; HARVEY J.; BRASS, C.; ALBRECHET, J. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C in previously untreated patients infected with HCV genotypes 2 or 3. **Journal of Hepatology**, v. 40, n. 6. p. 993-999, June 2004.

ZYLBERBERG, H.; CHAIX, M. L.; BRECHÓT, C. Infection with hepatitis C virus genotype 4 is associated with a poor response to interferon-alpha. **Annals of International Medicine**, v.132, n.10, p. 845-846, May 2000.

ANEXO A – CARTA DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Comitê de Ética em Pesquisa /CEP/UFMS



Carta de Aprovação

A minha assinatura neste documento, atesta que o protocolo nº 1488 da Pesquisadora Ana Rita Coimbra Motta de Castro intitulado "Rastreamento da infecção pelo vírus da hepatite B e C e gestantes atendidas pelo Programa Estadual de Proteção à Gestante de Mato Grosso do Sul, Brasil – Uma contribuição à epidemiologia das Hepatites Virais", foi revisado por este comitê e aprovado em reunião ordinária no dia 06 de agosto de 2009, encontrando-se de acordo com as resoluções normativas do Ministério da Saúde.

Prof. Paulo Roberto Haidamus de Oliveira Bastos

Coordenador em exercício do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMS

Campo Grande, 06 de agosto de 2009.

ANEXO B – CARTÃO DE COLETA DE EXAMES DE TRIAGEM

ANEXO C – RESULTADOS DE EXAMES PARA FINS DE VIGILÂNCIA

Município: DOURADOS

Faixa de Data Lib Soro: 01/05/2009 - 31/05/2009

Cod Mã	SISPRENATAL	Nome Gestante	Dt. Nasc.	Dt. Coleta	Dt. Exame
Lote	Endereço	Posto de Coleta	Cidade		Telefone
COD do SORO		Mae da Gestante		Idade da Gestante	

50252879	5009113566				
REC. EX. ALTER.	JOAQUIM A. TAVEIRA	942		BNH I PLANO	
5549 - MS-PRE 10 - MAI/2009	SELETA - DDS			DOURADOS	
					32

HCV REAGENTE

Resultado - Soro Confirmação.

Dt. Col.: 13/05/2009 Dt. Ex.:11/05/2009 HCV - Lote: Centaur (Resultado: REAGENTE)
HCV - Lote C3T4/23R (REAGENTE)

Registro: 3 / 4

Município: NOVA ANDRADINA

Faixa de Data Lib Soro: 01/06/2009 - 30/06/2009

Cod Mã	SISPRENATAL	Nome Gestante	Dt. Nasc.	Dt. Coleta	Dt. Exame
Lote	Endereço	Posto de Coleta	Cidade		Telefone
COD do SORO		Mae da Gestante		Idade da Gestante	

50251163	50091147913				
REC. EX. ALTER.	TENENTE CARMINDO	577			
5539 - MS-PRE 19 - ABR/2009	P.S.F. MORADA DO SOL - NOVA ANDRADINA			NOVA ANDRADINA	
	NADER GONCALVES COSTA				19
	Sífilis				
	REAGENTE				

Resultado - Soro Confirmação.

Dt. Col.: 03/06/2009 Dt. Ex.:05/06/2009 VDRL - Lote: 0806011000 (Resultado: REAGENTE 1/2)
SIFILIS - Lote: 203-D (REAGENTE)

Registro: 87 / 114

Município: CAMPO GRANDE

Faixa de Data Lib Soro: 01/06/2009 - 30/06/2009

Cod Mã	SISPRENATAL	Nome Gestante	Dt. Nasc.	Dt. Coleta	Dt. Exame
Lote	Endereço	Posto de Coleta	Cidade		Telefone
COD do SORO		Mae da Gestante		Idade da Gestante	

50254399	50091039728				
REC. EX. ALTER.	LUANDA	174		TARUMA	
5558 - MS-PRE 19 - MAI/2009	U.B.S. TARUMÃ - CGR			CAMPO GRANDE	
					20

HBc REAGENTE
HBsAg REAGENTE**Resultado - Soro Confirmação.**

Dt. Col.: 09/06/2009 Dt. Ex.:15/06/2009 HBsAg - Lote: C4T4/4R (Resultado: REAGENTE)
Anti - HBc Lote: 9910400 A (Resultado: REAGENTE)

Registro: 25 / 68

ANEXO D – FICHA DE NOTIFICAÇÃO / INVESTIGAÇÃO DE HEPATITES VIRAIS

República Federativa do Brasil
Ministério da Saúde

SINAN
SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO
FICHA DE INVESTIGAÇÃO HEPATITES VIRAIS

Nº

Suspeita clínica/bioquímica:

- Sintomático icterício:

* Indivíduo que desenvolveu icterícia subitamente com ou sem: febre, mal estar, náuseas, vômitos, mialgia, colúria e hipocolia fecal.

* Indivíduo que desenvolveu icterícia subitamente e evoluiu para óbito, sem outro diagnóstico etiológico confirmado.

- Sintomático anictérico:

* Indivíduo sem icterícia, com um ou mais sintomas (febre, mal estar, náusea, vômitos, mialgia) e valor aumentado das aminotransferases.

- Assintomático:

* Indivíduo exposto a uma fonte de infecção bem documentada (hemodiálise, acidente ocupacional, transfusão de sangue ou hemoderivados, procedimentos cirúrgicos/odontológicos/colocação de "piercing"/tatuagem com material contaminado, uso de drogas com compartilhamento de instrumentos).

* Comunicante de caso confirmado de hepatite, independente da forma clínica e evolutiva do caso índice.

* Indivíduo com alteração de aminotransferases igual ou superior a três vezes o valor máximo normal destas enzimas.

Suspeito com marcador sorológico reagente:

- Doador de sangue:

* Indivíduo assintomático doador de sangue, com um ou mais marcadores reagentes de hepatite B e C.

- Indivíduo assintomático com marcador: reagente para hepatite viral A, B, C, D ou E.

Dados Gerais	1	Tipo de Notificação		2 - Individual				
	2	Agravado/doença		Código (CID10)	3 Data da Notificação			
	HEPATITES VIRAIS		B19					
	4	UF	5	Município de Notificação	Código (IBGE)			
	6	Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora)		Código	7	Data dos Primeiros Sintomas		
	8	Nome do Paciente			9	Data de Nascimento		
Notificação Individual	10	(ou) Idade	11	Sexo M - Masculino <input type="checkbox"/> F - Feminino <input type="checkbox"/>	12	Gestante		
	1 - Hora 2 - Dia 3 - Mês 4 - Ano		1 - Ignorado	1 - 1º Trimestre 2 - 2º Trimestre 3 - 3º Trimestre 4 - Idade gestacional ignorada 5 - Não 6 - Não se aplica 9 - Ignorado	<input type="checkbox"/>	13	Raça/Cor	
	14		Escolaridade					
	0 - Analfabeto 1 - 1ª a 4ª série incompleta do EF (antigo primário ou 1º grau) 3 - 5ª a 8ª série incompleta do EF (antigo ginásio ou 1º grau) 6 - Ensino médio completo (antigo colegial ou 2º grau)		2 - 4ª série completa do EF (antigo primário ou 1º grau) 4 - Ensino fundamental completo (antigo ginásio ou 1º grau) 7 - Educação superior incompleta 8 - Educação superior completa 9 - Ignorado 10 - Não se aplica					
15	Número do Cartão SUS		16	Nome da mãe				
Dados de Residência	17	UF	18	Município de Residência	Código (IBGE)	19	Distrito	
	20	Bairro		21	Logradouro (rua, avenida,...)		Código	
	22	Número	23	Complemento (apto., casa, ...)		24	Geo campo 1	
	25	Geo campo 2		26	Ponto de Referência		27	CEP
	28	(DDD) Telefone		29	Zona		30	Pais (se residente fora do Brasil)
	1 - Urbana 2 - Rural 3 - Periurbana 9 - Ignorado		<input type="checkbox"/>		1 - 1 2 - 2 3 - 3 9 - 9			
Dados Complementares do Caso								
Antecedentes Epidemiológicos	31	Data da Investigação		32	Ocupação			
	33	Suspeita de:		34	Tomou vacina para:			
	1 - Hepatite A <input type="checkbox"/> 2 - Hepatite B/C <input type="checkbox"/> 3 - Não especificada		1 - Completa 2 - Incompleta 3 - Não vacinado 9 - Ignorado		Hepatite A <input type="checkbox"/> Hepatite B <input type="checkbox"/>			
	35	Institucionalizado em					<input type="checkbox"/>	
1 - Creche 2 - Escola 3 - Asilo 4 - Empresa 5 - Penitenciária 6 - Hospital/clínica 7 - Outras 8 - Não institucionalizado 9 - Ignorado								
36	Agravos associados		<input type="checkbox"/>	HIV/AIDS	<input type="checkbox"/>	37	Contato com paciente portador de HBV ou HBC	
1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado		<input type="checkbox"/>		Outras DSTs	<input type="checkbox"/>	Sexual Domiciliar (não sexual) Ocupacional		
						1 - Sim, há menos de seis meses 2 - Sim, há mais de seis meses 3 - Não 9 - Ignorado		

Hepatites Virais

Sinan NET

SVS 29/09/2006

38 O paciente foi submetido ou exposto a 1 - Sim, há menos de seis meses 2 - Sim, há mais de seis meses 3 - Não 9 - Ignorado

Medicamentos Injetáveis Tatuagem/Piercing Acidente com Material Biológico
 Drogas inaláveis ou Crack Acupuntura Transfusão de sangue /derivados
 Drogas injetáveis Tratamento Cirúrgico
 Água/Alimento contaminado Tratamento Dentário
 Três ou mais parceiros sexuais Hemodiálise
 Transplante Outras

39 Data do acidente ou transfusão ou transplante

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

40 Local/ Município da Exposição (para suspeita de Hepatite A - local referenciado no campo 35)
(para suspeita de Hepatite B/C - local de hemodiálise, transfusão de sangue e derivados, transplante, etc.)

UF	Município de exposição	Local de exposição	Fone

41 Dados dos comunicantes

Nome	Idade D-Dias M-Meses A-Anos	Tipo de contato 1-Não sexual/domiciliar 2-Sexual/domiciliar 3-Sexual/não domiciliar 4-Uso de drogas 5-Outro 9-Ignorado	HBsAg 1-Reagente 2-Não reagente 3-Inconclusivo 4-Não realizado 9-Ignorado	Anti-HBc total 1-Reagente 2-Não reagente 3-Inconclusivo 4-Não realizado 9-Ignorado	Anti-HCV 1-Reagente 2-Não reagente 3-Inconclusivo 4-Não realizado 9-Ignorado	Indicado vacina contra Hepatite B 1-Sim 2-Não 3-Indivíduo já imune 9-Ignorado	Indicado imunoglobulina humana anti hepatite B 1-Sim 2-Não 9-Ignorado

42 Paciente encaminhado de

1- Banco de sangue
2- Centro de Testagem e aconselhamento (CTA)
3- Não se aplica

43 Data da Coleta da Amostra Realizada em Banco de Sangue ou CTA

--	--	--	--	--	--	--	--

44 Resultado da Sorologia do Banco de Sangue ou CTA

1-Reagente 4-Não realizado HBsAg
2-Não reagente 9-Ignorado Anti HBc (Total)
3-Inconclusivo Anti-HCV

45 Data da Coleta da Sorologia

--	--	--	--	--	--	--	--

46 Resultados Sorológicos/Virológicos

1 - Reagente/Positivo Anti-HAV - IgM Anti-HBs Anti -HDV - IgM
2 - Não Reagente/Negativo HBsAg HBeAg Anti -HEV - IgM
3 - Inconclusivo Anti-HBc IgM Anti-HBe Anti-HCV
4 - Não Realizado Anti -HBc (Total) Anti -HDV Total HCV-RNA

47 Genótipo para HCV

1-Genótipo 1 4-Genótipo 4 7-Não se aplica
2-Genótipo 2 5-Genótipo 5 9-Ignorado
3-Genótipo 3 6-Genótipo 6

48 Classificação final

1 - Confirmação laboratorial
2 - Confirmação clínico-epidemiológica
3 - Descartado
4 - Cicatriz Sorológica
8 - Inconclusivo

49 Forma Clínica

1 - Hepatite Aguda
2 - Hepatite Crônica/Portador assintomático
3 - Hepatite Fulminante
4 - Inconclusivo

50 Classificação Etiológica

01- Vírus A 06- Vírus B e C
02- Vírus B 07- Vírus A e B
03- Vírus C 08- Vírus A e C
04- Vírus B e D 09- Não se aplica
05- Vírus E 99- Ignorado

51 Provável Fonte / Mecanismo de Infecção

01-Sexual 05-Acidente de trabalho 08-Tratamento cirúrgico 11-Alimento/água contaminada
02-Transfusional 06-Hemodiálise 09-Tratamento dentário 12-Outros _____
03-Uso de drogas 07-Domiciliar 10-Pessoa/pessoa 99- Ignorado
04-Vertical

52 Data do Encerramento

--	--	--	--	--	--	--	--

Observações:

Investigador:

Município/Unidade de Saúde: _____ Código da Unid. de Saúde: _____

Nome: _____ Função: _____ Assinatura: _____

Hepatites Virais Sinan NET SVS 29/09/2006