

Ramon Ramos Filho

**SOROPREVALÊNCIA E GENOTIPOS DOS VIRUS DAS
HEPATITES C E G EM PACIENTES RENAIIS CRÔNICOS
EM UM CENTRO DE DIÁLISE EM GOIÂNIA-GO**

GOIÂNIA

2002

TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO PARA DISPONIBILIZAR AS TESES E DISSERTAÇÕES ELETRÔNICAS NA BIBLIOTECA DIGITAL DA UFG

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Goiás (UFG) a disponibilizar, gratuitamente, por meio da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações (BDTD/UFG), regulamentada pela Resolução CEPEC nº 832/2007, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei nº 9610/98, o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou *download*, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

1. Identificação do material bibliográfico: ☒ **Dissertação** ☐ **Tese**

2. Identificação da Tese ou Dissertação

Nome completo do autor: Ramon Ramos Filho

Título do trabalho: SOROPREVALÊNCIA E GENOTIPOS DOS VIRUS DAS HEPATITES C E G EM PACIENTES RENAIIS CRÔNICOS EM UM CENTRO DE DIÁLISE EM GOIÂNIA-GO

3. Informações de acesso ao documento:

Concorda com a liberação total do documento ☒ **SIM** ☐ **NÃO¹**

Havendo concordância com a disponibilização eletrônica, torna-se imprescindível o envio do(s) arquivo(s) em formato digital PDF da tese ou dissertação.


Assinatura do (a) autor (a)

Data: 26 / 08 / 2016

¹ Neste caso o documento será embargado por até um ano a partir da data de defesa. A extensão deste prazo suscita justificativa junto à coordenação do curso. Os dados do documento não serão disponibilizados durante o período de embargo.

Ramon Ramos Filho

**SOROPREVALÊNCIA E GENÓTIPOS DOS VÍRUS DAS
HEPATITES C E G EM PACIENTES RENAIIS CRÔNICOS
EM UM CENTRO DE DIÁLISE EM GOIÂNIA-GO**

ORIENTADORA: Prof^a Dra. Regina Maria Bringel Martins

DISSERTAÇÃO APRESENTADA AO PROGRAMA DE
MESTRADO EM MEDICINA TROPICAL DO INSTITUTO DE
PATOLOGIA TROPICAL E SAÚDE PÚBLICA DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DE GOIÁS PARA OBTENÇÃO DO TÍTULO DE
MESTRE EM MEDICINA TROPICAL, ÁREA DE CONCENTRAÇÃO
EM DOENÇAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS.

GOIÂNIA

2002

Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação (CIP)
(GPT/BC/UFG)

R175s	Ramos Filho, Ramon Soroprevalência e fenótipos dos vírus das hepatites C e G em pacientes renais crônicos em Centro de Diálise em Goiânia-GO / Ramon Ramos Filho. – Goiânia, 2002. viii, 76f. Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Goiás, Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública, 2002. Bibliografia: f.47-76 Inclui anexos 1. Hepatites – Doenças renais – Goiânia 2. Hepatite por vírus 3. Hepatite C – Pacientes de hemodiálise – Goiânia 4. Hepatite G – Pacientes de hemodiálise – Goiânia 5. Hepatite C – Genótipos – Soroprevalência 6. Hepatite G – Genótipos – Soroprevalência I. Universidade Federal de Goiás. Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública II. Título. CDU: 616.36-002:616.61(817.3)
--------------	--

Aos meus pais, Ramon e Carmem pelo apoio.

AGRADECIMENTOS

À Prof^a. Dr^a. Regina Maria Bringel Martins pela sua dedicação, paciência e competência como orientadora. Meu reconhecimento;

À Prof^a. Dr^a. Sheila A. Teles e Prof^a Simone Almeida e Silva pela ajuda na análise de dados;

Às mestres Megmar Aparecida S. Carneiro e Luciana Alves de Oliveira e, à mestranda Karla P. Sousa pela colaboração na realização dos exames sorológicos e moleculares;

Às bolsistas Luciana Rezende, Fabiana Nunes, Adriana da Silveira e Márcia Alves, pelo apoio na coleta e processamento das amostras;

Aos docentes do Curso de Mestrado em Medicina Tropical do Instituto de Medicina Tropical do Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública/UFG;

Aos professores Mozart Furtado e José Abrão da USP/RP e, Dra Anita Saldanha, pela amizade e apoio;

Aos professores participantes da banca de qualificação, Dr Roberto Daher, Dr Joaquim Caetano A. Netto, Dra Wilia Marta E.D. de Brito e Dra Sheila A. Teles, pela revisão da presente dissertação;

Aos colegas, enfermeiros e pacientes da Clínica de Doenças Renais pela colaboração e participação neste estudo.

ÍNDICE

ÍNDICE DE TABELAS E FIGURAS	vi
RESUMO	vii
SUMMARY	viii
1. INTRODUÇÃO	1
1.1- CONSIDERAÇÕES GERAIS	1
1.2- CARACTERÍSTICAS DOS VÍRUS	2
1.2.1- O vírus da hepatite C	2
1.2.2- O vírus da hepatite G	4
1.3- DIAGNÓSTICO LABORATORIAL	5
1.3.1- Diagnóstico da infecção pelo vírus C	5
1.3.2- Diagnóstico da infecção pelo vírus G	8
1.4- TRANSMISSÃO DOS VÍRUS	9
1.4.1- Transmissão do HCV	9
1.4.2- Transmissão do HGV	10
1.5- ASPECTOS CLÍNICOS	11
1.5.1- Aspectos clínicos da infecção pelo vírus C	11
1.5.2- Aspectos clínicos da infecção pelo vírus G	13
1.6- ASPECTOS SOROEPIDEMIOLÓGICOS	14
1.6.1- Prevalência da infecção pelo HCV	14
1.6.2- Prevalência da infecção pelo HGV	15
1.7- INFECÇÃO PELOS VÍRUS DAS HEPATITES C E G EM PACIENTES RENAIIS CRÔNICOS	17
1.7.1- Infecção pelo vírus C	17
1.7.2- Infecção pelo vírus G	20
2. OBJETIVOS	24
3. MATERIAL E MÉTODOS	25
3.1- POPULAÇÃO ESTUDADA	25
3.2- ENTREVISTA E COLETA DE SANGUE	25
3.3- DETECÇÃO DO ANTI-HCV	26
3.4- DETECÇÃO DO RNA-HCV	27
3.5- GENOTIPAGEM DO VÍRUS C	28
3.6- DETECÇÃO DO RNA-HGV	28
3.7- GENOTIPAGEM DO VÍRUS G	29
3.8- PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS	30
4. RESULTADOS	31
4.1- CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO ESTUDADA	31

4.2- PREVALÊNCIA DOS MARCADORES SOROLÓGICOS PARA OS VÍRUS DAS HEPATITES B, C E G	33
4.3- PREVALÊNCIA DA INFECÇÃO PELOS VÍRUS DAS HEPATITES C E G DE ACORDO COM O TIPO DE TRATAMENTO	33
4.4- FATORES DE RISCO ASSOCIADOS À INFECÇÃO PELO HCV	34
4.5- FATORES DE RISCO RELATADOS PELOS PACIENTES RNA-HGV POSITIVOS	36
4.6- GENÓTIPOS DO VÍRUS DA HEPATITE C	37
4.7- GENÓTIPOS DO VÍRUS DA HEPATITE G	38
5. DISCUSSÃO	39
6. CONCLUSÕES	47
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	48
8. ANEXO	78

ÍNDICE DE TABELAS E FIGURAS

Tabela 1- Características dos 123 pacientes renais crônicos estudados em Goiânia-GO, 2000	32
Tabela 2- Prevalência da infecção pelos vírus das hepatites B, C e G em 123 pacientes renais crônicos, Goiânia-GO, 2000	33
Tabela 3- Prevalência da infecção pelo HCV em pacientes renais crônicos de acordo com o tipo de tratamento, Goiânia-GO, 2000.....	34
Tabela 4- Prevalência da infecção pelo HGV em pacientes renais crônicos de acordo com o tipo de tratamento, Goiânia-GO, 2000.....	34
Tabela 5- Análise univariada dos fatores de risco associados à infecção pelo HCV em pacientes renais crônicos em Goiânia-GO, 2000	35
Tabela 6- Fatores de risco associados à infecção pelo HCV em pacientes renais crônicos Goiânia-GO, 2000	36
Tabela 7- Fatores de risco relatados pelos pacientes renais cônicos RNA-HGV positivos, Goiânia-GO, 2000	37
Figura 1- Representação esquemática do genoma do HCV.....	2
Figura 2- Representação esquemática do genoma do HGV.....	4
Figura 3- Prevalência dos genótipos dos vírus da hepatite C em pacientes renais crônicos, Goiânia-GO, 2000	38
Figura 4- Prevalência dos genótipos dos vírus da hepatite G em pacientes renais crônicos, Goiânia-GO, 2000	38

RESUMO

Os pacientes portadores de insuficiência renal crônica em terapia renal substitutiva apresentam um risco elevado de adquirirem as hepatites virais através de transfusão sangüínea, transplante de órgãos ou ainda pela transmissão horizontal em unidades de hemodiálise. Prevalências altas para as infecções pelos vírus das hepatites C (HCV) e G (HGV) têm sido observadas nos pacientes renais crônicos. Para determinar a prevalência destas infecções em um serviço de terapia renal substitutiva em Goiânia-GO, 123 pacientes foram entrevistados e amostras sangüíneas coletadas, sendo testadas para detecção de anticorpos para o HCV (anti-HCV) e do RNA-HCV. Com relação ao vírus da hepatite G, foi realizada a pesquisa do RNA-HGV. As amostras que apresentaram o RNA viral foram genotipadas. Prevalências globais de 37,4% e 14,6% para as infecções pelos vírus das hepatites C e G foram encontradas, respectivamente. Os pacientes que realizaram hemodiálise (41,8% e 15,3%) e os transplantados renais (33,3% e 16,7%) apresentaram maiores taxas de soropositividade para os vírus C e G em relação às encontradas em pacientes em diálise peritoneal (7,7%). Os genótipos 1 (54,8%) e 3 (45,2%) do HCV foram os mais freqüentemente encontrados, sendo os subtipos 1a e 3a os mais prevalentes. Em relação ao HGV, os genótipos 1 (17%), 2 (72%) e 3 (11%) foram identificados, havendo dominância do subtipo 2b. Uma taxa de 3,2% foi verificada para co-infecção pelos vírus das hepatites C e G. Tempo de tratamento e sorologia positiva para a hepatite B mostraram-se como fatores de risco para a infecção pelo vírus C. Os pacientes soropositivos para o RNA-HGV relataram transfusão sangüínea prévia, historia de tratamento odontológico com dentista prático e de doença sexualmente transmissível, além da maioria ter realizado hemodiálise. Os resultados do presente estudo mostraram que ainda é alta a prevalência para o HCV nesta população, apesar da triagem dos derivados sangüíneos e do aumento do controle de infecção nos ambientes de terapia dialítica, bem como é elevada a prevalência do HGV neste grupo.

SUMMARY

Patients with renal failure are at high risk of acquiring viral hepatitis through blood transfusion, kidney transplant and nosocomial transmission. High prevalence of hepatitis C (HCV) and G (HGV) have been observed among these patients. To assess the prevalence of infection by these viruses in a dialysis unit, 123 patients in Goiânia-Goias were interviewed and blood collected. They were tested for the presence of antibodies to HCV (anti-HCV) and RNA-HCV, and to detect RNA-HGV. RNA viral positive samples were genotyped. An overall prevalence of 37.4% and 14.6% for hepatitis C and G viruses were found respectively. Patients in hemodialysis (41.8% and 15.3%) and renal transplanted subjects (33.3% and 16.7%), had higher rates of positivity for the virus C and G when compared to patients in peritoneal dialysis (7.7%). Genotype 1 (54.8%) and 3 (45.2%) of HCV were the most frequently found, and the subtypes 1a and 3a were prevalent. Regarding HGV genotypes 1 (17%), 2 (72%) and 3 (11%) were found, with predominance of subtype 2b. A co-infection by C and G viruses of 3.2% was observed. History of blood transfusions, the duration of end-stage renal disease and co-infection with hepatitis B were risk factors associated with infection by virus C. The patients infected with HGV reported blood transfusion, treatment with a non graduated dentist and sexually transmitted disease as risk factors, beside most of them had been in hemodialysis. Our data showed a high prevalence for HCV infection in this population, in spite of the screening for blood products and the adoption of universal precautions in dialysis units, and also a high prevalence of HGV in this population was observed.

1-INTRODUÇÃO

1.1- CONSIDERAÇÕES GERAIS

Atualmente, as hepatites virais, denominadas de A a E, constituem um importante problema de Saúde Pública. As causadas pelos vírus A e E são de transmissão entérica e autolimitadas. Já os vírus das hepatites B, C e D são transmitidos principalmente pela via parenteral e, podem resultar em formas crônicas de infecção. Contudo, 10 a 15% dos casos de hepatite esporádica e, 15 a 20% das hepatites não A-E pós-transfusionais, apresentam, ainda, etiologia desconhecida (Robaczewska et al. 1999, Tanno & Fay 1999, Ryder & Beckingham 2001).

Em 1989, Choo et al., utilizando técnicas de biologia molecular, identificaram o vírus da hepatite C (HCV), responsável pela maioria dos casos de hepatites pós-transfusionais ou adquirida na comunidade, cuja transmissão ocorre principalmente pela via parenteral (Alter et al. 1989).

Em 1995, Simons et al., empregando, também, técnicas moleculares, descreveram três agentes virais a partir do soro de macaco tamarim (*Saquinus sp*), que havia sido inoculado com o soro de um cirurgião com hepatite de causa desconhecida. As iniciais do nome deste cirurgião (GB) foram empregadas na denominação dos mesmos, sendo, portanto, designados vírus GB tipos: A, B e C. Os dois primeiros agentes eram provavelmente agentes de tamarim, enquanto o último (GBV-C) foi descrito como um agente infeccioso humano.

Em 1996, Linnen et al. identificaram o vírus da hepatite G (HGV) a partir do plasma de um paciente com hepatite crônica, infectado também pelo HCV. Uma homologia de 86% e 95% foi observada entre as seqüências de nucleotídeos e aminoácidos do GBV-C e HGV, respectivamente, mostrando ser estes agentes variantes do mesmo vírus (Zuckerman 1996).

1.2- CARACTERÍSTICAS DOS VÍRUS

1.2.1- O vírus da hepatite C

O HCV possui uma organização genômica similar à dos pestivirus e flavivírus, sendo classificado no gênero *Hepacivirus*, da família *Flaviviridae*. A partícula viral apresenta 60 nm de diâmetro, é envelopada e possui um nucleocapsídeo icosaédrico. O seu genoma é constituído por uma molécula de RNA de fita única, de polaridade positiva, com aproximadamente 9.500 nucleotídeos (nt) e, apresenta uma longa região aberta de leitura (*open reading frame-ORF*), que é flanqueada por regiões não codificantes (NC) nas extremidades 5' e 3' (Figura 1). A região codificante dá origem a uma poliproteína de aproximadamente 3.000 aminoácidos, que é clivada por proteases celulares e virais, resultando nas proteínas virais estruturais e não estruturais (Clarke 1997, Major & Feinstone 1997).

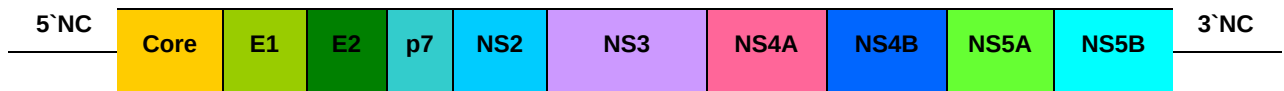


Figura 1- Representação esquemática do genoma do HCV, indicando as regiões não codificantes= nc, C= core, E= envelope, p= proteína e NS= não-estrutural.

A região 5' NC é constituída de aproximadamente 341 nt. É a região mais conservada do genoma do HCV, característica essa que permite a síntese de oligonucleotídeos que têm sido usados para detecção do RNA-HCV pela reação em cadeia da polimerase (PCR) (Okamoto et al. 1997, Smith et al. 1995). Esta região apresenta uma estrutura secundária complexa, com a formação de alças (*stem-loops*), que é um importante sítio de entrada nos ribossomos e necessário para a tradução do RNA viral (Clarke 1997, Major & Feinstone 1997, Purcell 1997, Suzuki et al. 1999).

As proteínas estruturais do nucleocapsídeo ou *core* e as do envelope E1 e E2 são oriundas da clivagem na região amino-terminal da poliproteína precursora, por ação de uma protease celular. A proteína do *core* é altamente conservada e imunogênica. As glicoproteínas E1 e E2 contêm seqüências hidrofóbicas na porção carboxi-terminal (C-terminal) que parecem ser importantes para o processo de

adsorção/fusão à membrana celular e ao escape da resposta imune (Clarke 1997, Maertens & Stuyver 1997, Major & Feinstone 1997, Flint & McKeating 2000).

A porção c-terminal da poliproteína apresenta as proteínas não estruturais NS2 (197 aa), NS3 (651 aa), NS4A (54 aa), NS4B (261 aa), NS5A (447-470 aa) e NS5B (591 aa). Estas proteínas exercem funções enzimáticas, estando, portanto, envolvidas na replicação viral. Vários estudos mostram que a proteína NS3 possui algumas atividades distintas. A primeira dessas é a de metaloprotease que, em conjunto com a parte C-terminal de NS2, é responsável pela clivagem da junção NS2/NS3. Uma segunda atividade de protease, denominada de serinaprotease, cliva as junções NS3/NS4A, NS4A/NS4B, NS4B/NS5A, NS5A/NS5B, requerendo NS4A como cofator. Além dessas, outras atividades como a de ATPases e RNA helicase parecem ser exercidas pela proteína NS3. As funções das proteínas NS4A e NS4B não são bem conhecidas. No entanto, alguns autores sugerem que as mesmas possam desempenhar importante papel na patogênese ou persistência viral. A proteína NS5A parece apresentar importância clínica, pois há correlação entre a resposta ao interferon e mutações nesta região (Enomoto et al. 1996), embora outro estudo não tenha mostrado tal relação (Chung et al. 1999). A proteína NS5B apresenta atividade de RNA polimerase RNA dependente (Clarke 1997, Okamoto et al. 1997, Purcell 1997, Suzuki et al. 1999).

A região 3' NC é extremamente heterogênea, sendo que a sua parte inicial consiste de aproximadamente 30 nt, seguida de uma sequência de polipirimidina [poli(U/UC)] e, na sua parte terminal, por uma sequência altamente conservada com 98 nt, chamada cauda 3' X. Esta última parece ser essencial para o início do processo de replicação (Clarke 1997, Major & Feinstone 1997, Okamoto et al. 1997, Suzuki et al. 1999).

As sequências genômicas do HCV obtidas de um mesmo hospedeiro variam com o tempo. Esta variabilidade é definida como *quasiespecies* e deve-se aos erros na incorporação de nucleotídeos à cadeia do RNA viral durante o processo de replicação. Isto permite ao vírus adaptar-se as circunstâncias ambientais e escapar da resposta imune, estabelecendo uma infecção crônica. Uma maior variabilidade tem sido

encontrada nas regiões E1 e E2, que codificam as proteínas do envelope (Rodés 2000).

A comparação de seqüências genômicas de amostras do HCV provenientes de diferentes partes do mundo permitiu a identificação de seis genótipos principais, denominados de 1 a 6 (Simmonds et al. 1994). Os mesmos apresentam uma distribuição geográfica distinta. Nos EUA e Europa, o genótipo 1 é o mais comum, com 60 a 70% dos casos isolados, seguido dos genótipos 2 e 3. O genótipo 3 é mais freqüente na Índia, Ásia e Austrália. O genótipo 4 é predominante no norte da África e Oriente Médio. O genótipo 5 é comum na África do Sul e, o genótipo 6 em Hong Kong. Existem, ainda, múltiplos subtipos do HCV, sendo os mais comuns: 1a, 1b, 2a, 2b e 3a (Dusheiko et al. 1994, Lau et al. 1996). A evolução destes genótipos é provavelmente influenciada por diferentes fatores como seleção pelo sistema imune, padrões de infecção, eficiência da replicação e migração da população (Chopra 2002a).

1.2.2- O vírus da hepatite G

O HGV também pertence à família *Flaviviridae* (Robaczewska et al. 1999). A partícula viral apresenta um diâmetro de 62 a 68 nm, é envelopada e com nucleocapsídeo variando de 47 a 50 nm. Este vírus possui como genoma uma molécula de RNA de fita única de polaridade positiva com 9.000 nt, que codifica as proteínas estruturais (E1 e E2 e, possivelmente, a proteína *core*) e não estruturais (NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B, NS5A e NS5B), sendo flanqueadas por regiões não codificantes (NC) nas extremidades 5' e 3' (figura 2) (Leary et al. 1996, Muerhoff et al. 1996, Kim & Fry 1997, Pavesi 2000).

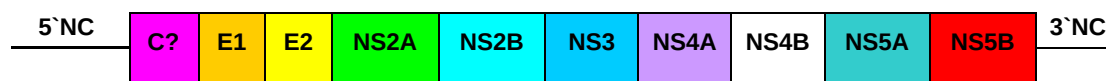


Figura 2- Representação esquemática do genoma do HGV, indicando as regiões não codificantes= nc, C= *core*, E= envelope e NS= não-estrutural.

A região 5' NC é descrita como altamente conservada. Quanto à proteína core, existem dúvidas em relação à sua síntese, sendo que alguns autores sugerem que esta proteína possa ser originada de um vírus auxiliar não identificado ou da célula hospedeira. As proteínas do envelope viral, E1 e E2, contêm alguns sítios N-glicosilados (Robaczewska et al. 1999).

Acredita-se que proteases virais e do hospedeiro sejam responsáveis pelo processamento das proteínas estruturais e não-estruturais, respectivamente. Das proteases do HGV, uma está localizada entre as regiões NS2 e NS3, onde ocorre a clivagem autocatalítica e, a outra, a quimiotripsina associada a serinaprotease, que situa-se na porção N-terminal da região NS3, sendo responsável pelo processamento das demais proteínas não estruturais. O papel das proteínas NS4A, NS4B e NS5A ainda não é conhecido. Na região NS5B, são encontrados os resíduos conservados que constituem o supergrupo II de replicases, presentes nos vírus RNA com polaridade positiva. A região 3' NC apresenta uma sequência de 35 nt. De uma forma geral, as funções das proteínas estruturais e não estruturais parecem ser semelhantes as do HCV (Robaczewska et al. 1999).

O genoma do HGV possui uma heterogeneidade genética que permitiu classificá-lo em cinco genótipos diferentes, que apresentam uma distribuição geográfica distinta. Os genótipos 1, 2, e 3 são predominantes no oeste da África, Estados Unidos/Europa e Ásia, respectivamente. O genótipo 4 foi identificado no sudeste da Ásia e o genótipo 5 na África do Sul (Tucker & Smuts 2000).

1.3- DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

1.3.1- Diagnóstico da infecção pelo vírus C

Os exames para o diagnóstico da hepatite C são divididos em duas categorias: testes sorológicos, que detectam anticorpos para o HCV, e moleculares, que detectam ou quantificam o RNA-HCV. O diagnóstico sorológico através de ensaio imunoenzimático (ELISA) e o ensaio confirmatório tipo *immunoblot* são os únicos

aprovados pela *Food and Drug Administration* (FDA) nos EUA para o diagnóstico da infecção pelo HCV (CDC 2001).

O ELISA apresenta várias vantagens como fácil manuseio, automação e custo relativamente baixo. A primeira geração de testes anti-HCV (ELISA 1) utilizava antígeno recombinante correspondente à região NS4 do genoma viral. Estes foram substituídos pelos de segunda geração (ELISA 2), que empregavam antígenos de três regiões distintas (*core*, NS3 e NS4), proporcionando uma maior sensibilidade e especificidade em relação aos de primeira geração. O ELISA 2 apresentava um “período de janela” menor para a detecção da soroconversão, ou seja, de 16 para 10 semanas em relação aos de primeira geração.

No momento, têm sido utilizados os testes de terceira geração (ELISA 3), que apresentam mais um antígeno da região não estrutural (NS5). O ELISA 3 apresenta maior sensibilidade e especificidade e, tempo de soroconversão menor. Estes ensaios detectam anticorpos anti-HCV em mais de 97% das pessoas infectadas, mas não distinguem entre infecção aguda, crônica ou passada. O tempo entre a exposição ao HCV e a soroconversão é de oito a nove semanas. O teste pode ser positivo em 80% dos pacientes após 15 semanas de exposição, em mais de 90% após cinco meses e, em mais de 97% com seis meses de infecção. Este marcador persiste indefinitivamente em grande parte dos pacientes, mas não protege contra reinfecções (CDC 2001, Chopra 2002b).

O valor preditivo positivo (VPP) do ELISA para o marcador anti-HCV está diretamente relacionado à prevalência da infecção na população, sendo baixo em populações na qual a mesma é menor que 10%. Reações falso-positivas podem ocorrer em casos de hipergamaglobulinemia, de doenças autoimunes associadas com outras infecções virais (HBV e HIV) e soros estocados de maneira inadequada (Pawlotsky et al. 1996, Younossi & Mchutchison 1996, Gish & Lau 1997, Pereira & Levey 1997). A realização de testes suplementares mais específicos, tipo *immunoblot*, em amostras anti-HCV reagentes elimina resultados falso-positivos em populações de baixa prevalência (CDC 2001).

O diagnóstico da infecção pelo HCV também pode ser realizado através da detecção do RNA-HCV pela PCR, que é considerada como *gold standard* na identificação desta infecção (Pereira & Levey 1997). O RNA viral pode ser detectado no soro ou plasma após uma ou duas semanas de infecção e, antes da elevação da alanina-aminotransferase (ALT), ou do aparecimento de anticorpos anti-HCV. Em pacientes imunocomprometidos, como os renais crônicos, a presença do RNA-HCV pode ser a única evidência de infecção pelo vírus C (CDC 2001). Contudo, o RNA viral é instável, sendo o manejo apropriado importante para minimizar os riscos de resultados falso-negativos (Lauer & Walker 2001). Os testes qualitativos para a pesquisa do RNA-HCV, baseados na PCR, são capazes de detectar até 100 cópias do RNA viral por mL (Beld et al. 2000), sendo, portanto, exames de escolha para confirmação da viremia e avaliação da resposta ao tratamento (Lauer & Walker 2001). Já o teste *branched-chain DNA* (bDNA) apresenta um limite inferior de detecção, ou seja, de 350.000 moléculas/mL (Natov & Pereira 2000).

A determinação dos tipos e subtipos do HCV pode ser realizada através de métodos moleculares (genotipagem) e sorológicos (sorotipagem). Os métodos de genotipagem utilizam diferentes técnicas como a do seqüenciamento com subsequente análise filogenética da região NS5B (Simmonds et al. 1993a) ou das regiões *core* e E1 (Bukh et al. 1993, 1994), amplificação tipo específica com primers da região *core* (Okamoto et al. 1992, 1996, Widell et al. 1994, Ohno et al. 1997), hibridização com sondas tipo específicas (LIPA- *line probe assay*) (Stuyver et al. 1993, 1996), DNA ensaio imunoenzimático (DEIA) (Viazov et al. 1994) ou, ainda, o estudo do polimorfismo do perfil de restrição dos fragmentos amplificados pela PCR (RFLP- *restriction fragment length polymorphism*) (Nakao et al. 1991, McOmish et al. 1994, Davidson et al. 1995, Mellor et al. 1996). Por sua vez, a sorotipagem é baseada na detecção de anticorpos para os antígenos *core* e/ou NS4, sendo específicos para os diferentes tipos virais (Machida et al. 1992, Simmonds et al. 1993b, Mondelli et al. 1994, Bhattacharjee et al. 1995). A identificação do genótipo viral auxilia na escolha do regime terapêutico e no monitoramento da resposta ao tratamento (Lauer & Walker 2001).

A dosagem da alanina-aminotransferase (ALT) constitui um método econômico e acessível na identificação de doenças hepáticas. No entanto, os pacientes infectados

com o HCV podem apresentar níveis normais ou flutuantes de ALT. Valores normais não descartam infecção ativa ou progressão da doença hepática (Lauer & Walker 2001).

A biópsia hepática é o exame *gold standard* para determinar a atividade da infecção pelo HCV no tecido hepático. A avaliação histológica permite avaliar o prognóstico e a progressão da doença (Yano et al. 1996).

1.3.2- Diagnóstico da infecção pelo vírus G

A pesquisa da infecção pelo HGV tem sido realizada através da detecção do RNA viral, empregando-se a PCR, na qual, os *primers* mais utilizados são os correspondentes às regiões 5'NC, NS3 ou NS5 do genoma viral. A amplificação de seqüências específica de cDNA resulta em produtos que variam entre 156 e 402 nt, de acordo com os *primers* selecionados (Schlueter et al. 1996, Bhardwaj et al. 1997, Kao et al. 1997a, Lampe et al. 1997, Shimizu et al. 1997, Zhang et al. 1997). Kao et al. (1997a), ao compararem a sensibilidade e especificidade da PCR usando *primers* das regiões 5'NC, E2 e NS3, verificaram taxas de positividade de 100%, 98%, e 84%, respectivamente, e quanto à sensibilidade, *primers* da região 5'NC mostraram índices de 10 a 100 vezes maiores para detectar o HGV-RNA, que os *primers* das regiões NS3 e E2.

A obtenção da proteína recombinante E2 do envelope permitiu a padronização de testes sorológicos, como o ensaio imunoenzimático (ELISA), para a detecção de anticorpos anti-E2 (Dille et al. 1997, Tacke et al. 1997). Estes anticorpos são detectados quando os títulos do RNA viral diminuem ou mesmo tornam-se ausentes (Sheng et al. 1998), sendo indicativos de infecção passada. Portanto, a pesquisa de ambos (RNA-HGV e anti-E2) é importante em estudos soropidemiológicos na determinação da prevalência global da infecção pelo HGV (Dille et al. 1997, Gutierrez et al. 1997, Nubling et al. 1997, Ross et al. 1998, Sheng et al. 1998, Tanaka et al. 1998, Bourlet et al. 1999, Hwang et al. 1999).

1.4- TRANSMISSÃO DOS VÍRUS

1.4.1- Transmissão do HCV

A principal via de transmissão do HCV era a transfusão de sangue e derivados. Antes da implantação da triagem para o HCV em bancos de sangue, observava-se uma taxa de soroconversão para anti-HCV maior que 10% em pacientes transfundidos (Chopra 2002c). A utilização de testes específicos na triagem de doadores de sangue diminuiu o risco de hepatite C pós-transfusional, sendo o mesmo estimado em 1:100.000, devido à probabilidade da aquisição recente do HCV pelo doador, não apresentando, ainda, anticorpos anti-HCV (Schreiber et al. 1996). No entanto, em Santa Catarina-Brasil, o risco estimado foi de 1:13.721, dados estes ainda muito elevado quando comparado aos de países desenvolvidos (Kupek 2001).

Outros fatores de risco para a hepatite C incluem o uso de drogas injetáveis, transplante de órgãos, hemodiálise, tatuagem, acupuntura, exposição de trabalhadores da área de saúde e o uso de equipamentos/instrumentos médicos e odontológicos inadequadamente esterilizados (Sharara et al. 1996, Gish & Lau 1997, Heintges & Wands 1997, Bruguera & Tapias 2000). No entanto, 30 a 40% dos pacientes portadores do vírus não relataram exposição a qualquer um dos fatores de risco conhecidos. Nestes casos, a fonte de infecção permanece inexplicada, mas pode estar relacionada à transfusão durante a infância ou procedimentos cirúrgicos ou uso de medicamentos injetáveis no passado (Bruguera & Tapias 2000).

A transmissão sexual ou intrafamiliar do HCV é baixa. Isto provavelmente deve-se aos níveis baixos de viremia nos pacientes com HCV, quando comparados aos portadores do HBV. A chance de transmissão do vírus C entre parceiros com relacionamento sexual monogâmico é de aproximadamente 5% (Dienstag 1997). Entretanto, aproximadamente 10% dos pacientes com infecção aguda relatam contato sexual ou doméstico recente. A soroprevalência para anti-HCV é maior em homossexuais e heterossexuais promíscuos. O risco de transmissão sexual é 2,2 vezes maior em pacientes co-infectados com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) (Chopra 2002d).

A transmissão perinatal ocorre em cerca de 5% do recém-natos de mães anti-HCV positiva. Este risco é duas vezes maior em gestantes co-infectadas com o HIV, e está relacionado com os níveis de viremia no momento do parto (Goldberg et al. 2002).

1.4.2 –Transmissão do HGV

Nas investigações epidemiológicas, a transmissão parenteral do vírus G aparece como a forma mais comum de disseminação deste agente (Jarvis et al. 1996, Feucht et al. 1997a,b, Kao et al. 1997c, Moriyama et al. 1997, Shimizu et al. 1997, Heuft et al. 1998, Komatsu et al. 1999, Salmeron et al. 1999, Sauleda et al. 1999). A presença do RNA-HGV tem sido verificada em usuários de drogas injetáveis (Diamantis et al. 1997, Goeser et al. 1997, Anastassopoulou et al. 1998, Quiros et al. 1998, Oubiña et al. 1999). Pacientes politransfundidos apresentam positividade elevada para o HGV, tais como: portadores de talassemia (Sampietro et al. 1997a, Cacopardo et al. 1998), de anemia aplástica (Brown et al. 1997b, Moriyama et al. 1997), hemofílicos (Baker et al. 1997, Filippi et al. 1997, Kinoshita et al. 1997, Sabin et al. 1998, Cesaire et al. 1999, Toyoda et al. 2000) e indivíduos transplantados (Raengsakulrach et al. 1997, Skidmore et al. 1997). Corroborando este mecanismo, o RNA-HGV foi encontrado em mistura comercial de plasma e em imunoglobulinas (Healey et al. 1996, Jarvis et al. 1996, Nubling et al. 1997). Em pacientes em hemodiálise, além do uso de hemoderivados, existe a possibilidade da transmissão nosocomial do HGV em unidades de diálise (Tsuda et al. 1996, Liu et al. 1998, Lamproye et al. 1999, Hassan & Bastani 2000).

A via sexual consiste em outra forma de transmissão do HGV. Persico et al. (1996) detectaram o RNA-HGV em 25 a 50% amostras do líquido seminal de pacientes infectados. Kao et al. (1997b) verificaram a presença do RNA viral em 11% de um grupo de prostitutas. A prevalência do HGV é maior em parceiros heterossexuais de soropositivos, comparados aos parceiros de soronegativos (Rubio et al. 1997). Em homossexuais, foram encontradas taxas de prevalência de 11% a 31% (Stark et al. 1996, Ibáñez et al. 1998, Scallan et al. 1998).

A transmissão de mães infectadas para os seus filhos foi relatada em alguns estudos (Robaczewska et al. 1999). Em 1996, Feucht et al. encontraram um índice de

transmissão vertical de 33,3% na Alemanha. Este é alto comparado ao do HIV tipo I ou do HCV. O tipo de parto pode influenciar a transmissão do HGV (Lin et al. 1996).

Estudos epidemiológicos sugerem a ocorrência de transmissão horizontal em pacientes em ambientes fechados (Egawa et al. 1996). Blair et al. (1998) e Seemayer et al. (1998) detectaram o RNA viral na saliva de indivíduos infectados. Ainda, Selvey et al. (1998) sugerem a possibilidade da transmissão através da picada de mosquito.

1.5- ASPECTOS CLÍNICOS

1.5.1- Aspectos clínicos da infecção pelo vírus C

A infecção pelo HCV é raramente diagnosticada durante a fase aguda. As manifestações clínicas podem ocorrer, geralmente, de sete a oito semanas (variando de 2 a 26) após a exposição ao HCV (Lauer & Walker 2001). Na maioria dos pacientes, a infecção é assintomática. A icterícia está presente em menos de 25% dos pacientes (Chopra 2002c). Anticorpos anti-HCV tornam-se detectáveis durante a fase aguda, que geralmente dura 2–12 semanas. A infecção aguda é autolimitada em apenas 15% dos casos. A resolução da mesma é caracterizada pelo desaparecimento do RNA-HCV, dos sintomas e pelo retorno da ALT a níveis normais (Castellano 2000). Os níveis de ALT apresentam flutuação, e podem normalizar em 40% dos casos. O RNA viral pode permanecer detectável no fígado, mesmo estando ausente no soro. A hepatite C fulminante é rara (Chopra 2002c).

Cerca de 85% dos pacientes não conseguem eliminar o HCV em seis meses, tornando-se portadores crônicos. O mecanismo pelo qual o HCV persiste é desconhecido, mas alguns fatores são sugeridos como mutação no genoma viral durante a replicação com a formação de *quasispecies* que escapam da resposta imune, persistência do HCV em células extra-hepáticas e modificação na produção de citosinas ou ainda na sensibilidade das células hepáticas a estas citosinas (Castellano 2000). Apenas uma minoria dos portadores crônicos apresenta sintomas, podendo ser intermitentes e leves. O tempo de progressão da doença hepática é variável, com quadro grave em 30% dos pacientes no prazo de 20 anos, ou menos, após a infecção.

Enquanto, outros 30% não apresentam progressão no intervalo de 30 anos (Poynard et al. 1997).

Existem controvérsias sobre a influência dos genótipos do vírus na gravidade da doença. Formas graves, como cirrose e carcinoma hepatocelular estão associadas com o genótipo 1b, enquanto infecções pelo genótipo 2 são mais frequentes em casos de infecção crônica, com lesões hepáticas leves e ALT normal (Silini et al. 1995), entretanto esta associação não foi confirmada por outros autores (Nousbaum et al. 1995, Lopez-Labrador et al. 1997). Por outro lado, a análise da influência dos genótipos do HCV na resposta ao tratamento com interferon e/ou ribavirina mostrou que os mesmos constituem um fator preditivo de resposta ao tratamento, sendo mais favorável para os pacientes infectados com os genótipos 2 e 3 (Davis & Lau 1997).

Fatores que aceleram a progressão clínica incluem a ingestão de álcool, co-infecção com o HIV-1 ou vírus da hepatite B (HBV), sexo masculino e exposição ao HCV após a idade de 40 anos. A cirrose, uma vez estabelecida, apresenta o risco de evoluir para carcinoma hepatocelular em torno de 1 a 4% ao ano (Lauer & Walker 2001).

A infecção pelo HCV tem sido associada com várias manifestações extra-hepáticas, tais como Síndrome de Sjögren, tireoidite autoimune, líquen plano, glomerulonefrite membranoproliferativa, anemia hemolítica autoimune, trombocitopenia idiopática, poliarterite nodosa e crioglobulinemia (Castellano 2000). Estas manifestações estão relacionadas com estado autoimune e linfoproliferativo e, provavelmente à capacidade do HCV de replicar nas células linfóides (Lauer & Walker 2001).

A co-infecção ou superinfecção com outros vírus apresentam implicações importantes. A evolução da infecção pelo HCV é acelerada pela co-infecção com HIV (Soto et al. 1997) e, após 15 anos, o risco de cirrose é de 25%, comparado com 6,5% dos pacientes infectados apenas pelo HCV (Sanchez-Quijano et al. 1995). Os pacientes co-infectados com o HBV e HCV também podem apresentar uma evolução clínica mais rápida (Zarski et al. 1998). A superinfecção pelo vírus da hepatite A (HAV), em pessoas previamente infectadas pelo vírus C, pode resultar em infecção aguda

grave ou em hepatite fulminante. A vacinação contra as hepatites A e B em pacientes portadores do HCV, parece ser efetiva e segura (Lauer & Walker 2001).

1.5.2- Aspectos clínicos da infecção pelo vírus G

A importância clínica da infecção pelo HGV ainda permanece incerta, embora esta tenha sido associada com insuficiência hepática fulminante, hepatite criptogênica, hepatite aguda e crônica pós-transfusional, como também com hepatite auto-imune (Yoshida et al. 1995, Heringlake et al. 1996, Linnen et al. 1996). O HGV pode persistir nos indivíduos infectados por longos períodos e, mesmo manter uma viremia elevada, sugerindo a condição de portador crônico (Linnen et al. 1996, Alter et al. 1997, Yashina et al. 1997, Kiyosawa & Tanaka 1999).

No entanto, outros estudos sugerem que o HGV não cause hepatite em humanos, já que os hepatócitos parecem não ser a fonte primária de replicação (Pessoa et al. 1998). Alter (1996) mostrou que 75% dos indivíduos RNA-HGV positivos apresentavam testes de função hepática normais. Bralet et al. (1997), ao analisarem biópsias hepáticas, não encontraram diferenças significativas entre as dos pacientes co-infectados pelo HCV e HGV e as dos infectados somente pelo HCV. Os pacientes com infecção pelo HGV têm um curso clínico similar aos não infectados (Fried et al. 1997, Vargas et al. 1997). Alter et al. (1997a), verificaram que a infecção pelo HGV não evoluiu para a cronicidade e, não afetou a evolução clínica em pacientes com hepatites A, B, ou C.

A proporção dos títulos do RNA-HGV no fígado/soro é menor que um. Achado diferente do conhecido para o HCV, que tem uma alta proporção do RNA-HCV no fígado comparado com o soro (Pessoa et al. 1998). A persistência da infecção pelo HGV foi encontrada em 75% de um grupo infectado somente por este vírus e, em 87% de outro com co-infecção pelos HGV e HCV. No entanto, nos dois grupos a detecção do RNA-HGV foi intermitente, com duas ou mais determinações negativas, seguidas de persistência do anticorpo.

Portanto, o papel exato do HGV em causar doença em seres humanos permanece incerto (Theodore & Lemon 1997). Não existem estudos prospectivos que

demonstrem histologicamente a progressão de uma infecção aguda pelo HGV para hepatite crônica, cirrose e carcinoma hepatocelular primário (Chopra 2002e).

Um possível efeito protetor do HGV em pacientes co-infectados pelo HIV tem sido descrito. Yeo et al. (2000) compararam pacientes hemofílicos, HIV soropositivos quanto à presença ou não do HGV. Os pacientes infectados pelo HGV apresentaram uma contagem de linfócitos CD4 mais elevada e uma maior sobrevivência num período de 12 anos, além da ausência de sintomas da AIDS (68% x 40%), comparados aos pacientes com a mesma idade e carga viral do HIV. Após a análise multivariada, o risco de desenvolver AIDS foi 40% menor em pacientes infectados pelo HGV. Xiang et al. (2001) avaliaram 362 pacientes HIV soropositivos, sendo 144 co-infectados com HGV, e a taxa de mortalidade entre os 218 pacientes não co-infectados foi significativamente mais alta (risco relativo 3,7).

1.6- ASPECTOS SOROEPIDEMIOLÓGICOS

1.6.1- Prevalência da infecção pelo HCV

Estudos soroepidemiológicos indicam que 3% da população mundial esteja infectada pelo HCV. Assim, estima-se que 170 milhões de infectados apresentam o risco de evoluírem para doença hepática crônica (Lavanchy & Gavinio 2000). As taxas de prevalência da infecção pelo HCV em doadores de sangue variam de 0,3% a 14,5% no mundo (Heintges & Wands 1997). Os índices de anti-HCV são mais altos em países situados na parte central e norte da África e, baixos nos países localizados no norte da Europa. A prevalência de anti-HCV varia de 5-12% na Itália, 2-3% na Espanha, 1,5% na França e 1,8% nos EUA (Bruguera & Tapias 2000).

Na América Latina, um estudo realizado em populações da Colômbia, Equador e Venezuela mostraram prevalências para anti-HCV que variaram de 0,7% a 2,3%, como conseqüência de variações raciais e geográficas (Robinson et al. 1996). No Brasil, uma prevalência global de 1,23% foi encontrada em 1.173.406 doadores de sangue (Fonseca et al. 1997). Em Goiânia-GO, Martins et al. (1994) avaliaram 2.350 doadores de sangue e obtiveram um percentual de positividade de 1,4%. Os índices

para anti-HCV em outros grupos populacionais variaram da seguinte forma: 0,9% em gestantes (Martins et al. 1995b); 3,0% e 1,0% em meninos de/na rua, respectivamente, 0,2% em escolares, 0% em crianças provenientes de creches (Martins et al. 1995a); 2% profissionais de saúde (Martins et al. 1996); 1,9% em pacientes com colagenoses e outras artropatias inflamatórias (Barbosa 2001) e 29,4% em pacientes em hemodiálise (Naghetini et al. 1997). Uma prevalência global (anti-HCV e RNA-HCV) de 63,3% foi observada nos hemofílicos (Barbosa 1998) e de 46,7% nos hemodialisados (Carneiro et al. 2001).

1.6.2- Prevalência da infecção pelo HGV

Apesar do HGV ter uma distribuição mundial, taxas de prevalência variadas têm sido encontradas em diferentes populações. Esta variação pode ser atribuída tanto às diferenças nos métodos empregados (*primers* na PCR e detecção ou não de anti-E2), modo de transmissão ou condições associadas, como co-infecção com HCV e/ou HBV (Shah et al. 1997).

As prevalências da infecção pelo HGV em doadores de sangue apresentam-se bem diversificadas, sendo de 0,5% no Japão (Órito et al. 1996); 1,3% nos EUA (Linnen et al. 1996); 1,9% na Alemanha (Feucht et al. 1997b) e Espanha (Sauleda et al. 1999); 2,5% na Noruega (Nordbo et al. 2000); 4,2% na Austrália (Moaven et al. 1996); 5,7% na Suécia (Bjorkman et al. 1998); 7,4% no Vietnã (Brown et al. 1997a) e de 14,6% na Bolívia (Konomi et al. 1999).

Ao pesquisar a prevalência global (anti-E2 e RNA-HGV), foram observadas taxas elevadas, como de 5,5% (Gutierrez et al. 1997) e 11,5% (Tacke et al. 1997) nos Estados Unidos, 17,8% na Alemanha (Feucht et al. 1997a) e 27,4% na Polônia (Brojer et al. 1999).

No Brasil, índices de 9% e 10% para o RNA-HGV foram verificados em São Paulo-SP e Rio de Janeiro-RJ, respectivamente (Bassit et al. 1997, Lampe et al. 1998a). Ross et al. (1998) detectaram um percentual de 19,5% para anti-E2 em doadores de sangue. Recentemente, uma prevalência de 7,1% foi determinada em doadores de sangue em Goiânia-GO (Oliveira 2000).

Em indivíduos politransfundidos prevalências variadas têm sido relatadas. Em usuários de drogas injetáveis, a taxa de infecção pelo HGV variou de 29% a 33%, e em hemofílicos de 3% a 35% (Feucht et al. 1997b, Moriyama et al. 1997, Shah et al. 1997). Os hemofílicos infectados com o HIV apresentaram uma prevalência de 79% (Sabin et al. 1998), enquanto os pacientes talassêmicos mostraram taxas que variaram de 11,4% a 22,5% (Sampietro et al. 1997b, Cacopardo et al. 1998). Em pacientes que foram submetidos a transplante renal, hepático e de medula óssea foram observados índices de 8% e 48%, respectivamente (Raengsakulrach et al. 1997, Skidmore et al. 1997, Karayiannis et al. 1998, Fabrizi & Martin 1999).

Quanto à idade, uma prevalência baixa para o RNA-HGV foi verificada em crianças (5,6%), com aumento da positividade em adolescentes e adultos (15,3 a 26,8%) (Feucht et al. 1999), o que pode estar associado com a atividade sexual. No Brasil, Lampe et al. (1998b) encontraram uma soroprevalência baixa em crianças menores que 10 anos (2,3%), e um índice elevado (18%) em adultos jovens na faixa etária de 21-30 anos. No entanto, o mesmo sofreu um declínio em indivíduos acima de 30 anos. A soropositividade para anti-E2 também aumentou com a idade, de 6% na faixa etária de 18 a 24 anos, para 35% em indivíduos com idade entre 43 e 60 anos, provavelmente em função da exposição sexual.

Em relação à co-infecção com outros vírus, notou-se, nos EUA, que a infecção pelo HGV está associada as hepatites A, B e C em 25%, 32% e 20%, respectivamente (Alter et al. 1997). No Japão, a proporção de indivíduos portadores do HGV que apresentaram co-infecção com os vírus B ou C tem variado de 6,9% a 24,5% (Aikawa et al. 1996, Nakatsuji et al. 1996, Tanaka et al. 1996). Uma das possíveis explicações para taxas elevadas destas co-infecções seriam fatores de risco em comum. Entretanto, apesar da freqüente associação entre o HGV e outros agentes das hepatites virais, ainda não foi confirmado o papel do mesmo na evolução clínica das doenças agudas ou na freqüência e gravidade das hepatites crônicas (Nakatsuji et al. 1996, Tanaka et al. 1996). Em um estudo com 21 pacientes co-infectados com HCV/HGV, a evolução da infecção pelo HCV, assim como a resposta ao tratamento com interferon-alfa, não foi afetada pelo HGV (Tanaka et al. 1996).

1.7- INFECÇÃO PELOS VÍRUS DAS HEPATITES C E G EM PACIENTES RENAIIS CRÔNICOS

1.7-1 Infecção pelo vírus C

A prevalência de anticorpos anti-HCV em pacientes em diálise é alta em relação à população em geral, sugerindo que o tratamento dialítico seja um fator de risco para a infecção pelo HCV. Estima-se que 8% a 10% dos pacientes em hemodiálise sejam portadores do vírus C. A incidência desta infecção continua elevada, apesar da triagem para anti-HCV em bancos de sangue; bem como do uso de eritropoetina, o que tem diminuído os episódios transfusionais. Os pacientes em hemodiálise infectados pelo HCV apresentam uma redução da expectativa de vida em função da doença hepática crônica resultante (Saab 2001).

A utilização dos testes anti-HCV de terceira geração permitiram observar taxas de prevalência de 13,5 a 28% na Itália (Fabrizi et al.1997b, Biamino et al. 1999), 42% na França (Courouce et al. 1995), 75% na Moldavia (Covic et al. 1999) e 19% nos Estados Unidos (de Medina et al. 1998, Natov et al. 1998).

A incidência e prevalência da infecção pelo HCV em pacientes em diálise têm declinado. Na Europa, a prevalência de anti-HCV diminuiu de 21% em 1992, para 12,5% em 1999 (Geerlings et al. 1994, Valderrábano et al. 1995, Jadoul 2000). Nos Estados Unidos, a incidência de hepatite não-A, não-B diminuiu de 1,7% em 1982, para 0,2% em 1997 (Tokars et al. 2000). Este declínio deve-se a redução das infecções pós-transfusionais, bem como a implementação de recomendações para o controle de infecções em unidades de hemodiálise (CDC 2001). Entretanto, a incidência global de 0,4 a 15% para anti-HCV constitui ainda um fator preocupante para as unidades de hemodiálise (Pereira & Levey 1997).

Alguns fatores de risco para a infecção pelo HCV foram identificados como número de transfusões sanguíneas e tempo em hemodiálise. Pacientes anti-HCV positivos receberam um número maior de derivados sanguíneos que os pacientes negativos. O tempo de tratamento é significativamente maior para os pacientes anti-

HCV positivos, comparado aos negativos e, a infecção pelo HCV aumenta consideravelmente após uma década de hemodiálise (Natov et al. 1998).

Os pacientes em hemodiálise tratados em unidades com prevalência elevada para infecção pelo HCV apresentam um risco maior de adquirirem a infecção. A incidência desta correlaciona-se diretamente com a prevalência da infecção na unidade (dos Santos et al. 1996).

Vários fatores influenciam a transmissão do HCV para pacientes e profissionais em uma unidade de hemodiálise. O risco de transmissão de um paciente infectado para a equipe de saúde varia de 2,7 a 10% (Kiyosawa et al. 1991, Mitsui et al. 1992). Apesar disto, a prevalência de anti-HCV em profissionais nas unidades de hemodiálise é semelhante à observada em doadores de sangue (Zuckerman et al. 1994, Tokars et al. 1998).

A não adesão às recomendações para a prevenção da transmissão de infecções no ambiente dialítico tem sido associada a surtos de hepatite C em unidades de hemodiálise (Gilli et al. 1990, Okuda et al. 1995). Em um estudo multicêntrico, na Bélgica, foi observado que 38% dos pacientes em hemodiálise que apresentaram soroconversão para anti-HCV nunca haviam sido submetidos à transfusão sanguínea ou apresentavam outros fatores de risco para infecção pelo HCV. Os casos de soroconversão ocorreram apenas nas unidades em que os pacientes anti-HCV positivos eram tratados, sendo os mesmos pacientes que eram dialisados próximos aos pacientes positivos (Natov & Pereira 2002a).

Vagelli et al. (1992) associaram a incidência alta de infecção pelo HCV ao compartilhamento de máquinas de hemodiálise. O uso de máquinas exclusivas, o isolamento de áreas para pacientes anti-HCV positivos e a rigorosa aplicação das recomendações para prevenção de infecções têm sido responsáveis pela diminuição da taxa de soroconversão (Calabrese et al. 1991). No entanto, nos EUA, o CDC- *Centers for Disease Control and Prevention* não recomenda o uso de máquinas exclusivas, assim como o isolamento dos pacientes com hepatite C, mas sim a adoção das práticas de controle de infecção em unidades de hemodiálise (CDC 2001).

Os pacientes em diálise peritoneal apresentam menor risco de infecção pelo HCV em comparação com os pacientes em hemodiálise e, o tempo de diálise não é considerado um fator de risco para a aquisição desta infecção (Pereira & Levey 1997).

A doença hepática é comum em receptores de transplante renal, sendo importante causa de morbidade e mortalidade. O vírus C, parece persistir indefinidamente em indivíduos imunossuprimidos (Aeder et al. 1993). A insuficiência hepática é causa de morte em 8% a 28% dos transplantados renais. A infecção pelo HCV foi identificada como a maior causa de doença crônica em receptores de transplante renal. A maioria dos pacientes transplantados adquire o HCV durante o tratamento dialítico, ou seja, antes do transplante (Fabrizi et al. 2001).

O HCV pode ser transmitido no momento do transplante através da exposição à transfusão de sangue ou órgãos de um doador infectado. Vários estudos em receptores de órgãos de doadores anti-HCV positivos mostraram que 0 a 55% desenvolvem a doença hepática após o transplante, 14 a 100% apresentam anticorpos anti-HCV após o transplante e, 57 a 96% são RNA-HCV positivos pela PCR (Natov & Pereira 2002b).

Pereira (1995a), avaliando o impacto clínico da transmissão do HCV em receptores de transplante renal, encontrou que o risco de doença hepática foi quatro vezes maior nos que receberam órgãos de doadores anti-HCV positivos e, 14% dos pacientes foram a óbito devido à doença hepática. Entretanto, não houve aumento da perda do enxerto (risco relativo 0,93) ou morte (risco relativo 0,89) nos transplantados. Os dados indicam que é alto o risco de doença hepática em receptores de órgãos de doadores anti-HCV positivos, mas não apresentam aumento na mortalidade ou na perda do enxerto, apesar de relatos de hepatite fulminante nos mesmos (Natov & Pereira 2002b).

Os pacientes que são anti-HCV positivos antes do transplante apresentam um aumento significativo do risco de doença hepática após o transplante. Nos EUA, estudos do *New England Organ Bank* mostraram que o risco relativo de doença hepática foi 5,0 vezes maior para os pacientes anti-HCV reagentes antes do

transplante, o risco de morte foi 3,3 vezes maior e o risco de óbito por sepsis foi 9,9 vezes maior em relação aos soronegativos (Pereira et al. 1995b).

Posteriormente avaliou-se o risco de óbito em pacientes com anticorpos anti-HCV, que estavam em lista de espera para transplante, comparando a sobrevivência daqueles que receberam ou não o transplante renal. Nos transplantados a taxa de sobrevivência foi maior em relação à dos que continuaram em diálise ($p < 0.0001$) (Pereira et al. 1998). Estes achados mostram que a presença de anti-HCV isolado não deve ser considerada contra-indicação para transplante (Bouthot et al. 1997). Por outro lado, a avaliação histológica do tecido hepático pode prever a evolução para insuficiência hepática ou óbito após o transplante (Natov & Pereira 2000).

1.7.2- Infecção pelo vírus G

As informações disponíveis sobre a epidemiologia da infecção pelo HGV em pacientes em diálise são limitadas. Alguns pesquisadores mostraram, através da detecção do RNA-HGV, que as taxas de prevalência desta infecção variaram entre 3 e 57%. Esta variação pode ser devida a vários fatores, como taxas distintas de infecção pelo HGV na população em geral, tamanho da amostra em estudo, o método de detecção da infecção pelo HGV, características demográficas e clínicas dos pacientes, diferenças na susceptibilidade do hospedeiro ou na virulência das amostras do vírus G (de Lamballerie & Dussol 1996, Masuko et al. 1996, Fabrizi et al. 1997a, Ideura et al. 1997, Okuda et al. 1997, Sampietro et al. 1997b, de Medina et al. 1998, Kallinowski et al. 1998).

Os pacientes em hemodiálise apresentam taxas de soropositividade de três a seis vezes maiores em relação às encontradas em doadores de sangue (Masuko et al. 1996). O uso de hemoderivados constitui um fator de risco para a transmissão do HGV para os pacientes em hemodiálise. No entanto, com o emprego de eritropoetina recombinante, a necessidade de transfusão destes pacientes vem diminuindo (Fabrizi et al. 1997a, Ideura et al. 1997, Okuda et al. 1995, Watanabe et al. 1997, de Medina et al. 1998). Por outro lado, o tempo em hemodiálise tem se mostrado como fator de risco para a infecção pelo vírus G (de Lamballerie & Dussol 1996, Forns et al. 1997, Szabo et al. 1997, Watanabe et al. 1997).

Falhas na adesão as recomendações para o controle de infecção em unidades de hemodiálise podem resultar na transmissão nosocomial (CDC 2001), conseqüentemente prevalências elevadas têm sido observadas em algumas unidades (Tsuda et al. 1996, Watanabe et al. 1997, Martin et al. 1999).

A prevalência de anticorpos anti-E2 em pacientes em hemodiálise foi de 7% no Japão (Shibuya et al. 1998), 13% na Alemanha (Szabo et al. 1997) e 14% na Bélgica (Sheng et al. 1998). A presença deste marcador foi associada com a ausência do RNA-HGV, sugerindo que a soroconversão para anti-E2 está relacionada com a eliminação do RNA viral.

Os pacientes portadores de insuficiência renal crônica que se infectam pelo HGV podem apresentar evolução distinta. Alguns indivíduos desenvolvem anticorpos anti-E2 e, após algumas semanas, o HGV-RNA não é detectado no soro. Outros pacientes não desenvolvem estes anticorpos, permanecendo como HGV-RNA positivos e, se tornam cronicamente infectados por meses ou mesmo anos. A resolução da infecção pelo HGV é relativamente rara em pacientes em hemodiálise. O imunocomprometimento, associado à hemodiálise crônica poderia explicar a alta taxa de infecção pelo HGV em pacientes com insuficiência renal crônica (Fabrizi & Martin 1999).

Umlauft et al. (1997) e Martin et al. (1999) encontraram taxas de incidência anual da infecção pelo HGV de 4% e 3,07% por ano, respectivamente. Estes casos foram observados na ausência de fatores de risco aparentes, que não a hemodiálise, e alguns pacientes apresentaram resolução espontânea da viremia durante o período de seguimento (Martin et al. 1999).

Em relação à resposta da infecção pelo HGV ao interferon (IFN), Umlauft et al. (1997) estudando um pequeno grupo de pacientes (n=10), durante seis meses, não detectaram o RNA viral ao final do tratamento. Alguns dos pacientes mantiveram resposta sustentável após um ano de observação, enquanto outros voltaram a apresentar o HGV-RNA. O interferon parece ter uma eficácia comparável tanto para pacientes em hemodiálise, quanto para aqueles em tratamento pré-dialítico.

Com relação aos pacientes em diálise peritoneal, os dados para a infecção pelo HGV são escassos. Taxas de prevalência para esta infecção têm variado de 0% a 23% (Fabrizi et al. 1997a, Huang et al.1998, Campo et al. 1999).

As informações disponíveis sobre a infecção pelo vírus G em pacientes submetidos ao transplante renal também são raras. Os poucos estudos mostram índices de 15% na Alemanha (Szabo et al. 1997), 16% em Israel (Lampertico et al. 1996), 21% nos EUA (Murthy et al. 1997 a,b), e 27% na França (Dussol et al. 1997).

O uso de imunossupressores pode reativar uma infecção latente pelo HGV após o transplante renal. Por outro lado, alguns pacientes RNA-HGV positivos antes do transplante tornaram-se negativos após o mesmo, sugerindo que o HGV possa ser eliminado, apesar da imunossupressão (Murthy et al. 1997a,b). Entretanto, Fabrizi et al. (1997a) e Szabo et al. (1997) encontraram uma frequência maior do RNA-HGV em receptores de transplante renal, comparada com a verificada em pacientes crônicos em tratamento dialítico, sugerindo um aumento da replicação viral devido ao uso de imunossupressores. Apesar disto, em um estudo de seguimento de seis anos, a prevalência de doença hepática, bem como a sobrevida do paciente e do enxerto não foram diferentes nos que receberam rins de doadores RNA-HGV positivos ou negativos (Murthy et al. 1997a,b).

Os relatos sobre a hepatotoxicidade do HGV em pacientes em diálise e transplantados renais não mostram evidências de que as alterações clínicas ou bioquímicas possam ser unicamente relacionadas à presença do vírus G, pois não foi encontrada diferença na gravidade da doença hepática ou apresentação clínica nos pacientes portadores de insuficiência renal infectados somente pelo HGV, ou nos co-infetados com o HCV (Murthy et al. 1997a, Fabrizi & Martin 1999). Guh et al. (1995) propôs diminuir os valores de *cut off*, para a determinação de alterações nos níveis das enzimas hepáticas em pacientes em hemodiálise, já que os níveis das ALT estão geralmente diminuídos nesta situação. Portanto, até o momento, não há relação entre o HGV e doença hepática aguda ou crônica na população portadora de insuficiência renal (Fabrizi & Martin 1999).

Até o momento, não existem estudos sobre a prevalência da infecção pelo HGV nos pacientes renais crônicos na Região Centro-Oeste, o que nos motivou a realizar este trabalho, que visa também complementar os dados moleculares sobre a circulação do HCV em Goiânia-GO, bem como comparar a sua prevalência com às observadas em estudos anteriores.

2- OBJETIVOS

- 1.** Determinar a prevalência da infecção pelos vírus das hepatites C e G em pacientes atendidos em um serviço de terapia renal substitutiva em Goiânia-GO;
- 2.** Avaliar a soropositividade para os vírus das hepatites C e G de acordo com o tipo de tratamento;
- 3.** Analisar a distribuição dos genótipos destes vírus nesta população;
- 4.** Observar os fatores de risco associados às infecções pelo HCV e HGV;
- 5.** Verificar o índice da co-infecção pelos vírus das hepatites C e G.

3- MATERIAL E MÉTODOS

3.1- População estudada

Este estudo foi realizado em um centro de terapia renal substitutiva, situado em Goiânia, Goiás. Foram entrevistados todos os pacientes (N=123) que estavam em acompanhamento no serviço, no período de janeiro a março de 2000. Todos os pacientes foram convidados a participar da presente pesquisa, não tendo existido nenhum critério de seleção pré-estabelecido.

3.2- Entrevista e coleta de sangue

As entrevistas foram realizadas após informação e consentimento do responsável técnico-administrativo pela unidade, bem como dos pacientes ou responsáveis legais, segundo as normas da Resolução 196, de 10 de outubro de 1996, do Conselho Nacional da Saúde, Ministério da Saúde.

Através de questionário (vide anexo), foram registrados os dados pessoais dos pacientes e as informações sobre fatores de riscos associados à infecção pelos HCV e HGV, tais como: história de hemotransfusão, número de transfusões, transfusão antes/após 1994 (implantação de triagem para anti-HCV nos bancos de sangue), tempo de tratamento, tipo de tratamento e tratamento em outra (s) unidade (s).

Foram coletados 10mL de sangue de cada paciente, utilizando-se agulha e seringa descartáveis. As amostras obtidas foram transferidas para tubos de ensaio identificados com os números dos protocolos empregados nas entrevistas. As amostras eram imediatamente transportadas para o Laboratório de Virologia do Instituto de Patologia e Saúde Pública da Universidade Federal de Goiás, onde foram processadas, separando-se cada soro em duas alíquotas (uma para sorologia e outra para PCR) e, em seguida, foram conservadas a -20°C até a realização dos testes.

3.3- Detecção de Anti-HCV

Os soros foram testados para a detecção de anticorpos para o HCV pelo ensaio imunoenzimático (ELISA) de 3ª geração (*Innotest HCV Ab III*, *Innogenetics*, *Bélgica*). As amostras positivas no ELISA foram retestadas pelo *line immunoassay* (LIA) (*INNO-LIA II HCV Ab*, *Innogenetics*, *Bélgica*).

ELISA- Resumidamente, os soros-teste e os controles negativo e positivo foram incubados em placa sensibilizada com uma mistura dos antígenos *core* NS3, NS4, e NS5 do HCV. Após a lavagem da placa, adicionou-se o conjugado (antiimunoglobulina humana marcada com peroxidase). A placa foi incubada e, posteriormente, submetida a lavagem. Em seguida, foi adicionada a solução cromógena de tetrametilbenzidina (TMB) juntamente com o substrato da enzima (peróxido de hidrogênio). Após a incubação, a reação foi interrompida pela adição de uma solução de ácido sulfúrico 2M. A leitura espectrofotométrica das densidades óticas (D.O) foi obtida a 450 nm, sendo consideradas positivas as amostras que apresentaram D. Os iguais ou superiores ao valor do ponto de corte, definido pela soma da media dos controles negativos e da media dos controles positivos dividida por cinco.

LIA- Os soros reagentes no ELISA, como também os controles negativo e positivo foram incubados com os antígenos *core*, E2/NS1, NS3, NS4 e NS5 fixados separadamente em fitas de *nylon*. Posteriormente, após a lavagem das fitas adicionou-se o conjugado (anti-imunoglobulina humana ligada à fosfatase alcalina) e realizou-se novo processo de incubação e lavagem. Em seguida, as fitas foram incubadas com o substrato (bromo-cloro-indol-fosfato em dimetil formamida). A reação foi bloqueada com adição de ácido sulfúrico 0,1M. Os resultados positivos e negativos foram determinados visualmente, comparando-se a intensidade de cor das linhas correspondentes aos diferentes antígenos com as linhas dos controles, conforme a especificação do fabricante.

3.4- Detecção do RNA-HCV

Todas as amostras foram testadas para detecção do RNA-HCV pela RT-PCR (transcrição reversa-reação da polimerase em cadeia). O RNA foi extraído pelo método fenol/clorofórmio e isotiocianato ácido de guanidina (Chomczynski & Sacchi 1987) usando-se 100 µl do soro de cada paciente. O RNA obtido foi ressuspenso em água tratada com dietilpirocarbonato. A transcrição reversa foi realizada com *random primer* (Gibco-BRL), 200 U da transcriptase reversa do vírus da leucemia murina de Moloney (Gibco-BRL) e 0,2 mM de cada dNTP (Pharmacia), num volume final de 22µl a 37°C, durante 1 hora. Aproximadamente um terço (8µl) do cDNA era amplificado por *nested* PCR com *primers* específicos para a região 5'NC, sendo que na primeira PCR foram utilizados *primers* externos [(CACTCCCCTGTGAGGAACTACTGTC) na posição -305 e (ATGGTGACGGTCTACGAGACCTCC) na posição 2]. A PCR foi feita num volume final de 50µl, na presença de 0,2 mM de cada dNTP, 3 mM de MgCl₂ e 1U da enzima Taq DNA polimerase (Gibco-BRL). Após este preparo, o DNA era desnaturado por aquecimento a 94° C por 2 minutos e amplificado durante 35 ciclos a 94° C por 15 segundos, a 50° por 45 segundos, a 72° C por 1 minuto e, seguido por um alongamento de 7 minutos a 72° C.

Após a realização da primeira PCR, 1µl do produto obtido era novamente amplificado utilizando *primers* internos [(TTCACGCAGAAAGCGTCTAGCC) na posição -279 e (GGGCACTCGCAAGCACCTATCAGG) na posição -26], nas mesmas condições descritas acima, exceto pelo aumento da concentração do MgCl₂ para 5mM. Os produtos da PCR eram submetidos a eletroforese em gel de agarose a 1,5% contendo brometo de etídeo e, visualizados sob luz ultravioleta em um transiluminador.

Com intuito de evitar contaminação, a extração e a transcrição do RNA, a preparação dos reagentes pré-PCR, a amplificação do DNA e a eletroforese em gel dos produtos da PCR foram realizadas em salas separadas. Em cada experimento foram incluídos controles positivos para verificar a reprodutibilidade da extração, da transcrição reversa e da amplificação, sendo que como controle negativo foram empregadas amostras de água destilada.

3.5- Genotipagem do vírus C

As amostras RNA-HCV positivas foram tipadas pelo método *line probe assay* (INNO-LiPA, Innogenetics, Bélgica). As seqüências genômicas de cDNA foram amplificadas novamente pela PCR com *primers* biotinilados complementares à região 5'NC do genoma do HCV. O princípio deste ensaio consiste na hibridização reversa de produtos biotinados da PCR com sondas tipo-específicas, previamente imobilizadas em linhas paralelas nas tiras da membrana de nitrocelulose. Após a hibridização, é adicionada uma solução de estreptavidina marcada com fosfatase alcalina que se ligará ao híbrido biotinilado formado anteriormente. A revelação deste método consiste no desenvolvimento de cor púrpura nas amostras positivas, após adição do substrato ('bromochloroindolylphosphate'/BICP e "nitro blue tetrazolium"/NBT). A reatividade dos fragmentos amplificados em uma ou mais linhas sobre as tiras permite o reconhecimento dos seguintes genótipos do HCV: 1, 1a, 1b, 1a/1b, 2, 2a/c, 2b, 3, 3a, 3b, 3c, 4, 4a, 4b, 4c/4d, 4e, 4h, 5a, 6a e 10a (Stuyver et al. 1993,1996).

3.6- Detecção do RNA-HGV

Uma vez realizada a extração de RNA e a transcrição reversa como descritas anteriormente, 8 µL do cDNA foram submetidos à amplificação por *nested* PCR com *primers* específicos para região NS5 do HGV, sendo utilizados na primeira PCR os *primers* externos YK 874 (5' CTGATGTTGCTAGCCTGTGTGAGA 3', nt 7215 ao 7238 do protótipo genômico do GBV-C) e YK 877 (5' ACCGACACCTTAGATCCCCAGCCC 3', nt 7686 ao 7663). A PCR foi feita num volume final de 50 µL, na presença de 0,2 mM de cada dNTP, 3 mM de MgCl₂ e 1U da enzima Taq DNA polimerase (Gibco-BRL). Após este preparo, o DNA foi desnaturado por aquecimento a 94° C durante 2 minutos e amplificado em 32 ciclos a 94° C durante 30 segundos, 60° C durante 1 minuto e 72° C durante 1 minuto, seguido pelo alongamento final a 72° C durante 7 minutos. Um µL do produto da primeira PCR foi novamente amplificado utilizando-se os *primers* internos YK 1183 (5' CAGAACCATACAGCCTATTGTGAC 3', nt 7270) e YK 876 (5' CCTTACAGTCCTTATTGCTTCCTC 3', nt 7648 ao 7625), nas mesmas condições descritas acima (Lampe et al. 1997). Os produtos da PCR foram submetidos à

eletroforese em gel de agarose a 1,5% contendo brometo de etídeo e, visualizados sob luz ultravioleta em um transiluminador.

3.7- Genotipagem do vírus G

Oito µL do cDNA das amostras RNA-HGV positivas foram amplificados novamente com *primers* complementares à região 5'NC do HGV, sendo utilizados na primeira PCR os *primers* externos GOA (5' CCCGGCCCCCACTGGTCCTTC 3') e GOS (5' CGGCACTGGGTGCAAGCCCCA). A PCR foi feita num volume final de 50 µL, na presença de 0,2 mM de cada dNTP, 3 mM de MgCl₂ e 1U da enzima Taq DNA polimerase. Após este preparo, a DNA foi desnaturado por aquecimento a 94°C durante 4 minutos e amplificado em 30 ciclos a 94°C durante 30 segundos, 55°C durante 30 segundos e 72°C durante 45 segundos, seguido por um alongamento final a 72°C durante 7 minutos. Um µL do produto da primeira PCR foi novamente amplificado utilizando-se os *primers* internos GIS (5' AGCCCCAGAAACCGACGCCTA 3') e GIA (5' TATTGGTGGTCAAGAGAGACATTG 3') em 50µL de uma mistura da reação contendo as mesmas concentração dos reagentes descritos acima. Logo após, o DNA foi desnaturado e amplificado em 40 ciclos a 94°C durante 30 segundos, 53°C durante 30 segundos, 72°C durante 45 segundos, seguido por um alongamento a 72° durante 7 minutos. Os produtos foram submetidos à genotipagem do HGV.

Os genótipos foram determinados pela análise do polimorfismo de restrição (RFLP-*restriction fragment length polymorphism*), conforme Quarleri et al. (1999). Dez µL dos produtos da PCR foram inicialmente digeridos, por 2 horas a 37°C, com 10U da enzima *Hinf* I (*New England Biolabs*) e, dependendo do padrão da restrição observado, uma segunda digestão foi realizada com as endonucleares *Aci* I e *Aat* II (*New England Biolabs*), nas condições descritas acima. Os fragmentos das digestões foram submetidos à eletroforese em gel de agarose a 3% contendo brometo de etídeo, visualizados sob luz ultravioleta em um transiluminador e, analisados como descrito por Quarleri et al. (1999).

3.8- Processamento e análise dos dados

Os dados das entrevistas, como também os resultados dos testes sorológicos e moleculares foram analisados no programa “EpiInfo 6” versão 6. (*Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA*).

As estimativas de risco foram calculadas com intervalo de confiança de 95%, para os fatores de risco associados à exposição ao HCV (positividade ao anti-HCV e RNA-VHC). A análise multivariada foi aplicada para determinar às estimativas de risco a cada fator de risco em presença de variáveis confundidoras, utilizando o programa estatístico “EGRET” (*Epidemiological, Graphics, Estimation and Testing Package* “, 1991).

Os testes de χ^2 e χ^2 para tendência foram utilizados quando apropriados.

4. RESULTADOS

4.1- Características da população estudada

A Tabela 1 mostra as características dos 123 pacientes em terapia renal substitutiva avaliados neste estudo. As idades dos participantes variaram de 16 a 86 anos, com média de 52,5 anos. Observou-se que 51,2% eram do sexo masculino e 48,8% do sexo feminino.

Quanto ao estado civil, 61,8% dos pacientes eram casados, 16,3% solteiros e 21,9% viúvos ou divorciados.

Em relação à escolaridade, 5,7% dos indivíduos apresentavam nenhum grau de instrução, 22,8% possuíam o 1º grau, 51,2% o 2º grau e 20,3% o 3º grau.

Analisando a renda familiar, verificou-se que 8,2% dos participantes tinham renda menor que um salário mínimo (sm), 74% de 1 a 5 sm, 8,9% de 6 a 10 sm e 8,9% apresentavam uma renda superior a 10 sm.

Segundo as informações obtidas quanto ao local de domicílio, 57,7% dos entrevistados residiam em Goiânia e 42,3% em outras cidades do Estado de Goiás.

Avaliando a doença de base, observou-se que 24,4% dos pacientes apresentavam diabetes, 20,3% nefroesclerose hipertensiva, 13,8% glomerulonefrite crônica, 8,9% doença cística dos rins, 4,1% pielonefrite, 2,4% colagenoses e 4,1% outras causas (Doença de Alport, nefropatia de refluxo, nefrite intersticial e rejeição crônica). Em 22% dos casos, a doença de base era desconhecida.

Dos 123 pacientes estudados, 79,7% estavam em hemodiálise, 10,6% em diálise peritoneal e 9,7% eram transplantados renais.

Tabela 1- Características dos 123 pacientes renais crônicos estudados em Goiânia-Go, 2000

Características	N	%
Média de idade (dp)	52,5 (15,1)	
Sexo		
Masculino	63	51,2
Feminino	60	48,8
Estado civil		
Solteiro	20	16,3
Casado	76	61,8
Outro	27	21,9
Escolaridade		
Nenhuma	7	5,7
1º grau	28	22,8
2º grau	63	51,2
3º grau	25	20,3
Renda Familiar		
< 1 salário mínimo (s.m.)	10	8,2
1 a 5 s.m.	91	74,0
6 a 10 s.m.	11	8,9
> 10 s.m.	11	8,9
Local de domicilio		
Goiânia	71	57,7
Interior	52	42,3
Doença de base		
Diabetes	30	24,4
Nefroesclerose hipertensiva	25	20,3
Glomerulonefrite crônica	17	13,8
Doença cística dos rins	11	8,9
Pielonefrite	5	4,1
Colagenoses	3	2,4
Outra	5	4,1
Desconhecida	27	22,0
Tipo de tratamento		
Hemodiálise	98	79,7
Diálise peritoneal	13	10,6
Transplante renal	12	9,7

4.2 - Prevalência dos marcadores sorológicos para os vírus das hepatites B, C e G

Das 123 amostras testadas, 18 foram positivas para o marcador RNA-HGV, resultando em uma prevalência de 14,6% (IC 95%: 9,2-21,7) para infecção pelo vírus da hepatite G (Tabela 2). Uma positividade global de 37,4% (IC 95%: 27,7-44,5) foi encontrada para hepatite C (anti-HCV e/ou RNA-HCV), sendo que dois pacientes foram RNA-HCV positivos e anti-HCV negativos. Uma taxa de 26% (IC 95%: 18,8-34,3) foi observada para hepatite B (HBsAg e/ou anti-HBc). Quatro (3,2%) pacientes apresentaram co-infecção pelo HCV e HGV. Destes, dois mostraram, também, sorologia positiva para hepatite B (anti-HBc).

Tabela 2- Prevalência da infecção pelos vírus das hepatites B, C e G em 123 pacientes Renais crônicos, Goiânia-GO, 2000

Marcador	Positivo		IC (95%)
	N	%	
HBsAg/Anti-HBc	32	26,0	18,8-34,3
RNA-HCV/ Anti-HCV	46	37,4	27,7-44,5
RNA-HGV	18	14,6	9,2-21,7
RNA-HGV+ RNA-HCV/ Anti-HCV	4	3,2	1,0-7,6
RNA-HGV+RNA-HCV/ Anti-HCV + Anti-HBc	2	1,6	0,3-5,3

4.3 - Prevalência da infecção pelos vírus das hepatites C e G de acordo com o tipo de tratamento

Verificou-se que 7,7%, 33,3% e 41,8% dos pacientes que foram submetidos à diálise peritoneal, transplante renal e hemodiálise apresentaram infecção pelo vírus da hepatite C, respectivamente (Tabela 3).

Tabela 3 – Prevalência da infecção pelo HCV em pacientes renais crônicos de acordo com o tipo de tratamento, Goiânia-GO, 2000

Tratamento	Prevalência (%)	IC (95%)
Diálise peritoneal	7,7	0,4-32,5
Transplante renal	33,3	11,6-62,3
Hemodiálise	41,8	32,4-51,8

Em relação à infecção pelo vírus da hepatite G, taxas de prevalência 7,7%, 15,3%, e 16,7% foram observadas em pacientes submetidos à diálise peritoneal, hemodiálise e transplante renal, respectivamente (Tabela 4).

Tabela 4- Prevalência da infecção pelo HGV em pacientes renais crônicos de acordo Com o tipo de tratamento, Goiânia-GO, 2000

Tratamento	Prevalência (%)	IC (95%)
Diálise peritoneal	7,7	0,4-32,5
Transplante renal	16,7	2,9-45,1
Hemodiálise	15,3	9,2-23,5

4.4 - Fatores de risco associados à infecção pelo HCV

As razões de prevalência para os fatores de risco associados à infecção pelo HCV na população estudada, com os seus respectivos intervalos de confiança, são mostrados na Tabela 5. Observou-se um aumento significativo na positividade para hepatite C de acordo com o número de transfusões sanguíneas (χ^2 para tendência=12,2; $p=0,001$). Também configurou-se uma tendência crescente de soropositividade com o tempo de tratamento (χ^2 para tendência=58,4; $p<0,001$). Ainda, sorologia positiva para hepatite B (HBsAg e/ou Anti-HBc) mostrou-se associada à infecção pelo HCV neste estudo ($\chi^2=28,9$; $p<0,001$).

Tabela 5- Análise univariada dos fatores de risco associados à infecção pelo HCV em pacientes renais

crônicos em Goiânia GO, 2000

Fator de risco	HCV*	Estimativa de risco (LC 95%) **
	Pos/Total (%)	
Sexo		
Feminino	22/63 (34,9)	1,0
Masculino	24/60 (40,0)	1,2 (0,56-2,78)
História de hepatite na família		
Não	34/93 (36,5)	1,0
Sim	11/24 (45,8)	1,5 (0,54- 3,98)
Sem informação (n=6)		
História de cirurgia		
Não	5/13 (38,4)	1,0
Sim	41/108 (37,9)	0,9 (0,27-3,73)
Sem informação (n=2)		
Acupuntura		
Não	45/118 (38,1)	1,0
Sim	1/3 (33,3)	0,8 (0,03-11,90)
Sem informação (n=2)		
Tratamento odontológico		
Profissional	32/78 (41,0)	1,0
Prático	12/39 (30,7)	0,6 (0,26-1,55)
Sem informação (n=6)		
Transfusão sanguínea		
Nenhuma	3/19 (15,8)	1,0
1 a 5 bolsas	21/66 (31,8)	2,7 (0,6-13,0)
6 a 10 bolsas	9/16 (56,2)	7,3 (1,2-49,0)
> 10 bolsas	13/21 (61,9)	9,2 (1,7-56,9)
Sem informações (n=1)		
Transfusão antes de 1994		
Não	26/72 (36,1)	1,0
Sim	16/28 (57,1)	2,3 (0,89-6,32)
Sem informação (n=3)		
Tempo de tratamento		
< 1 ano	5/62 (8,1)	1,0
1 a 3 anos	12/28 (42,8)	8,5 (2,32-33,27)
> 3 anos	29/33 (87,8)	82,6 (17,72-449,91)
Tratamento em outra unidade		
Não	25/73 (34,2)	1,0
Sim	21/50 (42,0)	1,4 (0,62-3,14)
DST***		
Não	36/99 (36,4)	1,0
Sim	8/22 (36,4)	1,0 (0,35-2,86)
Sem informação (n=2)		
Múltiplos parceiros		
Não	44/116 (37,9)	1,0
Sim	1/5 (20,0)	0,4 (0,02-4,1)
Sem informação (n=2)		
Hepatite B		
Não	21/91 (23,1)	1,0
Sim	25/32 (78,1)	11,9 (4,1-35,9)

* Excluídos dos cálculos os registros sem informação

** Limite de confiança

*** Doença sexualmente transmissível

Após a análise multivariada, verificou-se que o tempo de tratamento e soropositividade para o vírus da hepatite B mantiveram-se como fatores de risco associados à infecção pelo HCV (Tabela 6).

Tabela 6- Fatores de risco associados à infecção pelo HCV em pacientes renais crônicos, Goiânia-GO, 2000

Fatores de risco	Estimativa de Risco (LC 95%)	
	Não Ajustada	Ajustada
Transfusão de sangue		
Nenhuma	1,0	1,0
1 a 5 bolsas	2,7 (0,6-13,0)	2,4 (0,36-15,34)
6 a 10 bolsas	7,3 (1,2-49,0)	6,4 (0,64-63,24)
> 10 bolsas	9,2 (1,7-56,9)	2,0 (0,24-15,59)
Tempo de tratamento		
< 1 ano	1,0	1,0
1 a 3 anos	8,5 (2,32-33,27)	9,0 (2,47-33,21)
> 3 anos	82,6 (17,72-449,91)	49,6 (9,49-259,72)
Hepatite B		
Não	1,0	1,0
Sim	11,9 (4,1-35,9)	7,4 (1,66-33,27)

4.5-Fatores de risco relatados pelos pacientes RNA-HGV positivos

Em relação aos fatores de risco relatados pelos 18 pacientes RNA-HGV positivos, observou-se que 16 (88,9%) haviam recebido transfusão sangüínea, 7 (38,9%) realizaram tratamento odontológico com dentista prático e 2 (11,1%) relataram história de doença sexualmente transmissível.

Quanto ao tipo de tratamento, a maioria dos pacientes encontrava-se em hemodiálise no início deste estudo. Atualmente, apenas 1 (5,5%) indivíduo estava realizando diálise peritoneal e, 3 (16,7%) foram submetidos a transplante renal, embora estes tenham realizado hemodiálise previamente. Verificou-se que a maior parte (72,2%) dos pacientes estava há menos de um ano em tratamento. Observou-se, ainda, que os dois indivíduos que nunca receberam transfusão sangüínea apresentavam como único fator de risco o tratamento hemodialítico (Tabela 7).

Tabela 7-Fatores de risco relatados pelos pacientes renais crônicos RNA-HGV positivos, Goiânia-GO, 2000

Paciente	Transusão	Terapia renal substitutiva			Outros
		Prévia	Atual	Tempo	
P2	sim	HD	TX	<1 ano	---
P19	sim	HD	TX	>3 anos	---
P25	sim	DP	DP	<1 ano	TDP
P53	sim	HD-TX	HD	1 a 3 anos	---
P55	sim	HD	HD	<1 ano	TDP
P59	sim	HD	HD	<1 ano	---
P60	sim	HD	HD	<1 ano	---
P68	sim	HD	HD	1 a 3 anos	TDP
P74	sim	HD	HD	1 a 3 anos	TDP
P87	sim	HD	TX	>3 anos	---
P90	não	HD	HD	<1 ano	---
P92	não	HD	HD	<1 ano	---
P103	sim	HD	HD	<1 ano	TDP, DST
P106	sim	DP	HD	<1 ano	TDP
P107	sim	DP	HD	<1 ano	---
P108	sim	HD	HD	<1 ano	DST
P111	sim	HD	HD	<1 ano	TDP
P123	sim	HD	HD	<1 ano	---

DST- doença sexualmente transmissível; HD-hemodiálise; TX- transplante; DP-diálise peritoneal

TDP- tratamento com dentista prático

4.6-Genótipos do vírus da hepatite C

Nos soros dos 31 pacientes RNA-HCV positivos, realizou-se a genotipagem do vírus C. Nestas amostras, observou-se a presença dos genótipos 1 (54,8%) e 3 (45,2%). Dentre os subtipos, houve predomínio de 1a (41,9%), seguido por 3a (38,7%) e 1b (3,2%). Contudo, os subtipos não foram determinados em cinco amostras genotipadas como tipos 1 (9,7%) e 3 (6,5%) (Figura 3).

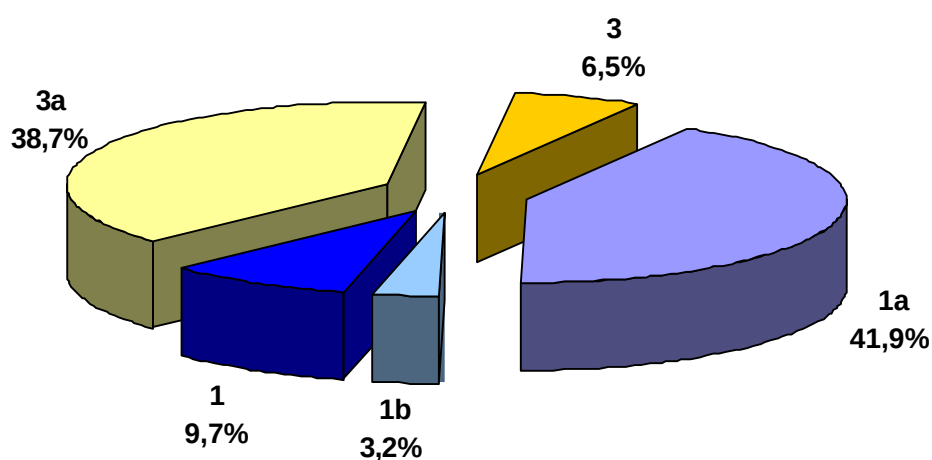


Fig 3-Prevalência dos genótipos dos vírus da hepatite C em pacientes renais crônicos, Goiânia-GO, 2000

4.7-Genótipos do vírus da hepatite G

Em relação à distribuição das 18 amostras do HGV, os genótipos 1 (17%), 2 (72%) e 3 (11%) foram detectados (Figura 4). Posteriormente, as amostras identificadas como do genótipo 2 foram subtipadas, o que revelou uma predominância do subtipo 2b nos pacientes estudados.

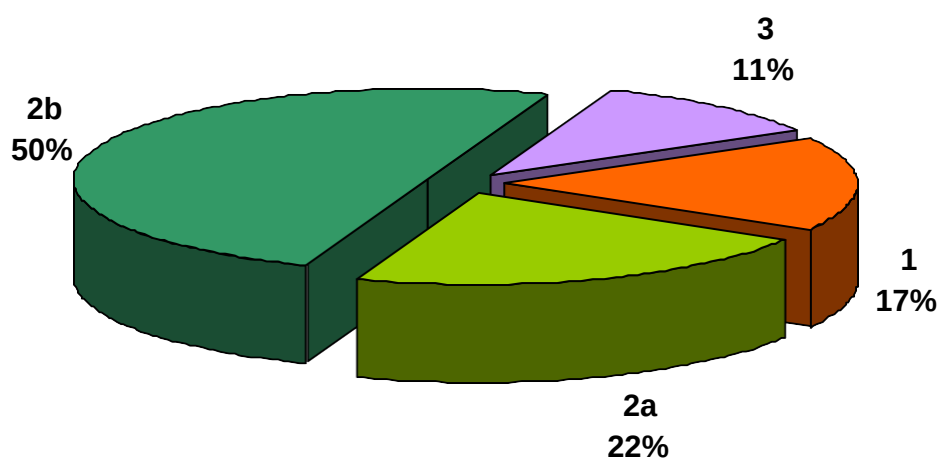


Fig 4- Prevalência dos genótipos do vírus da hepatite G em pacientes renais crônicos, Goiânia-GO, 2000

5. DISCUSSÃO

A presente dissertação foi o primeiro estudo realizado na Região Centro-Oeste para investigar o perfil soropidemiológico molecular da infecção pelo vírus da hepatite G em pacientes em terapia renal substitutiva (hemodiálise, diálise peritoneal e transplante renal). Esta infecção se apresenta como risco para os pacientes renais crônicos (Masuko et al. 1996, Fabrizi et al. 1997a, Ideura et al. 1997, de Medina et al. 1998, Kallinowski et al. 1998, de Lamballerie & Dussol 1998). O HGV é transmitido principalmente pela via parenteral, podendo o mesmo persistir no organismo ocasionando infecção crônica. No entanto, as evidências de que este vírus cause doença hepática ainda não foram confirmadas (Theodore & Lemon 1997, Hassan & Bastani 2000). Por outro lado, estudos recentes mostraram que a infecção crônica pelo HGV pode estar associada com progressão mais lenta da AIDS nos pacientes coinfectados pelo HIV e HGV (Lefrere et al. 1999, Yeo et al. 2000, Tillmann et al. 2001, Xiang et al. 2001).

Em relação à hepatite C, Naghettini et al. (1997) verificaram prevalências de 29,4% e 16,4% nos pacientes em hemodiálise e diálise peritoneal, respectivamente, em Goiânia-GO, no período entre dezembro de 1992 e março de 1993, utilizando ensaios sorológicos de segunda geração. Carneiro et al. (2001), ao analisarem pela PCR e testes sorológicos de terceira geração amostras obtidas em 1998, observaram uma prevalência de 46,7% para esta infecção em pacientes em hemodiálise. Apesar da existência destas duas investigações prévias, neste estudo, além da determinação da prevalência da infecção pelo HCV em pacientes em hemodiálise, diálise peritoneal e transplantados renais, foram identificados, também, os genótipos do vírus C.

Analisando as características da população estudada, notou-se que a média de idade dos pacientes foi de 52,5 anos, sendo acima das encontradas em Goiânia por Naghettini et al. (1997) (42,8 anos) e Carneiro et al. (2001) (46,1 anos). Quanto à distribuição por sexo, 51,2% dos indivíduos eram do sexo masculino. Dado este semelhante ao do estudo realizado por Naghettini et al. (1997) (53,2%), mas superior ao observado por Carneiro et al. (2001) (38,6%).

A maioria dos participantes era casada e possuía uma renda familiar de até cinco salários mínimos. Estes dados refletem as baixas condições sócio-econômicas dos pacientes renais crônicos em Goiânia-GO.

De acordo com as informações obtidas quanto ao local de domicílio, 57,7% dos entrevistados residiam em Goiânia e, 42,3% em outras cidades de Goiás, sendo a maioria próxima à capital. Este percentual elevado de pacientes provenientes do interior resulta da falta de tratamento especializado em vários municípios de Goiás.

Avaliando a doença de base, observou-se que 24,4% dos pacientes apresentavam diabetes, 20,3% nefroesclerose hipertensiva, 13,8% glomerulonefrite crônica, 8,9% doença cística dos rins, 4,1% pielonefrite, 2,4% colagenoses e 4,1% outras causas (Doença de Alport, nefropatia de refluxo, nefrite intersticial e rejeição crônica). Em 22% dos casos, a doença de base era desconhecida. Dados estes diferentes dos mostrados nos Estados Unidos, onde os seguintes índices foram verificados: diabetes 42,9%, nefroesclerose hipertensiva 26,4%, glomerulonefrite crônica 9,9%, doença cística dos rins 3,1%, colagenoses 2,4%, outra e/ou desconhecida 3,9% (USRDS Data 2001).

Dos 111 pacientes em terapia dialítica, 98 (88,2%) estavam em hemodiálise e 13 (10,8%) em diálise peritoneal ambulatorial continua. Percentuais semelhantes aos observados previamente em Goiânia, ou seja, 84,4% dos pacientes encontravam-se em hemodiálise e, 15,6% em diálise peritoneal (Naghattini et al. 1997), bem como aos dados nacionais da Sociedade Brasileira de Nefrologia, os quais mostraram que 89,99% dos pacientes realizavam hemodiálise e 10,01% diálise peritoneal (CENSO/SBN 2001).

Das 123 amostras analisadas, 18 apresentaram-se como positivas para o marcador RNA-HGV, resultando em uma prevalência global de 14,6% (IC 95%: 9,2-21,7) para infecção pelo vírus da hepatite G em pacientes renais crônicos. Esta foi mais alta que a encontrada em doadores de sangue (7,1%) em Goiânia-GO (Oliveira et al. 2000).

Por outro lado, um índice de 7,7% foi verificado para infecção pelo vírus G nos pacientes em diálise peritoneal. Notou-se que o mesmo foi menor que os observados na Itália (10% e 17%) (Fabrizi et al. 1997a, Campo et al. 1999), Espanha (13%) (Rivera et al. 2000) e em Taiwan (23,3%) (Huang et al. 1998). Contudo, foi semelhante à prevalência em doadores de sangue em Goiânia (Oliveira et al. 2000).

Já a taxa de infecção pelo HGV nos pacientes em hemodiálise foi de 15,3%. Esta foi semelhante à encontrada no Rio de Janeiro (15%) por Lampe et al. (1997). Entretanto, foi superior aos percentuais mostrados no Japão (3% e 6%) (Masuko et al. 1996, Watanabe et al. 1997), mas inferior aos de países como Itália (19%) (Sampietro et al. 1997a); EUA (20%) (de Medina et al. 1998); Espanha (26%) (Forns et al. 1997) e França (29%) (Desassis et al. 1999). Estas diferenças podem ser explicadas pelas prevalências distintas de infecção pelo HGV na população em geral, número de transfusões sangüíneas, tempo de tratamento e níveis diferentes de adesão às recomendações para o controle de infecções em unidades de hemodiálise (Hassan & Bastani 2000).

Nos pacientes transplantados, foi observada uma positividade de 16,7% para o marcador RNA-HGV, sendo semelhante à mostrada nos EUA (18%) por Murthy et al. (1997a). No entanto, foi mais elevada que o índice publicado por Szabo et al. (1997), na Alemanha (10,9%) e, por outro lado, menor que os verificados na Itália (36%) (Fabrizi et al. 1997a) e França (44%) (Berthoux et al. 1998). É interessante ressaltar que tais pacientes podem ter sido expostos ao HGV durante a terapia hemodialítica, ou quando receberam transfusão sangüínea, ou ainda, no momento do transplante por um órgão infectado ou após tal procedimento.

Quanto à hepatite C, uma prevalência global de 37,4% (IC 95%: 27,7- 44,5) foi encontrada em pacientes com insuficiência renal. Positividade esta superior às determinadas na Espanha (31%) (Barril & Traver 1995), EUA (19%) (Natov et al. 1998), Itália (13,5%) (Fabrizi et al. 1997b), contudo inferior às verificadas na França (42%) (Courouce et al. 1995) e Moldavia (75%) (Covic et al. 1999). Esta variabilidade nas taxas de prevalência pelo HCV pode estar relacionada ao número prévio de transfusões de sangue, bem como adesão rigorosa ou não às recomendações de controle de infecções em unidades de diálise (Pereira & Levey 1997).

Os pacientes em diálise peritoneal apresentaram também uma taxa mais baixa (7,7%) para a infecção pelo HCV. Contudo, a mesma foi superior aos índices apresentados em Hong Kong (1,8%) (Chan et al. 1991) e Escócia (2%) (McIntyre et al. 1994), mas inferior aos observados na Itália (17%) (Cantú et al. 1992), Rio de Janeiro (17%-20%) (Yoshida et al. 1992, Vanderborght et al. 1995) e, previamente, em Goiânia (16,6%) (Naghetini et al. 1997). Entre os fatores que implicariam no baixo risco de infecção pelo HCV, inclui um número menor de transfusões sanguíneas, a ausência de circuito extracorpóreo e por ser um tratamento domiciliar (Cendoroglo et al. 1995b).

Uma positividade de 41,8% para a infecção pelo HCV foi encontrada nos pacientes em hemodiálise. Índice este menor que o mostrado no Rio de Janeiro (50%-65%) (Yoshida et al. 1992, Vanderborght et al. 1995), entretanto maior que o reportado na França (25%) (Dussol et al. 1995), Itália (23%) (Cantú et al. 1992), EUA (10 a 20%) (Pereira 1993), Escócia (7%) (McIntyre et al. 1994) e Porto Alegre-RS (29,8%) (Karohl et al. 1995). Esta diferença pode ser consequência de vários fatores, como a distribuição geográfica, raça, positividade para o vírus da hepatite B, número elevado de transfusões sanguíneas, do tempo de hemodiálise, da incidência alta para a hepatite C no ambiente dialítico e de falhas na adesão às recomendações para o controle de infecções em unidades de hemodiálise (Fabrizi et al. 2001).

Ainda ao comparar esta prevalência global (anti-HCV e RNA-HCV), com a encontrada (46,7%) por Carneiro et al. (2001), em 1998, verificou-se que não houve uma diminuição significativa na prevalência da infecção pelo HCV nesta população, apesar da triagem para anti-HCV nos bancos de sangue e da tentativa de implementação das medidas de controle de infecções em unidades de hemodiálise, mostrando que esforços ainda são necessários para que as taxas de prevalência atinjam níveis aceitáveis.

A positividade do anti-HCV nos pacientes transplantados tem variado de 10% a 49%, dependendo do centro, do país, raça, tipo de terapia substitutiva, tempo em diálise, número de transfusões sanguíneas, retransplante, presença do marcador HBsAg e história de uso de drogas endovenosas (Pereira 1993, Berthoux 1995, Pereira & Levey 1997, Vosnides 1997). No Brasil, foram encontradas prevalências de 40% e

51,2% em São Paulo (Cendoroglo et al. 1992, Santos 1998) e, de 39,5% em Porto Alegre-RS (Manfro et al. 1995). Índices este superiores ao observado no presente estudo (33,3%). Verificou-se, ainda, que todos os indivíduos transplantados haviam realizado hemodiálise previamente.

Observou-se que houve um aumento da positividade para a hepatite C de acordo com o número de transfusões sangüíneas. Dados semelhantes aos mostrados por outros autores (Stempel et al. 1993, Roth et al. 1994, Natov et al. 1998), que demonstraram também associação entre o número de transfusões de sangue durante o período dialítico e positividade para o marcador anti-HCV.

Houve uma tendência crescente de positividade para a infecção pelo HCV de acordo com o tempo de tratamento (χ^2 para tendência=58,4; $p<0,001$), o que representa um risco adicional para a hepatite C, independente da quantidade de unidades de sangue recebidas, sugerindo a transmissão nosocomial deste vírus (Cendoroglo et al. 1995b, Natov et al. 1998, Santos 1998).

Sorologia positiva para a hepatite B (HBsAg e/ou anti-HBc) mostrou-se associada à infecção pelo HCV ($\chi^2=28,9$; $p<0,001$), podendo a infecção pelo HBV também estar relacionada ao ambiente hemodialítico, conforme relatado por Cendoroglo et al. (1995 a).

Com a introdução do uso de eritropoetina e da triagem dos produtos sangüíneos para o marcador anti-HCV, o risco de adquirir a infecção pós-transfusional diminuiu em menos de 1 para 3000 unidades de hemoderivados transfundidos (Donahue et al. 1992), sugerindo ser a transmissão nosocomial provavelmente a principal rota de infecção do HCV em unidades de diálise (Cendoroglo et al. 1995a, Carneiro et al. 2001). Vários fatores afetam a transmissão do HCV dentro da unidade de hemodiálise, tais como: não adesão às precauções-padrão (Jadoul et al. 1998), acidentes de trabalho na equipe de profissionais (Tokars et al. 1998), proximidade física a um paciente infectado (dos Santos et al. 1996), a ausência de máquinas exclusivas (Brugnano et al. 1992) e o reprocessamento de dialisadores (dos Santos et al. 1996).

Contudo não existe, até o momento, recomendação sobre o uso de máquinas exclusivas ou reutilização de dialisadores ou salas separadas para os pacientes HCV positivos.

Quanto aos fatores de risco relatados pelos pacientes RNA-HGV positivos, observou-se tratamento hemodialítico, história de transfusão sangüínea e de DST, bem como tratamento prévio com dentista prático. Oliveira (2000) verificou, também, relato de hemotransfusão, historia de DST e tratamento dentário com profissional não graduado por doadores de sangue infectados pelo vírus G. De Lamballerie & Dussol (1996) mostraram uma associação entre a infecção pelo HGV e duração da hemodiálise, bem como com transfusão sangüínea. No entanto, outros estudos não encontraram relação entre a presença do HGV e tempo de hemodiálise ou história de transfusão (Badalamenti et al. 1996, Izopet et al. 1996).

Neste estudo, quatro (3,2%) pacientes apresentaram co-infecção pelo HCV e HGV. Destes, dois tinham sorologia positiva para hepatite B (anti-HBc). Este índice foi semelhante ao observado na Alemanha (3,8%) (Matzkies et al. 2000), mas menor que os apresentados nos Estados Unidos (11% e 16%) (de Medina et al. 1998; Martin et al. 1999), Argentina (12,6%) (Fernandez et al. 2000) e Bélgica (40%) (Li Sheng et al. 1998). A associação entre estas infecções seria em função dos dois vírus possuírem rotas comuns de transmissão, como transfusões sangüíneas ou nosocomial durante a hemodiálise (Hizel et al. 1998). No entanto, outros autores sugerem que a transmissão do HGV seja independente do HCV (Sheng et al. 1998, Fernandez et al. 2000).

A genotipagem do HCV revelou a presença dos genótipos 1 (54,8%) e 3 (45,2%). Dentre os subtipos, houve predomínio de 1a (41,9%), seguido por 3a (38,7%) e 1b (3,2%). Entretanto, os subtipos não foram identificados em cinco amostras genotipadas como tipos 1 (9,7%) e 3 (6,5%). A predominância do subtipo 1a nesta população foi semelhante à encontrada nos pacientes hemofílicos (41%) e em doadores de sangue (54,6%) em Goiânia-GO. Contudo, em relação ao subtipo 1b, uma frequência mais elevada foi detectada em hemofílicos (25,6%) quando comparada a deste estudo, bem como em doadores de sangue (9,1%). Por outro lado, um índice menor foi verificado para o subtipo 3a em hemofílicos (20,5%) em relação ao da

população aqui estudada e em doadores (31,8%) (Martins et al. 2000). Já em Santa Catarina, nos pacientes em hemodiálise, foi observada uma prevalência maior do subtipo 1b (39,3%), seguido pelo 3a (32,9%) e 1a (14,%) (Moraes 2001).

Na distribuição dos genótipos do HGV, houve um predomínio do genótipo 2 (72%), seguido dos genótipos 1 (17%) e 3 (11%). A circulação dos genótipos 1 e 2 foi mostrada por Gallian et al. (1998) em uma população rural do Ceará, bem como por Lampe et al. (1998b) em indivíduos do Rio de Janeiro. A presença destes genótipos no Brasil reflete a nossa origem africana (genótipo 1) e européia (genótipo 2) (Tucker & Smuts 2000). No presente estudo, a diversidade do genótipo 2 revelou, ainda, a predominância do subtipo 2b nos pacientes renais crônicos. Recentemente, este subtipo foi observado como o mais prevalente (53,8%) em doadores de sangue em Goiânia-GO, seguido pelo subtipo 2a (28,6%) e pelo genótipo 1 (17,6%) (Martins, comunicação pessoal).

Neste estudo, o genótipo 3 foi identificado em 11% das amostras RNA-HGV positivas. Embora o mesmo não tenha sido detectado nos estudos realizados previamente no Brasil (Gallian et al. 1998, Lampe et al 1998b), foi encontrado em indígenas na Colômbia (Tanaka et al. 1998) e em bolivianos (Konomi et al. 1999).

Provavelmente a presença do genótipo 3 na América do sul esteja relacionada a imigração de países asiáticos, onde este genótipo é prevalente (Tucker & Smuts 2000).

Dados deste estudo mostram que a prevalência da infecção pelo vírus da hepatite C em pacientes renais crônicos não diminuiu substancialmente em relação à encontrada em 1998, por Carneiro et al. (1998), apesar da triagem para anti-HCV em bancos de sangue. A circulação de praticamente dois subtipos (1a e 3a) neste grupo, bem como o aumento da prevalência de acordo com o tempo de tratamento, sugerem a transmissão nosocomial do HCV. Para melhor avaliação da disseminação do HCV, seria importante a realização de estudos moleculares envolvendo o sequenciamento das amostras virais. Contudo, para diminuir a prevalência e incidência deste vírus em pacientes renais crônicos é necessária a adesão rigorosa às precauções-padrão nas unidades de diálise.

Apesar da prevalência da infecção pelo vírus da hepatite G ser elevada nos pacientes em hemodiálise e transplantados renais, este vírus parece não causar manifestações clínicas importantes. Outrossim, os resultados do presente estudo indicam que o genótipo 2 (subtipo 2b) do HGV é o mais prevalente em Goiânia-GO.

6- CONCLUSÕES

- 1.** Taxas elevadas de prevalência (37,4% e 14,6%) para infecção pelos vírus das hepatites C e G foram encontradas neste grupo de pacientes renais crônicos em Goiânia-GO;
- 2.** Índices maiores de soropositividade para os vírus C e G foram observados em pacientes que realizaram hemodiálise (41,8% e 15,3%) e em transplantados renais (33,3% e 16,7%), em relação às encontradas nos pacientes em diálise peritoneal (7,7%);
- 3.** Observou-se a presença dos genótipos 1 (54,8%) e 3 (45,2%) do HCV, sendo os subtipos 1a e 3a os mais prevalentes. Quanto ao HGV, os genótipos 1 (17%), 2 (72%) e 3 (11%) foram identificados neste estudo, havendo a predominância do subtipo 2b;
- 4.** Tempo de tratamento e sorologia positiva para hepatite B mostraram-se como fatores de risco para a infecção pelo vírus C. Os pacientes infectados pelo HGV relataram hemotransfusão previa, historia de tratamento odontológico com dentista prático e de doença sexualmente transmissível, além da maioria ter realizado hemodiálise;
- 5.** Um índice de 3,2% foi verificado para a co-infecção pelos vírus das hepatites C e G nos pacientes renais crônicos estudados.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aeder MI, Shield CF, Tegtmeier GE, Bayer W, Luger AM, Nelson PW, Pierce GE, Polito A, Wilber JC, Johnson P 1993. Incidence and clinical impact of hepatitis C virus-positive donors in cadaveric transplantation. *Transplant Proc* 25: 1469-1471.
- Aikawa T, Sugai Y, Okamoto H 1996. Hepatitis G infection on chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 334: 195-196.
- Alter HJ, Purcell RH, Shis JW, Melpolder JC, Houghton M, Choo QL, Kuo G 1989. Detection of antibody to hepatitis C virus in prospectively followed transfusion recipients with acute and chronic non-A, non-B hepatitis. *N Engl J Med* 321: 1494-1500.
- Alter HJ 1996. The Cloning and clinical implications of HGV and HGBV-C. *N Engl J Med* 334: 1536-1537.
- Alter HJ, Nakatsui Y, Melpolder J, Wages J, Wesley R, Wai-Kuo JS, Jungsuh PK 1997. The incidence of transfusion-associated hepatitis G virus infection and its relation to liver disease. *N Engl J Med* 336: 747-754.
- Anastassopoulou CG, Paraskevis D, Sypsa V, Psychogiou M, Katsoulidou A, Tassopoulos N, Skoutelis A, Malliori M, Hatzakis A 1998. Prevalence patterns and genotypes of GB virus C/hepatitis G virus among imprisoned intravenous drug users. *J Med Virol* 56: 246-252.
- Badalamenti S, Sampietro M, Corbetta N, Buccianti G, Valenti G, Como G, Passerini, Fiorelli G, Graziani 1996. High prevalence of HGV, a novel hepatitis virus among haemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 7: 1472 (abstract).
- Baker R, Palladino S, Kay I, Lavis N, Flexman J 1997. Low prevalence of hepatitis G viremia in haemophilia patients in Australia. *Br J Haemat* 96: 654-655.

- Barbosa AP 1998. *Estudo soroepidemiológico e genotipagem do vírus da hepatite C em hemofílicos em Goiânia-Goiás*, MSc Thesis, Universidade Federal de Goiás, Goiânia-GO, 82pp.
- Barbosa VS 2001. *Soroprevalência da infecção pelo vírus da hepatite C em pacientes com colagenoses e outras artropatias inflamatórias*, MSc Thesis, Universidade Federal de Goiás, Goiânia-GO, 81pp.
- Barril G, Traver JA 1995. Prevalence of hepatitis C virus antibodies in dialysis patients in Spain. *Nephrol Dial Transplant* 10: 78-80.
- Bassit L, Kleter B, Santos GR, Maertens G, Sabino E, Chamone D, Quint W, Alguezar AS 1997. Hepatitis G virus: prevalence and sequence analyses in blood donors of São Paulo, Brazil. *Vox Sang* 74: 83-87.
- Beld M, Habibuw MR, Rebers SP, Boom R, Reesink HW 2000. Evaluation of automated RNA-extraction technology and qualitative HCV assay for sensitivity and detection of HCV RNA in pool-screening systems. *Transfusion* 40: 575-579.
- Berthoux F 1995. Hepatitis C virus infection and disease in renal transplantation. *Nephron* 71: 386-394.
- Berthoux P, Dejean C, Ceclillon S, Batie M, Berthoux F 1998. High prevalence of hepatitis G virus (HGV) infection in renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 13: 2909-2013.
- Bhardwaj B, Qian K, Detmer J, Misokami M, Kolberg JA, Urdea MS, Schlauder G, Linnen JM, Kim JP, Davis GL, Lau JYN 1997. Detection of GB virus-C/hepatitis G virus RNA in serum by reverse transcription polymerase chain reaction. *J Med Virol* 52: 92-96.
- Bhattacharjee V, Prescott LE, Pike I, Rodgers B, Bell H, El Zayadi AR, Kew MC, Conradie J, Lin CK, Marsden H 1995. Use of NS-4 peptides to identify type-specific antibody to hepatitis C virus genotypes 1, 2, 3, 4, 5 and 6. *J Gen Virology* 76: 1737-1748.

- Biamino E, Caligaris F, Ferreiro S, Montalcini G, Bongiorno P, Scuvera I 1999. Prevalence of anti-HCV antibody positivity and seroconversion incidence in hemodialysis patients. *Minerva Urol Nefrol* 51: 53-55.
- Bjorkman P, Sundstrom G, Widell A 1998. Hepatitis C virus and GB virus C/hepatitis G virus viremia in Swedish blood donors with different alanine aminotransferase levels. *Transfusion* 38: 378-384.
- Blair CS, Davidson C, Lycett D, McDonald DM, Haydon GH, Yap PL, Hayes PC, Simmonds P, Gillon J 1998. Prevalence, incidence, and clinical characteristics of hepatitis G virus/GB virus infection in Scottish blood donors. *J Infect Dis* 178: 1779-1782.
- Bourlet T, Guglielminotti C, Evrard M, Berthelot P, Grattard F, Fresard A, Lucht FR, Pozzetto B 1999. Prevalence of GBV-C/hepatitis G virus RNA and E2 antibody among subjects infected with human immunodeficiency virus type 1 after parenteral or sexual exposure. *J Med Virol* 58: 373-377.
- Bouthot BA, Murthy BV, Schmid CH, Levey AS, Pereira BJ 1997. Long term follow up of hepatitis C virus infection among organ transplant recipients: Implications for policies on organ procurement. *Transplantation* 63: 849-853.
- Bralet MP, Roudot-Thoraval F, Pawlotsky JM, Bastie A, Tran Van Nhieu J, Duval J, Dhumeaux D, Zafrani ES 1997. Histopathologic impact of GB virus C infection on chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 112: 188-192.
- Brojer E, Grabarczyk P, Kryczka W, Kucharski W, Kubicka J, Zupanska B 1999. Analysis of hepatitis G virus infection markers in blood donors and patients with hepatitis. *J Viral Hepat* 6: 471-475.
- Bruguera M, Tapias JMS 2000. Epidemiology of hepatitis C virus infection. *Nephrol Dial Transplant* 15: 12-14.

- Brugnano R, Francisci D, Quintaliani G, Gaburri m, nori G, Verdura C, Giombini L, Buoncristiani U 1992. Antibodies against hepatitis C virus in hemodialysis patients in central Italian region of Umbria: Evaluation of some risk factors. *Nephron* 61: 263-265.
- Brown KE, Wong S, Buu M, Binh TV, Be TV, Young NS 1997a. High prevalence of GB virus C/hepatitis G virus in health persons in Ho Chi Minh City, Vietnam. *J Infect Dis* 175: 450-453.
- Brown KE, Wong S, Young NS 1997b. Prevalence of GBV-C/HGV, a novel hepatitis virus, in patients with aplastic anemia. *Br J Haematol* 97: 492-496.
- Bukh J, Purcell RH, Miller RH 1994. Sequences analysis of the core gene of 14 hepatitis C virus genotypes. *Proc Natl Acad Sci* 91: 8239-8243.
- Cacopardo B, Berger A, Cosentino S, Lombardo S, Morrone ML, Boscia V, Vinci G, Restivo R, Brancati G, Doerr HW, Nunnari A 1998. Serum hepatitis G virus (HGV) RNA in multi transfused thalassemic from Eastern Sicily. *J Infec* 36: 179-183.
- Calabrese G, Vagelli G, Guaschino R, Guaschino R, Gonela M 1991. Transmission of anti-HCV within the household of hemodialysis patients. *Lancet* 338: 1466.
- Campo N, Sinelli N, Brizzolara R, Torre F, Gurreri G, Russo R, Saffioti S, Celle G, Picciotto A 1999. Hepatitis G virus infection in hemodialysis and in peritoneal dialysis patients. *Nephron* 82: 17-21.
- Cantú P, Mangano S, Masini M, Limido A, Crovertti G, DeFilippo C 1992. Prevalence of antibodies against hepatitis C virus in a dialysis unit. *Nephron* 61: 337-338.
- Carneiro MAS, Martins RMB, Teles AS, Silva AS, Lopes AL, Cardoso DDP, Vanderborght BOM, Yoshida CFT 2001. Hepatitis C prevalence and risk factors in hemodialysis patients in central Brazil: a survey by polymerase chain reaction and serological methods. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 96: 765-769.

- Castellano G 2000. The natural history of hepatitis C virus infection. *Nephrol Dial Transplant* 15: 19-23.
- Cendoroglo NM, Tedesco Jr HS, Pachego Silva Jr A, Manzano AEB, Draibe AS, Ajzen H, Pestana JOM 1992. Viral hepatitis B and HCV infection among renal transplant patients in Brazil. *Transplant Proc* 24: 3087-3088.
- Cendoroglo NM, Draibe SA, Silva AEB, Ferraz ML, Granato C, Pereira CAP, Sesso RC, Gaspar AMC, Ajzen H 1995a. Incidence of and risk factors for hepatitis B virus and hepatitis C virus infection among haemodialysis and CAPD patients: evidence for environmental transmission. *Nephrol Dial Transplant* 10: 240-246.
- Cendoroglo NM, Manzano SIR, Canziani ME, Silva AEB, Cirenza MLF, Sesso RC, Ajzen H, Draibe SA 1995b. Environmental transmission of hepatitis B and hepatitis C viruses within the hemodialysis unit. *Artif Organs* 19: 251-255.
- Censo/SBN 2001. Sociedade Brasileira de Nefrologia. [URL://sbn.org.br](http://sbn.org.br)
- Centers for Disease Control and Prevention 2001. Recommendations for preventing transmission of infection among chronic hemodialysis patients. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 50: 1-43.
- Cesaire R, Martial J, Maier H, Kerob-Bouchet B, Bera O, Duchaud E, Brebion A, Pierre-Louis S 1999. Infection with GB virus C/hepatitis G virus among blood donors and hemophiliacs in Martinique, a Caribbean island. *J Med Virol* 59: 160-163.
- Chan TM, Lok ASF, Cheng IKP 1991. Hepatitis C infection among dialysis patients: a comparison between patients on maintenance haemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 6: 944-947.
- Chomczynski P, Sacchi N 1987. Single step method of RNA isolation by acid guanidinium thiocyanate-phenol-chloroform extraction. *Anal Bioch* 162: 156-159.

- Choo QL, Kuo G, Weiner AL, Overby LR, Bradley DW, Houghton M 1989. Isolation of cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 21: 359-362.
- Chopra S 2002a. Characteristics of the hepatitis C virus. In: UpToDate, Rose, BD (Ed) UpToDate, Wellesley, MA 2002.
- Chopra S 2002b. Diagnostic approach to hepatitis C virus infection. In: UpToDate, Rose, BD (Ed) UpToDate, Wellesley, MA 2002.
- Chopra S 2002c. Clinical features and natural history of hepatitis C virus infection. In: UpToDate, Rose, BD (Ed) UpToDate, Wellesley, MA 2002.
- Chopra S 2002d. Epidemiology and transmission of hepatitis C virus infection. In: UpToDate, Rose, BD (Ed) UpToDate, Wellesley, MA 2002.
- Chopra S 2002e. Current status of hepatitis G virus infection. In: UpToDate, Rose, BD (Ed) UpToDate, Wellesley, MA 2002.
- Chung RT, Monto A, Dienstag JL, Kaplan LM 1999. Mutations in the NS5A region do not predict interferon responsiveness in American patients infected with genotype 1 hepatitis C virus. *J Med Virol* 58: 353-358.
- Clarke B 1997. Molecular virology of hepatitis C virus. *J Gen Virol* 78: 2397-2410.
- Courouc  AM, Bouchardeau F, Chauveau P, Le Marrec N, Girault A, Zins B, Naret C, Poignet JL 1995. Hepatitis C virus (HCV) infection in haemodialysed patients: HCV-RNA and anti-HCV antibodies. *Nephrol Dial Transplant* 10: 234-239.
- Covic A, Lancu L, Apetrei C, Scripcaru D, Volovat C, Mititiuc I, Covic M 1999. Hepatitis virus infection in haemodialysis patients from Moldavia. *Nephrol Dial Transplant* 14: 40-45.
- Davidson F, Simmonds P, Ferguson JC, Jarvis LM, Dow BC, Follett EA, Seed CR, Krusius T, Lin C, Medynesis GA 1995. Survey of major genotypes and subtypes of hepatitis C

virus using RFLP of sequences amplified from the 5' non-coding region. *J Gen Virology* 76: 1197-1204.

Davis GL, Lau JY 1997. Factors predictive of beneficial response to therapy of hepatitis C. *Hepatology* 26: 122S-127S.

de Lamballerie X, Dussol B 1996. Hepatitis GB virus C in patients on hemodialysis. *N Engl J Med* 334: 1549-1552.

de Medina M, Ashby M, Schluter V, Hill M, Leclercq B, Pennell P, Lennox JJ, Reddy RK, Schiff ER, Hess G, Perez GO 1998. Prevalence of hepatitis C and G virus infection in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 31: 224-226.

Desassis JF, Laperche S, Girault A, Kolko A, Bouchardeau F, Zins B, Poignet JL, Couroucé AM 1999. Prevalence of present and past hepatitis G virus infection in a French haemodialysis center. *Nephrol Dial Transplant* 14: 2692-2697.

de Sequera P, Cabrerizo M, Bartolomé J, Bello E, Ortiz A, Casado S, Carreño V, Caramelo C 1996. Hepatitis C virus (HGV) infection in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* [abstract] 7: 1478.

Diamantis I, Basetti S, Erb P, Ladewig D, Gyr K, Battegay M 1997. High prevalence and coinfection rate of hepatitis G and C infections in intravenous drug addicts. *J Hepatol* 26: 794-797.

Dienstag JL 1997. Sexual and perinatal transmission of hepatitis C. *Hepatology* 26: 66S-70S.

Dille BJ, Surowy TK, Gutierrez RA, Coleman PF, Knigge MF, Carrick RJ, Aach RD, Hollinger FB, Stevens CE, Barbosa LH, Nemo GJ, Mosley JW, Dawson GJ, Mushahwar IK 1997. An ELISA for detection of antibodies to the E2 protein of GB virus C. *J Infect Dis* 175: 458-461.

- Donahue JG, Muñoz A, Ness PM, Brown Jr DE, Yawn DH, McAllister Jr HA, Reitz BA, Nelson KE 1992. The declining risk of post-transfusion hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 327: 369-373.
- dos Santos JP, Loureiro A, Cendoroglo Neto, Pereira BJ 1996. Impact of dialysis room and reuse on the incidence of hepatitis C virus infection in haemodialysis units. *Nephrol Dial Transplant* 11: 2017-2022.
- Dusheiko G, Schmilovitz-Weiss H, Brown D, McOmish F, Yap PL, Sherlock S, McIntyre N, Simmonds P 1994. Hepatitis C virus genotypes: an investigation of type-specific differences in geographic origin and disease. *Hepatology* 19: 13-18.
- Dussol B, Berthezène P, Brunet P, Berland Y 1995. Hepatitis C virus infection among chronic dialysis patients in southeast of France. *Nephrol Dial Transplant* 10: 477-478.
- Dussol B, Charrel R, de Lamballerie X, Berthezene P, Brunet P, de Micco P, Raoult D, Berland Y 1997. Prevalence of hepatitis G virus infection in kidney transplant recipients. *Transplantation* 29: 537-539.
- Egawa K, Yukawa T, Arakawa S, Nakao H, Inoue T, Tanaka F, Tsuda H, Okamoto YM, Mayumi M 1996. Infection with GB virus C in leprosy patients in Japan. *J Med Virol* 49: 110-114.
- Enomoto N, Sakuma I, Asahima Y, Kurosaki M, Murakami T, Yamamoto C, Ogura Y, Izumi N, Marumo F, Sato C 1996. Mutations in the nonstructural protein 5A gene and response to interferon in patients with chronic hepatitis C virus 1b infection. *N Eng J Med* 334: 77-81.
- Fabrizi F, Lunghi G, Bacchini G, Corti M, Guarnori I, Raffaele L, Erba G, Pagano A, Locatelli F 1997a. Hepatitis G infection in chronic dialysis patients and kidney transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 12: 1645-1651.

- Fabrizi F, Lunghi G, Raffaele L, Guarnori I, Bacchini G, Corti M, Pagano A, Erba G, Locatelli F 1997b. Serological survey for control of hepatitis C in haemodialysis patients: third generation assays and analysis of cost. *Nephrol Dial Transplant* 12: 298-303.
- Fabrizi F, Martin P 1999. GBV-C/HGV infection in end-stage renal disease. *J Nephrol* 12: 131-139.
- Fabrizi F, Martin P, Ponticelli C 2001. Hepatitis C virus infection and renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 38: 919-934.
- Fernandez JL, Valtuille R, Hidalgo A, del Pino N, Lef L, Rendo P 2000. Hepatitis G virus infection in hemodialysis patients and its relationship with hepatitis C virus infection. *Am J Nephrol* 20: 380-384.
- Feucht HH, Zoller B, Polywka S, Laufs R 1996. Vertical transmission of hepatitis G virus. *Lancet* 347: 615-616.
- Feucht HH, Zoller B, Polywka S, Knodler B, Schroter M, Nolte H, Laufs R 1997a. Distribution of hepatitis G viremia and antibody response to recombinant proteins with special regard to risk factors in 709 patients. *Hepatology* 26: 491-494.
- Feucht HH, Zoller B, Polywka S, Knodler B, Schroter M, Nolte H, Laufs R 1997b. Prevalence of hepatitis G viremia among healthy subjects, individuals with liver disease, and persons at risk for parenteral transmission. *J Clin Microb* 35: 767-768.
- Feucht HH, Schroter M, Zollner B, Polywka S, Laufs R 1999. Age-dependent acquisition of hepatitis G virus/GB virus C in a nonrisk population: detection of the virus by antibodies. *J Clin Microbiol* 37: 1294-1297.
- Filippi F, Colombo M, Rumi MG, Tradati F, Prati D, Zanella A, Mannucci PM 1997. High rates of hepatitis G virus infection in multitransfused patients with hemophilia. *Blood* 176: 281-285.

- Flint M, McKeating JA 2000. The role of the hepatitis C virus glycoproteins in infection. *Rev Med Virol* 10: 101-107.
- Forns X, Fernandes-Lima P, Costa J, Lopes-Labrador FX, Ampurdanes S, Olmedo E, Saiz JC, Guileria M, Lopez-Pedret J, Sanchez-Tapias JM, Darnell A, Jimenez de Anta MT, Ordinas A, Rodes J 1997. Hepatitis G virus infection in a haemodialysis unit: prevalence and clinical implications. *Nephrol Dial Transplant* 12: 956-960.
- Fried MW, Khudyakov YE, Smallwood GA, Cong ME, Nichols B, Diaz E, Siefert P, Gutekunst K, Gordon RD, Boyer TD, Fields HA 1997. Hepatitis G virus co-infection in liver transplantation recipients with chronic hepatitis C and non viral chronic liver disease. *Hepatology* 25: 1271-1275.
- Gallian P, Rodriques V, Cantaloube JF, Dessein H, de Micco P, Dessein AJ, de Lamballerie X 1998. High prevalence of GB-C/hepatitis G virus in a Brazilian population with helminth infection. *J Med Virol* 56: 310-315.
- Geerlings W, Tufveson G, Ehrich JH, Jones EH, Landais P, Loirat C, Mallick NP, Margreiter R, Raine AE, Salmela K 1994. Report on the management of renal failure in Europe. *Nephrol Dial Transplant* 9: 6-25.
- Gilli P, Moretti M, Soffritti S, Marchi N, Malacarne F, Bedani PL, De Paoli Vitali E, Fiocchi O, Menini C 1990. Non-A, non-B hepatitis and anti-HCV antibodies in dialysis patients. *Int J Artif Organs* 13: 737-741.
- Gish RG, Lau JYN 1997. Hepatitis C virus: eight years old. *Viral Hepatitis Reviews* 3: 17-37.
- Goeser T, Seipp S, Wahl R, Müller HM, Stremmel W, Theilmann L 1997. Clinical presentation of GB-C virus infection in drug abusers with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 26: 498-502.
- Goldberg E, Chopra S, O'Donovan D 2002. Perinatal transmission of hepatitis C virus. In: UpToDate, Rose, BD (Ed) UpToDate, Wellesley, MA 2002.

- González-Michaca L, Mercado A, Gamba G 2000. Hepatitis viral C en pacientes com insuficiencia renal crônica terminal. II Genótipos virales. *Rev Invest Clin*. 52: 491-496.
- Guh JY, Lai YH, Yang CY, Chen SC, Chuang WL, Hsu TC, Chen HC, Chang WY, Tsai JH 1995. Impact of decreased serum transaminase levels on the evaluation of viral hepatitis in hemodialysis patients. *Nephron* 69: 459-465.
- Gutierrez RA, Dawson GJ, Knigge MF, Melvin SL, Heynen CA, Kyrk CR, Young CE, Carrick RJ, Schlauder GG, Surowy TK, Dille BJ, Coleman PF, Thiele DL, Lentino JR, Pachucki C, Mushahwar IK 1997. Seroprevalence of GB virus C and persistence of RNA and antibody. *J Med Virol* 53: 167-173.
- Hassan H, Bastani B 2000. Hepatitis G virus infection among hemodialysis patients: true infection or innocent bystander? *Sem Dialysis* 13: 108-111.
- Heintges T, Wands JR 1997. Hepatitis C virus: epidemiology and transmission. *Hepatology* 26: 521-526.
- Heuft HG, Berg T, Schreier E, Kunkel U, Tacke M, Schwella N, Hopf U, Salama A, Huhn D 1998. Epidemiological and clinic aspects of hepatitis G virus infection in blood donors and immunocompromised recipients of HGV-contaminated blood. *Vox Sang* 74: 161-167.
- Healey CJ, Chapel H, Simmonds P, Chapman RW 1996. Hepatitis G virus in intravenous immunoglobulin (letter). *Gastroenterology* 111: 1399-1400.
- Heringlake S, Osterkamp S, Trautwein C, Tillman HL, Boker K, Muerhoff S, Mushahwar IK, Husmann G, Manns MP 1996. Association between fulminant hepatic failure and a strain of GBV virus C. *Lancet* 348: 1626-1629.
- Hizel N, Tuncbilek S, Boyacioglu S, Ozdemir N, Haberla M 1998. Hepatitis G virus infection in haemodialysis patients and its relationship with hepatitis C virus RNA positivity. *Scand J Infect Dis* 30: 451-454.

- Huang CH, Kao JH, Kuo YM, Tsai TJ, Hung KH, Chen DS 1998. GB virus C/hepatitis G virus infection in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 13: 2914-2919.
- Hwang SJ, Lu R, Chan CY, Chang FY, Lee SD 1999. Detection of antibodies to E2 protein of GB virus C/hepatitis G virus in patients with acute postransfusion hepatitis. *J Med Virol* 57: 85-89.
- Ibáñez A, Gimenez-Barcons M, Tajahuerce A, Tural C, Sirera G, Clotet B, Sánchez-Tapias JM, Rodés J, Martínez MA, Saiz JC 1998. Prevalence and genotypes of GB virus C/hepatitis G virus (GVB-C/HGV) and hepatitis C virus among patients infected with human immunodeficiency virus: evidence for GBV-C/HGV sexual transmission. *J Med Virol* 55: 293-299.
- Ideura T, Tanaka E, Nakatsuji Y, Kobayashi M, Kanno Y, Oguchi H, Hora K 1997. Clinical significance of hepatitis G virus infection in patients on long-term haemodialysis. *J Gastroenterol Hepatol* 12: 762-765.
- Izopet J, Rostaing L, Sandres K, Allal A, Pasquier C, Dubois M, Dupracute C, Ton That H, Suc JM, Puel J 1996. Impact of HGV infection in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* [abstract] 7: 1471.
- Jarvis LM, Davidson F, Hanley JP, Yap PL, Ludlam CA, Simmonds P 1996. Infection with hepatitis G virus among recipients of plasma products. *Lancet* 348: 1352-1355.
- Jadoul M, Cornu C, Strihou CY 1998. Universal precautions prevent hepatitis C virus transmission: A 54 month follow-up of the Belgian multicenter study. *Kidney Int* 53: 1022-1025.
- Jadoul M 2000. Epidemiology and mechanisms of transmission of the hepatitis C virus in haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 15: 39-41.
- Kallinowski B, Ahmadi R, Seipp S, Bommer J, Stremmel W 1998. Clinical impact of GBV-C virus in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 13: 93-98.

- Kao JH, Chen PJ, Chen W, Hsiang SC, Lai MY, Chen DS 1997a. Amplification of GB virus-C/hepatitis G virus RNA with *primers* from different regions of the viral genome. *J Med Virol* 51: 284-289.
- Kao JH, Chen PJ, Chen W, Chen PJ, Lai MY, Lin RY, Chen DS 1997b. GB virus-C/Hepatitis G virus infection in prostitutes: possible role of sexual transmission. *J Med Virol* 52: 381-384.
- Kao JH, Chen PJ, Lai MY, Chen W, Liu DP, Wang JT, Shen MC, Chen DS 1997c. GB virus-C/hepatitis G virus infection in area endemic for viral hepatitis, chronic liver disease, and liver cancer. *Gastroenterology* 112: 1265-1270.
- Karayiannis P, Brind AM, Pickering J, Mathew J, Burt AD, Hess G, Bassendine MF, Thomas HC 1998. Hepatitis G virus does not cause significant liver disease after transplantation. *J Viral Hepat* 5: 35-42.
- Karohl C, Manfro RC, Senger MB, Thomé FS, Gonçalves LFS, Rigatto M, Prompt CA 1995. Prevalência de anticorpos anti-virus da hepatite C em pacientes em hemodiálise crônica de Porto Alegre. *J Bras Nefrol* 17: 40-46.
- Kim JP, Fry KE 1997. Molecular characterization of the hepatitis G virus. *J Virol Hepat* 4: 77-79.
- Kinoshita T, Miyake K, Nakao H, Tanaka T, Tsuda F, Okamoto H, Miyakawa Y, Mayumi M 1997. Molecular investigation of GB virus C infection in hemophilic in Japan. *J Inf Dis* 175: 454-457.
- Kiyosawa K, Sodeyama T, Tanaka E, Nakano Y, Furuta S, Nishioka K, Purcell RH, Alter HJ 1991. Hepatitis C in hospital employees with needlestick injuries. *Ann Intern Med* 115: 367-369.
- Kiyosawa K, Tanaka E 1999. GB virus-C/hepatitis G virus. *Intervirol* 42: 185-195.

- Komatsu H, Fujisawa T, Inui A, Sogo T, Morinishi Y, Miyagawa Y, Inui M 1999. GBV-C/HGV infection in children with chronic hepatitis C. *J Med Virol* 59: 154-159.
- Konomi N, Miyoshi C, Zerain CF, Tian-Cheng L, Arakawa Y, Abe K 1999. GBV-C/HGV infection in children with chronic hepatitis C. *J Med Virol* 59: 154-159.
- Kupek EJ 2001. Residual transfusion risk for hepatitis B and C in southern Brazil, 1991-99. *J Viral Hepatol* 8: 78-82.
- Lampe E, Saback FL, Yoshida CFT, Niel C 1997. Infection with GB virus C/hepatitis G virus in Brazilian hemodialysis and hepatitis patients and asymptomatic individuals. *J Med Virol* 52: 61-67.
- Lampe E, Oliveira JM, Pereira JL, Saback FL, Yoshida CFT, Niel C 1998a. Hepatitis G virus (GBV-C) infection among Brazilian patients with chronic liver disease and blood donors. *Clin Diag Virol* 9: 1-7.
- Lampe E, Saback FL, Viazov S, Roggendorf M, Niel C 1998b. Age-specific prevalence and genetic diversity of GBV-C/Hepatitis G virus in Brazil. *J Med Virol* 56: 39-43.
- Lampertico P, Romeo R, Hess G, Lunghin G, Aroldi A, Tarantino A, Ponticelli C, Colombo M 1996. High prevalence, low pathogenicity of hepatitis G virus (HGV) RNA in kidney transplant recipients. *AASLD*, [abstract].
- Lamproye A, Delwaide J, Vaira D, Maggipinto G, Gérard C, Sontag-Thull D, Rentier B, Rorive G, Belaiche J 1999. Prevalence of hepatitis G virus in a haemodialysis unit. *Acta Gastroent Belg* 62: 13-15.
- Lauer GM, Walker BD 2001. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 345: 41-52.
- Lavanchy D, Gavinio P 2000. Hepatitis C. *Can J Gastroenterol* 14: 67b-76b.
- Leary TP, Muerhoff AS, Simons JN, Pilot-Matias TJ, Erker JC, Chalmers ML, Schlauder GG, Dawson GJ, Desai SM, Mushahwar IK 1996. Sequence and genomic organization

of GBV-C: a novel member of the *Flaviridae* associated com with human non-A-E hepatitis. *J Med Virol* 48: 60-67.

Lefrere JJ, Roudot-Thoraval F, Morand-Joubert L, Petit JC, Lerable J, Thauvin M, Mariotti M 1999. Carriage of GB virus C/hepatitis G virus RNA is associated with a slower immunologic, virologic, and clinical progression of human immunodeficiency virus disease in coinfecting persons. *J Infect Dis* 179: 783-789.

Lin HH, Kao JH, Chen PJ, Chen DS 1996. Mechanism of vertical transmission of hepatitis G. *Lancet*. 347: 1116.

Linnen TP, Wages J, Zhang-Keck ZY, Fry KE, Krawczynski KZ, Alter H, Koonin E, Gallagher M, Alter M, Hadziyannis S, Karayiannis P, Fung K, Nagatsuji Y, Shih JWK, Young L, Piatak M, Hoover C, Fernandez J, Chen S, Zou JC, Morris T, Hyams KC, Ismay S, Lifson JD, Hess G, Fong SKJ, Thomas H, Bradley D, Margolis H, Kim JP 1996. Molecular cloning and disease association of hepatitis G virus: a transfusion transmissible agent. *Science* 271: 505-508.

Liu H, Cornu C, Jadoul M, Dahan K, Loute G, Goubau P 1998. Molecular analysis of GB virus C isolates in Belgian hemodialysis patients. *J Med Virol* 55: 118-122.

Lopes-Labrador FX, Ampurdanés S, Forns X, Castells A, Sáiz JC, Costa J, Bruix J, Sánchez Tapias JM, Jiménez de Anta MT, Rodes J 1997. Hepatitis C virus (HCV) genotypes in Spanish patients with HCV infection: relationship between HCV genotypes 1b, cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 27: 959-965.

Machida A, Ohnuma H, Tsuda F, Munekata E, Tanaka T, Akahane Y, Okamoto H, Mishiro S 1992. Two distinct subtypes of hepatitis C virus defined by antibodies directed to the putative core protein. *Hepatology* 16: 886-891.

Maertns G, Stuyver L 1997. *Genotypes and genetic variation of hepatitis C virus*. In: Harrison TJ, Zuckerman AJ, The molecular medicine of viral hepatitis, John Wiley & Sons Ltd, p.183-232.

- Major ME, Feinstone SM 1997. The molecular virology of hepatitis C. *Hepatology* 25: 127-1538.
- Manfro RC, Karohl C, Gonçalves LF, Senger MB, Thomé FS, Prompt Ca 1995. Liver function tests in hepatitis C virus infected kidney transplant recipients. *Transplant Proc* 27: 1821-1822.
- Martin P, Fabrizi F, Dixit V, Brezina M, Gerosa S, Russell J, Conrad A, Gitnick G 1999. Epidemiology and natural history of hepatitis G virus infection in chronic hemodiálisis patients. *Am J Nephrol* 19: 535-540.
- Martins RMB, Vanderborght BOM, Rouzere CD, Santana CL, Santos CO, Mori DN, Ferreira RG, Yoshida CFT 1994. Anti-HCV related to HCV PCR and risk factors analysis in a blood donor population of Central Brazil. *Rev Inst Med Trop* 36: 501-506.
- Martins RMB, Porto SOB, Vanderborght BOM 1995a. Prevalence of hepatitis C viral antibody among Brazilian children, adolescents, and streets youths. *Am J Med Hyg* 53: 654-655.
- Martins RMB, Vanderborght BOM, Rouzere CD, Santana CL, Santos CO, Mori DN, Ferreira RG, Yoshida CFT 1995b. Anti-HCV prevalence and risk factors analysis in pregnant women in Central Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 90: 11.
- Martins RMB, Almeida VC, Vanderborght BOM, Brito JBA, Cardoso DDP, Pereira MS, Yoshida CFT 1996. Prevalence of hepatitis C antibodies among health care workers at high risk for blood exposure. *Rev Ins Med Trop* 38: 309-310.
- Martins RMB, Barbosa AP, Oliveira JM, Vanderborght B, Yoshida CFT 2000. Genotype analysis of hepatitis C virus in Brazilian hemophiliacs and blood donors. *Vox Sang.* 78:255.
- Masuko K, Mitsui T, Iwano K, Yamazaki C, Okuda K, Meguro T, Murayama N, Inoue T, Tsuda F, Okamoto H, Miyakawa Y, Mayumi M 1996. Infection with GB virus C in patients on maintenance hemodialysis. *N Eng J Med* 334: 1485-1490.

- Matzkies FK, Bahner U, Weizenegger M, Bartel J, Cullen P, Schaefer RM 2000. Prevalence of hepatitis G in patients on chronic hemodialysis. *Clin Lab* 46: 247-250.
- McIntyre PG, McCruden AB, Dow BC, Cameron SO, McMillan MA, Allison MEM, Briggs JD 1994. Hepatitis C virus infection in renal dialysis patients in Glasgow. *Nephrol Dial Transplant* 9: 291-295.
- McOmish F, Yap PL, Dow BC, Follett EA, Seed C, Keller AJ, Cobain TJ, Krusius T, Kolho E, Naukkarinen 199. Survey of type 6 group variants of hepatitis C virus in Southeast Asia by using a core-based genotyping assay. *J Clin Microbiol* 34: 417-423.
- Mellor J, Wash EA, Prescott LE, Jarvis LM, Davidson F, Yap PL, Simmonds P 1996. Survey of type 6 group variants of hepatitis C virus in Southeast Asia by using a core-based genotyping assay. *J Clin Microbiol* 34: 417-423.
- Mitsui T, Iwano K, Masuko K, Yamazaki C, Okamoto H, Tsuda F, Tanaka T, Mishiro S 1992. Hepatitis C virus infection in medical personnel after needlestick accident. *Hepatology* 16: 1109-1114.
- Mondelli UM, Cerino A, Bono F, Cividini A, Maccabruni A, Arico M, Malfitano A, Barbarini G, Piazza V, Minoli L 1994. Hepatitis C virus (HCV) core serotypes in chronic HCV infection. *J Clin Microbiol* 32: 2523-2527.
- Moraes CR 2001. Estudo epidemiológico caso-controle da infecção pelo vírus da hepatite C em pacientes e funcionários das unidades de hemodiálise do Estado de Santa Catarina. *Ver Inst Med Trop S Paulo* 43: 66.
- Morales J M, Campistol JM 2000. Transplantation in the patient with Hepatitis C. *J Am Soc Nephrol* 11: 1343-1353.
- Moriyama K, Okamura T, Nakano S 1997. Hepatitis GB virus C genome in the serum of aplastic anaemia patients receiving frequent blood transfusions. *Br J Haemat* 96: 864-867.

- Moaven LD, Hyland CA, Young IF, Bowden DS, Mccaw R, Mison L, Locarnini SA 1996. Prevalence of hepatitis G virus in Queensland blood donors. *Med J Aus* 165: 369-371.
- Muerhoff AS, Simons JN, Leary TP, Erker JC, Chalmers ML, Pilot-Matias TJ, Dawson GJ, Desai SM, Mushahwar IK 1996. Sequence heterogeneity within the 5' –terminal region of the hepatitis GB virus C genome and evidence for genotypes. *J Hepatol* 25: 379-384.
- Murthy BV, Muerhoff AS, Desai SM, Yanaguchi J, Mushahwar IK, Schmid CH, Levey AS, Pereira BJG 1997a. Impact of pretransplantation GB virus C infection on the outcome of renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 8: 1164-1173.
- Murthy BV, Muerhoff AS, Desai SM, Lund J, Schmid CH, Levey AS, Mushahwar IK, Pereira BJG 1997b. GB hepatitis agent in cadaver organ donors and their recipients. *Transplantation* 63: 346-351.
- Naghattini A V, Daher RR, Martins RMB, Doles J, Vanderborght B, Yoshida CFT, Rouzere C 1997. Soroprevalência do vírus da hepatite C na população em diálise de Goiânia-GO. *Ver Soc Bras Med Trop* 30:113-117.
- Nakao T, Enomoto N, Takada N, Takada A, Date T 1991. Typing of hepatitis C virus genomes by restriction fragment length polymorphism. *J Gen Virology* 72: 2105-2112.
- Nakatsuji Y, Shih JW, Tanaka E, Kiyosawa K, Wages JJr, Kim JP, Alter HJ 1996. Prevalence and disease association of hepatitis G virus infection in Japan. *J Viral Hepat* 3: 307-316.
- Natov SN, Lau JY, Boutht BA, Murthy BV, Ruthazer R, Schmid CH, Levey AS, Pereira BJ 1998. Serologic and virologic profiles of hepatitis C infection in renal transplant candidates. New England Organ Bank Hepatitis C Study Group. *Am J Kidney Dis* 31: 920-927.
- Natov SN, Lau JY, Ruthazer R, Schmid CH, Levey AS, Pereira BJ 1999. Hepatitis C virus genotype does not affect patient survival among renal transplant candidates. New England Organ Bank hepatitis C study group. *Kidney Int* 56: 700-706.

- Natov SN, Pereira BJG 2000. Routine serologic testing for hepatitis C virus infection should be instituted among dialysis patients. *Semin Dial* 13: 393-398.
- Natov SN, Pereira BJG 2002a. Hepatitis C virus infection in patients on maintenance dialysis. In: UpToDate, Rose, BD (Ed) UpToDate, Wellesley, MA 2002.
- Natov SN, Pereira BJG 2002b. Hepatitis C virus infection and renal transplantation. In: UpToDate, Rose, BD (Ed) UpToDate, Wellesley, MA 2002.
- Nordbø SA, Krokstad S, Winge P, Skjeldestad FE, Dalen AB 2000. Prevalence of GB virus C (Also Called Hepatitis G Virus) Markers in Norwegian Blood Donors. *J Clin Microbiol* 38: 2584-2590.
- Nousbaum JB, Pol S, Nalpas B, Landais P, Berthelot P, Bréchet C, Collaborative Study Group 1995. hepatitis C virus type II (1b) infection in France and Italy. *Ann Inter Med* 122: 161-168.
- Nubling CM, Bialleck H, Fursch AJ, Scharrer I, Schramm W, Seifried E, Schmidt U, Staszewski S, Lower J 1997. Frequencies of GB virus C/hepatitis G virus genomes and of specific antibodies in German risk and non-risk populations. *J Med Virol* 53: 218-224.
- Ohno O, Mizokami M, Wu RR, Saleh MG, Ohba K, Orito E, Mukaide M, Williams R, Lau JY 1997. New hepatitis C virus (HCV) genotyping system that allows for identification of HCV genotypes 1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 3b, 4, 5a, and 6a. *J Clin Microbiol* 35: 201-207.
- Okamoto H, Okada S, Sugiyama Y, Kurai K, Akahane Y, Sugai Y, Tanaka T, Sato K, Tsuda F, Miyakawa Y 1992. Typing hepatitis C virus by polymerase chain reaction with type-specific primers: application to clinical surveys and tracing infectious sources. *J Gen Virol* 73: 673-679.
- Okamoto H, Miyakawa Y, Mayumi M 1997. Molecular virology of hepatitis C virus. *Viral Hep Rev* 3: 51-62.

- Okuda K, Hayashi H, Kobayashi S, Irie Y 1995. Mode of hepatitis C infection not associated with blood transfusion among chronic hemodialysis patients. *J Hepatol* 23: 28-31.
- Oliveira LA 2000. *Detecção do RNA do vírus da hepatite G em doadores de sangue e pacientes transfundidos em Goiânia-GO*, MSc Thesis, Universidade Federal de Goiás, Goiânia-GO, 59pp.
- Órito E, Mizokami M, Nakano T, Wu RR, Cao K, Ohba K, Ueda R, Mukaide M, Hikiji K, Matsumoto Y, Lino S 1996. GB virus C/hepatitis G virus infection among Japanese patients with chronic liver disease and blood donors. *Virus Res* 46: 89-93.
- Oubiña JR, Mathet V, Feld M, Della Latta MP, Ferrario D, Verdun R, Libonatti O, Fernández J, Carballal G, Sanchez DO, Quarleri JF 1999. Genetic diversity of GBV-C/HGV strains among HIV infected-IVDU and blood donors from Buenos Aires, Argentina. *Virus Res* 65: 121-129.
- Pavesi A 2000. Detection of signature sequences in overlapping genes and prediction of a novel overlapping gene in hepatitis G virus. *J Mol Evol* 50: 284-295.
- Pawlotsky J, Lunel F, Zarski J, Laurent-Puig P, Brechot C 1996. Diagnostic biologique des infections par le virus de l'hépatite C. *Gastroenterol Clin Biol* 20: 146-161.
- Pereira BJ 1993. Hepatitis C in organ transplantation: Its significance and influence on transplantation policies. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2: 912-92.
- Pereira BJ 1995a. Hepatitis C infection and pos-transplantation liver disease. *Nephrol Dial Transplant* 10: 58-67.
- Pereira BJ, Wright TL, Schmid CH, Levey AS 1995b. A controlled study of hepatitis C transmission by organ transplantation. The New England Organ Bank Hepatitis C Study Group. *Lancet* 346: 484-487.

- Pereira BJ, Wright TL, Schmid CH, Levey AS 1995c. The impact of pretransplantation hepatitis C infection on the outcome of renal transplantation. *Transplantation* 60: 799-805.
- Pereira BJ, Levey AS 1997. Hepatitis C virus in dialysis and renal transplantation. *Kidney Int* 51: 981-999.
- Pereira BJ, Natov SN, Bouthot BA, Murthy BVR, Ruthazer R, Schmid CH, Levey AS 1998. Effects of hepatitis C infection and renal transplantation on survival in end-stage renal disease. The New England Bank Hepatitis C Study Group. *Kidney Int* 53: 1374-1381.
- Persico T, Thiers V, Tuveri R, Di Fine M, Semprini AE, Brechot C 1996. Detection of hepatitis G/GB-C viral RNA but not HCV RNA in the different semen fractions of infected patients [Abstract]. *Hepatology* 24: 226A.
- Pessoa MG, Terrault NA, Detmer J, Kolberg J, Collins M, Hassoba HM, Wright TL 1998. Quantitation of hepatitis G and C viruses in the liver: Evidence that hepatitis G virus is not hepatotropic. *Hepatology* 27: 877-880.
- Poynard T, Bedossa P, Opolon P 1997. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Lancet* 349: 825-832.
- Purcell R 1997. The hepatitis C virus: overview. *Hepatology* 26: 11S-14S
- Quarleri JF, Mathet VL, Feld M, Ferrario D, Della Latta MP, Verdun R, Sánchez DO, Oubiña JR 1999. GB Virus C/Hepatitis G Virus Groups and Subgroups: Classification by a restriction fragment length polymorphism method based on phylogenetic analysis of the 5' untranslated region. *J Clin Microb* 37: 1340-1347.
- Quiros E, Piedrola G, Maroto MC 1998. GBV-C RNA presence in several high-risk groups Spain. *Eur J Epidemiol* 14: 617-619.

- Raengsakulrach B, Ong-Aj-Yooth L, Thaiprasert T, Nilwarangkur S, Ong-aj-yooth S, Narupiti S, Thirawuth V, Klungthong C, Snitbhan R, Vaughn DW 1997. High prevalence of hepatitis G viremia among kidney transplant patients in Thailand. *J Med Virol* 53: 162-166.
- Rivera M, Mateos ML, Teruel JL, Tarrago D, Rodríguez JR, Fernández-Lucas M, Ortuño J 2000. Prevalence of hepatitis G virus infection in a hemodialysis and a peritoneal dialysis (CAPD) population. *Perit Dial Inter* 20: 470-471.
- Robaczewska M, Cova L, Podhajska AJ, Falkiewicz B 1999. Hepatitis G virus: molecular organization, methods of detection, prevalence, and disease association. *Int J Inf Dis* 3: 220-233.
- Robinson JW, Rosas M, Guzman F, Patarroyo ME, Moreno A 1996. Comparison of prevalence of anti-hepatitis C virus antibodies in differing South American populations. *J Med Virol* 50: 188-192.
- Rodés J, Sanchez Tapias JM 2000. Hepatitis C. *Nephrol Dial Transplant* 15: 2-11.
- Ross RS, Viazov S, Schmitt U, Schmolke S, Tacke M, Ofenloch-Haehnle B, Holtmann M, Muller N, Da Villa G, Yoshida CF, Oliveira JM, Szabo A, Paladi N, Kruppenbacher JP, Philipp Th, Roggendorf M 1998. Distinct prevalence of antibodies to the E2 protein of GB virus C/hepatitis G virus in different parts of the world. *J Med Virol* 54: 103-106.
- Rubin RA, Falesting M, Malet PF 1994. Chronic hepatitis C. Advances in diagnostic testing and therapy. *Arch Intern Med* 154: 387-392.
- Rubio A, Rey C, Sanchez-Quijano A, Leal M, Pineda JA, Lissen E, Hess G 1997. Is hepatitis G virus transmitted sexually? *JAMA* 19: 532-533.
- Ryder SD, Beckingham IJ 2001. ABC of disease of liver, pancreas, and biliary system: Chronic viral hepatitis. *BMJ* 27: 219-221.

- Saab S 2001. Hepatitis C virus transmission in the hemodialysis community. *Am J Kidney Dis* 37: 1052-1055.
- Sabin CA, Devereux H, Kinson Z, Griffioen A, Brown D, Dusheiko G, Lee CA 1998. Effect of coinfection with hepatitis G on HIV disease progression in hemophilic men. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 19: 546-547.
- Salmeron J, Carmona I, Torres C, Muñoz de Rueda P, Gila A, Ruiz-Extremuera A 1999. Retrospective study of the incidence of hepatitis G virus infection in transfused patients. *Med Clin* 112: 409-411.
- Sampietro M, Badalamenti S, Graziani G, Como G, Buccianti G, Corbetta N, Ticozzi A, Lunghi G, Penso D, Pizzuti A, Fiorelli G, Ponticelli C 1997a. Hepatitis G virus infection in hemodialysis patients. *Kidney Int* 51: 348-352.
- Sampietro M, Corbetta N, Cerino M, Fabiani P, Ticozzi A, Orlandi A, Lunghi G, Fargion S, Fiorelli G, Cappellini MD 1997b. Prevalence and clinical significance of hepatitis G virus infection in adult beta-thalassaemia major patients. *Br J Haematol* 97: 904-907.
- Sanchez-Quijano A, Andreu J, Gavilan F, Lague F, Abad MA, Soto B, Muñoz J, Aznar JM, Leal M, Lissen E 1995. Influence of human immunodeficiency virus type 1 infection on the natural course of chronic parenterally acquired hepatitis C. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 14: 949-953.
- Santos RF 1998. *Estudo da prevalência e do impacto dos vírus das hepatitis B e C em transplantados renais*, MSc Thesis, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 112pp.
- Sauleda S, Esteban JI, Hernandez JM, Reesink H, Castella D, Quer J, Hess G, Esteban R, Guardia J 1999. Evaluation of RNA and E2 antibodies in prospectively followed recipients of hepatitis G virus-infected blood. *Transfusion* 39: 633-688.
- Scallan MF, Clutterbuck D, Jarvis LM, Scott GR, Simmonds P 1998. Sexual transmission of GB virus C/hepatitis G virus. *J Med Virol* 55: 203-208.

- Schlueter V, Schmolke S, Stark K, Hess G, Ofenloch-Haehule B, Engel AM 1996. Reverse transcription-PCR detection of hepatitis G virus. *J Clin Microb* 34: 2660-2664.
- Schreiber GB, Busch MP, Kleinman SH, Korelitz JJ 1996. The risk of transfusion-transmitted viral infections. The Retrovirus Epidemiology Donor Study. *N Engl J Med* 334: 1685-1690.
- Seemayer CA, Viazov S, Philipp T, Roggendorf M 1998. Detection of GBV-C/HGV in saliva and serum, but not in urine of infected patients. *Infection* 26: 39-41.
- Selvey LA, Hyland CA, Misio L, Solomon N, Gowans EJ 1998. Is there evidence for vector transmission of GBV-C? *Lancet* 351: 1104-1105.
- Shah D, Mitra AK, Di Bisceglie AM 1997. Hepatitis G virus infection around the world: prevalence, mode of transmission, risk factors, and association with hepatitis. *Viral Hepat* 3: 179-188.
- Sharara AI, Hunt CM, Hamilton JD 1996. Hepatitis C. *Ann Intern Med* 125: 658-668.
- Sheng L, Widyastuti A, Kosala H, Kosala H, Donck J, Vanreterghem Y, Setijoso E, Soumillion A, Verslype C, Schelstraete R, Emonds MP, Hess G, Yap SH 1998. High prevalence of hepatitis G virus infection compared with hepatitis C virus infection undergoing chronic hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 31: 218-223.
- Shibuya A, Takeuchi A, Kamata K, Saugenji K, Kobayashi N, Yoshida A 1998. Prevalence of hepatitis G virus RNA and anti-E2 in a Japanese haemodialysis population. *Nephrol Dial Transplant* 13: 2033-2036.
- Shimizu M, Osada K, Okamoto H 1997. Transmission of GB virus C by blood transfusion during heat surgery. *Vox Sang* 72: 76-78.
- Silini EM, Bono F, Cividini A, Cerino A, Bruno S, Rossi S, Belloni G, Brugnetti B, Civardi E, Salvaneschi L, Mondelli UM 1995. Differential distribution of hepatitis C virus genotypes in patients with and without liver function abnormalities. *Hepatology* 21: 285-290.

- Skidmore SJ, Collingham KE, Harrison P, Neilson JR, Pillay D, Milligan DW 1997. High prevalence of hepatitis G virus in bone marrow transplant recipients and patients treated for acute leukemia. *Blood* 89: 3853-3856.
- Simmonds P, Rose KA, Graham S, Chan SW, McOmish F, Dow BC, Follett EA, Yap PL, Marsden H 1993a. Mapping of serotype-specific, immunodominant epitopes in the NS-4 region of hepatitis C virus (HCV): use of type-specific peptides to serologically differentiate infections with HCV types 1,2, and 3. *J Clin Microbiol* 31: 1493-1503.
- Simmonds P, Holme EC, Cha TA, Chan SW, McOmish F, Irvine B, Beall E, Yap PL, Kolberg J, Urdea MS 1993b. Classification of hepatitis C virus into six major genotypes and a series of subtypes by phylogenetic analysis of the NS-5 region. *J Gen Virology* 74: 2391-2399.
- Simmonds P, Alberti A, Alter HJ, Bonino F, Bradley DW, Brechot C, Brouwer JT, Chan SW, Chayama K, Chen DS, Choo QL, Colombo M, Theo HM, Date T, Dusheiko GM, Esteban JI, Fay O, Hadziyannis SJ, Han J, Hatzakis A, Holmes EC, Hotta H, Houghton M, Irvine B, Kohara M, Kolberg JA, Kuo G, Lau JYN, Lelie N, Maertens G, McOmish F, Miyamura T, Mizokami M, Nomoto A, Prince AM, Reesink HW, Rice C, Roggendorf M, Schalm SW, Shikata T, Shimotohno K, Stuyver L, Trépo C, Weiner A, Yap PL, Urdea MS 1994. A proposed system for the nomenclature of hepatitis C viral genotypes. *Hepatology* 19: 1321-1324.
- Simons JN, Leary TP, Dawson G, Pilot-Matias TJ, Muerhoff AS, Schlauder GG, Desai SM, Mushahwar IK 1995. Isolation of novel virus-like sequence associated with human hepatitis. *Nature Med* 1: 564-569.
- Smith DB, Mellor J, Jarvis LM, Davidson F, Kolberg J, Urdea M, Yap PL, Simmonds P 1995. Variation of the hepatitis C virus 5'non-coding region: implication for secondary structure, virus detection and typing. *J Gen Virol* 76: 1761-1995.
- Soto B, Sanchez-Quijano A, Rodrigo L, Del Olmo JA, García-Bengoechea M, Hernández-Quero J, Rey C, Abad MA, Rodríguez M, Gilabert MS, González F, Mirón P, Caruz A,

- Relimpio F, Torronteras R, Leal M, Lissen E 1997. Human immunodeficiency virus infection modifies the natural history of chronic parenterally-acquired hepatitis C with an unusually rapid progression to cirrhosis. *J Hepatol* 26: 1-5.
- Stark K, Bienzle U, Hess G, Engel AM, Hegenscheid B, Schluter V 1996. Detection of the hepatitis G virus genome among injection drug users, homosexual and bisexual men, and blood donors. *J Inf Dis* 174: 1320-1323.
- Stuyver L, Rossau R, Wyseur A, Duhamel M, Vanderborght B, Van Heuverswyn H, Maertens G 1993. Typing of hepatitis C virus isolates and characterization of new subtypes using a line probe assay. *J Gen Virol* 74: 1093-1102.
- Stuyver L, Claeys H, Wyseur A, Van arnhem W, De Beenhouwer H, Uytendaele S, Beckers J, Matthijs D, Leroux-Roels G, Maertens G, De Paepe M 1996. Hepatitis C virus in a hemodialysis unit: molecular evidence for nosocomial transmission. *Kidney Int* 49: 889-895.
- Suzuki R, Suzuki T, Ishii K, Matsuura Y, Miyamura T 1999. Processing and Functions of hepatitis C Virus Proteins. *Intervirology* 42: 145-152.
- Szabo A, Viazov S, Heemann U, Kribben A, Phillpp T, Roggendorf M 1997. GBV-C/HGV infection in renal dialysis and transplant patients. *Nephrol Dial Transplant* 12: 238-2340.
- Vagelli G, Calabrese G, Guaschino R, Gonella M 1992. Effect of HCV+ patients isolation on HCV infection incidence in a dialysis unit (letter). *Nephrol Dial Transplant* 7: 1070.
- Valderrábano F, Jones EHP, Mallick NP 1995. Report on management of renal failure in Europe, XXIV, 1993. *Nephrol Dial Transplant* 10: 1-25.
- Vanderborght BOM, Rouzere C, Ginuino CF, Maertens G, Van Heuverswyn H, Yoshida CFT 1995. High prevalence of hepatitis C infection among Brazilian hemodialysis patients in Rio de Janeiro: a one year follow-up study. *Rev Inst Med Trop* 17: 75-79.

- Vargas HE, Laskus T, Radkowski M, Poutous A, Wang LF, Lee R, Dodson F, Gayowski T, Singh N, Marino IR, Fung JJ, Zhang-Keck ZY, Kim JP, Rakela J 1997. Hepatitis G virus coinfection in hepatitis C virus-infected liver transplant recipients. *Transplantation* 64: 786-788.
- Viazov S, Zilbert A, Ramakrishnan K, Widell A, Cavicchini A, Schreier E, Roggendorf M 1994. Typing of hepatitis C virus isolates by DNA enzyme immunoassay. *J Virol Methods* 48: 81-91.
- Tacke M, Kiyosawa K, Stark K, Schlueter V, Ofenloch-Haehnle B, Hess G, Engel AM 1997. Detection of antibodies to a putative hepatitis G virus envelope protein. *Lancet* 349: 318-320.
- Tanaka E, Alter HJ, Nakatsui T, Shih JW, Kim JP, Matsumoto A, Kobayahi M, Kiyosawa K 1996. Effect of hepatitis G virus on chronic hepatitis C. *Ann Intern Med* 125: 1318-1319.
- Tanaka E, Kiyosawa K, Shimoda K, Hino K, Tacke M, Schmolke S, Engel Am, Hess G 1998. Evolution of hepatitis G virus infection and antibody response to envelope protein in patients with transfusion-associated non-A, non-B hepatitis. *J Viral Hepatol* 5: 153-159.
- Tanno H, Fay O 1999. Viral hepatitis in Latin America. *Viral Hepat* 5: 45-61.
- Theodore D, Lemon SM 1997. GB virus C, hepatitis G virus, or human orphan flavivirus? *Hepatology* 25: 1285-1286.
- Tillmann HL, Heiken H, Knapik-Botor A, Heringlake S, Ockenga J, Wilber JC, Goergen B, Detmer J, McMorro M, Stoll M, Schmidt RE, Manns MP 2001. Infection with GB virus C and reduced mortality among HIV-infected patients. *N Engl J Med* 345: 715-724.
- Tokars JL, Miller ER, Alter MJ, Arduino MJ 1998. National surveillance of dialysis-associated in the United States. *ASAIO J* 44: 98-107.

- Tokars JL, Miller ER, Alter MJ, Arduino MJ 2000. National surveillance of dialysis-associated in the United States, 1997. *Semin Dial* 13: 75-85.
- Toyoda H, Takahashi I, Fukuda Y, Hayakawa T, Takamatsu J 2000. Comparison of characteristics between patients with GB virus C/hepatitis G virus (GBV-C/HGV-RNA) and those with GBV-C/HGV E2-antibody in patients with hemophilia. *J Med Virol* 60: 34-38.
- Tsuda F, Hadiwandowo S, Sawada N, Fukuda M, Tanaka T, Okamoto H, Mayumi M 1996. Infection with GB virus C (GBV-C) in patients with chronic liver disease or on maintenance hemodialysis in Indonesia. *J Med Virol* 49: 48-52.
- Tucker TF, Smuts HE 2000. GBV-C/HGV Genotypes: Proposed Nomenclature for Genotypes 1-5. *J Med Virol* 62: 82-83.
- Umlauf F, Wong DT, Underhill PA, Oefner PJ, Jin L, Urbanek M, Gruenewald K, Greenberg HB 1997. Hepatitis G virus infection in hemodialysis patients and the effect of interferon treatment. *Am J Gastroenterol* 92: 1986-1991.
- United States Renal Data System's Annual Data Report 2001. *Am J Kidney Dis* 38: S46.
- Wang Y, Chen HS, Fan MH, Liu HL, An P, Sawada N, Tanaka T, Tsuda F, Okamoto H 1997. Infection with GB virus C and hepatitis C virus in hemodialysis patients and blood donors in Beijing. *J Med Virol* 52: 26-30.
- Watanabe T, Ishiguro M, Kametani M, Sugai Y, Takkuwa K, Akahane Y, Masuko K, Shimizu M, Kojima M, Fujita K, Tsuda F, Okamoto H 1997. GB virus C and hepatitis C virus infection in hemodialysis patients in eight Japanese centers. *Nephron* 76: 171-175.
- Widell A, Shev S, Mansson S, Zhang YY, Foberg U, Norkrans G, Fryden A, Weiland O, Kurkus J, Nordenfelt E 1994. Genotyping of hepatitis C virus isolates by a modified polymerase chain reaction assay using type specific primers: epidemiological applications. *J Med Virol* 44: 272-279.

- Xiang J, Wunschmann S, Diekema DJ, Klinzman D, Patrick KD, George SL, Stapleton JT 2001. Effect of coinfection with GB virus C on survival among patients with HIV infection. *N Engl J Med* 345: 707-714.
- Yano M, Kumada H, Kage M, Ikeda K, Shimamatsu K, Inoue O, Hashimoto E, Lefkowitz JH, Ludwig J, Okuda K 1996. The long term pathological evolution of chronic hepatitis C. *Hepatology* 23: 1334-1340.
- Yashina TL, Favorov MO, Khudyakov YE, Fields HA, Znoiko OO, Shkurko TV, Bonafonte T, Sevall JS, Agopian MS, Peter JB 1997. Detection of hepatitis G virus (HGV) RNA: clinical characteristics of acute HGV infection. *J Inf Dis* 175: 1302-1307.
- Yeo AET, Matsumoto A, Hisada M, Shih JW, Alter HJ, Goedert JJ 2000. Effect of hepatitis G infection on progression of HIV infection in patients with hemophilia. *Ann Intern Med* 132: 959-963.
- Yoshida M, Okamoto H, Mishiro S 1995. Detection of the GBV-C hepatitis virus genome in serum from patients with fulminant hepatitis of unknown etiology. *Lancet* 346: 1131-1132.
- Yoshida CFT, Takahashi C, Gaspar AMC, Schatzmayr HG, Ruzany F 1992. Hepatitis C virus in Chronic hemodialysis patients with non-A, non-B hepatitis. *Nephron* 60: 150-153.
- Younossi Z, Mchutchison J, 1996. Serological tests for HCV infection. *Viral Hepatitis Reviews* 2:161- , 1996.
- Zarski JP, Bohn B, Bastie A, Pawlotsky JM, Baud M, Bost-Bezeaux F, van Nhieu JT, Seigneurin JM, Buffet C, Dhumeaux D 1998. Characteristics of patients with dual infection by hepatitis B and C viruses. *J Hepatol* 28: 27-33.
- Zhang XH, Shinzawa H, Shao L, Ishibashi M, Saito K, Ohno S, Yamada N, Misawa H, Togashi H, Takahashi T 1997. Detection of hepatitis G virus RNA in patients with hepatitis B, hepatitis C, and non A-E hepatitis by RT-PCR using multiple primers sets. *J Med Virol* 52: 385-390.

Zuckerman J, Cleniley G, Griffiths P, Cockcroft A 1994. Prevalence of hepatitis C antibodies in clinical health care workers. *Lancet* 334: 1618-1620.

Zuckerman AJ 1996. Alphabet of hepatitis virus. *Lancet* 347: 558-559.

Anexo

Projeto: Estudo soroepidemiológico das infecções pelo vírus das Hepatites C e G em pacientes portadores de IRC em Goiânia-Goiás

ENTREVISTA

1 – Data: ____/____/____ Tratamento _____ R ()

2 – Nome: _____ Prontuário: _____

3 – End. Residencial:

Rua: _____

Bairro: _____ Município: _____

Telefone para contato: _____

4 – Data de Nascimento: ____/____/____ Age ()

5 – Sexo: Masc. (1) Fem. (2) Sex ()

6 – Naturalidade: _____ Nat ()

7 – Estado Civil:

Solt. (1) Casado (2) Outro (3) E. Civil ()

8 – Grau de instrução:

1º Grau (1) 3º Grau (3)
2º Grau (2) Nenhum (4) Inst. ()

9 – Renda Familiar:

< 1 salário (4) 6 a 10 salários (2)
1 a 5 salários (3) > 10 salários (1) R. Familiar ()

10 – Profissão: _____

11 – Já teve hepatite ou icterícia ?

Não (1) Sim (2) Sem informação (9) Hep ()
HbsAg () anti-HbsAg () anti-Hbc () HCV ()

12 – Algum caso de hepatite ou icterícia na família ?

Não (1) Sim (2) Sem informação (9) Fam. Hep. ()

Em caso afirmativo, grau de parentesco:

Pai (1) Mãe (2) Irmão (3) Conjugue (4) Outros (5) Y. gr. p. ()

13 – Já recebeu transfusão sanguínea anteriormente ?

Não (1) Sim (2) Sem informação (9) Transf. ()

Em caso afirmativo, número de transfusões: _____

1 bolsa (1) 1 a 5 bolsas (2)
6 a 10 bolsas (3) > 10 bolsas (4) N transf. ()

14 – Outras transfusões:

Antes de 1.994 (2) 1.994 ou após (1) Sem informação (9) Y transf, ()

15 – Já sofreu alguma cirurgia ?

Não (1) Sim (2) Sem informação (9) Cir. ()

16 – Já fez tratamento de hemodiálise e/ou diálise ?

Não (1) Sim (2) Sem informação (9)

Em caso afirmativo, qual o tempo de tratamento ?

< 1 ano (1) 1 a 3 anos (2) > 3 anos (3) Y. h. dial. ()

HD () CAPD () Tx () _____

17- Já fez tratamento em outra unidade de diálise?

Não (1) Sim (2) Qual _____

18 – Já fez acupuntura ?

Não (1) Sim (2) Sem informação (9) Acup. ()

19 – Já usou drogas injetáveis ?

Não (1) Sim (2) Sem informação (9) Drog. ()

20 – Tem alguma tatuagem ?

Não (1) Sim (2) Sem informação (9) Tat. ()

21 – Tratamento odontológico:

Prático (1) Graduado (2) Sem informação (9) Dent. ()

< 1 ano (1) 1 a 5 anos (2) 6 a 10 anos (3) > 10 anos (4) Y. dent. ()

22 – Teve mais de um parceiro (a) nos últimos 6 meses ?

Não (1) Sim (2) Sem informação (9) Parc. ()

23 – Já teve alguma DST ?

Não (1) Sim (2) Sem informação (9) DST ()

24 – Doença de base: _____.

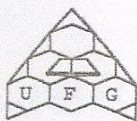
Tempo de hospitalização:

< 1 Mês (1) 1 a 3 Meses (2) > 3 Meses (3) T. hosp. ()

25 – Testes laboratoriais :

26. Sala: _____

Maquina: _____



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
INSTITUTO DE PATOLOGIA TROPICAL E SAÚDE PÚBLICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL
Rua Delenda Rezende Melo, S/N- Setor Universitário - Goiânia-GO
CEP 74605-050-Fone (062)202 1959 – 209.6102 - FAX (062)202-3066

Área de Concentração: Doenças Infecciosas e Parasitárias

Aos vinte e nove dias do mês de agosto do ano de dois mil e dois realizou-se nas dependências do IPTSP/UFG, a sessão pública de defesa da Dissertação: **“Soroprevalência e genótipos dos vírus das hepatites C e G em pacientes renais crônicos em um centro de diálise em Goiânia-Goiás”**, apresentada pelo Mestrando: **Ramon Ramos Filho**, que concluiu os créditos e demais quesitos exigidos para obtenção do grau de Mestre. Os trabalhos foram instalados às 8 horas e 40 minutos pela Professora **Divina das Dôres de Paula Cardoso**, Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical, que apresentou a banca examinadora composta pelos professores: **Dr^a. Elisabeth Lampe** – FIOCRUZ/RJ, **Dr. Roberto Ruhman Daher** – IPTSP/UFG e **Dr^a. Regina Maria Bringel Martins** - IPTSP/ UFG – Orientadora e Presidente da Banca Examinadora. A Professora **Divina das Dôres de Paula Cardoso** orientou o mestrando sobre como utilizar o tempo durante a apresentação de seu trabalho passando em seguida, a presidência da sessão a orientadora do mestrando. Após a apreciação e arguição, os examinadores reuniram-se e deram o parecer final sobre a dissertação, tendo sido atribuídas ao candidato as seguintes notas: **Dr^a. Elisabeth Lampe** – FIOCRUZ/RJ, Nota/Conceito: A 130,0 **Dr. Roberto Ruhman Daher** – IPTSP/UFG, Nota/Conceito: A 130,0 e **Dr^a. Regina Maria Bringel Martins** - IPTSP/ UFG, Nota/conceito: A 130,0, obtendo média igual a A 130,0. A presidente da Banca Examinadora ao proclamar o resultado, declarou ao candidato aprovado. Nada mais havendo a ser tratado, encerrou-se a sessão às 30 horas e 20 minutos e para constar, eu José Clementino de Oliveira Neto, lavrei a presente ata que será assinada pelos membros da Banca Examinadora e por mim.

Goiânia, 29 de agosto de 2002.

Dr^a. Elisabeth Lampe – FIOCRUZ/RJ

Dr. Roberto Ruhman Daher – IPTSP/UFG:

Dr^a Regina Maria Bringel Martins - IPTSP/ UFG:

Secretário Pós-Graduação: