

## PERFIL DA HEPATITE C EM GOIÁS: EPIDEMIOLOGIA, DISTRIBUIÇÃO GENOTÍPICA E CARGA VIRAL

### PROFILE OF HEPATITIS C IN GOIÁS: EPIDEMIOLOGY, GENOTYPIC DISTRIBUTION AND VIRAL LOAD

**VILARINHO**, Ulisses dos Santos<sup>1</sup>  
**SAMPAIO**, Débora Filgueiras<sup>2</sup>  
**MENDONÇA**, Ana Flávia<sup>3</sup>  
**ARRUDA**, Fabrícia Alves<sup>4</sup>  
**MANRIQUE**, Edna Joana Cláudio<sup>5</sup>

1 - Graduação em Biomedicina pela Pontifícia Universidade Católica de Goiás. Residente no Programa de Residência Multiprofissional em Infectologia HDT/ LACEN/ SES-GO. Goiânia, Goiás, Brasil. Contato: [ulisses.santos16@hotmail.com](mailto:ulisses.santos16@hotmail.com)

2 - Graduação em Biomedicina pela Universidade Federal de Jataí. Residente no Programa de Residência Multiprofissional em Infectologia HDT/ LACEN/ SES-GO. Goiânia – GO, Brasil.

3 - Mestre em Saúde Tropical pela Universidade Federal de Goiás. Coordenadora da Seção de Biologia Molecular do Laboratório Estadual de Saúde Pública Dr. Giovanni Cysneiros (LACEN-GO). Goiânia, Goiás, Brasil.

4 - MBA em Gestão da Qualidade e Produtividade, Liderança e Gestão Organizacional. Coordenadora da Seção de Imunoparasitologia do Laboratório Estadual de Saúde Pública Dr. Giovanni Cysneiros (LACEN-GO). Goiânia, Goiás, Brasil.

5 - Doutora em Ciências da Saúde pela Universidade Federal de Goiás. Tutora no Programa de Residência Multiprofissional em Infectologia HDT/ LACEN/ SES-GO. Professora na Pontifícia Universidade Católica de Goiás. Coordenadora da Seção de Ensino e Pesquisa do Laboratório Estadual de Saúde Pública Dr. Giovanni Cysneiros (LACEN-GO). Goiânia, Goiás, Brasil.

## RESUMO

**Introdução:** O Virus da Hepatite C (HCV) possui vasta diversidade. Com base nas variações genômicas, existem oito genótipos, designados de G1 a G8, com prevalências distintas de acordo com a região geográfica observada. **Objetivo:** O objetivo do estudo foi avaliar o perfil epidemiológico, genotípico e carga viral (CV) do HCV. **Métodos:** Estudo observacional analítico do tipo transversal, com dados de janeiro de 2018 a dezembro de 2021. O estudo analisou dados referentes a genotipagem, CV e do Formulário de Solicitação de CV do HCV, obtidos no Laboratório Estadual de Saúde Pública do estado de Goiás. **Resultados:** A maioria dos casos de HCV, concentram-se nas macrorregiões de saúde Centro Sudeste (42,90%) e Centro Oeste (34,15%) do Estado, com maior frequência do G1, seguido do G3 e presença dos G2, G4 e G5. O G1 vem diminuindo a frequência no decorrer dos anos, enquanto o G3 aumenta. Em geral, 49,33% dos casos apresentam alta CV (> 1.000.000 UI/mL). Em relação ao sexo, 31,75% dos indivíduos do sexo masculino apresentaram CV nessa mesma faixa, e o sexo feminino com 17,58%. A CV foi consideravelmente alta entre os casos analisados, com o sexo feminino, apresentando CV significativamente menor que o sexo masculino. Foram identificados o subtipo 1d e o G5 incomuns na região Central do Brasil. **Conclusão:** Os dados apresentados demonstram que o HCV pode estar em expansão, com o aparecimento de novos genótipos, subtipos e demonstra uma mudança na distribuição genotípica, no estado de Goiás nos últimos anos.

**PALAVRAS-CHAVE:** Hepatite C; Genótipo; Epidemiologia.

## ABSTRACT

**Introduction:** The Hepatitis C Virus (HCV) has vast diversity. Based on genomic variations, there are eight genotypes, designated from G1 to G8, with different prevalences according to the geographical region observed. **Objective:** The objective of the study was to evaluate the epidemiological, genotypic and viral load (CV) profile of HCV. **Methods:** Cross-sectional analytical observational study, with data from January 2018 to December 2021. The study analyzed data relating to genotyping, CV and the HCV CV Request Form, obtained from the State Public Health Laboratory of the state of Goiás. **Results:** The majority of HCV cases are concentrated in the Central Southeast (42.90%) and Central West (34.15%) health macro-regions of the State, with a higher frequency in G1, followed by G3 and the presence of G2Genotype, G4 and G5. G1 has been decreasing in frequency over the years, while G3 is increasing. In general, 49.33% of cases have high CV (> 1,000,000 IU/mL). In relation to sex, 31.75% of males had CV in the same range, and females had 17.58%. The CV was considerably high among the cases analyzed, with females presenting a significantly lower CV than males. Subtype 1d and G5, uncommon in the Central region of Brazil, were identified. **Conclusion:** The data presented demonstrate that HCV may be expanding, with the emergence of new genotypes, subtypes and demonstrates a change in genotypic distribution in the state of Goiás in recent years.

**KEYWORDS:** Hepatitis C; Genotype; Epidemiology.

## INTRODUÇÃO

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), existem cerca de 58 milhões de pessoas com infecção crônica pelo vírus da hepatite C (HCV), dessas, 5 milhões estão na Região das Américas, com cerca de 1,5 milhões de novas infecções ocorrendo mundialmente por ano<sup>1</sup>. O Boletim Epidemiológico de 2022 do Ministério da Saúde do Brasil (MS) mostra que foram notificados 279.872 mil casos confirmados de hepatite C no país no período de 2000 a 2021, destes, 3,7% na região Centro Oeste. De todos os óbitos tendo como causa base alguma hepatite viral, registrados no Brasil pelo Sistema de Informação de Mortalidade (SIM), a hepatite C foi responsável por 76,2% dos óbitos, com o maior nível de mortalidade entre as hepatites virais<sup>2</sup>.

O HCV é o principal causador de hepatite crônica, cirrose hepática e carcinoma hepatocelular<sup>3</sup>, sendo que somente 20% a 30% dos pacientes apresentam sintomas e que geralmente são

inespecíficos, fazendo com que o diagnóstico, na maioria das vezes, seja laboratorial através de testes sorológicos e moleculares para determinação da carga viral e do genótipo<sup>4,5</sup>.

Com base nas variações genômicas do HCV, existem oito genótipos, classificados de 1 a 8 conforme a ordem de descoberta, sendo o último identificado em Punjab na Índia<sup>6</sup>. Os genótipos possuem uma diversidade muito maior de subtipos, somando mais de 100, classificados por letras, por exemplo, 1a, 1b, 2a, 3a, etc<sup>7</sup>.

A distribuição genotípica e dos subtipos virais, são diferentes de acordo com a área geográfica que se observa. Existem dois genótipos que se destacam nas prevalências mundiais, o genótipo 1, que é responsável por 44% das infecções por HCV e o genótipo 3 por 25%, sendo estes os genótipos mais prevalentes no Brasil<sup>8,9</sup>. Os genótipos do HCV diferem na epidemiologia, distribuição geográfica, e devido a diversidade genética, diferem também na resposta ao tratamento<sup>10,11</sup>.

O objetivo da terapia, é atingir a resposta virológica sustentada (RVS), que é equivalente a cura da infecção por HCV. Isso ocorre quando a CV se torna indetectável na 12<sup>a</sup> ou 24<sup>a</sup> semana após concluir o uso da medicação<sup>5</sup>. Com a introdução dos antivirais de ação direta (AAD) no Brasil em 2017, trazendo regimes pan-genotípicos, e com taxa de RVS que chega a 95%, o tratamento se tornou mais eficaz. Esses medicamentos são capazes de interferir em etapas específicas do ciclo celular do HCV, interagindo diretamente com as proteínas virais NS3, NS4A, NS5A e NS5B<sup>10,12</sup>.

Alguns pacientes podem não atingir a RVS, e ter um aumento da carga viral, por diversos motivos, entre eles mutações virais que levam a polimorfismos de Substituições Associadas a Resistência (RAS), e falha de adesão ao tratamento pelo paciente<sup>13,14</sup>.

Um dos motivos que levam à evolução molecular do HCV é a transmissão pelos variados grupos populacionais, disseminando variantes e gerando mutações, produzindo outros genótipos e subtipos como o genótipo 8 descoberto na Índia<sup>6,15</sup>. Devido a essa diversidade genética do HCV, mesmo com a implementação dos AAD, alguns pacientes não respondem com eficiência a terapia. Dependendo do genótipo ou subtipo, o tratamento pode ser distinto, levando-se também em consideração as características do paciente<sup>12,16</sup>.

No estado de Goiás verifica-se uma carência de dados sobre a variabilidade genotípica do HCV nos últimos anos. A análise desses dados é fundamental, uma vez que a epidemiologia molecular desempenha um papel crucial nesse contexto, permitindo compreender as variantes genéticas encontradas na região e monitorar a evolução viral ao longo do tempo. Entender esses aspectos podem reduzir o impacto do HCV na saúde pública e direcionar estratégias de saúde. Diante do exposto, o objetivo do estudo foi avaliar o perfil epidemiológico, distribuição genotípica e carga viral, agregando informações acerca dos casos de HCV circulantes em Goiás.

## MÉTODOS

Trata-se de um estudo observacional analítico do tipo transversal realizado no período de janeiro de 2018 a dezembro de 2021. Foi incluído no estudo os casos que possuíam resultados de genotipagem. Os casos somente com CV e que não possuíam resultado de genotipagem no período do estudo, foram excluídos. Os dados referentes a genotipagem, carga viral do HCV e o Formulário de Solicitação de Carga Viral do Vírus da Hepatite C, foram obtidos nos arquivos da Seção de Biologia Molecular do Laboratório Estadual de Saúde Pública Dr. Giovanni Cysneiros – LACEN-GO.

No LACEN-GO realizou a quantificação da CV de HCV, com o uso do sistema automatizado da Abbott por RT-PCR em tempo real, com faixa de quantificação de 12 a 100.000.000 UI/mL. Em relação à genotipagem, a amostra biológica foi recebida pelo LACEN-GO e encaminhada para o Centro de Genomas-CATG no estado de São Paulo, a qual executou duas metodologias durante o período do estudo. A primeira foi por HCV *Real Time Genotype II* (Abbott), com limite inferior de detecção de 500 UI/mL cópias de RNA de HCV, que identifica as regiões 5’NTR do HCV para os genótipos 1 a 6 e a região NS5b para os subtipos 1a e 1b, e a segunda, por sequenciamento do genoma do HCV.

As variáveis do estudo incluíram os resultados da genotipagem do HCV, quantificação da primeira e a última CV, e análise do Formulário de Solicitação de Carga Viral do Vírus da Hepatite C, do qual foi possível obter os dados referentes a: idade, sexo, mulheres em idade fértil de 10 a 49 anos<sup>17</sup>, município de residência, motivo do exame (confirmação do diagnóstico, avaliar indicação

do tratamento, monitorar tratamento, avaliação pós-tratamento, gestante portadora de hepatite C) e comorbidade. Os níveis de CV, foram considerados como: baixa = <500.000 UI/mL, intermediária = 500.000 a 1.000.000 UI/mL e alta = >1.000.000 UI/mL.

Todas essas informações foram digitadas em uma planilha do programa *Microsoft Office Excel*®, constituindo o banco de dados do estudo. Os dados foram dispostos em tabelas, expresso em frequências e comparados por meio dos testes estatísticos Teste G e Qui quadrado, usando o *software BioEstat 5.4*, sendo um resultado estatisticamente significativo quando apresentou  $p < 0,05$ .

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Estadual de Doenças Tropicais Dr. Anuar Auad - HDT com Número do Parecer 5.244.723 e CAAE 55292022.5.0000.0034.

## RESULTADOS

O estudo avaliou o período de janeiro de 2018 a dezembro de 2021, com um total de 732 casos de HCV genotipados, dos quais 677 possuíam quantificações de CV e 55 não possuíam resultados de CV. O maior número de casos está concentrado na faixa etária de 41 a 95 anos, no entanto a faixa etária de 51 a 60 anos apresentou maior frequência entre os casos de HCV com 34,56%, seguido da faixa etária de 41 a 50 anos com 27,60% e de 61 a 95 anos de idade com 20,90%. O sexo masculino exibiu maior frequência com 58,20% dos casos e 41,80% do sexo feminino. Duas macrorregiões de saúde do estado de Goiás, concentram o maior número de casos, sendo elas a macrorregião Centro Sudeste com 42,90% e Centro Oeste com 34,15%. Quanto ao motivo de realizar os exames para HCV, destacou confirmar diagnóstico com 37,70% dos casos, seguido de 20,63% que realizaram exames para avaliar indicação de tratamento. Comorbidades e complicações diversas foram relatados em 6,15% dos casos (Tabela 1).

A Tabela 1 ainda apresenta a frequência dos genótipos e subtipos de HCV, dos casos estudados. No estudo encontrou os genótipos 1, 2, 3, 4 e 5. Desses, para o genótipo 1 foram encontrados os subtipos 1a, 1b e 1d. Além disso foram identificados casos de codeteccão, pelos subtipos G1a e G1b

e casos com genótipos misto: G1a e G3, G1b e G3. Os mais frequentes foram os subtipos G1a com 51,37% dos casos, subtipo G1b com 25,14% e o G3 com 18,03% dos casos.

**Tabela 1:** Descrição do perfil dos casos de HCV (n=732), no período de 2018 a 2021.

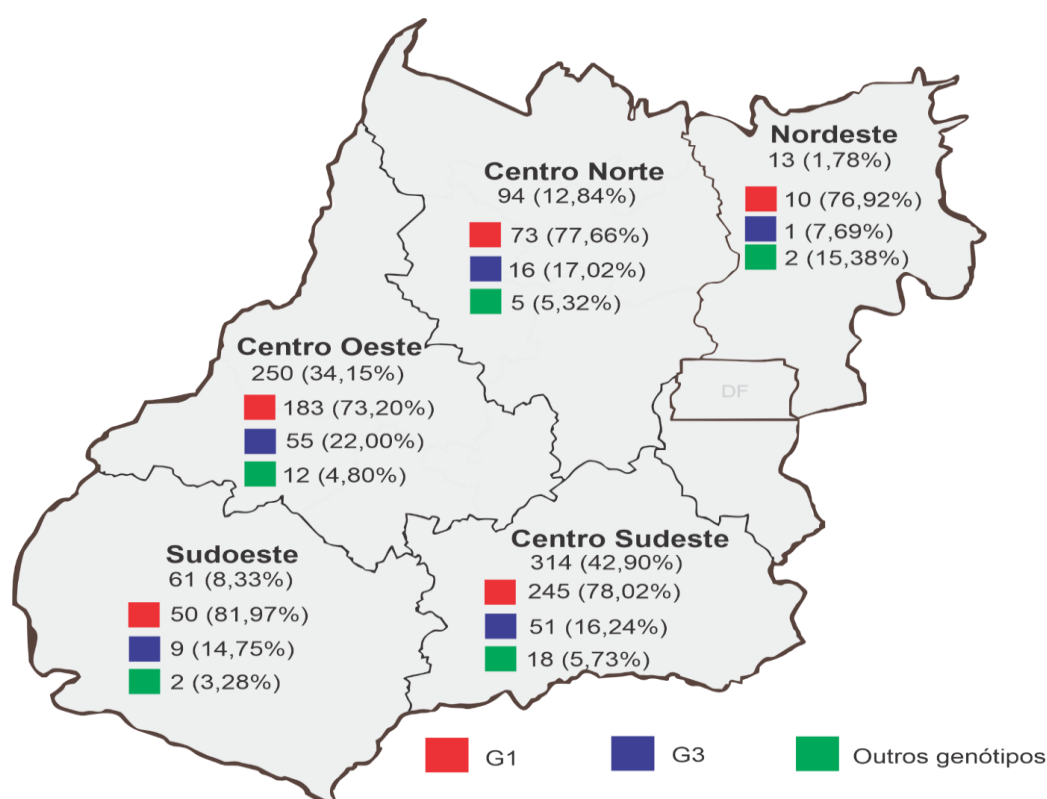
Variáveis	Desfechos	n (%)
<b>Faixa etária (Anos)</b>	6 a 30	39 (5,33)
	31 a 40	85 (11,61)
	41 a 50	202 (27,60)
	51 a 60	253 (34,56)
	61 a 95	153 (20,90)
<b>Sexo</b>	Masculino	426 (58,20)
	Feminino	306 (41,80)
<b>Região de residência segundo a macrorregião de saúde</b>	Centro oeste	250 (34,15)
	Centro norte	94 (12,84)
	Sudoeste	61 (8,33)
	Nordeste	13 (1,78)
	Centro sudeste	314 (42,90)
<b>Motivo do exame</b>	Avaliação pós-tratamento	20 (2,73)
	Avaliar indicação de tratamento	151 (20,63)
	Confirmação de diagnóstico	276 (37,70)
	Gestante portadora de hepatite C	2 (0,27)
	Monitorar tratamento	10 (1,37)
<b>Comorbidades e complicações*</b>	Sem dados	273 (37,30)
	Sim	45 (6,15)
<b>Genótipos/Subtipos</b>	Não	687 (93,85)
	G 1a	376 (51,37)
	G 1b	184 (25,14)
	G 1d	1 (0,14)
	G 2	17 (2,32)
	G 3	132 (18,03)
	G 4	7 (0,96)
	G 5	1 (0,14)
	G 1a e 1b	11 (1,50)
	G 1a e 3	1 (0,14)
G 1b e 3	2 (0,27)	

**Fonte:** Autoria própria. **Legenda:** \*Ascite, cirrose hepática, diabetes, esteatose hepática, gastrite hemorrágica, hepatomegalia, HIV, insuficiência hepática, insuficiência renal crônica.

Os casos de HCV concentram-se principalmente na macrorregião Centro Sudeste com 42,90% e Centro Oeste com 34,15%, menor frequência no Centro Norte com 12,84%, Sudoeste com 8,33% e

Nordeste com 1,78%. Em geral o G1 está distribuído em todo estado de Goiás, com frequência acima de 70% em todas as macrorregiões de saúde. A macrorregião Centro Sudeste apresenta a maior diversidade de outros genótipos (G2, G4, G5, G1a e 1b, G1a e 3, G1b e 3), enquanto a Centro Oeste, observa-se maior número de casos de G3, 22,00% (n = 55) entre as macrorregiões (Figura 1).

**Figura 1:** Distribuição dos casos de HCV e os genótipos conforme as macrorregiões de saúde do estado de Goiás.



Fonte: Autoria própria.

A Tabela 2 demonstra a distribuição genotípica entre os anos de 2018 a 2021. Observa-se que o G1 foi mais frequente, com 84,98% em 2018, 74,21% em 2019, 68,70% em 2020 e 75,74% em 2021. O G3 obteve frequência crescente a partir do ano 2018 com 13,14%, 2019 com 19,44% e 2020 com 22,90%, e decaindo em 2021 com 18,38%. A frequência de outros genótipos (G2, G4, G5, G1a e 1b, G1a e 3, G1b e 3) também apresentou crescente em 2018 com 1,88% dos casos, 2019 com 6,35%, 2020 com 8,40% e decaindo em 2021 com 5,88% (p\*\*= 0,009).

**Tabela 2:** Distribuição dos casos de HCV (N=732) durante os anos de 2018 a 2021 de acordo com os genótipos.

Anos	G 1 n (%)	G3 n (%)	Outros genótipos* n (%)	Total n (%)	p**
2018	181 (84,98)	28 (13,14)	4 (1,88)	213 (100)	0,009
2019	187 (74,21)	49 (19,44)	16 (6,35)	252 (100)	
2020	90 (68,70)	30 (22,90)	11 (8,40)	131 (100)	
2021	103 (75,74)	25 (18,38)	8 (5,88)	136 (100)	

**Fonte:** Autoria própria. **Legenda:** \*Outros genótipos = G2, G4, G5, G1a e 1b, G1a e 3, G1b e 3. \*\* p = Teste G.

Na Tabela 3, observa-se que o genótipo G1 foi mais frequente na maioria das faixas etárias com 4,10% de 6 a 30 anos, 10,25% de 31 a 40 anos, 23,08% de 41 a 50 anos, 25,14% de 51 a 60 anos e 14,07% de 61 a 95 anos. O G3 apresentou maior frequência na faixa etária de 51 a 60 anos com 7,65%. Para Outros genótipos (G2, G4, G5, G1a e 1b, G1a e 3, G1b e 3), a maior frequência foi observada na faixa etária de 51 a 60 anos com 1,78%. A comparação entre os grupos resultou no  $p=0,0004$ .

Ao realizar um recorte no genótipo mais frequente, o G1, e avaliar os subtipos G1a, G1b e G1d em relação a faixa etária, verifica-se que o G1a é em sua grande maioria o mais frequente, com exceção da faixa etária de 61 a 95 anos que apresenta, ao contrário das outras, maior frequência do subtipo G1b com 11,40%, enquanto G1a com 6,77% dos casos. Ao comparar G1a com G1b verificou o valor de  $p= <0,001$  (Tabela 3).

**Tabela 3:** Distribuição dos casos de HCV (n=732) conforme os genótipos e subtipos de acordo com a faixa etária, no período de 2018 a 2021.

Faixa etária	G1 n (%)	G3 n (%)	Outros genótipos * n (%)	Total n (%)	p**
6 a 30	30 (4,10)	4 (0,55)	5 (0,68)	39 (5,33)	0,0004
31 a 40	75 (10,25)	7 (0,96)	3 (0,41)	85 (11,61)	
41 a 50	169 (23,08)	27 (3,68)	6 (0,82)	202 (27,60)	
51 a 60	184 (25,14)	56 (7,65)	13 (1,78)	253 (34,56)	
61 a 95	103 (14,07)	38 (5,19)	12 (1,64)	153 (20,90)	
<b>Total</b>	561 (76,64)	132 (18,03)	39 (5,33)	732 (100)	
Faixa etária	G1a n (%)	G1b n (%)	G1d n (%)	Total n (%)	p**
6 a 30	26 (4,63)	4 (0,71)	-	30 (5,36)	< 0,001
31 a 40	54 (9,63)	21 (3,74)	-	75 (13,39)	
41 a 50	131 (23,35)	38 (6,77)	-	169 (30,18)	
51 a 60	127 (22,64)	57 (10,16)	-	184 (32,86)	
61 a 95	38 (6,77)	64 (11,40)	1 (0,18)	102 (18,21)	
<b>Total</b>	376 (67,02)	184 (32,80)	1 (0,18)	561 (100)	



**Fonte:** Autoria própria. **Legenda:** \*Outros genótipos = G2, G4, G5, G1a e 1b, G1a e 3, G1b e 3 /\*\*  $p$  = teste G, para este cálculo foi excluído o subtipo G1d.

A Tabela 4 mostra que ambos os sexos apresentaram maiores frequências do genótipo G1 com 45,08% no sexo masculino, 18,17% em mulheres não férteis e 13,39% nas mulheres em idade fértil. Ao verificar a diferença entre os genótipos por categorias o valor foi  $p = 0,406$ .

A quantificação da CV foi analisada em relação ao sexo masculino e feminino. Na faixa de CV < 500.000 UI/mL, ambos os sexos apresentaram CV aproximadas, com 16,99% no sexo feminino enquanto o masculino com 16,84%. A faixa entre 500.000 – 1.000.000UI/mL, o sexo masculino com 10,04% e o feminino com 6,80%. Já na faixa de CV >1.000.000 UI/mL o sexo masculino apresentou 31,75% e o feminino com 17,58%, além disso, essa mesma faixa de CV obteve a maior frequência de casos, com 49,33%. A comparação as faixas de CV em relação ao sexo resultaram no  $p = 0,002$  (Tabela 4).

A CV também foi avaliada comparando o grupo de mulheres em idades não férteis e mulheres em idades férteis. A faixa de CV >1.000.000 UI/mL foi a mais frequente com 42,50%, porém foi próxima da CV <500.000 UI/mL com 41,07% dos casos. O grupo de mulheres em idades férteis foi o que apresentou menor CV com 18,57% dos casos na faixa de <500.000 UI/mL. ( $p^{**} = 0,298$ ) (Tabela 4).

Analisando a primeira CV, verifica-se que o G1 obteve maior frequência em todas as faixas de CV com 25,70% em < 500.000 UI/mL, 13,89% entre 500.000-1.000.000UI/mL e 38,40% em > 1.000.000 UI/mL. Já o G3 apresentou maior frequência de casos com CV baixa com 7,24%. Em relação aos Outros genótipos (G2, G4, G5, G1a e 1b, G1a e 3, G1b e 3) a maior parte dos casos (3,84%) obtiveram CV com > 1.000.000UI/mL. A comparação das faixas da primeira CV com os genótipos foi  $p = 0,013$  (Tabela 4).

A Tabela 4 mostra que em 84,21% dos casos, a CV apresentou indetectável na última quantificação, e que 8,37% continuavam detectáveis. Além disso, 7,42% obtiveram aumento da CV, sendo 5,26% com G1, 0,24% com outros genótipos (G2, G4, G5, G1a e 1b, G1a e 3, G1b e 3) e o G3 com 1,91%.

A última CV ao ser comparada em relação aos grupos de genótipos o  $p=0,429$ . Não foi obtido resultados da última CV de 259 casos.

**Tabela 4:** Análise dos genótipos e da carga viral em relação ao sexo e a comparação da quantificação da primeira e última carga viral.

<b>Categorias</b>	<b>G1</b> n (%)	<b>G3</b> n (%)	<b>Outros Genótipos *</b> n (%)	<b>Total</b> n (%)	<b>p**</b>
Masculino	330 (45,08)	75 (10,25)	21 (2,87)	426 (58,20)	
Mulheres não férteis	133 (18,17)	39 (5,33)	13 (1,78)	185 (25,27)	0.406
Mulheres idade fértil***	98 (13,39)	18 (2,45)	5 (0,68)	121 (16,53)	
<b>Total</b>	<b>561 (76,64)</b>	<b>132 (18,03)</b>	<b>39 (5,33)</b>	<b>732 (100)</b>	
<b>Sexo</b>	<b>&lt; 500.000</b> n (%)	<b>500.000 - 1.000.000</b> n (%)	<b>&gt; 1.000.000</b> n (%)	<b>Total</b> n (%)	<b>p**</b>
Masculino	114 (16,84)	68 (10,04)	215 (31,75)	397 (58,64)	0.002
Feminino	115 (16,99)	46 (6,80)	119 (17,58)	280 (41,36)	
<b>Total</b>	<b>229 (33,83)</b>	<b>114 (16,84)</b>	<b>334 (49,33)</b>	<b>677 (100)</b>	
<b>Feminino</b>	<b>&lt; 500.000</b> (n/%)	<b>500.000 - 1.000.000</b> (n/%)	<b>&gt; 1.000.000</b> (n/%)	<b>Total</b> n (%)	<b>p**</b>
Mulheres não férteis	63 (22,50)	31(11,07)	73 (26,07)	167 (59,64)	0.298
Mulheres idade fértil ***	52 (18,57)	15 (5,36)	46 (16,43)	113 (40,36)	
<b>Total</b>	<b>115 (41,07)</b>	<b>46 (16,43)</b>	<b>119 (42,50)</b>	<b>280 (100)</b>	
<b>1º CV UI/mL ****</b>	<b>G1</b> n (%)	<b>G3</b> n (%)	<b>Outros genótipos*</b> n (%)	<b>Total</b> n (%)	<b>p**</b>
< 500.000	174 (25,70)	49 (7,24)	6 (0,89)	229 (33,83)	
500.000 - 1.000.000	94 (13,89)	16 (2,36)	4 (0,59)	114 (16,84)	0.013
> 1.000.000	260 (38,40)	48 (7,09)	26 (3,84)	334 (49,33)	
<b>Total</b>	<b>528 (77,99)</b>	<b>113 (16,69)</b>	<b>36 (5,32)</b>	<b>677 (100)</b>	
<b>Última CV UI/mL</b> *****	<b>G1</b> n (%)	<b>G3</b> n (%)	<b>Outros genótipos*</b> n (%)	<b>Total</b> n (%)	<b>p*****</b>
Indetectável	283 (67,70)	56 (13,40)	13 (3,11)	352 (84,21)	
Detectável	30 (7,18)	3 (0,72)	2 (0,48)	35 (8,37)	0.429
Aumento da CV	22 (5,26)	8 (1,91)	1 (0,24)	31 (7,42)	
<b>Total</b>	<b>335 (80,14)</b>	<b>67 (16,03)</b>	<b>16 (3,83)</b>	<b>418 (100)</b>	

**Fonte:** Autoria própria. **Legenda:** \* Outros genótipos = G2, G4, G5, G1a e 1b, G1a e 3, G1b e 3 / \*\*  $p =$  qui quadrado  
\*\*\* Mulheres idade fértil: 10 a 49 anos <sup>17/</sup> \*\*\*\*CV média: G1 = 2.174.970; G3 = 1.541.230; outros genótipos\*\* = 3.565.960 / \*\*\*\*\*  $p =$  teste G / \*\*\*\*\* não obtido última CV de 259 casos.

## DISCUSSÃO

Vilarinho U dos S, Sampaio DF, Mendonça AF, Arruda FA, Manrique EJC. Perfil da Hepatite C em Goiás: Epidemiologia, Distribuição Genotípica e Carga Viral. Rev. Cient. Esc. Estadual Saúde Pública de Goiás “Cândido Santiago”. 2023;9(9g6):1-18.

O presente estudo demonstra o perfil genotípico de HCV com dados do estado de Goiás localizado na região Centro Oeste do Brasil. Considerando o processo de regionalização, o estado de Goiás é dividido em 18 regionais de saúde, as quais são agrupadas nas macrorregiões Centro Oeste, Centro Norte, Nordeste, Sudoeste e Centro Sudeste<sup>18</sup>. No estudo em questão observa-se que a macrorregião de saúde com maior número de casos de HCV diagnosticados e genotipados no período do estudo, foi a Centro Sudeste com 42,90% (N = 314) dos casos, desses, o G1 foi o mais frequente (78,02%), é a região que mais apresentou casos com outros genótipos (G2, G4, G5, G1a e 1b, G1a e 3, G1b e 3) com 5,73% (n = 18), sendo a região onde encontrou-se o único caso com G1d, em um indivíduo do sexo feminino. A macrorregião Centro Oeste, onde se localiza a capital Goiânia, também apresentou grande quantitativo de casos no estudo, com 34,15%, e o maior percentual de G3, com 22% (n = 55). Encontrou-se também, o único caso com G5, em um indivíduo do sexo masculino. As macrorregiões Centro Norte, Sudoeste e Nordeste, tiveram menores números de casos, especialmente a macrorregião Nordeste com 1,78% (n = 13).

Os dados genotípicos das regiões brasileiras de 2016 a 2018, mostram que os genótipos dominantes foram os G1 e G3 com a presença de outros genótipos de frequências minoritárias. Foi encontrado prevalência dos genótipos 1 e 3, genótipos 4, 5 e genótipos mistos com menor prevalência. O subtipo G1b foi mais prevalente nas regiões Norte e Nordeste do país, ao contrário dos outros estados. O genótipo 5, não foi encontrado no Nordeste, Sul e região Central do Brasil<sup>19</sup>, porém dados anteriores de 2003 a 2011 apresentaram casos de G5 no Centro Oeste<sup>20</sup>.

O presente estudo identificou os genótipos G1 (subtipos G1a, G1b) e G3 como prevalentes e números menores de outros genótipos, incluindo G2, G4, genótipos mistos G1a e G3, G1b e G3 e subtipos mistos G1a e G1b. Além disso foi identificado um caso com genótipo 5 em 2019, voltando a circular na região Central desde os últimos relatos em 2009 e 2011<sup>20,21</sup> e um caso de subtipo G1d em 2021, sem relatos em estudos anteriores na região Central do Brasil.

A comparação entre a frequência dos genótipos em relação aos anos 2018 a 2021 apresentou um perfil genotípico distinto. Embora o G1 seja o mais frequente relatado por outros estudos de anos anteriores em Goiás e na região Central<sup>19,22,23,24</sup>, o presente estudo, apresentou frequência

decrecente com o decorrer dos anos de 2018 com 84,98%, 2019 com 74,21% e 2020 com 68,70%. O G3 em 2018 (13,14%), 2019 (19,44%) e 2020 (22,90%) e outros genótipos (G2, G4, G5, G1a e 1b, G1a e 3, G1b e 3) em 2018 (1,88%), 2019 (6,35%), 2020 (8,40%), tiveram frequência crescente de casos em relação ao G1, no entanto, em 2021 o G1 voltou a aumentar a frequência de casos (75,74%) e o G3 com (18,38%) e outros genótipos\* (5,88%) diminuiu, sugerindo uma mudança na distribuição genotípica.

O estudo apresenta maior frequência de casos na faixa de 51 e 60 anos, com aumento de casos de G3 com o avançar da idade. Algo similar ocorreu no Sul da Itália em um estudo que avaliou casos de HCV, mostrando que embora o subtipo G1b seja o mais prevalente no período estudado, o G2 apresentou um aumento relevante durante os anos, sugerindo uma mudança na distribuição dos genótipos<sup>25</sup>.

Observa-se um padrão de transição genotípica entre os subtipos G1a e G1b. O subtipo G1a apresenta-se fortemente associado a casos de HCV em indivíduos jovens (6 a 30 com 4,63%) e adultos (31 a 40 com 9,63%; 41 a 50 com 23,35% e 51 a 60 com 22,64%), divergindo dos idosos (6,77%), que apresentaram frequência significativamente maior do subtipo G1b (11,40%,  $p = 0.0004$ ). Esses achados corroboram com a possível mudança de perfil genotípico, apontando que a idade de indivíduos com subtipo G1a e genótipo 3 foram menores comparados a outros como por exemplo o subtipo G1b, sugerindo que G1a e G3 estão em expansão na região Central<sup>19</sup>.

Uma análise de filogenética realizada para verificar o surgimento de subtipos de HCV no Brasil, apontou que o subtipo G1b foi introduzido por volta de 1923, o subtipo G3a em 1967 e o subtipo G1a em 1979. O estudo ainda estimou a taxa de crescimento populacional ( $r$ ) que foi de  $r = 0,26$  para G1b,  $r = 0,32$  para G3 e  $r = 0,40$  para G1a. Esses resultados mostram que o subtipo G1a tende a se tornar o mais prevalente, por possuir taxa de crescimento maior, além disso os dados sugerem que em algum momento, o G3, se tornara mais prevalente que o subtipo G1b. Os dados obtidos em 2015, sobre a mudança da epidemiologia dos genótipos de HCV, corroboram com os achados do presente estudo, mostrando que o subtipo G1a está se tornando o mais prevalente entre todas as

faixas etárias de 6 a 60 anos, em comparação com o subtipo G1b, com exceção da faixa etária de 61 a 95 anos<sup>26</sup>.

O sexo masculino foi o mais prevalente com 58,20% dos casos e com maior presença do G1 no estudo em questão. Ao analisar a quantificação da CV, o sexo masculino apresentou frequência mais elevada em comparação com o sexo feminino, com CV >1.000.000 UI/mL sendo esta consideravelmente elevada.

No Pará, Norte do Brasil, os dados de 2013 a 2016 apontaram maior prevalência no sexo masculino com maior detecção do G1<sup>27</sup>, o mesmo ocorreu no Sul do Brasil, com maior prevalência do sexo masculino com G1 (58,3%) de 2002 a 2016<sup>28</sup>, ambos corroborando com o presente estudo. Porém, Casos de HCV da Bahia, de 2004 a 2013 mostraram uma prevalência diferente, em que o sexo feminino foi o mais prevalente com 79,7% dos casos<sup>29</sup>. Os casos de 2015 a 2017 no Rio de Janeiro, também apresentaram resultados compatíveis com o da Bahia, sendo o sexo feminino o mais prevalente com 58% dos casos<sup>30</sup>. Observa-se que a prevalência de casos de HCV em relação ao sexo, varia de acordo com a região do país.

Um estudo prospectivo, mostrou que as mulheres são três vezes mais propícias de resolver a infecção por HCV do que os homens, com níveis de CV mais baixos e declínio virêmico muito maior em relação aos homens<sup>31</sup>. O presente estudo, encontrou dados semelhantes aos de Page et al. (2009)<sup>31</sup> em relação aos níveis mais baixos de CV no sexo feminino. As mulheres férteis, considerada de 10 a 49 anos no Brasil<sup>17,32</sup>, apresentaram a maior frequência do G1 e CV significativamente mais baixa que o sexo masculino ( $p = 0,002$ ). Ao comparar a quantificação da CV do sexo feminino com o masculino, e posteriormente a CV de mulheres em idade não fértil com mulheres em idade fértil, verifica-se que o nível mais baixo de CV do sexo feminino em comparação ao masculino, é devido a maior frequência de CV baixa de mulheres em idade fértil (<500.000UI/mL) enquanto mulheres não férteis, com idade superior a 49 anos, idade aproximada que se inicia a menopausa, com média brasileira de 51,2 anos<sup>33,34</sup>, apresentaram frequência de CV alta, semelhante a do sexo masculino (>1.000.000UI/mL).

Um estudo gerou dados que condiz com a CV apresentadas em ambos os sexos no presente estudo. Mulheres em idade fértil, apresentam maior frequência de RVS que mulheres pós-menopáusicas, se comparando a frequência de RVS masculina, que em geral, é menor que no sexo feminino<sup>35</sup>.

Estudos mostram que o estado reprodutivo da mulher, garante efeito hormonal protetor, diminuindo progressão da fibrose e esteatose hepática<sup>36</sup>. O sistema reprodutor feminino é um dos afetados pelas manifestações extra-hepáticas do HCV capaz de levar a prematura senescência ovariana, com envolvimento na fertilidade e maior taxa de aborto em mulheres HCV positivo, independentemente da idade. Alguns genótipos são capazes de trazer mais alterações nos órgãos reprodutivos do que outros. Os genótipos 3 e 4 estão relacionados a uma maior taxa de aborto espontâneo, devido a uma alteração indireta que aumenta o estresse oxidativo, causada por esses genótipos<sup>37</sup>.

Foi encontrado uma diferença significativa entre os níveis de CV e os genótipos. Nesse contexto, 49,33% dos casos, apresentaram maior frequência na faixa de CV alta (>1.000.000 UI/mL), em que o G1 apresentou 38,40%, e em destaque os outros genótipos (G2, G4, G5, G1a e 1b, G1a e 3, G1b e 3) com a maioria dos casos nesta faixa de CV. Por outro lado, o G3 apresentou frequência de casos maior (7,24%) com CV de 500.000 UI/mL, enquanto outros genótipos (G2, G4, G5, G1a e 1b, G1a e 3, G1b e 3) foram os menos frequentes nessa faixa com 0,89%.

Foram encontrados resultados semelhantes do presente estudo por pesquisadores em 2016. Em seus achados, o G3 obteve maior frequência de casos (45,42%), com CV baixa, enquanto outros genótipos, incluindo o G1, apresentaram alta CV<sup>38</sup>. Outra pesquisa avaliou CV dos casos de HCV, e seus achados também corroboram com os dados do presente estudo, com alta CV do G1 enquanto o G3 com frequência de CV ligeiramente mais baixa<sup>39</sup>.

A avaliação da última CV, mostrou que 84,21% dos casos, apresentaram indetectáveis e somente 8,37% continha quantificação detectável. Esses achados são esperados, levando em consideração que o tratamento com os novos AAD, levam a RVS em cerca de 90% dos pacientes. Os 8,37% dos casos, tiveram resposta virológica parcial (RVP), diminuindo a CV, mas não levando a níveis indetectáveis. Além disso 7,42% dos pacientes do presente estudo, tiveram quantificação detectável

e ainda aumentaram a CV na última quantificação. Os motivos que levaram a não obtenção da RVS nesses casos, não foram verificados neste estudo.

Alguns trabalhos apresentam justificativas quanto a isto, como: efeitos adversos, não adesão da orientação médica, encarceramento, alcoolismo, complicações graves<sup>40</sup>, mas a principal delas são as resistências associadas a mutações virais, em pacientes tratados com AAD<sup>13</sup>.

Durante a coleta de dados do estudo, foi verificado alguns fatores limitantes referentes ao Formulário de Solicitação de Carga Viral do Vírus da Hepatite C. Muitos itens não continham informações, foram marcados como ignorado ou estavam incompletos, dificultando a obtenção de dados importantes referentes a gestação, comorbidades e motivo do exame.

Os dados apresentados e discutidos têm potencial para guiar ações de saúde nas regiões do estado, visando diminuir a disseminação de novos genótipos e subtipos virais. Adicionalmente eles servem como um recurso informativo e um alerta para o panorama genotípico do HCV.

## CONCLUSÃO

Os dados sugerem uma sutil mudança na distribuição genotípica dos casos de HCV em relação aos anos, ao passo que o G1 diminui de frequência, o G3 vem aumentando. Uma comparação entre os subtipos do G1, mostra que o subtipo G1a está se tornando mais prevalente em todas as faixas etárias, com maior frequência do G1b somente nos casos de 61 a 95 anos. Em geral a CV foi consideravelmente alta, com o sexo feminino, em destaque as mulheres em idade fértil, apresentando CV significativamente menor que o sexo masculino. Embora a maioria dos casos tenham obtido CV indetectável na última quantificação, em comparação com a primeira, observa-se um aumento de CV em uma pequena parcela dos casos. Foram registrados um caso com G5 em 2019, a anos não relatado, e um caso com G1d que até então não havia relatos, em publicações anteriores, na Região Central do Brasil. Adicionalmente a esses dados, seria interessante uma investigação futura, visando a identificação de possíveis RAS nos casos que não alcançaram a RVS, bem como avaliar novas associações medicamentosas eficazes.

## REFERÊNCIAS

Vilarinho U dos S, Sampaio DF, Mendonça AF, Arruda FA, Manrique EJC. Perfil da Hepatite C em Goiás: Epidemiologia, Distribuição Genotípica e Carga Viral. Rev. Cient. Esc. Estadual Saúde Pública de Goiás “Cândido Santiago”. 2023;9(9g6):1-18.

1. Organização Mundial da Saúde (OMS). Hepatite C [internet]. Publicado em 27 de julho de 2021. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>. Acesso em: 7 de novembro de 2022.
2. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico: Hepatites virais. Brasília: Ministério da Saúde 2022; N° especial.
3. Moradpour D, Blumh E. A primer on the molecular virology of hepatitis C. *Liver International* .2004;24(6):519–525.
4. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das IST, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Manual Técnico para o Diagnóstico das Hepatites Virais. Brasília: Ministério da Saúde 2018; 2. ed.
5. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções. Brasília: Ministério da Saúde 2019.
6. Borgia SM, Hedskog C, Parhy B, Hyland RH, Stamm LM, Brainard DM, et al. Identification of a Novel Hepatitis C Virus Genotype from Punjab, India - Expanding Classification of Hepatitis C Virus into 8 Genotypes. *J Infect Dis*. 2018;218(11):1722-1729.
7. Martinez MA, Franco S. Therapy Implications of Hepatitis C Virus Genetic Diversity. *Viruses*. 2020;13(1):41.
8. Blach S, Zeuzem S, Manns M, Altraif I, Duberg AS, Muljono DH, et al. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: A modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2(3):161–176.
9. The Polaris Observatory (HCV). Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2(3):161-176.
10. Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, Brown A, Cooke GS, Pybus OG, et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology*. 2015;61(1):77-87.
11. Zeuzem S, Ghalib R, Reddy KR, Pockros PJ, Ben Ari Z, Zhao Y, et al. Grazoprevir-Elbasvir Combination Therapy for Treatment-Naive Cirrhotic and Noncirrhotic Patients With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1, 4, or 6 Infection: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2015;163(1):1-13.
12. European Association for the Study of the Liver (EASL). Recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. *Journal of Hepatology*. 2020;73(5):1170–1218.
13. Sarrazin C. Treatment failure with DAA therapy: Importance of resistance. *Journal of Hepatology*. 2021;74(6):1472–1482.



14. Parlati L, Pol S. Direct acting antivirals failure: cause and retreatment options. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*. 2018;12(12):1245-1250.
  15. Preciado MV, Valva P, Escobar-Gutierrez A, Rahal P, Ruiz-Tovar K, Yamasaki L, et al. Hepatitis C virus molecular evolution: transmission, disease progression and antiviral therapy. *World J Gastroenterol*. 2014;20(43):15992-16013.
  16. Sarrazin C. The importance of resistance to direct antiviral drugs in HCV infection in clinical practice. *J Hepatol*. 2016;64(2):486-504.
  17. Alves SV. Maternal mortality in Pernambuco, Brazil: what has changed in ten years? *Reprod Health Matters*. 2007;15(30):134-144.
  18. Secretaria de Estado da Saúde (GO). Regionais de Saúde [internet]. Disponível em: <https://www.saude.go.gov.br/estrutura/regioes-de-saude>. Acesso em: 5 de novembro de 2022.
  19. Nutini MFR, Hunter J, Giron L, Pires AFNPC, Kohiyama IM, Camargo M, et al. HCV genotype profile in Brazil of mono-infected and HIV co-infected individuals: A survey representative of an entire country. *PLoS One*. 2020;15(1):6.
  20. Lampe E, Lewis XL, Espírito-Santo MP, Delvaux NM, Pereira SA, Peres AS, et al. Genetic diversity of HCV in Brazil. *Antivir Ther* 2013; 18(3):435-44.
  21. Ribeiro LC, Souto FJ, Espírito-Santo MP, Oliveira GR, Lampe E. An autochthonous case of hepatitis C virus genotype 5a in Brazil: phylogenetic analysis. *Arch Virol*. 2009;154(4):665-70.
  22. Campiotto, S, Lacet CMC, Bernardini AP, Pinho JRR, Carilho JF, Silva LC, et al. Distribuição geográfica dos genótipos do vírus da hepatite C no Brasil. *Braz J Med Biol*. 2005;38(1).
  23. Martins RMB, Teles AS, Freitas NR, Castro MRCA, Souto JDF, Mussi A, et al. Distribution of hepatitis C virus genotypes among blood donors from mid-west region of Brazil. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo*. 2006;48 (1).
  24. Botelho SM. Aspectos epidemiológicos da infecção pelo vírus da hepatite C em receptores de transplante renal no Brasil Central. *Inst. Oswaldo Cruz*. 2008;103(5).
  25. Petruzzello A, Sabatino R, Loquercio G, Guzzo A, Di Capua L, Labonia F et al. Nine-year distribution pattern of hepatitis C virus (HCV) genotypes in Southern Italy. *PLoS One*. 2019;14(4):e0215559.
  26. Nishiya AS, Neto AC, Romano CM, Alencar CS, Ferreira SC, Oliveira CDL, et al. Phylogenetic analysis of the emergence of main hepatitis C virus subtypes in São Paulo, Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2015;19(5):473-8.
  27. Castro GLC, Amoras EGS, Araújo MSM, Conde SRSS, Vallinoto ACR. Hepatitis C virus genotypes and associated risk factors in the state of Pará, Northern Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2020;24(4):304-309.
- Vilarinho U dos S, Sampaio DF, Mendonça AF, Arruda FA, Manrique EJC. Perfil da Hepatite C em Goiás: Epidemiologia, Distribuição Genotípica e Carga Viral. *Rev. Cient. Esc. Estadual Saúde Pública de Goiás “Cândido Santiago”*. 2023;9(9g6):1-18.

28. Silval CM, Peder LD, Thomazella MV, Teixeira JJV, Bertolini DA. Perfil de genótipos de hcv e subtipos de hiv entre pacientes coinfectados com hiv no sul do brasil. *Arq. Gastroenterol.* 2019;56(04):344-350.
29. Pereira FM, Santos FLN, Almeida MDCC, Carreiro RP, Silva LK, Castro BG, et al. Seroprevalence and Spatial Distribution of Hepatitis C Virus in Bahia, Brazil. *Am J Trop Med Hyg.* 2021;23:105(4):991-8.
30. Costa VD, Mello CEB, Nunes EP, Silva PGCS, Rodrigues LLLXS, Lampe E, et al. Treatment of chronic HCV infection with DAAs in Rio de Janeiro/Brazil: SVR rates and baseline resistance analyses in NS5A and NS5B genes. *PLoS One.* 2019;7;14(5):e0216327.
31. Page K, Hahn JA, Evans J, Shiboski S, Lum P, Delwart E, et al. Acute hepatitis C virus infection in young adult injection drug users: a prospective study of incident infection, resolution, and reinfection. *J Infect Dis.* 2009;15;200(8):1216-26.
32. Ministério da Saúde (BR). Boletim Epidemiológico: Mortalidade proporcional por grupos de causas em mulheres no Brasil em 2010 e 2019. 2021;52(29):1-32.
33. Ministério da Saúde (BR). Biblioteca Virtual em Saúde: Menopausa e climatério [internet]. Publicado em setembro de 2020. Disponível em: <https://bvsmms.saude.gov.br/menopausa-e-climaterio/>. Acesso em: 7 de novembro de 2022.
34. Orcesi AP, Neto AMP, Paiva LHSC, Osis MJ, Hardy E. Idade de ocorrência da menopausa natural em mulheres brasileiras: resultados de um inquérito populacional domiciliar. *Cad. Saúde Pública.* 2003;19(1).
35. Villa E, Karampatou A, Cammà C, Di Leo A, Luongo M, Ferrari A, et al. Early menopause is associated with lack of response to antiviral therapy in women with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2011; 140(3):818-29.
36. Codes L, Asselah T, Hatem DC, Tubach F, Vidaud D, Paraná R, et al. Liver fibrosis in women with chronic hepatitis C: evidence for the negative role of the menopause and steatosis and the potential benefit of hormone replacement therapy. *Gut* 2007; 56(3):390-5.
37. Karampatou A, Han X, Kondili LA, Taliani G, Ciancio A, Morisco F, et al. Premature ovarian senescence and a high miscarriage rate impair fertility in women with HCV 2017; 68(1):33-41.
38. Riaz S, Bashir MF, Haider S, Raid N. Association of genotypes with viral load and biochemical markers in HCV-infected Sindhi patients. *Braz J Microbiol* 2016; 47(4):80-986.
39. Petruzzello A, Coppola N, Loquercio G, Marigliano S, Giordano M, Azzaro R, et al. Distribution Pattern of Hepatitis C Virus Genotypes and Correlation with Viral Load and Risk Factors in Chronic Positive Patients. *Intervirology* 2014; 57(6):311-318.
40. Seo KI, Yun BC, Li WJ, Lee SU, Han BH, Park ET. Barriers to treatment of failed or interferon ineligible patients in the era of DAA: single center study. *Clin Mol Hepatol* 2017; 23(1):74-79.
- Vilarinho U dos S, Sampaio DF, Mendonça AF, Arruda FA, Manrique EJC. Perfil da Hepatite C em Goiás: Epidemiologia, Distribuição Genotípica e Carga Viral. *Rev. Cient. Esc. Estadual Saúde Pública de Goiás “Cândido Santiago”.* 2023;9(9g6):1-18.