



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS (UFG)**  
**INSTITUTO DE PATOLOGIA TROPICAL E SAÚDE PÚBLICA (IPTSP)**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL (PPGMTSP)**

**TÁSSIA AUGUSTO MARINHO**

---

**PREVALÊNCIA DA INFECÇÃO PELO VÍRUS DA HEPATITE C EM  
INDIVÍDUOS PORTADORES DE DOENÇAS ONCOHEMATOLÓGICAS EM  
GOIÂNIA-GO**

---

**Goiânia-GO**  
**2013**



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS  
INSTITUTO DE PATOLOGIA TROPICAL E SAÚDE PÚBLICA

## TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO (TECA) PARA DISPONIBILIZAR VERSÕES ELETRÔNICAS DE TESES

### E DISSERTAÇÕES 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 9.610/98](#), 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.

O conteúdo das Teses e Dissertações disponibilizado na BDTD/UFG é de responsabilidade exclusiva do autor. Ao encaminhar o produto final, o autor(a) e o(a) orientador(a) firmam o compromisso de que o trabalho não contém nenhuma violação de quaisquer direitos autorais ou outro direito de terceiros.

#### 1. Identificação do material bibliográfico

Dissertação     Tese     Outro\*: \_\_\_\_\_

\*No caso de mestrado/doutorado profissional, indique o formato do Trabalho de Conclusão de Curso, permitido no documento de área, correspondente ao programa de pós-graduação, orientado pela legislação vigente da CAPES.

Exemplos: Estudo de caso ou Revisão sistemática ou outros formatos.

#### 2. Nome completo do autor

TÁSSIA AUGUSTO MARINHO

#### 3. Título do trabalho

Prevalência da infecção pelos vírus da hepatites C em indivíduos portadores de doenças oncohematológicas em Goiânia-GO

#### 4. Informações de acesso ao documento (este campo deve ser preenchido pelo orientador)

Concorda com a liberação total do documento  SIM     NÃO<sup>1</sup>

[1] Neste caso o documento será embargado por até um ano a partir da data de defesa. Após esse período, a possível disponibilização ocorrerá apenas mediante:

- a) consulta ao(à) autor(a) e ao(à) orientador(a);
- b) novo Termo de Ciência e de Autorização (TECA) assinado e inserido no arquivo da tese ou dissertação. O documento não será disponibilizado durante o período de embargo.

Casos de embargo:

- Solicitação de registro de patente;
- Submissão de artigo em revista científica;
- Publicação como capítulo de livro;
- Publicação da dissertação/tese em livro.

**Obs. Este termo deverá ser assinado no SEI pelo orientador e pelo autor.**



Documento assinado eletronicamente por **Megmar Aparecida Dos Santos Carneiro, Professora do Magistério Superior**, em 23/09/2024, às 11:48, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Tássia registrado(a) civilmente como Tássia Augusto Marinho, Usuário Externo**, em 23/09/2024, às 12:36, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://sei.ufg.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **4845659** e o código CRC **1F29CED7**.

**TÁSSIA AUGUSTO MARINHO**

---

---

**PREVALÊNCIA DA INFECÇÃO PELO VÍRUS DA HEPATITE C EM  
INDIVÍDUOS PORTADORES DE DOENÇAS ONCOHEMATOLÓGICAS EM  
GOIÂNIA-GO**

---

---

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical e Saúde Pública (PPGMTSP), do Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública (IPTSP), da Universidade Federal de Goiás (UFG), como requisito para obtenção do título de Mestre em Medicina Tropical e Saúde Pública.

Área de concentração: Ciências Básicas e Aplicadas em Doenças Infectoparasitárias e Saúde Pública: Microbiologia

**Orientadora:** Profa. Dra. Megmar Aparecida dos Santos Carneiro

**Coorientador:** Dr. Adriano de Moraes Arantes

**Goiânia-GO  
2013**

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UFG.

Marinho, Tássia Augusto  
Prevalência da infecção pelo vírus da hepatite C em indivíduos portadores de doenças oncohematológicas em Goiânia-GO [manuscrito] / Tássia Augusto Marinho. - 2013.  
94 f.: il.

Orientador: Profa. Dra. Megmar Aparecida dos Santos Carneiro; co-orientadora Dra. Adriano de Moraes Arantes.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Goiás, Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública (IPTSP), Programa de Pós Graduação em Medicina Tropical e Saúde Pública, Goiânia, 2013.

Bibliografia.

Inclui siglas, mapas, abreviaturas, tabelas, lista de figuras, lista de tabelas.

1. Prevalência da infecção pelo vírus da hepatite C. 2. Doenças oncohematológicas. I. Carneiro, Megmar Aparecida dos Santos, orient. II. Título.

CDU 578

**Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical e Saúde Pública  
da Universidade Federal de Goiás**

**BANCA EXAMINADORA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**Aluna: Tássia Augusto Marinho**

---

**Orientadora: Prof. Dr. Megmar Aparecida dos Santos Carneiro**

---

**Coorientador: Dr. Adriano de Moraes Arantes**

---

**Membros:**

**1. Profa. Dra. Regina Maria Bringel**

**2. Profa. Dra. Renata Carneiro Ferreira**

**Data: 29/05/13**

UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS  
 INSTITUTO DE PATOLOGIA TROPICAL E SAÚDE PÚBLICA  
 PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL E SAÚDE PÚBLICA  
 Rua 235, s/n – Setor Universitário - Goiânia/GO – CEP: 74.605-050  
 Fones: (62) 3209.6362 - 3209.6102 – Fax: (62) 3209.6363 – e-mail : [ppgmtsp.ufg@gmail.com](mailto:ppgmtsp.ufg@gmail.com)



**ATA DA REUNIÃO DA BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE TÁSSIA AUGUSTO MARINHO** – Aos vinte e nove dias do mês de maio do ano de 2013 (29/05/2013), às 10:00 horas, reuniram-se os componentes da Banca Examinadora: Profas. Dras. MEGMAR APARECIDA DOS SANTOS CARNEIRO, REGINA MARIA BRINGEL MARTINS e RENATA CARNEIRO FERREIRA, para, sob a presidência da primeira, e em sessão pública realizada no INSTITUTO DE PATOLOGIA TROPICAL E SAÚDE PÚBLICA, procederem à avaliação da defesa de dissertação intitulada: **“PREVALÊNCIA DA INFECÇÃO PELO VÍRUS DA HEPATITE C EM INDIVÍDUOS PORTADORES DE DOENÇAS ONCOHEMATOLÓGICAS EM GOIÂNIA-GO”**, em nível de **MESTRADO**, área de concentração em **MICROBIOLOGIA**, de autoria de **TÁSSIA AUGUSTO MARINHO**, discente do PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL E SAÚDE PÚBLICA, da Universidade Federal de Goiás. A sessão foi aberta pela Orientadora, Profa. Dra. MEGMAR APARECIDA DOS SANTOS CARNEIRO, que fez a apresentação formal dos membros da Banca e orientou a Candidata sobre como utilizar o tempo durante a apresentação de seu trabalho. A palavra a seguir, foi concedida ao autor da tese que, em 30 minutos procedeu à apresentação de seu trabalho. Terminada a apresentação, cada membro da Banca arguiu a Candidata, tendo-se adotado o sistema de diálogo seqüencial. Terminada a fase de arguição, procedeu-se à avaliação da defesa. Tendo-se em vista o que consta na Resolução n.º. 1081/2012 do Conselho de Ensino, Pesquisa, Extensão e Cultura (CEPEC), que regulamenta o Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical e Saúde Pública a Banca, em sessão secreta, expressou seu Julgamento, considerando a candidata **Aprovada** ou **Reprovada**:

**Banca Examinadora**

Profa. Dra. Megmar Aparecida dos Santos Carneiro  
 Profa. Dra. Regina Maria Bringel Martins  
 Profa. Dra. Renata Carneiro Ferreira

**Aprovada / Reprovada**

Aprovada  
Aprovada  
Aprovada

Em face do resultado obtido, a Banca Examinadora considerou a candidata Habilitada (**Habilitada ou não Habilitada**), cumprindo todos os requisitos para fins de obtenção do título de **MESTRE EM MEDICINA TROPICAL E SAÚDE PÚBLICA**, na área de concentração em **MICROBIOLOGIA**, pela Universidade Federal de Goiás. Cumpridas as formalidades de pauta, às 11 h 59 min, a presidência da mesa encerrou esta sessão de defesa de tese e para constar eu, KARINY VIEIRA SOARES E SILVA, secretária do Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical e Saúde Pública lavrei a presente Ata que depois de lida e aprovada, será assinada pelos membros da Banca Examinadora e por mim em duas vias de igual teor.

**Assinatura**

Profa. Dra. Megmar Aparecida dos Santos Carneiro (IPTSP/UFG)  
 Profa. Dra. Regina Maria Bringel Martins (IPTSP/UFG)  
 Profa. Dra. Renata Carneiro Ferreira (PUC/GO)  
 Secretário da Pós-Graduação:

Megmar  
Regina  
Renata  
Kariny

A Banca Examinadora aprovou a seguinte alteração no título da Dissertação:

\_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

**DEDICATÓRIA**

*À minha família, Pedro e Sandra (meu pai e minha mãe),  
Thaís e Tamiris (minhas irmãs), pelos maiores ensinamentos  
que recebi até hoje, a base de tudo. Partes de mim.  
Ao meu amor, Joaquim, por estar ao meu lado nos melhores e piores  
momentos de minha vida. Por ser a outra parte de mim.*

## AGRADECIMENTOS

---

*Ao longo de minha breve carreira acadêmica, desde o final de minha graduação até a conclusão do presente trabalho, muitas pessoas foram importantes no meu processo de desenvolvimento tanto acadêmico quanto pessoal. O êxito na realização de um trabalho complexo e árduo é invariavelmente fruto de um esforço coletivo. Devo os mais profundos e sinceros agradecimentos...*

*À Deus, pela minha existência, saúde, por ter colocado pessoas tão especiais ao meu lado, sem as quais certamente não conseguiria e por permitir a conquista de mais esta etapa e de tantas outras em minha vida.*

*Aos pacientes do ambulatório de hematologia dos Hospitais das Clínicas e Araújo Jorge que sofrem tanto com as internações e quimioterapias, mesmo assim, não se deixam abater. Exemplos de superação, determinação e alegria, lição de vida. Enfim, por aceitarem participar da pesquisa e colocarem a disposição seu tempo, intimidade e sangue.*

*À minha orientadora, Prof. Dra. Megmar Aparecida dos Santos Carneiro, que acreditou no meu potencial sem mesmo me conhecer. Sempre disponível e disposta a ajudar. Fez enxergar que existe mais que pesquisadores e resultados por trás de uma dissertação, mas vidas humanas... Você não foi somente orientadora, mas, em alguns momentos, conselheira, confidente, mãe e amiga. Referência profissional e pessoal para meu crescimento. As oportunidades e estímulos advindos desse convívio vêm sendo fundamentais em várias etapas da minha formação acadêmica. Obrigada pelos ensinamentos, orientação, acompanhamento no estágio de docência, paciência e dedicação, dispensadas na elaboração desta dissertação, do qual tenho o privilégio de conviver. Obrigada, Obrigada, Obrigada...*

*Ao meu coorientador, Prof. Dr. Adriano Arantes de Moraes, pela contribuição valiosa referente a doenças oncohematológicas.*

*À Prof. Dra. Regina Maria Bringel, por ter aberto as portas do Laboratório de Virologia do IPTSP/UFG para realização dessa dissertação. Além de contribuir com sua experiência e conhecimento para engrandecê-la.*

*À Profa. Dra. Sheila Araújo Teles, pelo apoio e contribuição na realização da análise estatística dos dados. Sua capacidade científica contribuiu para a qualidade final do trabalho.*

*À Prof. Dra. Márcia Alves Dias de Matos, pelas brilhantes explicações que ampliaram meu aprendizado sobre virologia humana.*

*Às minhas companheiras de projeto, Grécia Carolina Pessoni e Aline Garcia Kozlowski, que dividiram comigo a árdua tarefa de realizar as coletas de dados/amostras e alimentação do banco de dados.*

*Às minhas amigas, Dra. Aline Garcia Kozlowski, Dra. Nádia Rúbia da Silva Reis, Ms. Marina Oliveira Pedroso e Mestranda Lyriane Apolinário Araújo, que tornaram mais leve e alegre a realização desse estudo. Todas não mediram esforços para me ajudar na coleta de dados e sangue, sorologia e PCR. Obrigada por dividir comigo as angústias, tristezas e ouvirem minhas bobagens. Vocês moram no meu coração e nunca as esquecerei!*

*Ao técnico em biomedicina do Laboratório de Virologia do IPTSP/UFG, Mestrando Ágabo Macedo da Costa, pelo laborioso trabalho de bancada tanto nas sorologias quanto nas análises moleculares.*

*Às mestres Nativa Helena Alves Del-Rios e Dulce Helena Rebouças pelo apoio, carinho e consideração.*

*Aos atuais e ex-bolsistas de iniciação científica Andréia Alves Andrade, Kamilla Nogueira, Ludimila e Fernanda Araújo Dinis que se envolveram na mobilização necessária para coleta, armazenamento e processamento das amostras.*

*À Coordenação, corpo docente e funcionários do Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical e Saúde Pública do Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública/UFG, pelo apoio, suporte científico, presteza e paciência.*

*Aos demais professores do setor de Microbiologia e funcionários do Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública/UFG, por terem me acolhido e tornado esse ambiente um ótimo local de convivência.*

*Aos meus avós, Dagobert e Maria Helena, a quem tanto estimo, admiro e com quem espero partilhar muitos momentos.*

*Aos meus pais, Pedro e Sandra, meu infinito agradecimento, pela formação do meu caráter e incentivo aos estudos. Sempre acreditaram em minha capacidade e me acharam a melhor. Isso só me fortaleceu e me fez tentar, não ser a melhor, mas a fazer o melhor de mim. Obrigado pelo apoio integral e amor incondicional durante toda a minha trajetória de vida!*

*Às minhas irmãs, Thaís e Tamiris, sinônimo de amizade, companheirismo, alegria, união, carinho e respeito, brigas também. Guerreiras desta difícil e prazerosa tarefa de viver. Thaís você é a culpada da realização da minha dissertação. Minhas eternas enfermeiras! Amo vocês!!!!*

*Ao meu marido, Joaquim, por ser tão importante na minha vida. Sempre a meu lado, me pondo para cima e me fazendo acreditar que posso mais que imagino. Devido ao seu companheirismo, amizade, paciência, compreensão, apoio, alegria e amor, este trabalho pôde ser concretizado. Obrigada por ter feito do meu sonho o nosso sonho!*

*À banca do exame de qualificação, composta pelas professoras, Dra. Regina Maria Bringel, Dra. Fabíola Souza Fiaccadori e Dra. Nádia Rúbia da Silva Reis, pelas sugestões apresentadas. Às integrantes da banca de defesa, Profa. Dra. Regina Maria Bringel e Profa. Dra. Renata Carneiro Ferreira, por contribuírem cientificamente com este estudo.*

“Se na experiência de minha formação, deve ser permanente, começo por aceitar que o formador é o sujeito em relação a quem me considero o objeto, e que ele é o sujeito que me forma e eu, o objeto por ele formado, me considero como um paciente que recebe os conhecimentos-conteúdos-acumulados pelo sujeito que sabe e que são a mim transferidos” (Paulo Freire 1996).

**SUMÁRIO**

---

ÍNDICE DE FIGURAS.....	XV
ÍNDICE DE QUADROS E TABELAS.....	XVI
SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS.....	XVII
RESUMO.....	XXI
ABSTRACT.....	XXII
1. INTRODUÇÃO .....	1
1.1. Considerações Iniciais .....	1
1.2. Estrutura do Vírus da Hepatite C .....	2
1.2.1. Regiões Não Codificantes .....	4
1.2.2. Região Codificante.....	5
<i>Proteínas Estruturais</i> .....	5
<i>Proteínas Não Estruturais</i> .....	7
1.3. Variabilidade do HCV .....	8
1.4. Aspecto Clínico e Tratamento da Hepatite C .....	10
1.5. Diagnóstico da Hepatite C .....	15
1.6. Aspectos Epidemiológicos da Infecção pelo HCV.....	19
1.6.1. Transmissão do HCV .....	19
1.6.2. Prevalência da Hepatite C .....	22
1.6.3. Distribuição Geográfica dos Genótipos do HCV .....	24
1.7. Prevenção e Controle da Infecção pelo HCV .....	26
1.8. Doenças Oncohematológicas .....	28
1.8.1. Leucemias.....	28
1.8.1. Linfomas.....	30
1.9. HCV e Doenças Oncohematológicas.....	32

2. JUSTIFICATIVA .....	40
3. OBJETIVOS .....	41
3.1. Objetivo Geral.....	41
3.2. Objetivos Específicos.....	41
4. MATERIAIS E MÉTODOS .....	42
4.1. Local, Delineamento e População de Estudo.....	42
4.2. Entrevista e Coleta de Sangue.....	43
4.3. Testes Sorológicos .....	44
4.3.1. Detecção do Marcador Anti-HCV.....	44
<i>ELISA</i> .....	44
<i>Immunoblot</i> .....	44
4.4. Testes Moleculares.....	45
4.4.1. Detecção do RNA-HCV .....	45
4.4.2. Genotipagem do HCV .....	47
4.5. Processamento e Análise dos Dados.....	47
5. RESULTADOS .....	48
5.1. Características Sociodemográficas .....	48
5.2. Marcadores Sorológicos e Moleculares da Infecção pelo Vírus da Hepatite C... 50	
5.3. Características dos Pacientes com Doenças Oncohematológicas Soropositivos para Anti-HCV.....	51
6. DISCUSSÃO .....	53
7. CONCLUSÕES .....	58
8. REFERÊNCIAS .....	59

**ÍNDICE DE FIGURAS**

---

Figura 1 - Representação esquemática da partícula viral do HCV (modificado).....	3
Figura 2a - Representação esquemática do genoma do vírus da hepatite C (modificado)	3
Figura 2b/c - Representação esquemática das estruturas secundárias 5` e 3` NCs (modificado) .....	4
Figura 3 - Árvore filogenética dos tipos e subtipos do HCV (modificado) .....	10
Figura 4a - Perfil sorológico da hepatite C aguda .....	16
Figura 4b - Perfil sorológico da hepatite C crônica.....	17
Figura 5 - Prevalência mundial da infecção pelo HCV .....	23
Figura 6 - Distribuição geográfica dos genótipos do HCV .....	25
Figura 7 - Desenvolvimento esquemático da hematopoiese normal .....	29
Figura 8 - Modelo multifatorial do HCV associado proliferação de células B (modificado) .....	35
Figura 9a - Mapa do Estado de Goiás.....	42
Figura 9b - Mapa da Região Metropolitana de Goiânia-GO .....	42

**ÍNDICE DE QUADROS E TABELAS**

---

Quadro 1 - Prevalência da infecção pelo vírus da hepatite C em indivíduos com doenças oncohematológicas em vários países .....	38
Tabela 1 - Características sociodemográficas dos 350 pacientes com doenças oncohematológicas em Goiânia, Goiás. ....	49
Tabela 2 - Caracterização dos subtipos das doenças oncohematológicas e positividade para marcadores sorológico e molecular do HCV em Goiânia, Goiás.....	48
Tabela 3 - Características dos portadores de doenças oncohematológicas anti-HCV positivos em Goiânia, Goiás.....	52

## SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS

---

ALT: Alanina aminotransferase

ARF: *Alternative Reading Frame*

Bcl2: *B-cell lymphoma 2*

BCR: *Breakpoint Cluster Region Protein*

BRV: Boceprevir

cDNA: DNA complementar

CG: Centro germinativo

CHC: Carcinoma hepatocelular

CM: Crioglobulinemia mista

CPx: Média das absorvâncias dos controles positivos

C-terminal: Carboxi-terminal

DNA: Ácido desoxirribonucleico

dNTP: Desoxirribonucleotídeos fosfatados

DST: Doença sexualmente transmissível

E2-PePHD – PKR/eIF2: *Alfa Phosphorylation Homology Domain Region*

eIF2: *Eukaryotic Translation Initiation Factor 2*

HLA: *Human Leukocyte Antigen*

HSH: Homens que fazem sexo com homens

HVR: Região hipervariável

IBGE: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IC: Intervalo de confiança

ICTV: Comitê Internacional de Taxonomia dos Vírus

IgG: Imunoglobulina G

IgM: Imunoglobulina M

INCA: Instituto Nacional do Câncer no Brasil

INF: Interferon

INF- $\alpha$ : Interferon alfa

IRES: *Internal Ribosome Entry Site*

IRRDR: *Interferon/Ribavirin Resistance-Determining Region*

ISDR: *Interferon Sensitive Determining Region*

LH/DH: Linfoma Hodgkin/Doença Hodgkin

LIA: *Line Immunoassay*

LIPA: *Line Probe Assay*

LLA: Leucemia linfóide aguda

LLC: Leucemia linfóide crônica

LMA: Leucemia mielóide aguda

LMC: Leucemia mielóide crônica

LNH: Linfoma não-Hodgkin

LNH-B: Linfoma não-Hodgkin de células B

LNH-T: Linfoma não-Hodgkin de células T

MEH: Manifestações extra-hepática

NAT: Teste de amplificação e detecção do ácido nucleico viral

NBT: *Nitro Blue Tetrazolium*

NC: Não codificante

NK: *Natural Killer*

OMS: Organização Mundial da Saúde

ORF: Sequência aberta de leitura

PCR: Reação em cadeia da polimerase

PEG INF- $\alpha$ : Polietilenoglicol interferon alfa

PEG: Polietilenoglicol

PKR: Proteína quinase R

PKRBD: *Protein Kinase R Binding Domain*

poli U/UC: Polipirimidina

RBV: Ribavirina

RFLP: *Restriction Fragment Length Polymorphism*

RIBA: *Recombinant Immunoblot*

RNA: Ácido ribonucleico

RNA-HCV: Ácido ribonucleico do vírus da hepatite C

rpm: Rotação por minuto

RpRd: RNA polimerase RNA dependente

RT-PCR: Reação em cadeia pela polimerase pós-transcrição reversa

RVS: Resposta virológica sustentada

SisRHC: Sistema de informação do registro hospitalar de casos de câncer

SL: *Stem-loops*

SNC: Sistema nervoso central

SPSS: *Statistical Package for the Social Sciences*

TCR: *T Cell Receptor*

TMA: *Transcription - Mediated amplification*

TMB: Tetrametilbenzidina

TR: Transcrição reversa

TRV: Telaprevir

UDI: Usuário de droga injetável

UDNI: Usuário de droga não injetável

V3: *Variable Region 3*

## RESUMO

---

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), aproximadamente 150 milhões de pessoas estão cronicamente infectadas pelo vírus da hepatite C (HCV) e 350.000 morrem a cada ano por complicações hepáticas relacionadas a essa infecção. O HCV, além de hepatotrópico, pode infectar e se replicar em linfócitos do sangue periférico e células mononucleares induzindo uma franca desordem oncohematológica. Como a etiologia da maioria das doenças oncohematológicas ainda é desconhecida, alguns autores têm sugerido o papel desse vírus na gênese dos linfomas. Este estudo teve como objetivo investigar o perfil soropidemiológico da infecção pelo vírus da hepatite C em pacientes portadores de desordem oncohematológicas, atendidos em dois hospitais de referência para tratamento dessas doenças (Hospital Araújo Jorge e Hospital das Clínicas) em Goiânia, Goiás. Um total de 350 indivíduos foi recrutado nos hospitais, no período de junho/2011 a fevereiro/2012 (Hospital Araújo Jorge) e junho a agosto/2012 (Hospital das Clínicas), entrevistado e submetido à coleta de sangue. Todas as amostras foram testadas para a detecção de anticorpos para o HCV (anti-HCV) por ensaio imunoenzimático (ELISA) e *immunoblot*. As amostras anti-HCV reagentes foram submetidas à pesquisa do RNA-HCV pela reação em cadeia da polimerase pós-transcrição reversa (RT-PCR) e genotipadas pelo método *line probe assay* (LiPA). A prevalência da infecção pelo HCV em portadores de doenças oncohematológicas foi de 0,86% (IC 95%: 0,22-2,70). O RNA viral foi detectado em 0,57% (2/3) das amostras anti-HCV positiva, e o genótipo 1 subtipo 1b, foi identificado na população estudada. As características de risco relatadas pelos indivíduos anti-HCV positivos foram: uso de droga não injetável, transfusão de sangue antes de 1994, tatuagem, cirurgia e múltiplos parceiros sexuais. Esta pesquisa evidenciou baixa prevalência do vírus da hepatite C na população estudada. Portanto, são necessárias mais investigações para analisar a efetividade de medidas de intervenção para controle e prevenção desta infecção, pois essas informações são fundamentais para o conhecimento da situação epidemiológica da hepatite C.

## ABSTRACT

---

According to the World Health Organization (WHO), approximately 150 million people are chronically infected with hepatitis C virus (HCV) and 350 million people die each year from liver complications related to infection. HCV, as well as hepatotropic can infect and replicate in peripheral blood lymphocytes and mononuclear cells can induce a weak disorder oncohematológica. As the etiology of most diseases oncohematológicas is still unknown, some authors have suggested the role of this virus in the genesis of lymphomas. This study aimed to investigate the profile seroepidemiological study of hepatitis C infection in patients with disorder oncohematológicas attended at two hospitals in reference to the treatment of these diseases (Hospital Araújo Jorge e Hospital das Clínicas) in Goiânia, Goiás. A total de 350 individuals were recruited in hospitals, from june/2011 to february/2012 (Hospital Araújo Jorge) and June/August/2012 (Hospital das Clínicas) were interviewed and underwent blood collection. All samples were tested for the presence of antibodies to HCV (anti-HCV) using an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and immunoblot. The anti-HCV positive samples were submitted to HCV RNA detection by polymerase chain reaction (PCR) and genotyped by reverse hybridization by the Line Probe Assay (LiPA) method. The HCV infection prevalence was 0.86% (95% CI: 0.22 to 2.7) in patients with diseases oncohematológicas. The viral RNA was detected in 0.57% (2/3) of anti-HCV positive samples, and the genotype/subtype 1b, were identified in the study population. Risk characteristics, reported by individuals anti-HCV positive, use non-injecting drug use, blood transfusion before 1994, tattooing, surgery and multiple sexual partners. This research showed low prevalence of hepatitis C in the population studied. However, epidemiological investigations are relevant for analyze the effectiveness of intervention measures for control and prevention of this infection.

## 1. INTRODUÇÃO

---

### 1.1. Considerações Iniciais

A história das hepatites virais transcende muitos milênios. No final da década de 40, duas formas distintas de agentes causadores de hepatite infecciosa e icterícia foram observados. Os termos “vírus da hepatite A” e “vírus da hepatite B” foram introduzidos para designar os supostos agentes das hepatites de período de incubação curto (15 a 33 dias) ou infecciosas e, de período de incubação longo (50 a 160 dias) ou sérica, respectivamente (MacCallum 1947, Fonseca 2010). Após estudos sucessivos e avanços na área da virologia, com desenvolvimento de testes sorológicos para pesquisa de marcadores virais e o uso da microscopia eletrônica, em 1970, foi identificado e classificado o vírus da hepatite B (HBV) (Dane et al. 1970) e, em 1973, o vírus da hepatite A (HAV) (Feinstone et al. 1973). Na década de 80 com advento das técnicas de biologia molecular, Choo et al. (1989) conseguiram identificar um novo vírus a partir da clonagem de um DNA complementar (cDNA) do plasma de um chimpanzé cronicamente infectado, denominado vírus da hepatite C (HCV), sendo esse responsável por 80 a 90% das hepatites não-A e não-B pós-transfusionais (Feinstone et al. 1975, Choo et al. 1989, Houghton 2009).

A infecção pelo HCV é endêmica em inúmeras localidades do mundo, aproximadamente 150 milhões de pessoas estão cronicamente infectadas por esse vírus e 350.000 pessoas morrem a cada ano por complicações hepáticas relacionadas à infecção pelo vírus da hepatite C, tornando-a um importante problema de saúde pública e um grande desafio para serviços de saúde (Thomson & Finch 2005, Lavanchy 2011, OMS 2012). A maioria das infecções agudas ocasionada pelo HCV é assintomática ou subclínica, podendo evoluir para a cronicidade em 50-85% dos casos, com elevada probabilidade do desenvolvimento de cirrose hepática e carcinoma hepatocelular (CHC) (Chen & Morgan 2006, Sharma 2010).

O HCV, além de hepatotrópico, pode infectar e se replicar em linfócitos do sangue periférico e células mononucleares (Ferri et al. 1993, Ito et al. 2011). A etiologia da maioria das doenças oncohematológicas ainda é desconhecida. No entanto, alguns autores têm sugerido o papel desse vírus na gênese dos linfomas (Martyak et al. 2009, Tsutsumi et al. 2011). Investigações conduzidas em indivíduos com desordens

oncohematológicas têm mostrado uma relação causal entre a infecção pelo vírus da hepatite C e desenvolvimento de linfoma não-Hodgkin (LNH), pois o linfotropismo desses vírus poderia induzir a proliferação desordenada de células B (Marcucci & Mele 2011, Tsutsumi et al. 2011). Atualmente, quatro possíveis mecanismos estariam relacionados a esse processo: o primeiro refere-se a estimulação antigênica crônica pela proliferação monoclonal maligna, o segundo pela descoberta da afinidade da glicoproteína E2-HCV a uma proteína transmembranar CD81, o terceiro descreve sobre a interação E2-CD81 que induz ativação exacerbada da citidina-desaminase aumentando o risco da transformação maligna e o quarto sugere a infecção direta de células B pelo HCV. No entanto, são necessários mais estudos para clarificar esta relação HCV e doenças oncohematológicas (Hartridge-Lambert et al. 2012, Forghieri et al. 2012, Visentini et al. 2013).

## 1.2. Estrutura do Vírus da Hepatite C

O vírus da hepatite C é classificado, segundo Comitê Internacional de Taxonomia dos Vírus, na família *Flaviviridae* e gênero *Hepacivirus* (ICTV 2012). A partícula viral apresenta um diâmetro de 60 nanômetros (nm), formada externamente por um envelope lipídico derivado da membrana do hospedeiro e possui inserido em sua estrutura glicoproteínas E1/E2, e, internamente o nucleocapsídeo icosaédrico (Figura 1). O genoma viral é constituído por uma molécula de RNA de fita simples, de polaridade positiva, com cerca de 9.500 nucleotídeos (nt), que contém uma única sequência de leitura aberta chamada região codificante (ORF - “open reading frame”). A ORF codifica uma poliproteína composta por aproximadamente 3.000 aminoácidos (aa), que sofre ação das proteases celulares e virais no retículo endoplasmático das células infectadas, originando proteínas estruturais (*core*/proteína C; envelope E1/E2) e não estruturais (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A e NS5B). Outra pequena proteína é a p7 que funciona como canal iônico (Haqshenas et al. 2007). Nas extremidades 5' e 3', encontram-se regiões conservadas, denominadas não codificantes (NC) (Flint & Mckeating 2000, Suzuki et al. 2007, Sharma 2010) (Figura 2a).

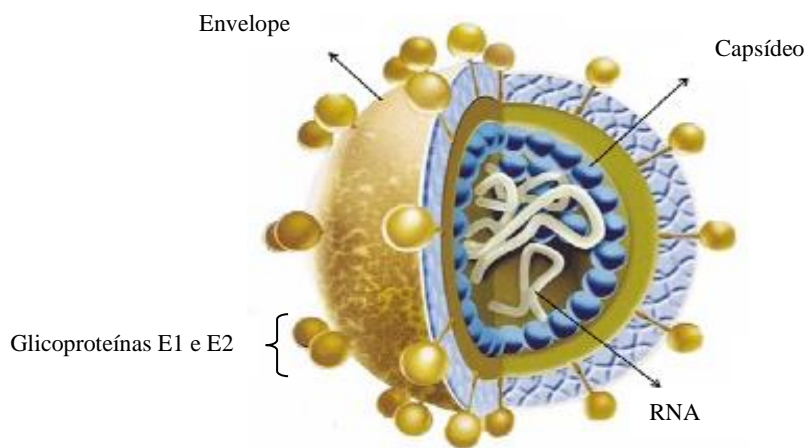


Figura 1 - Representação esquemática da partícula viral do HCV (modificado)

Fonte: <http://frenchtribune.com/teneur/117147-achilles-heels-presence-hvc-would-lead-enhanced-treatment-researchers>

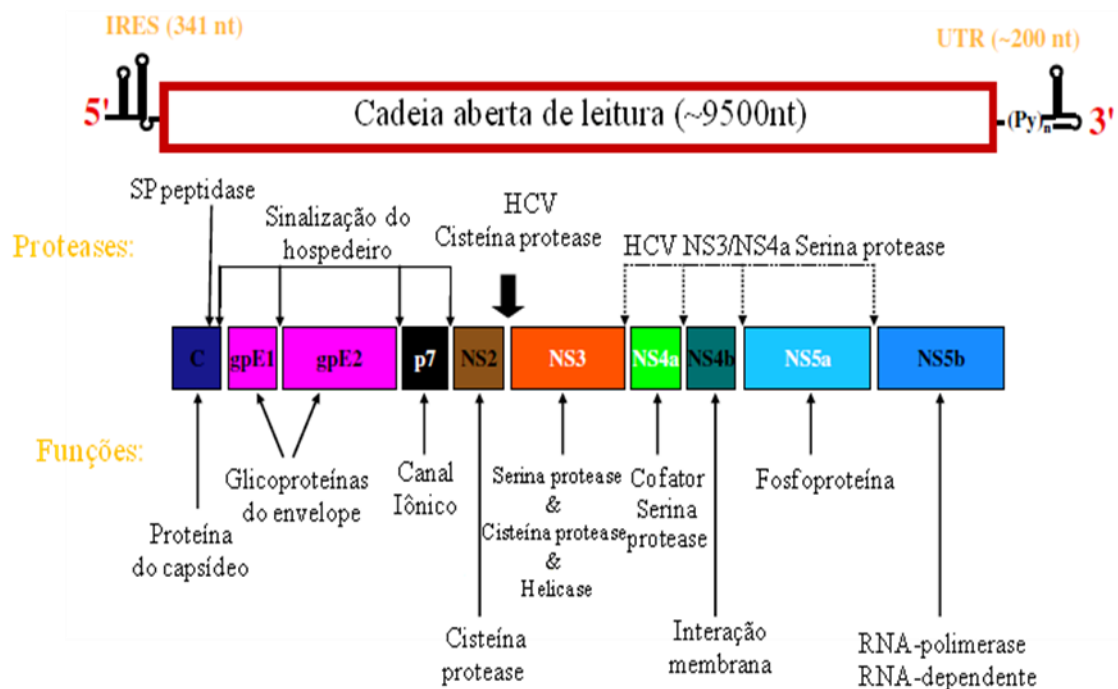


Figura 2a: Representação esquemática do genoma do vírus da hepatite C (modificado)

Fonte: Houghton (2009)

### 1.2.1. Regiões Não Codificantes

A região terminal 5' NC, constituída de 341 nt, é altamente conservada. Sua estrutura secundária é complexa, com formação de quatro alças encurvadas (*stem-loops* = SL I-IV) (Figura 2b). No domínio IV, contém um sítio de entrada interno para ribossomos (IRES - *Internal Ribosome Entry Site*), com uma sequência de RNA específica que propicia o início da tradução das proteínas do HCV. A extremidade 5' NC é importante para o diagnóstico e identificação dos genótipos (Major & Feinstone 1997, Suzuki et al. 2007, Tang & Grisé 2009, Sharma 2010).

A região 3' NC (200 nt) possui uma estrutura tripartite, envolvida na replicação do RNA. A região inicial é pequena com 40 nt, e relaciona-se a variabilidade genotípica; a segunda, de extensão variável, apresenta uma sequência de polipirimidina (poli U/UC); a última parte (98nt), denominada cauda 3'X, é uma região altamente conservada (Tang & Grisé 2009, Sharma 2010) e tem potencial para formar três *stem-loops*, local reconhecido pela polimerase viral para iniciar a síntese do RNA fita simples negativa e estimular a tradução mediada pelo IRES (Figura 2c) (Major & Feinstone 1997, Poenisch & Bartenschlager 2010).

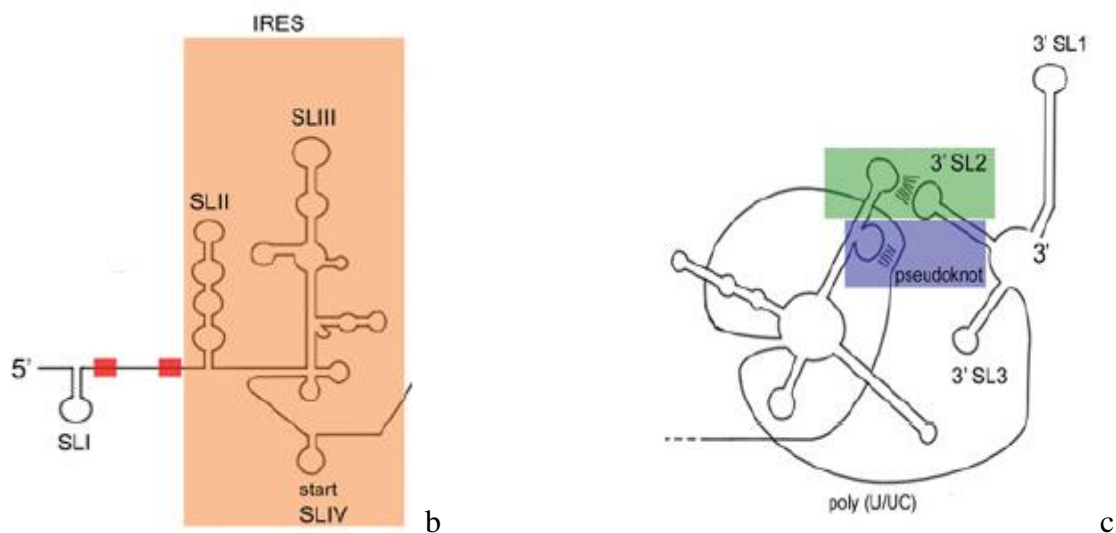


Figura 2b/c - Representação esquemática das estruturas secundárias 5' e 3' NCs (modificado)

Fonte: Tang & Grisé (2009)

## 1.2.2. Região Codificante

### *Proteínas Estruturais*

As proteínas estruturais (*core*, E1 e E2), localizadas na região amino-terminal, possuem domínios hidrofóbicos imprescindíveis no ciclo de replicação viral, tanto na adsorção e consequente clivagem por proteases celulares, como na montagem das partículas virais (Major & Feinstone 1997, Tang & Grisé 2009).

A proteína do nucleocapsídeo, *core* (191 aa), é imunogênica, contém o domínio mais conservado expresso durante a síntese da poliproteína do HCV. A principal função do *core* é a de encapsidação do genoma, correspondendo ao nucleocapsídeo viral (Eroğlu & Pinarbas 2000, Irshad & Dhar 2006). Outras funções evidenciadas são: modulação da transcrição gênica, podendo influenciar no mecanismo da oncogênese do CHC, regulação da apoptose de células infectadas e no desenvolvimento da esteatose hepática (Penin et al. 2004, McLauchlan 2009, Khaliq et al. 2011). Nos ensaios sorológicos, os epítomos  $\beta$ -celulares lineares próximos à porção amino-terminal são utilizados na detecção de anticorpos contra o vírus da hepatite C (Penin et al. 2004). Pesquisas demonstram ainda que indivíduos com mutação no aa localizado na posição 70 dessa proteína apresentam uma menor resposta ao tratamento nas primeiras 12 semanas, após a administração da terapia combinada com interferon (INF) e ribavirina (RBV) (Chayama & Hayes 2011).

Estudos mostraram que uma fase de leitura alternativa na região do *core* codifica uma outra proteína, designada como core+1 ou F (*frame shift*) ou ARF (*alternative reading frame*) (Xu et al. 2001, Sharma 2010). ARF, com aproximadamente 160 aa, é altamente conservada e capaz de estimular resposta imune específica por ser expressa durante a infecção pelo HCV. Algumas funções conferidas ao *core* também são atribuições dessa proteína, tais como: indução de carcinogênese pelo desenvolvimento da esteatose hepática e da resposta imune do hospedeiro. Entretanto, sua ação no ciclo replicativo do vírus e na patogênese dessa infecção ainda não está totalmente esclarecida (Bain et al. 2004, Vassilaki & Mavromara 2009).

No envelope viral, estão inseridas as proteínas E1 (65 aa) e E2 (335 aa) sintetizadas por clivagem enzimática (sinal-peptidase celular), sendo glicosiladas, transmembranas tipo I, com um longo ectodomínio amino ou N-terminal e um curto

domínio hidrofóbico C-terminal, necessário para a ancoragem na membrana celular (Major & Feinstone 1997, Poenisch & Bartenschlager 2010). Essas glicoproteínas desempenham funções fundamentais na adsorção, fusão e montagem viral. Além disso, essas proteínas formam heterodímeros não-covalentes, tendo papel importante na sua conformação funcional, entrada do vírus na célula e proteção contra neutralização de anticorpos (Penin et al. 2004, Jusoh et al. 2010, Vieyres et al. 2010). E2 possui sítios de interação com molécula CD81, sendo encontrada nos hepatócitos, linfócitos B e T, macrófagos, monócitos, *natural Killer*, células dendríticas, endoteliais e epiteliais (Rocha-Perugini et al. 2008, Sharma 2010). Essa proteína apresenta três regiões hipervariáveis (HVR1, HVR2 e HVR3). HVR1 contém epítomos que induzem a formação de anticorpos neutralizantes, podendo proporcionar escape à resposta imune do hospedeiro e persistência da infecção. Estudos evidenciaram que a resposta satisfatória ao tratamento com interferon-alfa (INF- $\alpha$ ) pode ser influenciada devido às variações na sequência nucleotídica da HVR1. A segunda região (HVR2) modula a ligação de E2 aos receptores celulares CD81 (Torres-Puente et al. 2008, Sharma 2010, Chayama & Hayes 2011). A última região hipervariável (HVR3), localizada entre HVR1/2, possui três subdomínios (HVR3a, HVR3b e HVR3c) e auxilia no processo de ligação aos receptores celulares facilitando sua entrada na célula hospedeira (Troesch et al. 2006, Torres-Puente et al. 2008). A variabilidade genética dessas regiões reflete no escape à resposta imune pela seleção de variantes virais (Torres-Puente et al. 2008).

Outra característica da glicoproteína E2 é sua capacidade de interação com a proteína quinase R (PKR - *protein kinase R*), importante regulador da tradução, cuja expressão é induzida pelo IFN. Adjacente a PKR, situa-se uma região denominada fator de iniciação de tradução eucariótica 2 subunidade alfa (eIF2 $\alpha$  - *eukaryotic translation initiation factor 2 alfa*) que é alvo da proteína R para a inibição de tradução durante a infecção viral. Na síntese proteica, a PKR associa-se por meio da fosforilação ao eIF2 $\alpha$ . Então, um importante domínio de E2 (12 aa) contém uma sequência idêntica com homologia para sítios de fosforilação da PKR-eIF2 $\alpha$  (E2-PePHD - *PKR/eIF2alpha phosphorylation homology domain region*), que pode bloquear a atividade inibitória da proteína quinase R e desativá-la (Arnaud et al. 2010). Portanto, E2 e PKR podem constituir um dos mecanismos de resistência viral dos isolados dos genótipos 1 e 3 ao INF (Afzal et al. 2011, Rafique et al. 2011).

A P7 é uma proteína transmembrana hidrofóbica com 63 aa, localizada na junção da região estrutural e não estrutural, especificamente na região carboxi-terminal

ou C-terminal de E2. Sua função moduladora possivelmente está relacionada com a permeabilidade da membrana celular, por gerar hexâmeros envolvidos na formação de canais hidrofílicos para passagem de íons. Pertence à família das viroporinas, auxiliando na maturação e liberação da partícula viral (Haqshenas et al. 2007, Tang & Grisé 2009).

### ***Proteínas Não Estruturais***

As proteínas não estruturais encontram-se na porção C-terminal e exercem funções enzimáticas, participando direta ou indiretamente do ciclo de replicação viral (Clarke 1997, Tang & Grisé 2009).

A proteína NS2 é transmembrana, sendo que a região carboxi-terminal situa-se no lúmen, e a amino-terminal no citosol. Essa proteína associada à região amino-terminal de NS3 constituem uma metaloprotease dependente de zinco (Dubuisson 2007). Além disso, tem como função auxiliar na montagem da partícula viral interagindo com proteínas estruturais e não estruturais; entretanto, essa propriedade ainda não está completamente elucidada (Jirasko et al. 2010, Ma et al. 2011).

NS3, constituída por 631 aa, apresenta três funções: serinaprotease na região N-terminal, NTpase e helicase na C-terminal. A primeira processa a clivagem das junções NS3/NS4A, NS4A/NS4B, NS4B/NS5A e NS5A/NS5B, resultando nas proteínas NS3, NS4A, NS4B, NS5A e NS5B. A segunda fornece energia, e a última atua no processo de desenrolamento da hélice do material genético durante a replicação viral. A protease NS3 tem sido usada como um novo alvo da terapia antiviral, principalmente em pacientes com genótipo 1 (Clarke 1997, Tang & Grisé 2009, Geitmann et al. 2011).

A proteína subsequente é NS4, subdividida em: NS4A e NS4B. A NS4A (54 aa) exerce função de cofator essencial para protease NS3, processo importante na replicação do RNA viral (Major & Feinstone 1997, Tang & Grisé 2009, Shiryaev et al. 2011). A NS4B (261 aa), possui quatro domínios transmembrana (TM1 a TM4) na parte central. A região N-terminal compreende duas  $\alpha$ -hélices anfipáticas (AH1 e AH2) com potencial de associar e atravessar a bicamada lipídica da membrana, provavelmente mediante oligomerização. Já a C-terminal possui duas  $\alpha$ -hélice, sendo a primeira (H1) altamente conservada, enquanto a segunda (H2) é mais variável. A NS4B pode alterar a membrana intracelular, induzindo curvatura côncava de modo a formar vesículas denominada rede membranosa, com o intuito de abrigar o complexo de replicação do HCV. Além de

associar-se as demais proteínas (NS3-4A, NS5A-B) para auxiliar na replicação e montagem viral. Entretanto, essas atividades precisam ser melhor esclarecidas (Kato 2001, Dubuisson 2007, Tang & Grisé 2009, Gouttenoire et al. 2010).

A NS5A (447 aa) é hidrofílica e fosforilada, contém três domínios (I-III) com múltiplos papéis. Os domínios I e II são necessários para a replicação do RNA. Domínio III parece ser necessário para a montagem viral porque a mutação de uma pequena região desse domínio altera a montagem do vírion (He et al. 2006, Joyce & Tyrrel 2010). Mutações nas sequências de aa dessa proteína, tais como: ISDR (*IFN sensitivity determinig region*), IRRDR (*IFN/RBV resistance determining region*), PKRBD (*PKR binding domain*) e V3 (*variable region 3*), podem interferir no desempenho da resposta a terapêutica com INF e RBV (Chayama & Hayes 2011, Yahoo et al. 2011).

A última proteína NS5B (591 aa) é conservada e codifica a RNA polimerase RNA dependente (RpRd), importante no processo de replicação viral (Tang & Grisé 2009). Devido essa característica tornou-se um novo alvo para o tratamento da hepatite C, com o desenvolvimento os inibidores de nucleosídeos e não-nucleosídeos da polimerase. Esses inibidores de NS5B podem ser um componente chave para novos fármacos terapêuticos. No entanto, mais estudos são necessários para entender completamente a eficácia, segurança e os perfis de resistência desses antivirais (Sharma 2010, Membreno & Lawitz 2011, Waheed et al. 2013).

### 1.3. Variabilidade do HCV

O vírus da hepatite C possui um genoma heterogêneo e apresenta uma enorme variabilidade genética, ocasionada por mutações durante a replicação viral (taxa de mutação de nucleotídeos de  $1,4 \times 10^{-3}$  a  $1,9 \times 10^{-3}$  mutações/sítio/ano). Esse fato se deve pela incapacidade da enzima RpRd em reparar erros durante sua leitura, causando mudanças na sequência nucleotídica, possibilitando, assim, o escape da resposta imune e estabelecendo a persistência viral (Zein 2000, Sharma 2010).

As variações genéticas não são absolutamente regulares em todo o genoma viral. As regiões 5' NC e 3'NC são as mais conservadas (90%), seguidas pelo *core* (81 a 88%). Por outro lado, as mais heterogêneas são as que codificam as proteínas do

envelope, principalmente as regiões hipervariáveis (HVR 1, HVR 2 e HVR 3) da glicoproteína E2 (Flint & Mckeating 2000, Dubuisson 2007, Torres-Puente et al. 2008).

Em função dessa variabilidade genômica, o HCV é classificado em genótipos ou tipos (representados por números arábicos de 1 a 7), subtipos (identificados por letras minúsculas como por exemplo 1a, 2c, etc), isolados e *quasispecies* (Simmonds et al. 1994, 2005, Murphy et al. 2007) (Figura 3). As análises das sequências nucleotídicas das regiões do genoma inferiram que os genótipos diferem entre si em 31-33%, e os subtipos em 20-25%. Os isolados mostram variações de 5-15% e *quasispecies* divergem em 1-5% entre sequências do HCV encontradas no mesmo indivíduo (Zein 2000, Simmonds et al. 2005).

A variabilidade genética e seleção de variantes mais adaptadas às condições ambientais podem interferir na epidemiologia, diagnóstico, curso clínico e terapêutica da hepatite C. Apesar de todos os genótipos serem relacionados com as injúrias hepáticas, os genótipos 2 e 3 apresentam melhor resposta ao tratamento em relação aos genótipos 1 e 4 (Zein 2000, Simmonds et al. 2005, Chayama & Hayes 2011).

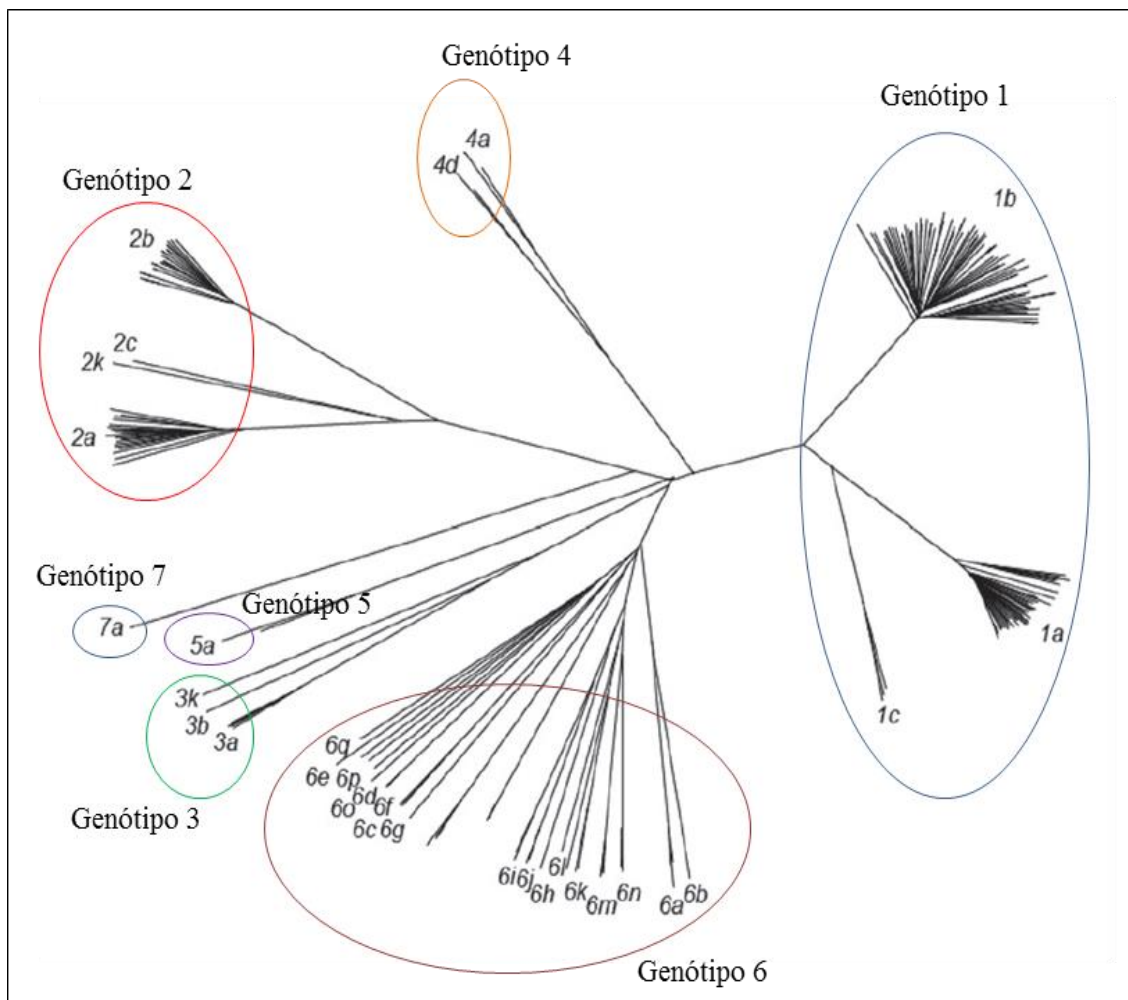


Figura 3 - Árvore filogenética dos tipos e subtipos do HCV (modificado)

Fonte: Chayama & Hayes (2011)

#### 1.4. Aspecto Clínico e Tratamento da Hepatite C

O curso da infecção pelo HCV geralmente é assintomático e pode manifestar-se em duas formas clínicas: aguda e crônica. O período de incubação é de aproximadamente seis a oito semanas (variando entre duas a 26 semanas) (Rodés & Tapias 2000, Martínez-Rebollar et al. 2011). Entre três e 12 semanas, 15% dos pacientes apresentam sintomas inespecíficos, tais como: anorexia, astenia, febre, distúrbios digestivos não específicos, dentre outros. Em média 20% das pessoas acometidas pelo vírus da hepatite C, nessa fase, têm elevações nos níveis de bilirrubina culminando em icterícia, colúria e hipocolia/acolia fecal. Algumas semanas depois, pode ocorrer um aumento nos níveis séricos de aminotransferase, propiciando o

desenvolvimento de lesão hepatocelular aguda (Brasil 2008, Martínez-Rebollar et al. 2011). A eliminação viral espontânea, após a forma aguda, pode ocorrer dentro de seis meses em aproximadamente 15% a 50% dos indivíduos expostos. Algumas características do hospedeiro podem influenciar a eliminação viral: idade inferior a 40 anos, sexo feminino, aparecimento de icterícia e fatores genéticos (Chen & Morgan 2006, Maheshwari et al. 2008, Modi & Liang 2008, Brasil 2011a).

A evolução da infecção aguda para a forma crônica é evidenciado quando o RNA-HCV se mantém detectável no soro/plasma por um período superior a seis meses. A cronicidade, normalmente, ocorre de maneira lenta e progressiva em 50% a 85% dos pacientes acometidos pelo vírus da hepatite C, podendo estar relacionada à morbidade ocasionada por essa infecção (Craxì et al. 2008, Martínez-Rebollar et al. 2011). Após 10 a 30 anos, aproximadamente 20% a 30% dos portadores crônicos desenvolvem cirrose e, 3% a 8%, por ano carcinoma hepatocelular (Castellano 2000, Modi & Liang 2008).

Na fase crônica, pode ocorrer progressão para cirrose e descompensação hepática, caracterizada por alterações sistêmicas e hipertensão portal cursando com ascite, varizes esofágicas, hemorragia digestiva alta e encefalopatia hepática (Alazawi et al. 2010). A progressão da doença pode ser influenciada por alguns fatores, tais como: sexo masculino, idade avançada, etilismo, coinfeção (vírus da imunodeficiência humana – HIV e/ou HBV), presença de esteatose hepática, hemocromatose, dentre outros. O avanço mais rápido da fibrose hepática pode ser provocado pela obesidade, esteatose hepática e diabetes (Seeff 2002, 2009, Modi & Liang 2008).

Manifestações extra-hepáticas (MEH) podem estar relacionadas com a fase crônica, incluindo renais, dermatológicas, hematológicas e reumatológicas. As MEH prejudicam a qualidade de vida dos enfermos, e normalmente são comuns em estágio de cirrose descompensada (Romero-Gómez & García-Romero 2008). A MEH comumente diagnosticada em pacientes com hepatite C é a crioglobulinemia mista (vasculite sistêmica), caracterizada pelo acúmulo de imunocomplexos circulantes em vasos sanguíneos. Indivíduos com essa alteração podem apresentar sintomas que abrangem desde fadiga, *rash* cutâneo, púrpura, artrite até fenômeno de Raynaud's, neuropatia periférica e glomerulonefrite (Castellano 2000, Chen & Morgan 2006, Modi & Liang 2008). Demais manifestações extra-hepáticas são: glomerulonefrites, síndrome de Sjögren, porfiria cutânea, líquen plano, vitiligo, tireoidite, linfoma de células B, dentre outras (Zoulim et al. 2003, Romero-Gómez & García-Romero 2008).

A infecção oculta pelo HCV, mesmo rara, pode ocorrer em duas situações: indivíduos anti-HCV e RNA-HCV negativos no soro, com níveis elevados de transaminases séricas; ou anti-HCV positivos e RNA-HCV negativos no soro, com valores normais de transaminases séricas. Em ambos os casos, o vírus da hepatite C pode ser encontrado nos hepatócitos e/ou em locais extra-hepáticos (Castillo et al. 2004, Carreño 2006, Carreño et al. 2012).

O tratamento da infecção aguda pelo HCV é eficaz e os indivíduos assintomáticos devem iniciar o tratamento imediatamente após o diagnóstico, enquanto que, aos sintomáticos, recomenda-se aguardar 12 semanas após início dos sintomas (período em que pode ocorrer eliminação viral espontânea). A adesão ao tratamento é essencial para a garantia de resultados satisfatórios (Heathcote & Main 2005, Blackard et al. 2008, Brasil 2011a).

O Ministério da Saúde incluiu, no “Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C no Brasil e Coinfecções”, o tratamento da hepatite C aguda, que tem como objetivo reduzir o risco da progressão para cronicidade. O esquema terapêutico recomendado, independentemente do genótipo, é a monoterapia com IFN convencional em dose diária (INF- $\alpha$ -2a dose utilizada de 6 MUI ou  $\alpha$ -2b com dose de 5 MUI), por via subcutânea (SC), nas primeiras quatro semanas, seguido de 3 MUI três vezes por semana por 20 semanas, ou seja, até completar 24 semanas de tratamento, ou ainda, para aqueles pacientes com maior risco de intolerância e/ou má adesão a doses mais elevadas de IFN convencional ( $\alpha$ -2b, 3 MUI, SC, 3 vezes por semana, associado a RBV 15 mg/kg/dia, via oral - VO, por 24 semanas) (Brasil 2011a).

O IFN- $\alpha$  e a ribavirina tem muitos efeitos colaterais, tais como: cefaléia, febre, anemia, alterações de comportamento, depressão e outros (Sharma 2010). O interferon- $\alpha$  tem uma meia-vida curta no organismo humano de aproximadamente oito horas, sofrendo alteração em sua concentração no plasma humano. O interferon peguilado (peginterferon - PEG IFN- $\alpha$ ), consiste na ligação do IFN- $\alpha$  recombinante a uma molécula de polietilenoglicol (PEG). Nessa apresentação, a liberação do fármaco é mais lenta, progressiva e a degradação enzimática é baixa, diminuindo, assim, os efeitos colaterais, com a melhora na sua eficácia e maior adesão ao tratamento (Zeuzem et al. 2000, Heathcote & Main 2005, Modi & Liang 2008). A partir de 2002, o esquema terapêutico recomendado é a aplicação subcutânea semanal de PEG IFN- $\alpha$  em combinação com ribavirina oral diária, principalmente, para o genótipo 1 (Heathcote & Main 2005).

O protocolo clínico e as diretrizes do tratamento para a hepatite C crônica são regulamentados pela Portaria nº 34 de 28 de setembro de 2007 do Ministério da Saúde, que designa terapêutica para pacientes anti-HCV e RNA-HCV positivos, com idade entre três e 70 anos, contagem de plaquetas acima de  $60.000/\text{mm}^3$  e de neutrófilos acima de  $1.500/\text{mm}^3$ , além de apresentar biópsia hepática (realizada nos últimos 24 meses) constatando atividade necroinflamatória de moderada a intensa e/ou fibrose progressiva (Brasil 2007).

A decisão de iniciar o tratamento da hepatite C crônica deve considerar o risco de progressão da doença, a probabilidade de resposta terapêutica, os eventos adversos do tratamento e a presença de comorbidades. Algumas condições podem interferir no tratamento e devem ser investigadas, como, por exemplo, presença de doença psiquiátrica, cardíaca ou renal, doenças autoimunes, uso abusivo de álcool e outras drogas. Os objetivos dessa terapêutica é suprimir a replicação viral, bem como prevenir o desenvolvimento da cirrose e suas complicações, impedindo sua evolução para o CHC, alcançar a resposta virológica sustentada (RVS), aumentar a expectativa de vida, reduzir as manifestações extra-hepáticas, diminuir o risco de transmissão da doença e melhorar a qualidade de vida dos pacientes (Poynard et al. 2003, Brasil 2011a).

A genotipagem do HCV é obrigatória para candidatos ao tratamento da hepatite C crônica, já que esse é definido de acordo com o genótipo identificado. O esquema recomendado para tratamento dos pacientes com genótipo 1 é a associação de PEG-IFN e RBV, durante 48 a 72 semanas: PEG IFN- $\alpha$ -2a, 180 mcg, SC, 1 vez por semana ou PEG IFN- $\alpha$ -2b, 1,5 mcg/kg, SC, 1 vez por semana, ambos associados à RBV 15 mg/kg/dia, VO (dose diária dividida de 12/12 horas). Deve-se considerar duração do tratamento de 72 semanas para pacientes portadores do genótipo 1 que estejam em tratamento com PEG IFN associado a RBV e apresentem boa adesão, com resposta virológica parcial (RVP) na 12ª semana e RNA-HCV indetectável na 24ª semana, levando em consideração aspectos de adesão, tolerabilidade e aceitabilidade (Brasil 2011a).

Para os portadores dos genótipos 2 ou 3, o tratamento utilizado na inexistência de fatores preditores de baixa RVS é a associação de IFN convencional e RBV, durante 24 semanas: INF convencional  $\alpha$ -2a ou  $\alpha$ -2b, 3 MUI, SC, 3 vezes por semana associado a RBV 15 mg/kg/dia, VO (dose diária dividida de 12/12 horas). Já para os pacientes com esses genótipos na existência de fatores preditores de RVS baixa, como fibrose portal com vários septos sem cirrose e carga viral superior a  $600.000 \text{ UI}/\text{mm}^3$ , usa-se a

associação de PEG-IFN e RBV, durante 24 semanas: PEG IFN- $\alpha$ -2a ou PEG IFN- $\alpha$ -2b, uma vez por semana, SC, associado à RBV 15 mg/kg/dia, VO (dose diária dividida de 12 em 12 horas). Pacientes com cirrose avançada, independentemente da carga viral, devem ser tratados por 48 semanas (PEG IFN  $\alpha$ -2a ou PEG IFN  $\alpha$ -2b, uma vez por semana, SC, associado à RBV 15 mg/kg/dia, VO, dose diária dividida de 12/12 horas) (Brasil 2011a).

O esquema recomendado para o tratamento dos pacientes com genótipos 4 e 5 é a associação de PEG IFN- $\alpha$  e RBV, durante 48 a 72 semanas: PEG IFN- $\alpha$ -2a, 180 mcg, SC, 1 vez por semana ou PEG IFN- $\alpha$ -2b, 1,5 mcg/kg, SC, 1 vez por semana, ambos associados a RBV 15 mg/kg/dia, VO (dose diária dividida de 12 em 12 horas) (Brasil 2011a).

O tratamento da hepatite C é efetivo quando ocorre RVS, caracterizada pela ausência do RNA-HCV após 24 semanas do término do tratamento (Modi & Liang 2008, Munir et al. 2010). A RVS pode ser influenciada por fatores relacionados ao vírus (carga viral e genótipos) e fatores do hospedeiro (raça, idade, sexo masculino, alto índice de massa corporal, consumo de álcool, resistência à insulina, estágio de fibrose avançado, coinfeções HIV e/ou HBV e o uso de drogas) (Heathcote & Main 2005, Modi & Liang 2008, Asselah et al. 2010, TenCate et al. 2010). A partir de 2009, alguns estudos têm demonstrado que o polimorfismo localizado próximo ao gene IL28B, no cromossomo 19, que codifica a interleucina 28 também conhecida como INF-lambda, está fortemente associado com a RVS e eliminação espontânea do HCV (Ge et al. 2009, Thomas et al. 2009, Asselah et al. 2010, Jia et al. 2012, Kobayashi et al. 2012).

O genótipo 1 apresenta menor RVS (45% a 52% após 48 semanas de tratamento com PEG IFN- $\alpha$  e ribavirina). Os genótipos 2 e 3 maior RVS (75% a 90%), seguindo o esquema da existência de fatores preditores. Os genótipos 4, 5 e 6 apresentam respostas intermediárias às dos genótipos 1, 2 e 3 (Modi & Liang 2008, Soriano et al. 2009, Munir et al. 2010, Brasil et al. 2011a). Mediante a RVS baixa do genótipo 1, surge um tratamento novo para hepatite C crônica com uma tripla terapia, incluindo PEG IFN- $\alpha$  e ribavirina em associação com inibidores de protease específicos para a serinaprotease (proteína não estrutural NS3/4a): o telaprevir (TVR) e o boceprevir (BVR) (Chevaliez 2011, Butt & Kanwal 2012). Estudos mostraram RVS de 70% a 75% em pacientes que utilizaram o TRV ou BVR associado ao PEG IFN- $\alpha$  e a ribavirina. Indivíduos que apresentaram falha no tratamento anterior com PEG IFN- $\alpha$  e a ribavirina alcançaram

RVS de 50% a 60% com o uso da nova tríade terapêutica (McHutchison et al. 2009, TenCate et al. 2010, Chevaliez 2011).

No Brasil, em 2013, o TRV e o BVR foram registrados na Anvisa, e o Conitec (Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias) aprovou sua incorporação ao arsenal terapêutico do Sistema Único de Saúde. Ambos são utilizados em associação com PEG IFN e RBV. Sua aprovação foi concedida exclusivamente para monoinfectados pelo genótipo 1 do HCV, com fibrose avançada ou cirrose hepática compensada e ausência de tratamento prévio com os inibidores da protease, de acordo com a Portaria n° 20, de 25 de julho de 2012. A apresentação do telaprevir é em comprimidos de 375 mg. A dose recomendada para uso é de 750 mg (2 comprimidos), administrada de 8/8 horas por VO. O boceprevir é em cápsulas de 200 mg. A dose recomendada para uso é de 800 mg (4 cápsulas), administrada de 8/8 horas por VO. Para as demais situações não contempladas, permanecem em vigor as recomendações do “Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C e Coinfecções”, aprovado pela Portaria n° 221, de 13 de julho de 2011 (Brasil 2013).

### **1.5. Diagnóstico da Hepatite C**

Após a descoberta e caracterização do vírus da hepatite C, testes para a detecção de anticorpos (anti-HCV) e para a pesquisa do RNA viral foram desenvolvidos (Erensoy 2001). Atualmente, o diagnóstico laboratorial desta infecção é baseado nessas duas categorias: os ensaios sorológicos, para detecção de anticorpos específicos (anti-HCV), e análises moleculares para detectar e quantificar o RNA viral, bem como testes para caracterização dos isolados virais. O diagnóstico da infecção é fundamental para decisão terapêutica, avaliação da resposta virológica à terapia e prognóstico da doença. A pesquisa de anticorpos, o uso de ensaios confirmatórios e a padronização das análises moleculares são necessários para otimizar os testes e, assim, diminuir resultados falso positivos ou negativos (Pawlotsky 2002a, Chevaliez & Pawlotsky 2007, Chevaliez 2011).

A detecção do RNA-HCV, na infecção aguda, pode ser evidenciada na primeira e na segunda semana após exposição ao vírus, e os anticorpos a partir de duas a oito semanas. Concomitantemente, pode ocorrer aumento dos níveis de ALT (alanina aminotransferase), voltando ao normal até o sexto mês de infecção, quando o RNA-

HCV desaparece. O marcador anti-HCV persiste por muitos anos (Figura 4a) (Hoofnagle 2002, Maheshwari & Thuluvath 2010, Chevaliez 2011).

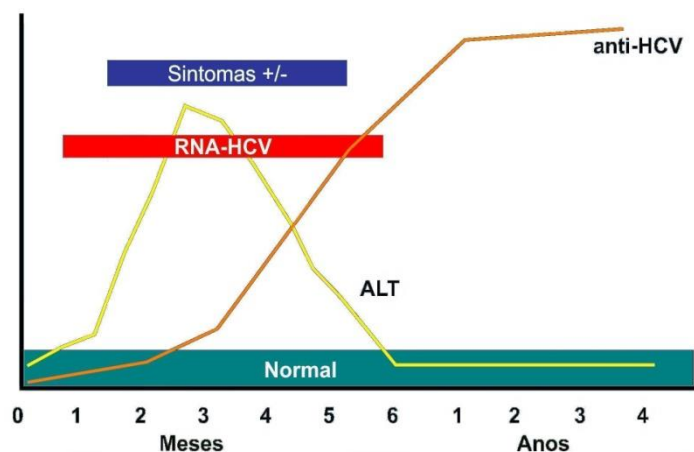


Figura 4a - Perfil sorológico da hepatite C aguda (modificado)

Fonte: CDC – [www.cdc.gov/ncidod/diseases/hepatitis/slideset](http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/hepatitis/slideset)

A definição da infecção aguda pelo HCV é confirmada pela soroconversão recentemente documentada (menos de seis meses) de anti-HCV. No início dos sintomas ou no momento da exposição, o marcador anti-HCV pode estar não reagente, mas converte-se positivamente em um período de 90 dias. Mesmo com anti-HCV não reagente, a detecção do HCV-RNA pode ocorrer após o início dos sintomas ou uma semana após a exposição, quando essa for conhecida em indivíduos com histórico de exposição potencial ao vírus da hepatite C (Maheshwari et al. 2008, Brasil 2011a).

A infecção crônica pelo HCV é caracterizada pela persistência do RNA viral após seis meses da exposição. Os anticorpos anti-HCV permanecem detectáveis, e observam-se flutuações nos níveis de ALT (Figura 4b) (Hoofnagle 2002, Maheshwari et al. 2008, Chevaliez 2011).

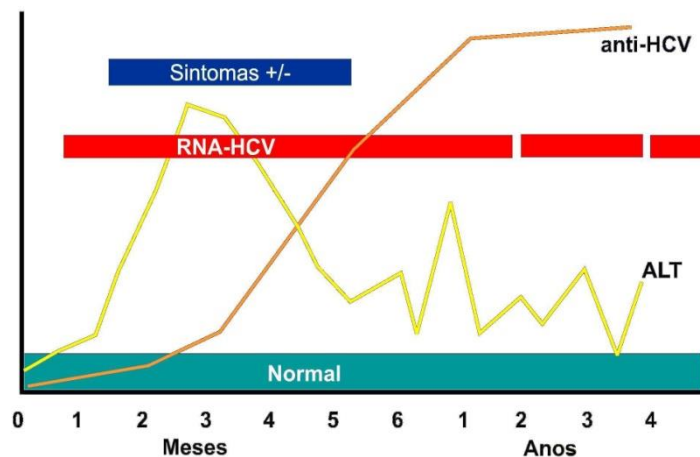


Figura 4b - Perfil sorológico da hepatite C crônica (modificado)

Fonte: CDC – [www.cdc.gov/ncidod/diseases/hepatitis/slideset](http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/hepatitis/slideset)

O ensaio imunoenzimático (ELISA) detecta anticorpos contra antígenos específicos do HCV e tornou-se a técnica mais empregada no diagnóstico da hepatite C. Três gerações de ELISA foram desenvolvidas até o momento, cujo princípio se baseia na captura de anticorpos anti-HCV, utilizando proteínas recombinantes ou peptídeos sintéticos. O ELISA de primeira geração (ELISA I) utilizava somente o polipeptídeo c100-3 correspondente à região NS4 do genoma viral e, devido sua baixa sensibilidade e especificidade, não é mais usado. A segunda geração surgiu em 1992, inserindo outras duas proteínas recombinantes, a c-22-3 (core) e c33-c (NS3), diminuindo o tempo médio de soroconversão de 16 para 10 semanas, e houve um aumento de sensibilidade e especificidade. O ELISA de terceira ou quarta geração, além dos peptídios já existentes, foi adicionado mais um antígeno correspondente a região NS5, permitindo a detecção de anticorpos anti-HCV a partir de sete semanas de infecção. A sensibilidade e especificidade ultrapassaram mais de 99% em indivíduos imunocompetentes (Gretch 1997, Erensoy 2001, Richter 2002, Chevaliez & Pawlotsky 2007, Gupta et al. 2014).

Resultados falso-positivos podem acontecer nos ensaios imunoenzimáticos, por isso há necessidade de testes suplementares ou confirmatórios, como o *recombinant immunoblot* (RIBA) ou *line immunoassay* (LIA), que possuem boa especificidade e sensibilidade em relação ao ELISA. Esses testes identificam anticorpos para antígenos individuais do HCV e eliminam falso-positivos (Erensoy 2001, Richter 2002, Pawlotsky 2002b). Entretanto, resultados positivos utilizando essa técnica não definem se o

indivíduo está infectado pelo HCV ou não, pois o marcador anti-HCV positivo pode ser detectado devido à exposição passada, sem infecção (Erensoy 2001, Richter 2002).

A necessidade de esclarecer alguns diagnósticos laboratoriais inconclusivos, bem como a elucidação do estado de portador ou não do vírus, culminou na pesquisa do RNA viral, principalmente em caso de imunossupressão, monitoramento da terapêutica, detecção da infecção no período de janela imunológica e investigação do HCV em recém-nascidos. Entretanto, esse ensaio pode não ser conclusivo, pois podem ocorrer flutuações dos níveis de RNA, degradação do material genético no soro e contaminação laboratorial (Gretch 1997, Erensoy 2001, Richter 2002, Ré et al. 2005).

Algumas técnicas moleculares para detecção do RNA-HCV podem ser utilizadas, tais como: reação em cadeia pela polimerase (PCR), amplificação mediada por transcrição, teste *branched* DNA, PCR quantitativa e em tempo real. A reação em cadeia pela polimerase pós-transcrição reversa (RT-PCR) utiliza inicialmente a enzima transcriptase reversa para catalisar a síntese do DNA complementar (cDNA) do RNA viral. Essa técnica apresenta mais de 96% de sensibilidade e 99% de especificidade, permitindo a detecção de pequeno número de cópias do RNA-HCV. Já a amplificação mediada pela transcrição (TMA, *transcription - mediated amplification*) apresenta sensibilidade de 98% (Pawlotsky 2002b, Richter 2002, Morishima et al. 2008). A PCR em tempo real possui vantagens em relação ao teste *branched* DNA, como redução do risco de contaminação e detecção da quantidade do produto produzido em todas as etapas da PCR (carga viral) (Ferreira-Gonzalez & Shiffman 2004).

A genotipagem pode ser realizada pelo sequenciamento completo do genoma viral ou das regiões 5' NC, *core*, E1 ou NS5B (Chen & Weck 2002, Chevaliez & Pawlotsky 2007). Vários métodos têm sido aplicados, como a hibridização reversa com sondas genótipo-específicas (*line probe assay* - LiPA - região 5' NC), RFLP (*restriction fragment length polymorphism* - 5' NC) e a amplificação genótipo-específica com oligonucleotídeos/iniciadores específicos (Erensoy 2001, Pawlostky 2002a, Scott & Gretch 2007).

Outro teste que pode ser utilizado, principalmente no período de janela imunológica, é a pesquisa do antígeno do *core* do HCV, por ensaio sorológico (Ortho-Clinical Diagnostics Raritan, NJ). Os níveis desse antígeno assemelham-se com os do RNA-HCV, mas sua sensibilidade é menor, podendo ser usado como um marcador de replicação viral (Pawlostky 2002b, Chevaliez 2011).

Os níveis elevados da alanina aminotransferase estão relacionados com a atividade inflamatória hepática, por isso são utilizados na avaliação e no monitoramento da infecção pelo HCV. Apesar de serem indicadores sensíveis do dano do parênquima hepático, não são específicos para o vírus da hepatite C. Além disso, 30% dos pacientes com hepatite C crônica têm níveis normais da ALT e alguns apresentam alterações desses níveis, principalmente, na depuração viral o que não significa mau prognóstico (Brasil 2008, Basso et al. 2009).

A biópsia hepática é um procedimento indicado para todos os pacientes antes do início do tratamento, já que confirma o diagnóstico clínico, avalia o grau de fibrose e atividade inflamatória, ajudando a definir a melhor opção terapêutica (NIH Consensus Statement on Management of Hepatitis C 2002, Dienstag & McHutchison 2006, Puoti et al. 2010).

## **1.6. Aspectos Epidemiológicos da Infecção pelo HCV**

### **1.6.1. Transmissão do HCV**

A via parenteral é a forma mais eficiente da transmissão do HCV, tendo como principais fatores de risco: repetidas exposições percutâneas, politransfusões, uso de drogas injetáveis, esterilização incorreta de equipamentos odonto-médico-hospitalares, administração de medicamentos injetáveis por pessoas não capacitadas, técnicas de medicina popular (injeções terapêuticas) e práticas culturais sem adequação das normas de biossegurança (tatuagem e *piercing*). As vias sexual e vertical, mesmo pouco eficazes, podem disseminar o vírus da hepatite C (Prati 2006, Alter 2007, Maheshwari et al. 2008, Lavanchy 2009).

Antes da triagem sanguínea para o marcador anti-HCV nos bancos de sangue, a principal forma de transmissão desse vírus era relacionada às hemotransfusões (Shepard et al. 2005, Alter 2007). No Brasil, a obrigatoriedade dos testes sorológicos para anti-HCV ocorreu em 19 de novembro de 1993 pela Portaria nº 1376 do Ministério da Saúde (Brasil 1993). O uso de técnicas moleculares para triagem do vírus da hepatite C (NAT - teste de amplificação e detecção do ácido nucleico viral) nos bancos de sangue contribuiu para a redução do risco transfusional, pela detecção do RNA viral no período de janela imunológica (Prati 2006, Allain et al. 2009). Por outro lado, na África e na Ásia ainda

existem locais que não realizam a triagem sorológica para anti-HCV em todas as fontes de hemoderivados, esse fato pode ocorrer pela falta de infraestrutura e/ou condições financeiras. Dessa forma, a transfusão de sangue continua sendo importante na transmissão do HCV em alguns países em desenvolvimento (Alter 2007, Chao et al. 2011).

O principal mecanismo de transmissão do vírus da hepatite C, na atualidade, é o compartilhamento de agulhas, seringas e outros equipamentos para uso de drogas ilícitas injetáveis (Altaf et al. 2007, Lavanchy 2009, Nelson et al. 2011). Mundialmente, cerca de 10 milhões de usuários de drogas injetáveis (UDI) podem ser anti-HCV positivos. Os países com maior número de UDI acometidos pela infecção do HCV são: China, EUA e Rússia (Nelson et al. 2011).

O uso de drogas não injetáveis também pode transmitir o HCV por artefatos contaminados (cachimbos, canudo ou colheres), que são normalmente usados para o consumo da droga. Inalação nasal crônica dessas substâncias provoca a deterioração do tecido e ocasiona hemorragia das membranas nasais. O contato direto do vírus com esses instrumentos, dentro da cavidade nasal/oral lesionada, por meio de fluídos ou sangue infectado pode favorecer aquisição de doenças transmissíveis como a infecção pelo vírus da hepatite C, devido o compartilhamento desses artefatos (McMahon et al. 2004, Mácias et al. 2008, Caiaffa et al. 2011).

Acidente com agulhas contaminadas ou outros objetos perfuro-cortantes em profissionais de saúde é denominado transmissão ocupacional e apresenta uma taxa de soroconversão de 1,8% com um risco médio de 0,5% (Alter 2007, Deuffic-Burban et al. 2011). A transmissão tem maior relevância em acidentes com agulhas de lúmen em veias ou artérias e com sangue visível e lesões profundas (Yazdanpanah et al. 2005). A importância do uso dos equipamentos de proteção individual é cada vez mais difundida para diminuir a incidência de lesão percutânea. Como não há profilaxia disponível para o HCV, é fundamental evitar a exposição e identificar a infecção ocasionada por esse vírus em ambientes de saúde e, conseqüentemente, propor tratamento precoce, quando a transmissão ocorrer (Deuffic-Burban et al. 2011).

A transmissão sexual de HCV ocorre após a exposição ao fluído contaminado através de uma barreira protetora interrompida (Bradshaw et al. 2013). Essa transmissão pode ser influenciada por alguns fatores, tais como: o tempo de convivência com parceiro soropositivo, presença de doenças sexualmente transmissíveis (DST), múltiplos parceiros sexuais, homens que fazem sexo com homens (HSH), traumas durante a

relação, não uso do preservativo e alta carga viral (Maheshwari et al. 2008, Tohme & Holmberg 2010). Em casais monogâmicos, heterossexuais e anti-HCV discordantes, foram encontrados baixos índices da doença (Boonyarad et al. 2003, Vandelli et al. 2004). Estudos revelam que a população em situação de risco tem crescido devido a um comportamento sexual de alto risco, incluindo o sexo anal desprotegido e o uso de drogas durante o sexo (CDC 2011, Bradshaw et al. 2013). O HIV e outras DSTs parecem ser importantes cofatores na transmissão permucosa do HCV (Zablotska et al. 2009, Vries et al. 2008). A crescente incidência do vírus da hepatite C relacionada a transmissão permucosa dessa doença entre HSH infectados com HIV foi observada na Europa, Austrália, Estados Unidos e Ásia (Browne et al. 2004, Malthews et al. 2011, Van der Helm et al. 2011, Sun et al. 2012). Embora muitas vezes multifatorial, os fatores de risco da transmissão sexual podem ser classificados como comportamental (práticas sexuais e drogas administradas por via mucosa) e biológicos (HIV e DST) (Bradshaw et al. 2013).

A transmissão vertical do HCV ocorre na presença do RNA-HCV no soro da mãe durante a gestação e/ou no momento do parto, sendo que níveis elevados de carga viral ( $> 10^6$  cópias/mL) podem aumentar a probabilidade de transmissão (Alter 2007, Gardenal et al. 2011). O índice do risco de transmissão vertical varia de 4 a 7%, podendo elevar na presença de coinfeção com HIV (15 a 22%) e o uso de drogas injetáveis (Roberts & Yeung 2002, Gardenal et al. 2011). Aspectos imunogenéticos e genotípicos do HCV não estão relacionados com essa transmissão. Fatores de risco para infecção perinatal são: trabalho de parto prolongado com ruptura de membrana por mais de seis horas, infecção de células mononucleares maternas pelo HCV e exposição ao sangue materno infectado, principalmente, devido lacerações no canal vaginal durante o parto. O parto cesariano pode conferir alguma proteção (Indolfi & Resti 2009). A amamentação não é contra-indicada, devido a baixa quantidade do RNA-HCV existente no leite materno, pela provável neutralização do vírus no suco gástrico e pela integridade das mucosas oral/gástrica do recém-nascido, desde que não existam fissuras no seio que propiciem a passagem de sangue (Brasil 2005, Indolfi & Resti 2009). Os antivirais utilizados no tratamento da hepatite C são contra-indicados na gravidez, o que dificulta medidas profiláticas para transmissão vertical (Consenso da Sociedade Brasileira de Infectologia para o Manuseio e Terapia da Hepatite C 2008).

A transmissão intrafamiliar do vírus da hepatite C é controversa, embora possa ocorrer por meio do compartilhamento de objetos cortantes de higiene pessoal, escovas

de dente e aparelho dentário ou pela exposição de ferimentos abertos. Na ausência de fator de risco, pesquisas sugerem propagação intrafamiliar do HCV e aumento do risco para as famílias com indivíduos infectados por esse vírus. No entanto, necessita-se de mais investigações para entender melhor a ocorrência dessa transmissão (Minola et al. 2006, De Waure et al. 2010).

### **1.6.2. Prevalência da Hepatite C**

Geralmente, estudos sobre a prevalência da hepatite C são conduzidos em doadores de sangue, o que pode não representar com exatidão a prevalência da infecção. Segundo investigações epidemiológicas, a infecção pelo HCV possui distribuição geográfica diferente, sendo endêmica em alguns países. Estima-se que existem cerca de 150 milhões de indivíduos cronicamente infectados por este vírus (Lavanchy 2011, OMS 2012).

De acordo com investigações epidemiológicas da população em geral e em doadores de sangue, em diferentes localidades, as taxas de prevalência são variadas. Alguns países com as prevalências maiores são Rússia (4,1%), Romênia (4,5%), Estônia (5%), Paquistão (5,9%), Uzbequistão (6,5%), Gabão (9,2%), São Tomé e Príncipe (10%), Mongólia (10,7%), Camarões (13,8%) e no Egito varia de 14% a 32%. Índices intermediários foram observados na Estados Unidos (1,8%), Argentina (1,9%), China (1,0 a 2,2%), Lituânia (2,2%), Japão (2,4%) e El Salvador (2,5%). Já prevalência baixa é encontrada na Argélia (0,2%), Nova Zelândia (0,3%), Alemanha (0,4%), Finlândia/Groelândia (0,5%), Suécia (0,59%), Reino Unido (0,6%), Panamá/Bahamas (0,75%), Venezuela (0,94%), Colômbia (0,97%) e Canadá (1,0%) (Figura 5) (Cornberg et al. 2011, Sievert et al. 2011, Lavanchy 2011).

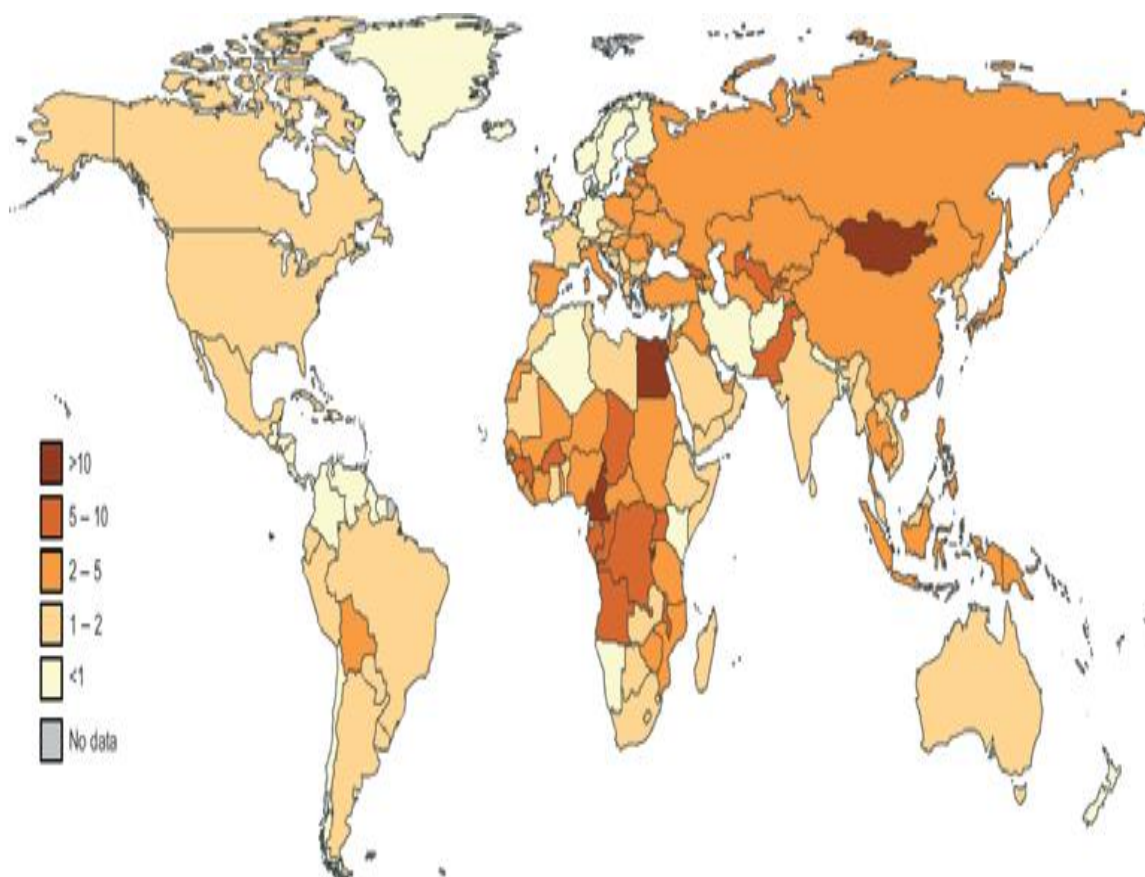


Figura 5 - Prevalência mundial da infecção pelo HCV

Fonte: Lavanchy (2011)

Na América Latina, a distribuição geográfica para o vírus da hepatite C é variável, divergindo entre países e em regiões de um mesmo país (Méndez- Sánchez et al. 2010, Te & Jensen 2010). Na população em geral de diversos países latinos, os índices verificados foram de 0,83% no Chile, 0,97% no Paraguai, 1,0% Peru, 1,23% na Colômbia, 1,4% na Venezuela, 2,3% em Porto Rico e 4,7 na Bolívia (Kershenobich et al. 2011, Lavanchy 2011). Em doadores de sangue, na Argentina, a prevalências encontradas foram de 1,5-5,8%, e no México as taxas variaram de 0-2,5% (González et al. 2005, Chiquete & Panduro 2007, Fassio & Schroder 2008, Santos-López et al. 2008, Sosa-Jurado et al. 2010, Kershenobich et al. 2011).

No Brasil, um inquérito nacional de base populacional conduzido em todas as macro-regiões brasileiras, de 2005 a 2009, com número amostral de 19.503 habitantes na faixa etária entre 10 e 69 anos, verificou uma prevalência para anti-HCV de 1,38% (IC 95%: 1,12%-1,64%) (Pereira et al. 2013). Pesquisas conduzidas em doadores de sangue de várias regiões do Brasil mostraram que os índices de positividade para essa

infecção são variáveis, como nas Regiões: Sul (0,34-1,1%), Sudeste (0,21-1,2%), Norte (0,13-5,9%) e Centro-Oeste (1,4-6,4%) (Martins et al. 1994, Brandão & Fuchs 2002, Rosini et al. 2003, Salles et al. 2003, Fonseca & Brasil 2004, Valente et al. 2005, Novais et al. 2009, Oliveira-Filho et al. 2010).

Em Goiás, as primeiras pesquisas foram realizadas por Martins et al. (1994, 1995ab), em doadores de sangue, gestantes, escolares, crianças provenientes de creches e meninos na/de rua, cujas positivities encontradas foram de 1,4%, 0,9%, 0,2%, 0,0% e 1-3%, respectivamente.

Outros estudos conduzidos em Goiás sobre a pesquisa da infecção pelo HCV, em diferentes grupos populacionais, as taxas de prevalência variaram de 0-63,3% de acordo com a população estudada: grávidas portadoras do HIV-1 (0,15%), comunidades isoladas afrodescendentes (0,57%), profissionais de hemodiálise (0,7%), catadores de materiais recicláveis (1,6%), pacientes com hanseníase (1,8%), indivíduos com doença reumática (1,9%), usuários anônimos de um centro de testagem para HIV (2,5%), pacientes HIV positivos virgem de tratamento (4,6%), reeducandas (6,1%), pacientes com tuberculose (7,5%), transplantados renais (16,1%), hemodialisados (16,4%) e hemofílicos (63,3%) (Rosa et al. 1996, Lopes et al. 2002, Barbosa et al. 2002, 2005, Carneiro et al. 2005, Pereira et al. 2006, Botelho et al 2008, Costa et al. 2009, Matos et al. 2009, Del Rios 2011, Reis et al. 2011, Marinho 2012, Barros et al. 2013).

### **1.6.3. Distribuição Geográfica dos Genótipos do HCV**

Conhecer a distribuição genotípica do HCV é imprescindível para a monitorização de tendências epidemiológicas, que possibilitam verificar a introdução de novos genótipos em uma população e a taxa de evolução das recombinações genéticas naturais do vírus. Esses dados podem auxiliar na compreensão da circulação dos genótipos e esclarecer fatores demográficos, sociais e biológicos que são inerentes nas antigas e recentes rotas de transmissão (Figura 6) (Simmonds et al. 2005, Lavanchy 2011).

Os genótipos 1, 2 e 3 e seus subtipos são amplamente disseminados mundialmente; entretanto, a prevalência varia de região para região e/ou país para país (Zein 2000, Nakano et al. 2004, Simmonds et al. 2005, Te & Jensen 2010). Os subtipos

1a e 1b são comumente encontrados na Europa e nos Estados Unidos. O subtipo 1b também é o mais frequente no Japão. O genótipo 2, subtipos 2a e b são predominantes na América do Norte e Europa; especificamente o subtipo 2c é difundido no norte da Itália. O subtipo 3a é encontrado na Europa e Estados Unidos, principalmente, em usuários de drogas injetáveis. Outros subtipos do genótipo 3 foram identificados no Nepal, Bangladesh, Índia e Paquistão (Zein 2000, Te & Jensen 2010, Sievert et al. 2011).

Nas últimas décadas, foi evidenciado uma maior circulação dos genótipos 4, 5 e 6 e seus subtipos em vários países. O genótipo 4 apresenta uma distribuição mais ampla e está localizado no norte da África/África Subaariana, Oriente Médio, Ásia, Américas e Europa. Os genótipos 5 e 6 são limitados a alguns países da África, Oriente Médio, Américas e Europa (Simmonds et al. 2005, Antaki et al. 2010, Chao et al. 2011). O genótipo 7 foi encontrado em poucos indivíduos da África Central (Murphy et al. 2007).

### Distribuição global dos genótipos do HCV

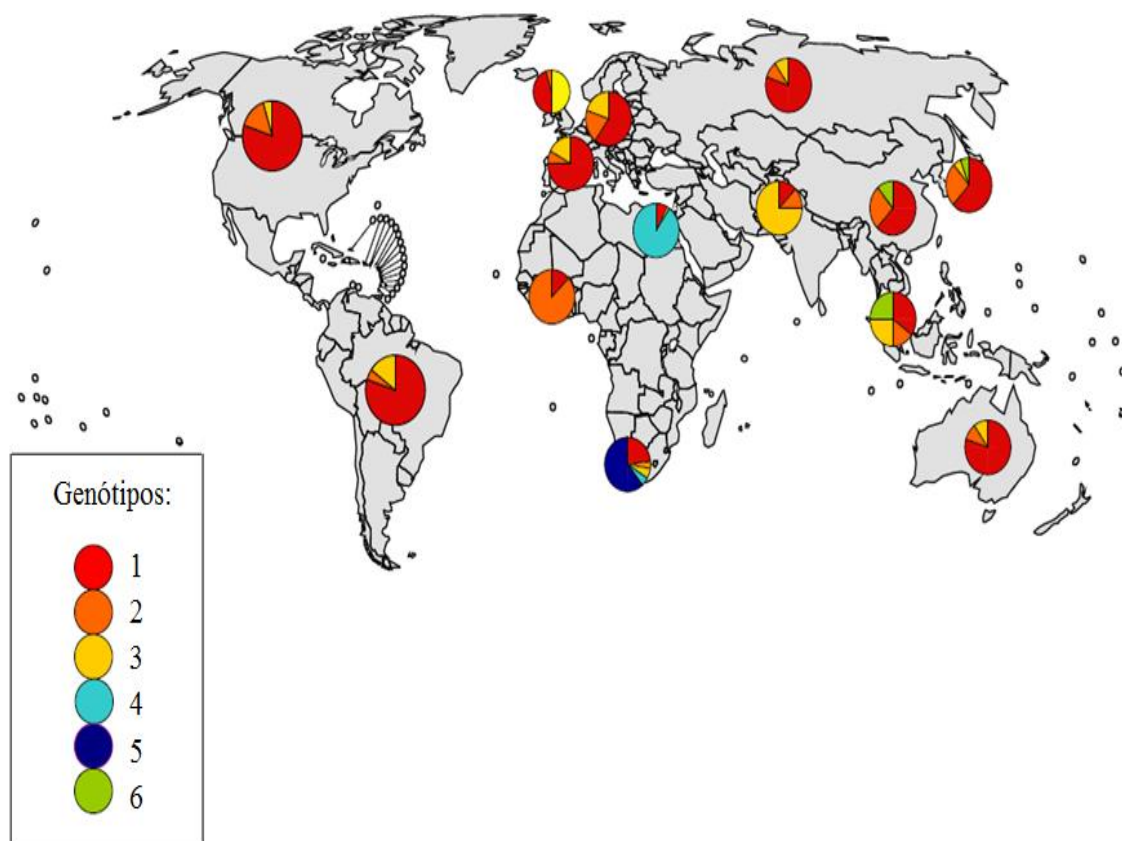


Figura 6 - Distribuição geográfica dos genótipos do HCV

Fonte: [www.fernandagalo.com/index.php?m=pages&action=analises&id=508](http://www.fernandagalo.com/index.php?m=pages&action=analises&id=508)

No Brasil, em uma pesquisa realizada com portadores crônicos da hepatite C em cinco regiões geográficas do País, foram identificados os genótipos 1, 2, 3, 4 e 5, sendo o 1 o mais prevalente (64,9%), seguido do 3 (30,2%), 2 (4,6%), 4 (0,2%) e 5 (0,1%) (Campiotto et al. 2005). Zarife e colaboradores (2006) encontraram o genótipo 4 em Salvador-BA. O genótipo 5 (subtipo 5a) foi descrito em um caso isolado na capital do Mato Grosso, Cuiabá (Ribeiro et al. 2009).

Na Região Centro-Oeste, pesquisas em doadores de sangue, usuários de drogas, coinfectados HCV/HIV, pacientes com tuberculose, transplantados renais, hemodialisados, catadores de materiais recicláveis e reeducandas, verificaram o predomínio do genótipo 1, seguido do 3 e 2 (Martins et al. 2006, Espírito-Santo et al. 2007, Botelho et al. 2008, Lopes et al. 2009, Del Rios 2011, Reis et al. 2011, Marinho 2012, Barros et al. 2013). De acordo com Martins et al. (2006), os subtipos 1a, 1b, 3a e 2b foram identificados em doadores de sangue na Região Centro-Oeste. Em Goiás, o subtipo 1a foi o mais frequente, seguido do 3a. Demais investigações realizadas em outras populações de Goiás também observaram a maior frequência do subtipo 1a, tais como: hemofílicos (Barbosa 1998), pacientes com doenças reumáticas (Barbosa et al. 2005), hemodialisados (Espírito-Santo et al. 2007), transplantados renais (Botelho et al. 2008), em indivíduos coinfectados pelo HCV/HIV (Del Rios 2011), portadores de tuberculose (Reis et al. 2011) e catadores de materiais recicláveis (Marinho 2012).

### **1.7. Prevenção e Controle da Infecção pelo HCV**

Mesmo com os avanços das investigações na biologia, epidemiologia e história natural da infecção pelo HCV não há vacina ou profilaxia eficaz pós-exposição. A alta diversidade genômica desse vírus influencia na possibilidade da produção de uma vacina (Wasley & Alter 2000, Shepard et al. 2005, Torresi et al. 2011). Assim, a prevenção tem o intuito de reduzir a incidência da infecção (prevenção primária), diminuir o risco de transmissão e a evolução para hepatopatia crônica (prevenção secundária) (CDC 1998, Ferreira & Silveira 2004, Brasil 2005).

A estratégia da prevenção consiste em orientação dos portadores do HCV no sentido de minimizar os riscos de transmissão aos susceptíveis, ou seja, a identificação de pessoas com fatores de risco, por meio da testagem para HCV e o aconselhamento

com abordagem individualizada, capacidade de estabelecer diálogo e relação de confiança com o paciente (Kew et al. 2004). O aconselhamento tem entre seus objetivos fornecer informações atualizadas ao indivíduo, utilizando linguagem acessível. Permite o reconhecimento de características de risco individuais e sociais, proporciona apoio emocional e avalia a capacidade do paciente em aderir ao tratamento e às medidas de prevenção (Brasil 2011a). Para efetivar essas estratégias, é imprescindível a implementação de medidas de prevenção primária, como a conscientização e conhecimento das principais fontes de infecção; esclarecimento sobre a impossibilidade de doar sangue, órgãos, tecidos ou sêmen a outros indivíduos; não compartilhar objetos de higiene pessoal, além do aconselhamento sobre o risco de transmissão sexual (Brasil 2005, 2008).

Vários mecanismos podem auxiliar no controle e na prevenção da infecção pelo HCV, como o estabelecimento de centrais de doação de sêmen e doadores de órgãos, implantação de práticas de controle da transmissão nosocomial e iatrogênica durante procedimentos odonto-médico-hospitalares e prevenção da transmissão em grupos vulneráveis (usuários de drogas, profissionais do sexo e outros) (Ferreira & Silveira 2004, Brasil 2005).

O surgimento da triagem sorológica para anti-HCV em bancos de sangue, ocasionou uma redução importante do risco de infecção por via transfusional. No Brasil, a Portaria Nº 1.376 do Ministério da Saúde, de 19 de novembro de 1993, implementou a pesquisa de anti-HCV nos doadores de sangue (Brasil 1993). Em alguns países desenvolvidos desde 1999 e, no Brasil a partir de 2004 (Portaria nº 112, de 29 de janeiro de 2004), passou-se a recomendar a implantação do teste de amplificação e detecção do ácido nucleico viral (NAT) na triagem de doadores de sangue. Essa medida tem se mostrado importante na redução da transmissão do HCV por transfusão, porém seu alto custo dificulta a implementação nos serviços de hemoterapia da rede pública, devendo o mesmo ocorrer gradativamente (Brasil 2004, Prati 2006, Bruguera 2007).

A redução do risco de desenvolvimento de doença crônica e seus agravos hepáticos, por meio de orientação e tratamento, envolve procedimentos de prevenção secundária (Alter 2002, Brasil 2008). Os programas de prevenção são implementados de forma específica e individual em cada país, devido à variação de recursos disponíveis e características peculiares das populações (Wasley & Alter 2000).

As medidas de prevenção primária e secundária constituem estratégias indispensáveis para controle da infecção pelo HCV em todo mundo. Contudo, a

prevenção e o controle da hepatite C dependem de uma avaliação precisa da distribuição global da infecção, dos mecanismos que aceleram a progressão da doença e a determinação de seus fatores de risco (Ferreira & Silveira 2004).

## **1.8. Doenças Oncohematológicas**

### **1.8.1. Leucemias**

O processo da hematopoiese origina células do sistema sanguíneo e imune. A diferenciação das células hematopoiéticas se inicia com células de auto-renovação (capacidade de multiplicar-se gerando células iguais à célula-original) e células tronco multipotentes, formando uma série definida de progenitores que perde progressivamente seu potencial de diferenciação e adquire características especializadas de diferentes linhagens de células sanguíneas (Mandel & Grosschedl 2010, Nijnik et al. 2011). A célula tronco hematopoiética multipotente produz duas linhagens, denominadas progenitor linfóide comum e mielóide comum. O primeiro origina células *natural killer*, linfócito T e B; e o outro forma células vermelhas, plaquetas e o mieloblasto (eosinófilo, neutrófilo e basófilo) (Figura 7) (Orkin 2000, Mandel & Grosschedl 2010).

A diferenciação das células-tronco e especificação das linhagens são mediadas por alterações precisamente reguladas na expressão gênica, e controladas pelas atividades coordenadas de fatores de transcrição e remodelação da proteína cromatina (Cantor & Orkin 2002, Nijnik et al. 2011). Assim, a leucemia pode surgir em qualquer fase hematopoiética, tanto na via de diferenciação, quanto na extensão da capacidade de maturação, e esses são determinantes para comportamento e entendimento da evolução clínica de cada subtipo leucêmico (Huntly et al. 2004, Faber & Armstrong 2007, Bernt & Armstrong 2009, Rosén et al. 2010, Pandolfi et al. 2013).

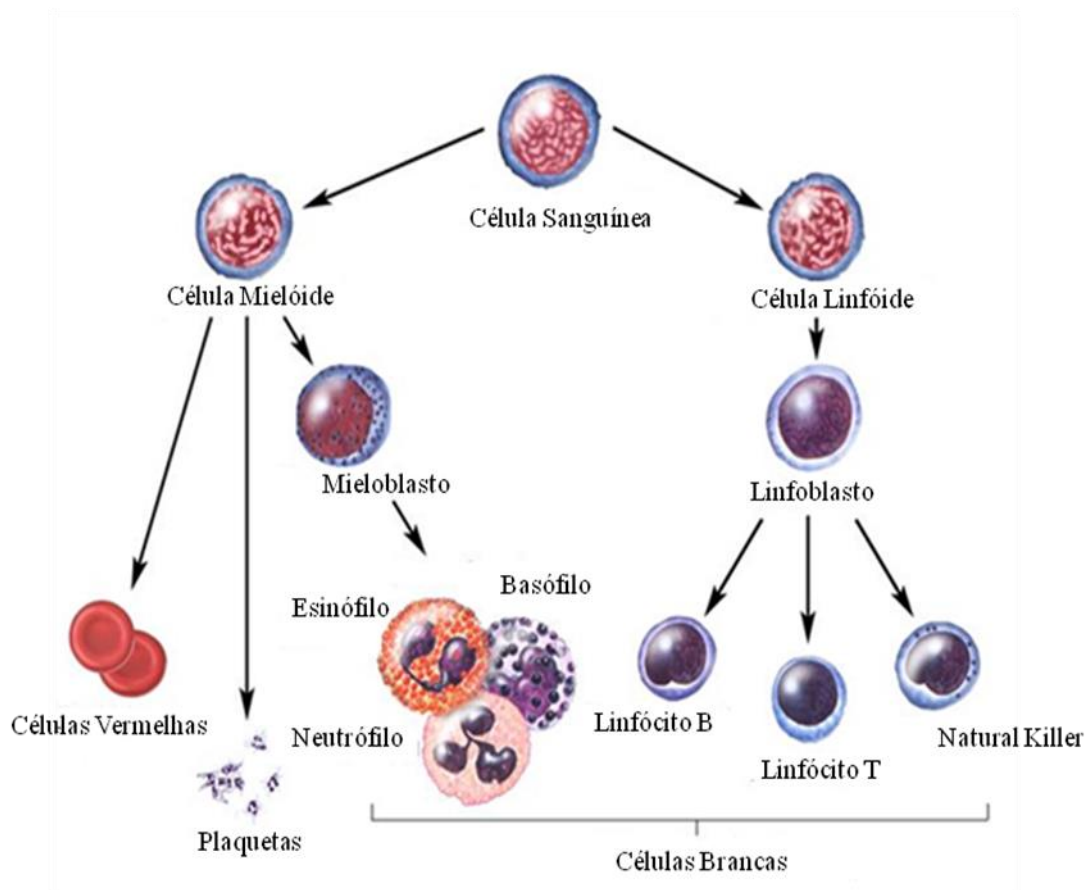


Figura 7 - Desenvolvimento esquemático da hematopoiese normal (modificado)

Fonte: [www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/adultALL/HealthProfessional](http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/adultALL/HealthProfessional)

As leucemias são divididas de acordo com a rapidez da evolução da doença e da sua gravidade. Assim, a doença pode ser aguda (geralmente agrava-se rapidamente) ou crônica (evolução indolente). A leucemia aguda é constituída de células leucêmicas blásticas que não podem realizar qualquer função desempenhada pelos leucócitos normais. Essas células apresentam um número que se multiplica velozmente e, como consequência, a doença agrava-se num curto intervalo de tempo devido ao quadro de insuficiência medular, causando sangramento e infecções graves. A forma crônica, em geral, permite uma hematopoiese eficiente em suas fases iniciais, mas durante a evolução, sinais de insuficiência medular acontecem por infiltração intensa da medula óssea, provocando anemia e/ou plaquetopenia e leucocitose progressiva (Dos Anjos et al. 2000, American Cancer Society 2012a, Brasil 2012).

As leucemias também podem ser agrupadas em linfóides ou mielóides. Aquelas que afetam as células linfóides são chamadas de linfóide ou linfocítica. Por outro lado, as que acometem as células mielóides são denominadas mielóide. Associando as duas

classificações, existem quatro tipos mais comuns de leucemia: quando as células linfóides são precursores hematopoiéticos linfóides e a apresentação é aguda, intitula-se leucemia linfóide aguda (LLA). É o tipo mais comum em crianças, mas também ocorre em adultos. Quando presente precursores mielóides blásticos e diante de apresentação aguda temos a leucemia mielóide aguda (LMA). Ocorre, tanto em adultos, quanto em crianças. Leucemia linfóide crônica (LLC) acomete células linfóides maduras e se desenvolve de forma indolente. A maioria das pessoas diagnosticadas com esse tipo da doença é idosa, ocorrendo raramente em crianças. Leucemia mielóide crônica (LMC) provoca danos nas células mielóides e no início se propaga lentamente, sendo dividida em fase crônica, fase acelerada e crise blástica. É encontrada, principalmente, em adultos (Bain 1998, Xu et al. 2009, American Cancer Society 2012a).

Mundialmente, em 2008, estimou-se aproximadamente 351.000 casos novos de leucemias e 257.000 óbitos. A estimativa de novos casos de leucemia nos Estados Unidos, para 2012, foi de 47.150 e os óbitos de 23.540 (American Cancer Society 2012b). Segundos dados do Instituto Nacional do Câncer no Brasil (INCA), em 2012, os casos de leucemias podem atingir cerca de 4.570 homens e 3.940 mulheres. O risco estimado desses valores é de cinco casos novos a cada 100.000 homens e quatro a cada 100.000 mulheres. Desconsiderando os tumores da pele não melanoma, a leucemia em homens é a quinta neoplasia mais frequente na Região Norte (três casos por 100.000 habitantes), a oitava da Região Nordeste (quatro/100.000), a décima da Região Centro-Oeste (cinco/100.000) e a décima primeira das Regiões Sul (seis/100.000) e Sudeste (cinco/100.000) (Brasil 2012).

Em Goiás, estimou-se 270 casos novos de leucemia em 2012 (Brasil 2012). Uma pesquisa realizada com 263 casos de câncer em Goiânia (1989 a 1996), envolvendo crianças menores de 15 anos, as leucemias foram os tumores mais comuns, correspondendo a 27% de todos os casos de câncer infantil em Goiânia. Os linfomas e os tumores do SNC contabilizaram 18,3%. A leucemia predominante foi a LLA, perpassando 66,2% de todos os casos registrados (Braga 2000 apud Braga et al. 2002).

### **1.8.1. Linfomas**

Linfoma engloba uma complexa gama de neoplasias do sistema linfóide providas da proliferação clonal de linfócitos B, T ou NK independente do seu nível de

maturação. Essa doença possui subtipos biologicamente distintos e podem ser diferenciados pela histologia e clínica (Cuenca et al. 2009, Rogena et al. 2011).

Na maioria dos linfomas a causalidade é desconhecida, embora diversas condições associadas à função imunológica alterada estão relacionadas. O risco é elevado em pessoas nas seguintes situações: transplantados de órgãos por utilizarem imunossupressores, graves condições autoimunes, infecções virais como: vírus linfotrópico humano T tipo I (HTLV-1), HIV, HBV, HCV, Herpesvírus humano 4, alterações genéticas (variação na região *Human Leukocyte Antigen* - HLA classe II), imunodeficiências congênitas e exposição ocupacional, principalmente na indústria da madeira e seus derivados (Landgren & Caporaso 2007, Olu-Eddu & Omoti 2011).

O LNH representa um grupo heterogêneo de tumores malignos que surgem a partir do sistema linfático. Recentes avanços na genética molecular aprofundou significativamente a compreensão da biologia desta doença. O rearranjo do DNA no percurso do desenvolvimento das células B, até mesmo na quebra da fita dupla, carrega um risco de introdução acidental de alterações genéticas. Recíprocas translocações cromossômicas levam a expressão desregulada de oncogenes que controlam a proliferação celular, muitas vezes, sua sobrevivência e diferenciação, sendo evidenciadas em subtipos do LNH (Hartmann et al. 2008, Nogai et al. 2011). A OMS, em 2008, redefiniu algumas categorias dos subtipos desse linfoma, tais como: linfomas de células B - linfoma linfocítico de pequenas células, linfoma linfoplasmocitário, linfoma de zona marginal esplênica, linfoma primário pleural, linfoma intravascular de grandes células B, linfoma de grandes células B mediastinal, linfoma de células do manto, linfoma folicular, linfoma de células B de zona marginal nodal e linfoma MALT. Além disso, o LNH possui outros subgrupos associados a neoplasias de células T e NK (Jaffe 2009).

Reed (1902) caracterizou a doença de Hodgkin (DH) com o auxílio da imagem histológica. No LH, identificam-se duas células tipo B diferenciadas e com características específicas: as células Hodgkin mononucleadas e as células Reed-Sternberg grandes e multinucleadas, representando aproximadamente 1% dessa neoplasia. Essas células estão envoltas por uma população maior e aparentemente não maligna, representada por células T, células B, histiócitos, eosinófilos, neutrófilos e células plasmáticas. Cerca de 95% dos casos pertencem à forma clássica da doença, enquanto 5% dos restantes representam o linfócito nodular predominante do LH, e esse

possui células intituladas linfócito predominante (Küppers & Rajewsky 1998, Cossman et al. 1999, Küppers 2009).

O número de pessoas acometidas pelos linfomas aumentou consideravelmente no início da década de 70 até meados dos anos 90, devido principalmente a elevada incidência do LNH (Flowers & Armitage 2010). Mundialmente foram estimados, em 2008, cerca de 356.000 casos novos e 191.000 óbitos por LNH. Nos EUA, para 2012, a Sociedade Americana de Câncer estimou 79.190 casos novos de linfoma. Desses, 70.130 são linfoma não-Hodgkin e 9.060 correspondem ao linfoma Hodgkin (American Cancer Society 2012b).

No Brasil, a estimativa de incidência para LH, em 2009, foi de 2.870 por 100.000 habitantes, sendo 1.600 homens e 1.270 mulheres (INCA 2012). Em 2010, o número de mortes por esse linfoma foi de 483, incluindo 260 homens e 223 mulheres (INCA 2012). Em 2012, esperou-se 5.190 casos novos de LNH em homens e 4.450 em mulheres. Essas incidências representam um risco estimado de cinco casos novos a cada 100.000 homens e quatro a cada 100.000 mulheres (Brasil 2012).

O linfoma não-Hodgkin, sem considerar os tumores da pele não melanoma, em homens e mulheres é o décimo primeiro mais frequente na Região Centro-Oeste. Em Goiás, a incidência, para 2012, foi de 270 casos novos por 100.000 habitantes e, em Goiânia, a incidência foi de 100/100.000 habitantes (Brasil 2012). Em 2005, estimou-se para doença de Hodgkin 27/100.000 habitantes (INCA 2005).

## **1.9. HCV e Doenças Oncohematológicas**

A associação causal entre vírus hepatotrópicos, especialmente o HCV, e doenças oncohematológicas malignas é evidenciada por estudos epidemiológicos, fatores biológicos e análises moleculares (Gisbert et al. 2003, Libra et al. 2010, Forghieri et al. 2012). A relação entre a infecção crônica pelo vírus da hepatite C e essas desordens é controversa, pois resultados diferentes são encontrados em pesquisas realizadas até dentro do mesmo país. Portanto, existem outros fatores que devem ser avaliados, tais como: geográficos, ambientais e genéticos (Peña et al. 2000, Gisbert et al. 2003, Matsuo et al. 2004, Forghieri et al. 2012). Muitas investigações que mostram essa associação do HCV e as doenças oncohematológicas foram conduzidas em regiões de elevada endemicidade para essa infecção o que poderia influenciar maior correlação entre ambas

(Gisbert et al. 2003, Matsuo et al. 2004, Dal Maso & Franceschi 2006, Franceschi et al. 2011).

A linfomagenese é considerada como um processo complexo e multifatorial, provavelmente baseado na ativação dessas células e inibição da apoptose das mesmas, relacionados a predisposição de fatores genéticos que evoluem por meio da adição gradual de aberrações genéticas (Zignego et al. 2012).

A associação mais estudada entre o vírus de hepatite C e as doenças oncohematológicas foi com o LNH (Marcucci & Mele 2011). A descoberta inicial, que resultou na investigação dessa interação, está relacionada à infecção pelo HCV em pacientes com crioglobulinemia mista (CM), principalmente a CM tipo II (CMII) (Agnello et al. 1992, Marcucci & Mele 2011). As crioglobulinas são imunoglobulinas (Igs) que precipitam a uma temperatura inferior a 37°C, por isso formam complexos crioprecipitáveis (Galossi et al. 2007, Visentini et al. 2013). Cerca de 60% dos pacientes infectados cronicamente pelo vírus da hepatite C apresentam complexos imunes crioprecipitáveis e não crioprecipitáveis que podem ser associados com o aparecimento clínico da CM (Galossi et al. 2007, Sautto et al. 2012). Esta vasculite, mediada por imunocomplexos, é caracterizada pela proliferação primária e clonal de células B e acompanhada pela deposição desses imunocomplexos compostos de fatores do complemento, tal como: imunoglobulina M (IgM) monoclonal com o fator reumatóide ligado a atividade da imunoglobulina G (IgG) policlonal (Sautto et al. 2012, Visentini et al. 2013). Esses fatores apoiam o envolvimento do HCV na patogênese das doenças oncohematológicas, juntamente com o fato de que 60-80% dos pacientes com CM II estão infectadas pelo HCV, e que o tratamento dessa infecção induz remissões significativas da CM II (Casato et al. 2002, Saadoun et al. 2006, Sautto et al. 2012). A redução nos sintomas da CM II foi evidenciada após terapêutica com anti-células B (anti-CD20 - rituximabe), sugerindo um papel concomitante do patógeno e do hospedeiro no estabelecimento dessa doença autoimune (Vassilopoulos & Calabrese 2002, De Vita et al. 2012).

A integração do HCV com o genoma do hospedeiro parece improvável e o mesmo não pode ser considerado um vírus oncogênico típico, mas pode exercer indiretamente seu potencial oncogênico, contribuindo para estímulo crônico do sistema imunológico, o que facilita o desenvolvimento e seleção de clones anormais (Ferri et al. 1997, Forghieri et al. 2012). As informações disponíveis sobre os

mecanismos biológicos do HCV em induzir proliferação de células B são limitadas (Forghieri et al. 2012).

O primeiro mecanismo descreve o conceito de estimulação antigênica crônica que conduz a uma proliferação monoclonal maligna, podendo também ser aplicada a HCV e CM (Forghieri et al. 2012, Visentini et al. 2013). O vírus da hepatite C associado ao LNH-B, geralmente originários do CG, ou pós-CG das células B, podem sugerir que a linfomagenese ocorre com a hipermutação somática e proliferação dessas células em resposta a um antígeno viral (De Re et al. 2000, Forghieri et al. 2012). Quinn et al. (2001) observaram que uma Ig das células B pode ligar-se a glicoproteína E2 do HCV, possibilitando o surgimento do LNH-B a partir de células B que foram ativadas inicialmente pela E2 (Figura 8a). Esse e outros estudos propõem que de forma indireta o HCV, especificamente sua proteína E2, está relacionada como um dos mais importantes antígenos envolvidos na estimulação crônica dos linfócitos B (Hartridge-Lambert et al. 2012, Forghieri et al. 2012).

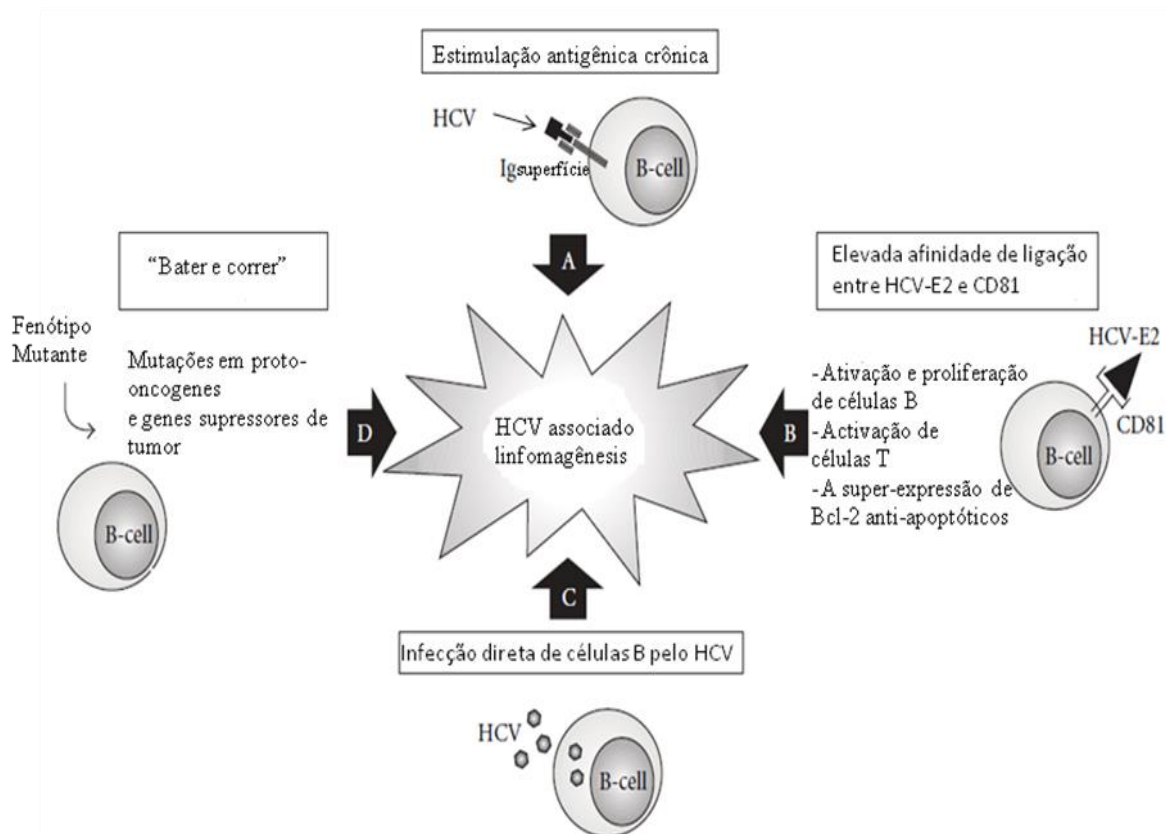


Figura 8 (a, b, c, d) - Modelo multifatorial do HCV associado a proliferação de células B (modificado)

Fonte: Forghieri et al. (2012)

Outro mecanismo indireto do HCV baseia-se na descoberta da afinidade da glicoproteína E2-HCV a uma proteína transmembranar, CD81 (Forghieri et al. 2012, Visentini et al. 2013). A infecção ocorre devido um possível papel desempenhado pelo HCV na promoção de uma resposta consistente de células B policlonais, que pode favorecer o desenvolvimento de doenças oncohematológicas. De acordo com essa hipótese, a infecção viral induz a lifomagenese de forma linear, progressiva até a transformação maligna (Flint et al. 1999, Yagnik et al. 2000, Roccasecca et al. 2003, Hartridge-Lambert et al. 2012). CD81 pode ser encontrado em muitas células, sendo abundante, principalmente, em linfócitos. Essa proteína forma um complexo de coestimulação com multiproteínas CD21, CD19 e interferon Leu-13 (CD225), reduzindo o limiar de ativação das células B por meio da eliminação do antígeno específico (Petracca et al. 2000, Martyak et al. 2009, Forghieri et al. 2012). O receptor CD81 em humanos associa-se a proteína E2 do HCV, levando à proliferação de células B ingênuas. Essa interação E2-CD81 induz a fosforilação da tirosina e hipermutação dos genes da Ig em linhagem de células B. Ativação das células B ingênuas (CD 27-) com subsequente diferenciação para autoanticorpos, produzem células de memória que podem ser importantes no desenvolvimento das doenças oncohematológicas como CM e LNH pela inibição da resposta imune inata (Carter & Fearon 1992, Rosa et al. 2005, Martyak et al. 2009, Forghieri et al. 2012). Além disso, pode ocorrer interação E2-CD81 nas células T que reduz o limiar de produção da interleucina-2, resultando na proliferação aumentada dessas células. Esse processo pode conduzir a ativação das células T em resposta à ativação *bystander* de células B (Figura 8b) (Wack et al. 2001, Soldaini et al. 2003, Forghieri et al. 2012).

A proliferação crônica de células B, em resposta a estimulação antigênica ou ativação policlonal, pode predispor lesões genéticas, como a translocação e/ou a superexpressão da proteína anti-apoptótica Bcl-2 (Poetsch et al. 1996, Forghieri et al. 2012). Outros estudos sugerem que a evolução para a malignidade da proliferação das células B requer um segundo evento, como a transformação anti-apoptótica do rearranjo Bcl-2. Essa translocação t(14; 18) é de fato significativamente associada com a infecção

crônica de HCV, e particularmente com a CM (Figura 8b) (Ferri et al. 1994a, Zignego et al. 2007, Forghieri et al. 2012).

A interação E2-CD81 em células B pode estimular a expressão aumentada da ativação induzida citidina-desaminase, que ocasiona a quebra da fita dupla do DNA no locus do gene da Ig, contribuindo, assim, para um fenótipo mutante que aumenta o risco da transformação maligna das células B (Machida et al. 2005, Ito et al. 2011, Forghieri et al. 2012). Essas mutações de genes celulares são encontradas na associação HCV e LNH-B *in vivo*, sugerindo que as mutações induzidas por esse vírus em proto-oncogenes e genes supressores de tumor podem levar a oncogênica transformação das células B infectadas (Figura 8d) (Machida et al. 2004, Forghieri et al. 2012).

O último mecanismo proposto é a infecção direta de células B pelo HCV (Figura 8c) (Forghieri et al. 2012). No início de 1990, a presença de RNA desse vírus foi demonstrada por PCR não apenas no soro/plasma e tecidos do fígado, mas também em células mononucleares do sangue periférico, especialmente em células B de pacientes com a infecção pelo vírus da hepatite C (Ferri et al. 1993). Entretanto, apesar da detecção do HCV nos linfócitos, apenas uma minoria evidenciou a presença de fitas do RNA e componentes virais sugestivos de replicação (Sansonne et al. 1996, Morsica et al. 1999). Assim, o papel da penetração e replicação do HCV em células B necessita de mais estudos para elucidar esse mecanismo (Forghieri et al. 2012).

Além dessas possíveis explicações da associação entre o vírus da hepatite C e as doenças oncohematológicas, há outra linha de raciocínio. Segundo Varma et al. (2011), essa ligação pode ser explicada de duas maneiras: a infecção pelo vírus aumenta o risco de desenvolvimento de doenças oncohematológicas, ou os pacientes acometidos por essas doenças têm um risco elevado de desenvolver a infecção pelo HCV, devido frequente hospitalizações, medicações intravenosas, necessidade de transfusões de sangue e outros fatores de risco. Pesquisa questiona se a associação pode estar relacionada com o aumento do risco desses pacientes se infectarem ao longo do tempo pelo vírus do que pela possibilidade da infecção viral propiciar a oncogênese (Varma et al. 2011).

Portanto, alguns estudos epidemiológicos verificaram essa associação entre o HCV e as desordens oncohematológicas, e outros não (Udomsakdi-Auewarakul et al. 2000, Talamini et al. 2004, Spinelli et al. 2008, Okan et al. 2008, Park et al. 2008, Farawela et al. 2012, Muhammad et al. 2012). Os avanços recentes sobre a interação do HCV e os linfomas estão intrinsecamente relacionados com ativação de células B e o

sistema imune humoral, o que auxilia na compreensão das complicações extra-hepáticas da hepatite C crônica (Forghieri et al. 2012). O Quadro 1 mostra estudos de várias localidades sobre a prevalência do HCV em paciente com doenças oncohematológicas, no período de 1994 a 2010.

Quadro 1 - Prevalência da infecção pelo vírus da hepatite C em indivíduos com doenças oncohematológicas em vários países

Referências	Região	N	Doenças Oncohematológicas	Anti-HCV
<b>Ferri et al. 1994b</b>	Pisa, Itália	50	LNH	34%
			LH	3,3%
<b>Musto et al. 1996</b>	Puglia, Itália	Casos: 150 Controles: 466	LNH-B	26,7%
			LLC	19,5%
			Controles	5,4%
<b>Silvestri et al. 1996</b>	Udine, Itália	536	LNH-B	9,0%
			LNH-T	4,0%
			LLA	4,0%
<b>Pioltelli et al. 1996</b>	Milão, Itália	Casos:126 Controles: 832	LNH-B	20,6%
			LH	2,5%
			Controles	2,2%
<b>De Rosa et al. 1997</b>	Napoli, Itália	Casos: 315 Controle 1: 2068 Controle 2: 93	LNH-B	23,1%
			LLC	16,7%
			LH	2,3%
			Controle 1	4,3%
			Controle 2	5,4%
<b>Cucuianu et al. 1999</b>	Romênia	68	LNH	29,5
<b>Paydas et al. 1999</b>	Turquia	228	LNH-B	9,2%
			LLC	10,5%
			DH	19,4%
<b>Mizorogi et al. 2000</b>	Tóquio, Japão	Casos: 161 Controles: 516	LNH-B	17%
			Controles	6,6%
<b>Karavattathayil et al. 2000</b>	Nova Orleans, EUA	Casos: 31 Controles: 32	LNH-B	26%
			Controles	0%
<b>Kuniyoshi et al. 2001</b>	Japão	348	LNH	8,1%

<b>Sanchez et al. 2001</b>	Madri, Espanha	77	LNH	11,7%
<b>Chindamo et al. 2002</b>	Rio de Janeiro, Brasil	Casos: 109	LNH	9%
		Controles: 98	Controles	2%
<b>Mele et al. 2003</b>	Itália	Casos: 400	LNH-B	17,5%
		Controles: 398	Controles	5,6%
<b>Bronowicki et al. 2003</b>	França	28	Linfoma primário de células B	20,8%
<b>Bianco et al. 2004</b>	Itália	Casos: 296	LNH-T	13,8%
		Controles: 396	DH	3,2%
			LLC	9,0%
			LLA	7,6%
			LMA	7,6%
			LMC	12,2%
			Controles	5,6%
<b>Engels et al. 2004</b>	EUA	Casos: 813	LNH	3,9%
		Controles: 684	Controles	2,1%
<b>De Sanjose et al. 2004</b>	Espanha	Casos: 529	Linfomas	3,6%
		Controles: 600	Controles	2,7%
<b>Cowgill et al. 2004</b>	Egito	Casos: 220	LNH-B	42%
		Controles: 222	Controles	23,4%
<b>Vajdic et al. 2006</b>	Austrália	Casos: 597	LNH	0,5%
		Controles: 522	Controles	0,4%
<b>Vladareanu et al. 2010</b>	Romênia	41	LNH-B, LNH-T e LLC	58,5%

LLA: leucemia linfóide aguda, LLC: leucemia linfóide crônica, LMA: leucemia mielóide crônica, LMC: leucemia mieloide crônica, LNH: linfoma não-Hodgkin, LNH-B: linfoma não-Hodgkin de células B, LNH-T: linfoma não-Hodgkin de células T, LH/DH: linfoma Hodgkin/doença Hodgkin

## 2. JUSTIFICATIVA

---

A infecção persistente do vírus da hepatite C pode induzir o desenvolvimento de doenças oncohematológicas, pois o HCV pode infectar diretamente células mononucleares do sangue periférico que sofrem um evento oncogênico. Outro possível mecanismo seria o indireto associado à crioglobulinemia mista, pelo qual a persistente estimulação antigênica poderia induzir a transformação neoplásica (Hartridge-Lambert et al. 2012, Visentini et al. 2013).

Algumas pesquisas têm sugerido associação entre a infecção crônica pelo vírus da hepatite C e linfomas não-Hodgkin (Negri et al. 2004, Mazzaro et al. 2005, Landau et al. 2007). Investigações conduzidas no Egito, Itália e Canadá têm mostrado positividade elevada da infecção pelo HCV em pacientes com linfoma (Mele et al. 2003, Cowgill et al. 2004, Spinelli et al. 2008). Por outro lado, outras realizadas na França e Índia não verificaram essa relação causal entre a hepatite C e LNH (Hausfater et al. 2000, Varma et al. 2011).

No Brasil, foi realizado somente um estudo sobre a prevalência do HCV em portadores de doenças oncohematológicas no Rio de Janeiro-RJ. Chindamo et al. (2002) estudaram um grupo de 109 pacientes com linfomas não-Hodgkin, e compararam-os com os controles compostos por 67 pacientes com doença de Hodgkin e 31 pacientes com leucemia linfocítica crônica. A infecção pelo HCV foi detectada em 9% (IC 95%: 4,73-16,62) dos pacientes com linfoma não-Hodgkin (caso), em 2% (IC 95%: 0,35-7,88) dos pacientes com leucemia (controle), sugerindo associação entre a infecção pelo HCV e o linfoma não-Hodgkin (Chindamo et al. 2002).

Diante do exposto acima e da inexistência de algum estudo em Goiás sobre a infecção pelo HCV em indivíduos com doenças oncohematológicas, essa pesquisa foi proposta para estimar a prevalência e analisar os possíveis fatores de risco relacionados à infecção pelo vírus da hepatite C nesta população.

### **3. OBJETIVOS**

---

#### **3.1. Objetivo Geral**

- Investigar o perfil soropidemiológico da infecção pelo vírus da hepatite C em pacientes portadores de doenças oncohematológicas em Goiânia, Goiás.

#### **3.2. Objetivos Específicos**

- Estimar a prevalência da infecção pelo HCV em indivíduos com doenças oncohematológicas em Goiânia, Goiás.
- Descrever características de risco associadas a infecção pelo HCV nestes pacientes.
- Detectar o RNA viral das amostras anti-HCV positivas.
- Identificar os genótipos e subtipos virais circulantes na referida população.
- Correlacionar os subtipos das doenças oncohematológicas em pacientes anti-HCV positivos.

## 4. MATERIAIS E MÉTODOS

---

### 4.1. Local, Delineamento e População de Estudo

A capital Goiânia-GO pertence à mesorregião do centro goiano, e apresenta uma área de aproximadamente 739 km<sup>2</sup> (Figura 9 a, b) (Prefeitura Municipal de Goiânia 2010). De acordo com o IBGE (2012), a população da capital era de 1.333.767 habitantes, município considerado o mais populoso do estado e o 12º do Brasil. Atualmente, Goiânia-GO possui dois hospitais de referência no tratamento das doenças oncohematológicas (Hospital Araújo Jorge e Hospital das Clínicas), que atendem pacientes dessa capital e de outras regiões e, o estudo, foi conduzido nestas duas unidades hospitalares.

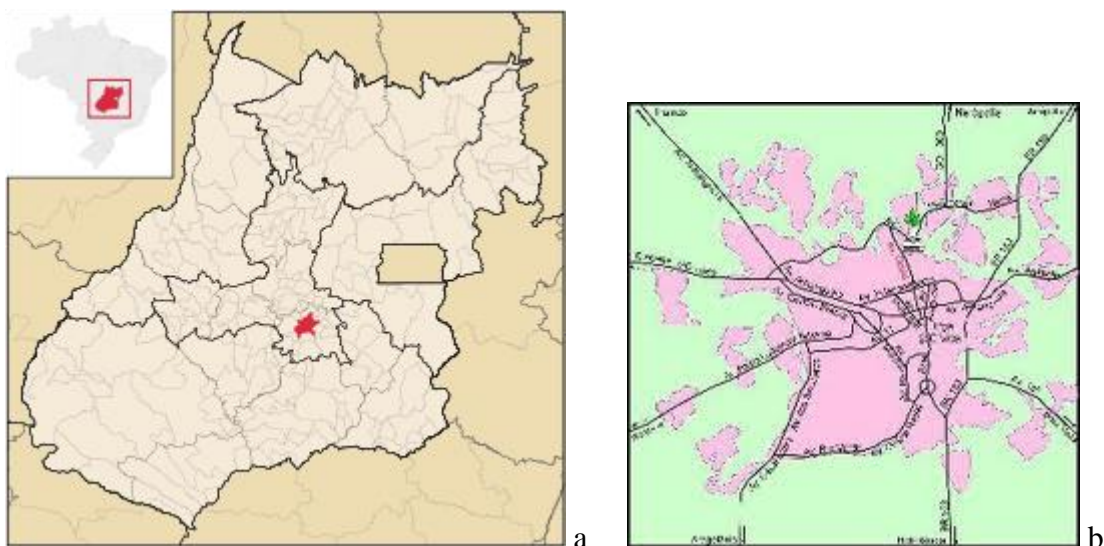


Figura 9a - Mapa do Estado de Goiás

Fonte: [www.achetudoeregiao.com.br/go/goiania/meio\\_ambiente.htm](http://www.achetudoeregiao.com.br/go/goiania/meio_ambiente.htm)

Figura 9b - Mapa da Região Metropolitana de Goiânia-GO

Fonte: [solocria.com.br/localizacao.html](http://solocria.com.br/localizacao.html)

É uma investigação de corte transversal, realizada em pacientes com doenças oncohematológicas, tais como: leucemias, linfoma Hodgkin e linfoma não-Hodgkin.

Os critérios de inclusão foram: ter doença oncohematológica, idade igual e/ou superior a 18 anos e ausência de infecção para o HIV. Os pacientes atendidos nas consultas ambulatoriais dos hospitais, no período de 12 meses, foram convidados a participar do estudo. Os indivíduos que esperavam ser consultados possuíam diferentes características como primeira vez na unidade ou retorno, ter o diagnóstico a esclarecer ou confirmado para as desordens oncohematológicas, estar em tratamento quimioterápico endovenoso (EV)/VO ou não e aguardando transplante. Totalizaram 367 pacientes e, destes, dezessete se recusaram. Portanto, a população do estudo foi composta de 350 sujeitos.

Essa pesquisa foi submetida a três comitês de ética: Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Goiás (protocolo 059/2011), Hospital Araújo Jorge (protocolo 010/2011) e Hospital das Clínicas (protocolo 135/2012).

#### **4.2. Entrevista e Coleta de Sangue**

A coleta de dados e sangue foi realizada no Hospital Araújo Jorge, em junho de 2011 a fevereiro de 2012, e no Hospital das Clínicas de junho a agosto de 2012. As entrevistas ocorreram após a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, ou do registro da impressão digital dos indivíduos analfabetos. Um questionário padronizado foi aplicado com o intuito de obter dados sociodemográficos (idade, sexo, raça/etnia, estado civil, naturalidade, procedência, escolaridade e renda familiar) e fatores associados à infecção pelo HCV (história de hepatite na família, transfusão de sangue, cirurgia, tatuagem/piercing, compartilhamento de objetos cortantes de higiene pessoal, drogas ilícitas, antecedente prisional e número de parceiros sexuais).

Após a entrevista, foram coletados 10 mL de sangue e acondicionados em um tubo de ensaio, identificados com as iniciais do nome do paciente e o número correspondente ao questionário. Todas as amostras foram transportadas para o Laboratório de Virologia do IPTSP/UFG. Os soros foram separados e aliquotados em dois tubos e armazenados a -20° C até a realização dos testes laboratoriais.

### 4.3. Testes Sorológicos

#### 4.3.1. Detecção do Marcador Anti-HCV

##### *ELISA*

Todas as amostras foram testadas para a detecção de anticorpos anti-HCV pelo ensaio imunoenzimático (ELISA) de terceira geração, empregando reagentes comerciais (*Hepanostika*® anti-HCV Ultra, Biomedical-China).

Primeiramente, incubaram-se os soros e os controles positivos e negativos em uma microplaca previamente sensibilizada com peptídeos sintéticos específicos correspondente às regiões *core*, NS3, NS4 e NS5 do genoma do HCV, durante 60 minutos a 37°C. Em seguida, procedeu a lavagem da placa com tampão fosfato por seis vezes, adicionou-se o conjugado (anti-imunoglobulina humana marcada com peroxidase), e incubou-se por 30 minutos a 37°C. Após novo procedimento de lavagem da placa, o substrato (peróxido de uréia) e solução cromógena (tetrametilbenzidina – TMB) foram adicionados, seguindo nova incubação por 30 minutos em temperatura ambiente entre 20 e 30°C. Finalmente, a reação foi interrompida pela adição de ácido sulfúrico 1N, e a leitura espectrofotométrica realizada em leitora de microplaca com uso de filtro simples (450 nm).

O valor do *cut-off* foi obtido pela fórmula:  $0,27 \times CPx$ , onde “CPx” é igual ao valor médio das absorbâncias dos controles positivos. Assim, as amostras positivas são aquelas que apresentaram absorbância superior ao valor do *cut-off* e negativas inferior ao valor do *cut-off*, sendo que 10% acima e abaixo ao *cut-off* são consideradas indeterminadas e, por isso, essas amostras foram repetidas.

##### *Immunoblot*

As amostras reagentes no ELISA foram retestadas pelo ensaio confirmatório (*CHIRON*® RIBA HCV 3.0 SAI Ortho Clinical Diagnostic, USA), que é um *immunoblot* qualitativo *in vitro* com antígenos recombinantes e peptídeos sintéticos do HCV imobilizados como bandas individuais sobre tiras do teste. Os antígenos

recombinantes (c33c e NS5) e os peptídeos sintéticos (c100c e 5-1-1p) são derivados das regiões não estruturais do vírus, enquanto que o terceiro peptídeo recombinante (c22p) corresponde à proteína do capsídeo.

O ensaio foi realizado em três fases. Na primeira, as tiras foram hidratadas com solução diluente (1 mL). Em seguida, as amostras (20 µL) e controles (20 µL) foram adicionados, e a reação incubada por quatro horas sob agitação em temperatura ambiente. Logo após, procedeu-se aspiração do diluente e lavagem de cada uma das tiras. Na segunda fase, foi adicionado em cada tira 1 mL de conjugado (anti-IgG humana produzida em cabra, marcada com peroxidase), realizando-se incubação por 10 minutos sob agitação, seguida de lavagem. Na terceira fase, foi acrescentado 1 mL do substrato (peróxido de hidrogênio e 4-cloro-1-naftol). Após a incubação, a reação foi interrompida pela remoção do substrato, seguida da lavagem final.

A reatividade da banda a cada antígeno foi determinada comparando-se visualmente a intensidade de cada banda individual com a banda de controle interno de IgG humano alto e baixo presentes em cada tira. Foram consideradas positivas, as amostras que apresentaram duas ou mais bandas específicas contra os antígenos virais, e negativas quando nenhuma banda foi encontrada.

#### **4.4. Testes Moleculares**

##### **4.4.1. Detecção do RNA-HCV**

As amostras anti-HCV reagentes foram testadas para detecção do RNA viral pela RT-PCR (Ginabreda et al. 1997). O RNA foi extraído pelo método trizol/clorofórmio, com modificações. Foram usados 200 µL de soro, o qual foram centrifugados a 16.000 rotações por minuto (rpm) a 4°C por 90 minutos. Após a centrifugação, foram retirados 150 µL de soro e, em 50 µL de soro concentrado, foram adicionados 150 µL de trizol (*Invitrogen®* life technologies, USA). Essa mistura foi homogeneizada em vórtex e, em seguida, acrescentou-se 40 µL de clorofórmio para separação das fases. Novo processo de homogeneização foi realizado, seguido de incubação e centrifugação (12000 rpm por 15 minutos). A fase incolor (menos densa) foi transferida para tubos contendo 20 µL de dextran (1 µg/µL) e 100 µL de

isopropanol. Após centrifugação, o sobrenadante foi desprezado e 200 µL de etanol foram adicionados, com a finalidade de purificação e formação do sedimento (*pellet*). Novamente o sobrenadante foi descartado, e os tubos cuidadosamente secos com auxílio de uma bomba de vácuo. O *pellet* obtido foi ressuspenso em 12 µL de água tratada com dietilpirocarbonato (inativador da ribonuclease).

Para a realização da transcrição reversa, foi preparada uma mistura de reação contendo o iniciador randômico (*Invitrogen*® life technologies, USA), 200 U da transcriptase reversa do vírus de leucemia de Moloney (*Invitrogen*® life technologies, USA) e 0,2 mM de cada dNTP (desoxirribonucleotídeos fosfatados) (Armesham, Bioscience UK), em um volume final de 24 µL (12 µL de RNA + 12 µL da mistura da reação de TR) e incubada em banho maria a 42°C, durante um período de 90 minutos.

A reação de amplificação por *nested* PCR com iniciadores específicos para a região 5' NC foi realizada com 8 µL do cDNA. Na primeira PCR (PCR-1), foram utilizados iniciadores externos {(CACTCCCCTGTGAGGAACTACTGTC) homólogo à posição -305 e (ATGGTGCACGGTCTACGAAGACCTCC) homólogo à posição 2}, em um volume final de 50 µL, na presença de 0,2 mM de cada dNTP, 3 mM de MgCl<sub>2</sub> e 1 U da enzima *Taq* DNA polimerase (*Invitrogen*® life technologies, USA). Após este preparo, a reação foi colocada em termociclador, onde o cDNA foi desnaturado por aquecimento a 94°C por dois minutos, seguindo 35 ciclos de amplificação com 94°C por 15 segundos, 50°C por 45 segundos e 72°C por um minuto e extensão final de sete minutos a 72°C.

Após a realização da primeira PCR, 2 µL do produto obtido foram novamente amplificados (PCR-2), utilizando iniciadores internos {(TTCACGCAGAAAGCGTCTAGCC) homólogo à posição -279 e (GGGCACTCGCAAGCACCCCTATCAGG) homólogo à posição -26}, nas mesmas condições descritas acima, exceto pelo aumento da concentração do MgCl<sub>2</sub> para 5 mM, segundo Ginabreda et al. (1997).

Os produtos da PCR-2 (253 pb) foram submetidos à eletroforese em gel de agarose 1,5% contendo brometo de etídio, e visualizados sob luz ultravioleta em um transiluminador para observação das bandas de tamanho esperado.

A extração e transcrição reversa do RNA, a preparação de reagentes pré-PCR, amplificação do cDNA e a eletroforese em gel dos produtos da PCR-2 foram realizadas em salas separadas para evitar contaminação.

#### 4.4.2. Genotipagem do HCV

Todas as amostras positivas para RNA-HCV foram genotipadas pelo método *line probe assay* - LiPA (Versant HCV Genotype Assay, Bayer, Bélgica). As sequências genômicas de cDNA das amostras foram novamente amplificadas por *nested* PCR com iniciadores biotinizados complementares à região 5' NC do genoma do HCV. Foram adicionados 10 µL do produto da PCR-2 e 10 µL de solução desnaturante nas canaletas identificadas, incubando-se por 5 minutos. Em seguida, adicionou-se 2 mL da solução de hibridização como também as fitas teste, as quais foram incubadas em banho-maria a 50°C sob agitação de 80 rpm por uma hora. Após hibridização, as fitas foram lavadas com solução de lavagem por 30 minutos em temperatura ambiente sob agitação. Logo após, adicionou-se 2 mL de solução de estreptavidina marcada com fosfatase alcalina (conjugado), incubando-se por 30 minutos sob agitação a temperatura ambiente. Procedeu-se duas lavagens, por um minuto, seguidas da adição de 2 mL do substrato (BICP e nitro blue tetrazolium - NBT), com incubação por 30 minutos. Em seguida, as fitas foram lavadas com água destilada. A reatividade dos fragmentos amplificados em uma ou mais linhas sobre as tiras permitiu a identificação dos genótipos e subtipos do HCV.

#### 4.5. Processamento e Análise dos Dados

Os dados das entrevistas, como também os resultados dos testes sorológicos e moleculares, foram digitados e analisados no programa “Epi-Info versão 3.5.1” (*Centers for Disease Control and Prevention*, Atlanta, GA) e SPSS, versão 11.0 (*SPSS for Windows*, 11.0).

Procedeu-se a análise descritiva para as características da população estudada, por meio de distribuição de frequências, cálculo da média de idade e seu desvio padrão. As prevalências foram calculadas com seus respectivos intervalos de confiança de 95% (IC 95%).

## **5. RESULTADOS**

---

### **5.1. Características Sociodemográficas**

As características sociodemográficas de 350 pacientes com doenças oncohematológicas em Goiânia-GO são apresentados na Tabela 1. A média de idade da população estudada foi de 49,6 anos, com desvio padrão de 16,9 e predomínio do sexo masculino (54,6%).

Em relação ao estado civil, a maioria dos portadores de doenças oncohematológicas (62%) era casado ou relatou união consensual, 20,9% solteiros, 9,7% separados e 7,4% viúvos. Quanto ao nível de escolaridade, 30,3% possuíam até quatro anos de estudo, 24,6% dos indivíduos referiram entre cinco a oito anos de instrução e 45,1% relataram mais de oito anos de estudo.

Analisando a renda familiar, constatou-se que 24,9% dos indivíduos estudados mencionaram renda familiar menor que um salário mínimo; 36,3% de um a dois salários mínimos e 38,9% maior ou igual a três salários mínimos. Ao estratificar a população por raça/etnia, verificou-se que a maioria era branca (51,7%), seguida da raça parda (40%), preta (7,7%) e amarela (0,6%). Quanto à naturalidade, observou-se que 58,6% eram de Goiás (12% de Goiânia e 46,6% do interior de Goiás) e 40,8% de outros estados. Ainda, 0,6% nasceram em outros países (EUA e Líbano).

Tabela 1 - Características sociodemográficas dos 350 pacientes com doenças oncohematológicas estudados em Goiânia, Goiás.

<b>Características</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Idade</b> (média $\pm$ dp: 49,6 $\pm$ 16,9)		
$\leq$ 30 anos	56	16,0
31 – 40 anos	58	16,6
41 – 50 anos	65	18,6
51 – 60 anos	73	20,8
> 60 anos	98	28,0
<b>Sexo</b>		
Masculino	191	54,6
Feminino	159	45,4
<b>Estado Civil</b>		
Solteiro	73	20,9
União consensual/Casado	217	62,0
Viúvo	26	7,4
Separado	34	9,7
<b>Escolaridade</b>		
$\leq$ 4 anos	106	30,3
5 – 8 anos	86	24,6
> 8 anos	158	45,1
<b>Renda Familiar</b>		
< 1 (Sm)	87	24,8
1 – 2 (Sm)	127	36,3
$\geq$ 3 (Sm)	136	38,9
<b>Raça/Etnia</b>		
Branca	181	51,7
Amarela	2	0,6
Parda	140	40,0
Preta	27	7,7
<b>Naturalidade</b>		
Goiânia	42	12,0
Interior Goiás	163	46,6
Outros estados	143	40,8
Exterior	2	0,6

dp: desvio-padrão, Sm: salário mínimo

## 5.2. Marcadores Sorológicos e Moleculares da Infecção pelo Vírus da Hepatite C

Inicialmente, todas as 350 amostras dos pacientes com doenças oncohematológicas foram triadas para o marcador anti-HCV. Destes, 46,3% eram portadores de leucemia linfóide ou mieloide, 34,5%, linfoma não-Hodgkin, 17,6% linfoma Hodgkin e 1,5% síndrome oncohematológica a esclarecer.

O marcador anti-HCV foi detectado em três participantes do estudo com os respectivos diagnósticos: LH (1,64%; IC 95%: 0,08-10,0), LMC (0,62%; IC 95%: 0,03-3,93) e LNH (0,83%; IC 95%: 0,04-5,23), resultando em uma prevalência global de 0,86% (IC 95%: 0,22-2,70) (Tabela 2). As amostras anti-HCV reagentes foram submetidas à pesquisa do RNA viral e duas amostras (2/3) apresentaram RNA-HCV positivas (0,57%; IC 95%: 0,09-2,28). A genotipagem destas amostras identificou o genótipo 1 subtipo 1b.

Tabela 2 - Caracterização dos subtipos das doenças oncohematológicas e positividade para os marcadores sorológico e molecular do HCV em Goiânia, Goiás.

SUBTIPOS	MARCADORES				
	Anti-HCV		IC 95%	RNA-HCV	Genótipo (Subtipo)
	Pós /total	%			
<b>LH</b>	1/61	1,64	0,08-10,0	Negativo	-
<b>LMC</b>	1/161	0,62	0,03-3,93	Positivo	1(1b)
<b>LNH</b>	1/120	0,83	0,04-5,23	Positivo	1(1b)
<b>SLE</b>	0/5	-	-	-	-
<b>Total</b>	3/350	0,86	0,22-2,70	-	-

SLE: síndrome oncohematológica a esclarecer, IC: intervalo de confiança

### **5.3. Características dos Pacientes com Doenças Oncohematológicas Soropositivos para Anti-HCV**

Dos três pacientes anti-HCV reagentes, dois eram do sexo masculino e um do feminino, com idade variando de 29 a 60 anos. Em relação às doenças oncohematológicas: diagnóstico de LH (1), LMC (1) e LNH (1). O tempo de tratamento com quimioterápico foi de 12 a 72 meses. Hepatite viral na família (tio) e compartilhamento de objetos cortantes de higiene pessoal foi relatado por um paciente (LF-181). Outras características de risco referidas pelos participantes soropositivos foram: uso de cateter (1/3), cirurgia (2/3), tatuagem (2/3) e uso de droga não injetável (1/3). Transfusão sanguínea antes de 1994 foi relatada por um indivíduo anti-HCV positivo. Quanto à via sexual, observou-se que todos os pacientes referiram multiplicidade de parceiros (cinco a 20) (Tabela 3).

Tabela 3 - Características dos portadores de doenças oncohematológicas anti-HCV positivos em Goiânia, Goiás.

Características	Pacientes anti-HCV reagentes		
	LF- 181	LF- 326	LF- 350
<b>Idade (anos)</b>	29	60	50
<b>Sexo</b>	F	M	M
<b>Doenças oncohematológicas</b>	LH	LMC	LNH
<b>Tempo de tratamento com quimioterápico (meses)</b>	24 (EV)	72 (oral)	12 (oral)
<b>Hepatite viral na família</b>	Sim	Não	Não
<b>Compartilhamento de objetos cortantes de higiene pessoal</b>	Sim	Não	Sim
<b>Uso de cateter (portocath)</b>	Sim	Não	Não
<b>Cirurgia</b>	Sim	Sim	Não
<b>Tatuagem</b>	Sim	Não	Sim
<b>Uso de drogas ilícitas</b>	Não	Não	Sim
<b>Transfusão sanguínea</b>	Não	Não	Sim
<b>Antecedente de prisão</b>	Não	Não	Não
<b>Nº de parceiros sexuais</b>	7	5	20
<b>Uso do preservativo</b>	Ocasionalmente	Nunca	Ocasionalmente
<b>Relação sexual com mesmo sexo</b>	Não	Não	Não
<b>História de DST</b>	Não	Não	Não

M: masculino, F: feminino, LH: linfoma Hodgkin, LMC: leucemia mieloide crônica, LNH: linfoma não-Hodgkin e EV: endovenosa

## 6. DISCUSSÃO

---

A associação entre infecção persistente pelo HCV e desenvolvimento de doenças oncohematológicas, principalmente, com linfoma não-Hodgkin de células B tem sido sugerida em alguns estudos, porém essa relação é controversa em outras pesquisas (Libra et al. 2010, Franceschi et al. 2011, Varma et al. 2011, Muhammad et al. 2012). No Brasil, até o momento, existe apenas um estudo sobre a infecção pelo vírus da hepatite C em pacientes com desordens oncohematológicas, o qual verificou uma prevalência elevada para esse vírus (Chindamo et al. 2002). Assim, este é o primeiro trabalho soropidemiológico da infecção pelo HCV em portadores de doenças oncohematológicas em Goiânia-GO.

Na análise do perfil sociodemográfico dos pacientes pesquisados, observou-se predomínio de indivíduos do sexo masculino, a média de idade foi de 49,6 anos, variando de 18 a 93 anos e 45,1% tinham mais de oito anos de escolaridade. No Brasil, o sistema de informação do registro hospitalar de casos de câncer (SisRHC) do INCA, em 2008, mostrou que portadores de desordens oncohematológicas são predominantemente constituídos por indivíduos do sexo masculino e casados, semelhantes ao nosso resultado (INCA 2008). Também em outros países (Egito, Índia e Turquia), estudos conduzidos nesta população verificaram as mesmas características (Cowgill et al. 2004, Idilman et al. 2011, Varma et al. 2011). Entretanto, algumas investigações conduzidas na Itália, Suíça e Japão relataram a média de idade muito superior à observada nesta pesquisa (Zucca et al. 2000, Guida et al. 2002, Iwata et al. 2004).

Em relação às características étnico-raciais da análise, 51,7% se declararam brancos. Segundo o censo demográfico de 2010 do IBGE, 50,3% da população brasileira e 42,7% do Centro-Oeste se autodeclararam no mesmo grupo racial (IBGE 2010). Dado similar foi observado em pacientes com doenças oncohematológicas nos Estados Unidos (Rabkin et al. 2002) e Itália (Guida et al. 2002).

A prevalência da infecção pelo HCV em pacientes com doenças oncohematológicas em Goiânia-GO foi de 0,86% (IC 95%: 0,22-2,70), sendo inferior à verificada em doadores de sangue da nossa região (1,4%; IC 95%: 1,0-2,0) (Martins et al. 1994), bem como à encontrada no inquérito de base populacional em indivíduos com idade entre 20 e 69 anos (1,6%; IC 95%: 1,1-2,1) na Região Centro-Oeste (Pereira et al.

2013). Chindamo et al. (2002), no Rio de Janeiro-RJ, verificaram uma prevalência mais elevada para esse vírus (9%; IC 95%: 4,1-17,3) em pacientes com LNH e 2% (IC 95%: 0,35-7,89) em portadores de leucemias, resultado superior ao observado em Goiânia-GO. Além disso, segundo os dados do boletim epidemiológico sobre a epidemiologia das hepatites virais na população geral, no Rio de Janeiro-RJ, em 2009, a prevalência do HCV por 100.000 habitantes foi de 3,7% e, em Goiás 1,5%, mostrando uma endemicidade mais baixa desta infecção em nosso estado (Brasil 2011b).

A prevalência elevada da infecção pelo HCV em pacientes com desordens oncohematológicas é observada em vários países, tais como: Egito (43%; IC 95%: 33,3-53,3), Itália (19,6%; IC 95%: 14,7-25,5), Suíça (9,4%; IC 95%: 5,6-24,7), Hungria (23,8%; IC 95%: 12,1-39,5), Paquistão (14,4%; IC 95%: 10,9-18,3), Israel (7,8%; IC 95%: 3,8-13,9), Japão (13%; IC 95%: 8,5-19,8) e Romênia (29,5%; IC 95%: 19-41,7), sendo estas superiores a do estudo (Cucuianu et al. 1999, Gasztonyi et al. 2000, Zucca et al. 2000, Imai et al. 2002, Shirin et al. 2002, Talamini et al. 2004, Farawela et al. 2012, Muhammad et al. 2012). Entretanto, em outros locais, as taxas de positividade nesses pacientes foram menores ou semelhantes à encontrada nesta pesquisa, como na Escócia-Reino Unido (0%; IC 95%: 0-4,2), Holanda (0%; IC 95%: 0-4,6), Tailândia (2,3%; IC 95%: 0,5-6,6), Grécia (1,9%; IC 95%: 0,3-7,2), México (0,48%; IC 95%: 0,3-76), Turquia (2,6%; IC 95%: 1,3-5,2), Coreia (2,1%; IC 95%: 0,8-5,2) e na Índia (0%; IC 95%: 0-7,9) (McColl et al. 1997, Thalen et al. 1997, Udomsakdi-Auewarakul et al. 2000, Avilés et al. 2003, Giannoulis et al. 2004, Okan et al. 2008, Park et al. 2008, Varma et al. 2011).

Apesar de algumas investigações mostrarem que a prevalência desta infecção é superior em pacientes com linfoma não-Hodgkin (De Rosa et al. 1997, Chindamo et al. 2002, Bianco et al. 2004). Após estratificar a população por tipos de doenças oncohematológicas, não verificou-se nesta dissertação, uma positividade mais elevada para o LNH em pacientes com a infecção pelo vírus da hepatite C.

A magnitude da relação entre a infecção crônica pelo HCV e as doenças oncohematológicas precisa ser melhor elucidada com estudos prospectivos (Franceschi et al. 2011), pois a maioria das investigações que mostram essa associação são pesquisas retrospectivas (Giordano et al. 2007, Cocco et al. 2008). Outros fatores podem influenciar essa prevalência como o tempo de infecção e fatores de risco para o HCV na população alvo, já que essas características acumulativas, como frequentes hospitalizações, uso de medicações intravenosas e necessidade de transfusões de sangue

podem, assim, potencializar o risco da aquisição de infecção por via parenteral, como o HCV (Varma et al. 2011).

A pesquisa do RNA viral é importante não só para a clínica, mas também para a identificação dos portadores do vírus, os quais são responsáveis pela transmissão do HCV (Chevaliez 2011). Nesta investigação, das três amostras anti-HCV reagentes, duas foram RNA-HCV positivas (LF-326 e LF-350). Esses dois indivíduos foram diagnosticados com LMC (LF-326) e LNH (LF-350). Quanto à amostra RNA-HCV negativa, a mesma era proveniente de um paciente que havia se submetido ao tratamento da hepatite C com INF e RBV por 48 semanas.

As duas amostras RNA-HCV positivas foram genotipadas e detectou-se o genótipo 1, subtipo 1b (LF-326 e LF-350). No Brasil, estudos epidemiológicos em relação os genótipos do HCV em diferentes populações, como doadores de sangue, profissionais de saúde, portadores crônicos do HCV, usuários de cocaína, coinfectados HCV/HIV e reeducandas, têm evidenciado a predominância do genótipo 1, dado concordante com os achados desta pesquisa (Paraná et al. 2007, Perone et al. 2008, Oliveira-Filho et al. 2010, 2013, Wolff et al. 2010). A circulação do genótipo 1 também é dominante na Região Centro-Oeste e o subtipo 1b foi detectado em várias investigações (Amorim et al. 2004, 2010, Martins et al. 2006, Espírito-Santo et al. 2007, Botelho et al. 2008, Lopes et al. 2009, Novais et al. 2009, Freitas et al. 2010, Del Rios 2011, Reis et al. 2011, Marinho 2012, Barros et al. 2013).

No mundo, pesquisas em portadores de doenças oncohematológicas encontraram o predomínio do subtipo 1b, no Japão e na Itália, semelhante ao do estudo (Silvestri et al. 1996, Mizorogi et al. 2000, Talamini et al. 2004). No entanto, na Suíça, nesta mesma população, foi constatado o predomínio genótipo 2, o que difere do resultado genotípico da investigação (Zucca et al. 2000).

A genotipagem do HCV é uma das principais ferramentas na determinação do esquema terapêutico para hepatite C (Chevaliez & Pawlotsky 2007). Assim, a presença do genótipo 1 em pacientes com doenças oncohematológicas indica a necessidade de realização do tratamento por um período longo (48-72 semanas), preconizado para esse genótipo, podendo apresentar RVS em 40 a 50% dos casos (Chevaliez 2011, Brasil 2011a). Referente à terapia antiviral dos dois pacientes RNA-HCV positivos (LF-326 e LF- 350), ambos com o genótipo 1, o primeiro (LF-326) estava iniciando a terapêutica e o outro (LF- 350) já foi submetido ao tratamento da hepatite C em 2004/2007 e não apresentou RVS. Diferentes fatores estão associados com a RVS: virais, do hospedeiro

e os mecanismos moleculares induzidos por proteínas de HCV para inibir a via de sinalização do IFN (Asselah et al. 2010, TenCate et al. 2010).

A transmissão sexual do HCV é considerada como de baixa eficiência (Cavalheiro 2007, Soza et al. 2010, Tohme & Holmberg 2010). No entanto, alguns comportamentos, como múltiplos parceiros e relação sexual desprotegida, podem favorecer a transmissão sexual desse vírus (Yen et al. 2003, Tohme & Holmberg 2010, Lavanchy 2011). De fato, os três pacientes anti-HCV reagentes relataram de cinco a 20 parceiros sexuais durante a vida e faziam uso do preservativo ocasionalmente (LF-181 e 350) ou nunca (LF-326).

Considerando-se que o vírus da hepatite C é transmitido, principalmente, pela via parenteral (Alter 1995, 2007, Bruguera & Tapias 2000, Lavanchy 2011). Algumas características de risco envolvendo essa forma de transmissão foram mencionadas pelos pacientes anti-HCV reagentes. Dois pacientes sofreram intervenção cirúrgica (LF-181 e 326), um relatou uso do cateter portocath (LF-181) e dois possuíam tatuagens (LF-181 e 350). Estes procedimentos, quando não seguem as normas de biossegurança, podem colocar o paciente em contato com materiais indevidamente esterilizados (Alter 2007, Lavanchy 2011). Um indivíduo recebeu transfusão de sangue antes de 1994 (LF-350), antes da implantação da triagem para anti-HCV em bancos de sangue (Brasil 1993), evidenciando a importância da triagem sorológica na prevenção e controle do HCV (Alter 2007, Lavanchy 2009). Características de risco semelhantes (história de transfusão sanguínea e/ou tatuagem) foram verificadas em estudos conduzidos em pacientes portadores de doenças oncohematológicas em diferentes regiões do mundo (Hausfater et al. 2000, De Sanjose et al. 2004, Duberg et al. 2005, Spinelli et al. 2007).

Atualmente, o principal fator de risco para aquisição da infecção pelo HCV é o uso de drogas injetáveis, porém há pesquisas mostrando que o uso de drogas não injetáveis também pode ser considerado um fator importante de transmissão desse vírus. Isso acontece devido o compartilhamento de artefatos (canudos/cachimbo) utilizados para o consumo da droga, pois os usuários podem apresentar lesões na cavidade oral/nasal favorecendo a aquisição de doenças transmissíveis como o HCV (McMahon et al. 2004, Macías et al. 2008, Nelson et al. 2011). Estudos têm mostrado a presença do RNA-HCV em fluídos de pacientes infectados, além da recuperação do RNA viral em tubos/canudos usados para consumir narcóticos (Hermida et al. 2002, Macías et al. 2008, Fischer et al. 2008).

Nesta investigação o paciente, LF-350, relatou o uso de drogas não injetáveis e compartilhamento de objetos cortantes de higiene pessoal. Algumas pesquisas apontam que a transmissão intrafamiliar do HCV pode ocorrer também por compartilhamento desses objetos (escovas de dente e aparelho de barbear), porém, é menos frequente que o HBV (Memon & Memon 2002, Mohamed et al. 2005, Minola et al. 2006, Soza et al. 2010).

O estudo evidenciou uma baixa prevalência da infecção pelo HCV em indivíduos com doenças oncohematológicas em Goiânia-GO, e não foi possível verificar a associação desta infecção com essas desordens. Esses dados são importantes para entender as características atuais da epidemia, detectar possíveis diferenças no potencial epidêmico dos diversos genótipos que circulam no país. Além disso, é importante estimar a história evolutiva da infecção da hepatite C para prever o futuro impacto da doença, principalmente das formas mais graves como a cirrose e o CHC. Os desafios são grandes, pois a maioria das pessoas desconhece sua condição sorológica, agravando ainda mais a cadeia de transmissão da infecção. Novas estratégias são fundamentais para equacionar esta situação, além de propiciar a detecção precoce de portadores, permitindo o acesso às medidas para a manutenção da saúde dos possíveis casos. Ademais, mais investigações são necessárias para analisar a efetividade das medidas de intervenção para prevenção e controle da hepatite C, permitindo aprofundar o conhecimento de um dos maiores problemas de saúde pública no Brasil: Hepatite C.

## 7. CONCLUSÕES

---

- A prevalência da infecção pelo HCV em portadores de doenças oncohematológicas em Goiânia-GO é de 0,86% (IC 95%: 0,22-2,7), sendo inferior à observada em doadores de sangue de nossa região.
- Os pacientes soropositivos relataram transfusão de sangue antes de 1994, uso de drogas não injetáveis, cirurgias, tatuagens e múltiplos parceiros.
- O RNA viral foi detectado em 0,57% (2/4) das amostras anti-HCV positivas.
- O genótipo 1/subtipo 1b foi identificado nas amostras RNA-HCV positivas.
- Subtipos das doenças oncohematológicas diagnosticados nos paciente anti-HCV positivos foram LH, LMC e LNH.

## 8. REFERÊNCIAS

---

- Afzal S, Idrees M, Ali M, Ilyas M, Hussain A, Akram M, Butt S, Saleem S, Rehman IU, Ali L, Shahid M 2011. Envelope 2 protein phosphorylation sites S75 & 277 of hepatitis C virus genotype 1a and interferon resistance: a sequence alignment approach. *Virology* 8(71): 2-6.
- Agnello V, Chung RT, Kaplan LM 1992. A role for hepatitis C virus infection in type II cryoglobulinemia. *N Engl J Med* 327(21): 1490-1495.
- Alazawi M, Cunningham M, Dearden J, Foster GR 2010. Systematic review: outcome of compensated cirrhosis due to chronic hepatitis C infection. *Aliment Pharmacol Ther* 32(3): 344-55.
- Allain JP, Stramer SL, Carneiro-Proietti AB, Martins ML, Lopes da Silva SN, Ribeiro M, Proietti FA, Reesink HM 2009. Transfusion-transmitted infections diseases. *Biologicals* 37(2): 71-77.
- Altaf A, Shah SA, Zaidi NA, Memon A, Nadeemur-Rehman, Wray N 2007. High risk behaviors of injection drug users registered with harm reduction programme in Karachi, Pakistan. *Harm Reduction Journal* 4: 1-7.
- Alter JA 2002. Prevention of spread of hepatitis C. *Hepatology* 36(5): S93-S98.
- Alter MJ 1995. Epidemiology of hepatitis C in the West. *Semin Liver Dis* 15: 5-14.
- Alter MJ 2007. Epidemiology of viral hepatitis C infection. *J Gastroenterol* 13(17): 2436-2441.
- American Cancer Society 2012a. O que é a leucemia linfocítica crônica? Disponível em:  
<<http://www.cancer.org/Espanol/cancer/Leucemialinfociticacronica/Guiadetallada/leucemia-linfocitica-cronica-what-is-what-is-c-l-l>>. Acessado em: 09/03/2013.

- American Cancer Society 2012b. Cancer facts & figures 2012. Disponível em: <<http://www.cancer.org/acs/groups/content/@epidemiologysurveillance/documents/document/acspc-031941.pdf>>. Acessado em: 11/03/2013.
- Amorim RMS, Oliveira CP, Wyant PS, Cerqueira DM, Câmara GNL, Flores LS, Martins RMB, Martins CRF 2004. Hepatitis C virus genotypes in blood donors from the Federal District, Central Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 99(8): 895-897.
- Amorim RMS, Raiol T, Trevizoli JE, Neves FAR, Martins CRF, Martins RMB 2010. Hepatitis C virus genotypes in hemodialysis patients in the Federal District, Brazil. *Rev Inst Med Trop S Paulo* 52(1): 57-60.
- Antaki N, Craxi A, Kamal S, Moucari R, Merwe VdS, Haffar S, Gadano A, Zein N, Lai CL, Pawlotsky JM, Heathcote J, Dusheiko G, Marcellin P 2010. The neglected hepatitis C virus genotypes 4, 5 and 6: an international consensus report. *Liver Int* 30(3): 342-55.
- Arnaud N, Dabo S, Maillard P, Budkowska A, Kalliampakou KI, Mavromara P, Garcin D, Hugon J, Gatignol A, Akazawa D, Wakita T, Meurs EF 2010. Hepatitis C virus controls interferon production through PKR activation. *PLoS One* 5(5): e10575.
- Asselah T, Estrabaud E, Bieche I, Lapalus M, De Muynck S, Vidaud M, Saadoun D, Soumelis V, Marcellin P 2010. Hepatitis C: viral and host factors associated with non-response to pegylated interferon plus ribavirin. *Liver Int* 30(9): 1259-69.
- Avilés A, Valdez L, Halabe J, Neri N, Nellen H, Huerta-Guzmán J, Nambo JM 2003. No association between lymphoma and hepatitis C virus. *Medical Oncology* 20(2): 165-168.
- Bain BJ 1998. Classification of acute leukaemia: the need to incorporate cytogenetic and molecular genetic information. *Clin Pathol* 51: 420-423.
- Bain C, Parroche P, Lavergne JP, Duverger B, Vieux C, Dubois V, Komurian-Pradel F, trepo C, Gebuhrer L, Paranhos-Baccala G, Penin F, Inchauspe G 2004. Memory T-cell-mediated immune responses specific to an alternative core protein in hepatitis C virus infection. *J Virol* 78: 10460-10469.

- Barbosa AP 1998. Estudo soroeptidmiol6gico e genotipagem do v6rus da hepatite C em hemof6licos em Goi6nia-Goi6s. Disserta7ao (Mestrado em Medicina Tropical; Doen7as Infecciosas e Parasit6rias) - Instituto de Patologia Tropical e Sa6de P6blica da Universidade Federal de Goi6s, 82p.
- Barbosa AP, Martins RMB, Teles SA, Silva SA, Oliveira JM, Yoshida CFT 2002. Prevalence of hepatitis C virus infection among hemophiliacs in Central Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 97(5): 643-644.
- Barbosa VS, Silva NA, Martins RMB 2005. Hepatitis C virus seroprevalence and genotypes in patients with difuse conective tissue diseases and spondyloarthropathies. *Braz J Med Biol Res* 38: 801-805.
- Barros LA, Pessoni GC, Teles SA, Souza SM, Matos MA, Martins RM, Del-Rios NH, Matos MA, Carneiro MA 2013. Epidemiology of the viral hepatitis B and C in female prisoners of metropolitan regional prison complex in the State of Goi6s, Central Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop* 46(1): 24-9.
- Basso M, Giannini EG, Torre F, Bianchi S, Savarino V, Picciotto A 2009. Elevations in alanine aminotransferase levels late in the course of antiviral therapy in hepatitis C virus RNA-negative patients are associated with virological relapse. *Hepatology* 49 (5): 1442-1448.
- Bernt KM, Armstrong SA 2009. Leukemia stem cells and human acute lymphoblastic leukemia. *Semin Hematol* 46(1): 33-8.
- Bianco E, Marcucci F, Mele A, Musto P, Cotichini R, Sanpaolo MG, Iannitto E, De Renzo A, Martino B, Specchia G, Montanaro M, Barbui AM, Nieddu R, Pagano L, Rapicetta M, Franceschi S, Mandelli F, Pulsoni A 2004. Prevalence of hepatitis C virus infection in lymphoproliferative diseases other than B-cell non-Hodgkin's lymphoma, and in myeloproliferative diseases: an Italian multi-center case-control study. *Haematologica* 89: 70-76.
- Blackard JT, Shata MT, Shire NJ, Sherman KE 2008. Acute hepatitis C virus infection: a chronic problem. *Hepatology* 47(1): 321-331.

Boonyarad V, Chutaputti A, Choeichareon S, Bedi K, Theamboonlers A, Chinchai T, Poovorawan Y 2003. Interspousal transmission of hepatitis C in Thailand. *J Gastroenterol* 38: 1053-1059.

Botelho SM, Ferreira RC, Reis NRS, Kozlowski AG, Carneiro MA, Teles SA, Yoshida CF 2008. Epidemiological aspects of hepatitis C virus infection among renal transplant recipients in Central Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 103(5): 472-476.

Bradshaw D, Matthews G, Danta M 2013. Sexually transmitted hepatitis C infection: the new epidemic in MSM? *Curr Opin Infect Dis* 26(1): 66-72.

Braga PEB 2000. Câncer na infância: tendências e análise de sobrevivência em Goiânia (1989-1996). Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, apud: Braga PE, Latorre MRDO, Curado MP 2002. Câncer na infância: análise comparativa da incidência, mortalidade e sobrevivência em Goiânia (Brasil) e outros países. *Caderno Saúde Pública* 18(1): 33-44.

Brandão ABM, Fuchs SC 2002. Risk factors for hepatitis C virus infection among blood donors in southern Brazil: a case-control study. *BMC Gastroenterol* 2: 1-8.

Brasil 1993. Ministério da Saúde. Portaria nº 1.376, de 19 de novembro de 1993. Diário Oficial da União, Brasília-DF. Disponível em: <[https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CCcQFjAA&url=http%3A%2F%2Fsna.saude.gov.br%2Flegisla%2Flegisla%2Fhemo%2FGM\\_P1376\\_93hemo.doc&ei=qe-PUfe8JKHN0gG12IDgDw&usg=AFQjCNHJ4Rk\\_x4cQWHQ\\_4L9HWfemVXpqkQ&bvm=bv.46340616,d.dmg](https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CCcQFjAA&url=http%3A%2F%2Fsna.saude.gov.br%2Flegisla%2Flegisla%2Fhemo%2FGM_P1376_93hemo.doc&ei=qe-PUfe8JKHN0gG12IDgDw&usg=AFQjCNHJ4Rk_x4cQWHQ_4L9HWfemVXpqkQ&bvm=bv.46340616,d.dmg)>. Acessado em: 01/03/2013.

Brasil 2004. Ministério da Saúde. Portaria nº 112, 29 de janeiro de 2004. Diário oficial da União. Brasília-DF. Disponível em: <<http://dtr2001.saude.gov.br/sas/PORTARIAS/Port2004/GM/GM-112.htm>>. Acessado em: 02/03/2013.

Brasil 2005. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. A, B, C, D, E de hepatites para comunicadores. Brasília-DF. Disponível em:

<[http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/hepatites\\_abcde.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/hepatites_abcde.pdf)>. Acessado em: 04/03/2013.

Brasil 2007. Ministério da saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Portaria nº 34, de 28 de setembro de 2007. Dispõe sobre protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para hepatite viral C. Brasília-DF. Disponível em: <[http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/svs/2007/prt0034\\_28\\_09\\_2007.html](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/svs/2007/prt0034_28_09_2007.html)>. Acessado em: 06/03/2013.

Brasil 2008. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Hepatites virais: o Brasil está atento. 3ª edição. Brasília-DF. Disponível em: <[http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/brasil\\_atento\\_3web.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/brasil_atento_3web.pdf)>. Acessado em: 09/03/2013.

Brasil 2011a. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para hepatite viral C e coinfeções. Brasília-DF. Disponível em: <[http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pcdt\\_hepatite\\_c\\_2011\\_retificado.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pcdt_hepatite_c_2011_retificado.pdf)>. Acessado em: 05/03/2013.

Brasil 2011b. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim epidemiológico hepatites virais. Ano II nº 1. Brasília-DF. Disponível em: <[http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2011/50073/boletim\\_hepatites2011\\_pdf\\_64874.pdf](http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2011/50073/boletim_hepatites2011_pdf_64874.pdf)>. Acessado em: 24/04/2013.

Brasil 2012. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2012: incidência de câncer no Brasil. Disponível em: <<http://www1.inca.gov.br/estimativa/2012/estimativa20122111.pdf>>. Acessado em: 10/01/2012.

Brasil 2013. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Suplemento 1 do protocolo clínico e diretrizes terapêuticas (PCDT) para hepatite viral C e coinfeções - manejo do paciente infectado cronicamente pelo genótipo 1 do HCV e fibrose avançada. Disponível em:

<[http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2011/49960/suplemento\\_1\\_85095.pdf](http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2011/49960/suplemento_1_85095.pdf)>. Acessado em: 10/05/2013.

- Bronowicki J-P, Bineau C, Feugier P, Hermine O, Brousse N, Oberti F, Rousselet MC, Dharancy S, Gaulard P, Flejou JF, Cazals-Hatem D, Labouyrie E 2003. Primary lymphoma of the liver: clinical pathological features and relationship with HCV infection in French patients. *Hepatology* 37: 781-787.
- Browne R, Asboe D, Gilleece Y, Atkins M, Mandalia S, Gazzard B, Nelson M 2004. Increased numbers of acute hepatitis C infections in HIV positive homosexual men; is sexual transmission feeding the increase? *Sex Transm Infect* 80: 326-327.
- Bruguera M 2007. Prevención de las hepatitis virales. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 24(10): 649-656.
- Bruguera M, Tapias JMS 2000. Epidemiology of hepatitis c virus infection. *Nephrol Dial Transplant* 15(8): 12-14.
- Butt AA, Kanwal F 2012. Boceprevir and telaprevir in the management of hepatitis C virus-infected patients. *Clin Infect Dis* 54(1): 96-104.
- Caiaffa WT, Zocratto KF, Osimani ML, Martínez PL, Radulich G, Latorre L, Muzzio E, Segura M, Chiparelli H, Russi J, Rey J, Vazquez E, Cuchi P, Sosa-Estani S, Rossi D, Weissenbacher M 2011. Hepatitis C virus among non-injecting cocaine users (NICUs) in South America: can injectors be a bridge? *Addiction* 106(1): 143-151.
- Campiotto S, Pinho JRR, Carrilho FJ, Da Silva LC, Souto FJD, Spinelli V, Pereira LMMB, Coelho HSM, Silva AO, Fonseca JC, Rosa H, Lancet CMC, Bernardin AP 2005. Geographic distribution of hepatitis C virus genotypes in Brazil. *Braz J Med Biol Res* 38: 41-49.
- Cantor AB, Orkin SH 2002. Transcriptional regulation of erythropoiesis: an affair involving multiple partners. *Oncogene* 21: 3368-3376.
- Carneiro MAS, Teles SA, Dias MA, Ferreira RC, Naghettine AV, Silva SA, Lampe E, Yoshida CF, Martins RMB 2005. Decline of hepatitis C infection in hemodialysis

- patients in Central Brazil: a ten years of surveillance. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 100(4): 345-349.
- Carreño V 2006. Occult hepatitis C virus infection: a new form of hepatitis C. *World J Gastroenterol* 12(43): 6922-6925.
- Carreño V, Bartolomé J, Castillo I, Quiroga JA 2012. New perspectives in occult hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol* 18(23): 2887-94.
- Carter RH, Fearon DT 1992. CD19: lowering the threshold for antigen receptor stimulation of B lymphocytes. *Science* 256: 105-107.
- Casato M, Mecucci C, Agnello V, Fiorilli M, Knight GB, Matteucci C, Gao L, Kay J 2002. Regression of lymphoproliferative disorder after treatment for hepatitis C virus infection in a patient with partial trisomy 3, Bcl-2 overexpression, and type II cryoglobulinemia. *Blood* 99: 2259-61.
- Castellano G 2000. The natural history of hepatitis C virus infection. *Nephrol Dial Transplant* 15(8): 19-23.
- Castillo I, Pardo M, Bartolomé J, Ortiz-Movilla N, Rodríguez-Iñigo E, de Lucas S 2004. Occult hepatitis C virus infection in patients in whom the etiology of persistently abnormal results of liver-function tests is unknown. *J Infect Dis* 189(1): 7-14.
- Cavalheiro NP 2007. Sexual transmission of hepatitis C. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 49(5): 271-277.
- CDC 1998. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV-related chronic disease. *MMWR* 47(RR-19): 1-39. Disponível em: <<http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/RR/RR4719.pdf>>. Acessado em: 11/04/2013.
- CDC 2011. Sexual transmission of hepatitis C virus among HIV-infected men who have sex with men: New York City, 2005-2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 60: 945-950.
- Chao DT, Abe K, Nguyen MH 2011. Systematic review: epidemiology of hepatitis C genotype 6 and its management. *Aliment Pharmacol Ther* 34(3): 286-96.

- Chayama K, Hayes CN 2011. Hepatitis C virus: how genetic variability affects pathobiology of disease. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 26(1): 83-95.
- Chen SL, Morgan TR 2006. The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection. *Int J Med Sci* 3(2): 47-52.
- Chen Z, Week KE 2002. Hepatitis C virus genotyping: interrogation of the 5' untranslated region cannot accurately distinguish genotypes 1a and 1b. *J Clin Microbiol* 40(9): 3127-3134.
- Chevaliez S 2011. Virological tools to diagnose and monitor hepatitis C virus infection. *Clin Microbiol Infect* 17(2): 116-21.
- Chevaliez S, Pawlotsky JM 2007. Hepatitis C virus: virology, diagnosis and management of antiviral therapy. *World J Gastroenterol* 13(17): 2461-2466.
- Chindamo MC, Spector N, Segadas JA, Pimenta G, Vanderborght B, Morais JC, Milito C, Moraes Coelho HS 2002. Prevalence of hepatitis C infection in patients with non-Hodgkin's lymphomas. *Oncol Rep* 9: 657-9.
- Chiquete E, Panduro A 2007. Low prevalence of anti-hepatitis C virus antibodies in Mexico: a systematic review. *Intervirology* 50: 1-8.
- Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M 1989. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A non-B viral hepatitis genome. *Science* 244: 359-362.
- Clarke B 1997. Molecular virology of hepatitis C virus. *J Gen Virol* 78: 2397-2410.
- Cocco P, Piras G, Monne M, Uras A, Gabbas A, Ennas MG, Palmas A, Murineddu M, Collu S, Melis M, Rais M, Todde P, Cabras MG, Angelucci E, Massarelli G, Nieters A 2008. Risk of malignant lymphoma following viral hepatitis infection. *Int J Hematol* 87(5): 474-83.
- Consenso da sociedade brasileira de infectologia para o manuseio e terapia da hepatite C 2008. Sociedade Brasileira de Infectologia. Disponível em:

<[http://www.infectologia.org.br/anexos/I%20Consenso%20para%20hepatite%20C\\_em%20portugu%C3%AAs.pdf](http://www.infectologia.org.br/anexos/I%20Consenso%20para%20hepatite%20C_em%20portugu%C3%AAs.pdf)>. Acessado em 07/04/2013.

- Cornberg M, Razavi HA, Alberti A, Bernasconi E, Buti M, Cooper C, Dalgard O, Dillion JF, Flisiak R, Fornis X, Frankova S, Goldis A, Goulis I, Halota W, Hunyady B, Lagging M, Largen A, Makara M, Manolakopoulos S, Marcellin P, Marinho RT, Pol S, Poynard T, Puoti M, Sagalova O, Sibbel S, Simon K, Wallace C, Young K, Yurdaydin C, Zuckerman E, Negro F, Zeuzem S 2011. A systematic review of hepatitis C virus epidemiology in Europe, Canada and Israel. *Liver Int* 31(2): 30-60.
- Cossman J, Annunziata CM, Barash S, Staudt L, Dillon P, He W-W, Ricciardi-Castagnoli P, Rosen CA, Carter KC 1999. Reed-Sternberg cell genome expression supports a B-cell lineage. *Blood* 94: 411-416.
- Costa ZB, Machado GC, Avelino MM, Gomes Filho C, Macedo Filho JV, Minuzzi AL, Turchi MD, Stefani MM, de Souza WV, Martelli CM 2009. Prevalence and risk factors for hepatitis C and HIV-1 infections among pregnant women in Central Brazil. *BMC Infect Dis* 9: 116.
- Cowgill KD, Loffredo CA, Eissa SA-L, Mokhtar N, Abdel-Hamid M, Fahmy A, Strickland GT 2004. Case-control study of non-Hodgkin's lymphoma and hepatitis C virus infection in Egypt. *International Journal of Epidemiology* 33: 1034-1039.
- Craxì A, Giacomo L, Zignego AL 2008. Hepatitis C (HCV) infection: a systemic disease. *Mol Aspects Med* 29: 85-95.
- Cucuianu A, Patiu M, Duma M, Basarab C, Soritau O, Bojan A, Vasilache A, Mates M, Petrov L 1999. Hepatitis B and C virus infection in Romanian non-Hodgkin's lymphoma patients. *Br J Haematol* 107: 353-6.
- Cuenca X, Xhaard A, Mounier N 2009. Prognostic factors in Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas. *Bull Cancer* 96(4): 461-473.

- Dal Maso L, Franceschi S 2006. Hepatitis C virus and risk of lymphoma and other lymphoid neoplasms: a meta-analysis of epidemiologic studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 15: 2078-85.
- Dane DS, Cameron CH, Briggs M 1970. Virus-like particles in serum of patients with australia-antigen-associated. *Lancet* 1(7649): 695-698
- De Re V, De Vita S, Marzotto A, Gloghini A, Pivetta B, Gasparotto D, Cannizzaro R, Carbone A, Boiocchi M 2000. Pre-malignant and malignant lymphoproliferations in an HCV-infected type II mixed cryoglobulinemic patient are sequential phases of an antigen-driven pathological process. *Int J Cancer* 87(2): 211-6.
- De Rosa G, Gobbo ML, De Renzo A, Notaro R, Garofalo S, Grimaldi M, Apuzzo A, Chiurazzi F, Picardi M, Matarazzo M, Rotoli B 1997. High prevalence of hepatitis C virus infection in patients with B-cell lymphoproliferative disorders in Italy. *Am J Hematol* 55: 77-82.
- De Sanjose S, Benavente Y, Vajdic CM, Engels EA, Morton LM, Bracci PM, Spinelli JJ, Zheng T, Zhang Y, Franceschi S, Talamini R, Holly EA, Grulich AE, Cerhan JR, Hartge P, Cozen W, Boffetta P, Brennan P, Maynadié M, Cocco P, Bosch R, Foretova L, Staines A, Becker N, Nieters A 2004. Role of hepatitis C virus infection in malignant lymphoma in Spain. *Int J Cancer* 111: 81-85.
- De Vita S, Quartuccio L, Isola M, Mazzaro C, Scaini P, Lenzi M, Campanini M, Naclerio C, Tavoni A, Pietrogrande M, Ferri C, Mascia MT, Masolini P, Zabotti A, Maset M, Roccatello D, Zignego AL, Pioltelli P, Gabrielli A, Filippini D, Perrella O, Migliaresi S, Galli M, Bombardieri S, Monti G 2012. A randomized controlled trial of rituximab for the treatment of severe cryoglobulinemic vasculitis. *Arthritis Rheum* 64(3): 843-53.
- De Waure C, Cefalo C, Chiaradia G, Sferrazza A, Miele L, Gasbarrini G, Ricciardi W, Grieco A, La Torre G 2010. Intrafamilial transmission of hepatitis C virus in Italy: a systematic review. *J Epidemiol Community Health* 64(10): 843-8.
- Del Rios NH 2011. Estudo epidemiológico e molecular da infecção pelo vírus da hepatite C em indivíduos infectados pelo vírus da imunodeficiência humana em Goiânia-Goiás. Dissertação (Mestrado em Medicina Tropical; Doenças

Infecciosas e Parasitárias) - Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública da Universidade Federal de Goiás, 87p.

- Deuffic-Burban S, Delarocque-Astagneau E, Abiteboul D, Bouvet E, Yazdanpanah Y 2011. Blood-borne viruses in health care workers: prevention and management. *J Clin Virol* 52(1): 4-10.
- Dienstag JL, McHutchison JG 2006. American gastroenterological association technical review on the management of hepatitis C. *Gastroenterol* 130(1): 231-64.
- Dos Anjos AR, Alvares-Silva M, Borelli P 2000. Matriz extracelular e leucemia. *Ver Bras hematol Hemoter* 22(3): 404-412.
- Duberg AS, Nordström M, Törner A, Reichard O, Strauss R, Janzon R, Bäck E, Ekdahl K 2005. Non-Hodgkin's lymphoma and other nonhepatic malignancies in Swedish patients with hepatitis C virus infection. *Hepatology* 41: 652-659.
- Dubuisson J 2007. Hepatitis C virus proteins. *World J Gastroenterol* 13(17): 2406-2415.
- Engels EA, Chatterjee N, Cerhan JR, Davis S, Cozen W, Severson RK, Whitby D, Colt JS, Hartge P 2004. Hepatitis C virus infection and non-Hodgkin lymphoma: results of the NCI-SEER multi-center case-control study. *Int J Cancer* 111: 76-80.
- Erensoy S 2001. Diagnosis of hepatitis C virus (HCV) infection and laboratory monitoring of its terary. *J Clin Virol* 21: 271-281.
- Eroğlu C, Pinarbas E 2000. Hepatitis C virus: genome organization, viral proteins and implications in disease pathogenesis. *Turk J Biol* 24: 253-269.
- Espírito-Santo MP, Carneiro MAS, Reis NRS, Kozłowski AG, Teles SA, Lampe E, Yoshida CFT, Martins RMB 2007. Genotyping hepatitis C virus from hemodialysis patients in Central Brazil by line probe assay and sequence analysis. *Braz J Med Biol Res* 40: 545-550.
- Faber J, Armstrong SA 2007. Mixed lineage leukemia translocations and leukemia stem cell program. *Cancer Res* 67(18): 8425-8.

- Farawela H, Khorshied M, Shaheen I, Gouda H, Nasef A, Abulata N, Mahmoud HA, Zawam HM, Mousa SM 2012. The association between hepatitis C virus infection, genetic polymorphisms of oxidative stress genes and B-cell non-Hodgkin's lymphoma risk in Egypt. *Infect Genet Evol* 12(6): 1189-94.
- Fassio E, Schroder T 2008. Statement of the Argentinian concensus on hepatitis C. *Acta Gastroenterol Latinoam* 38(1): 56-74.
- Feinstone SM, Kapikian AZ, Purceli RH 1973. Hepatitis A: detection by immune electron microscopy of a viruslike antigen associated with acute illness. *Science*. 182(4116): 1026-8.
- Feinstone SM, Kapikian AZ, Purcell RH, Alter HJ, Holland PV 1975. Transfusion-associated hepatitis not due to viral hepatitis type A or B. *Rev Med Virol* 11: 3-8.
- Ferreira CT, Silveira TR 2004. Viral hepatitis: epidemiological and preventive aspects. *Rev Bras Epidemiol* 7(4): 473-487.
- Ferreira-Gonzalez A, Shiffman ML 2004. Use of diagnostic testing for managing hepatitis C virus infection. *Semin Liver Dis* 24(2): S9-S17.
- Ferri C, Caracciolo F, La Civita L, Monti M, Longombardo G, Greco F, Zignego AL 1994a. Hepatitis C virus infection and B-cell lymphomas. *Eur J Cancer* 10: 1591-2.
- Ferri C, La Civita L, Caracciolo F, Zignego AL 1994b. Non-Hodgkin's lymphoma: possible role of hepatitis C virus. *JAMA* 272: 355-6.
- Ferri C, La Civita L, Zignego AL, Pasero G 1997. Viruses and cancers: possible role of hepatitis C virus. *Eur J Clin Invest* 27: 711-718.
- Ferri C, Monti M, La Civita L, Longombardo G, Greco F, Pasero G, Gentilini P, Bombardieri S, Zignego AL 1993. Infection of peripheral blood mononuclear cells by hepatitis C virus in mixed cryoglobulinemia. *Blood* 82(12): 3701-4.
- Fischer B, Powis J, Firestone CM, Rudzinski K, Rehm J 2008. Hepatitis C virus transmission among oral crack users: viral detection on crack paraphernalia. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 20(1): 29-32.

- Flint M, McKeating JA 2000. The role of the hepatitis C virus glycoproteins in infection. *Rev Med Virol* 10: 101-117.
- Flint M, Thomas JM, Maidens CM, Shotton C, Levy S, Barclay WS, McKeating JA 1999. Functional analysis of cell surface-expressed hepatitis C virus E2 glycoprotein. *J Virol* 73: 6782-6790.
- Flowers CR, Armitage JO 2010. A decade of progress in lymphoma: advances and continuing challenges. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia* 10(6): 414-423.
- Fonseca JC, Brasil LM 2004. Hepatitis C virus infection in the Amazon Brazilian Region. *Rev Soc Bras Med Trop* 37(2): 1-8.
- Fonseca JCF 2010. History of viral hepatitis. *Rev Soc Bras Med Trop* 43(3): 322-330.
- Forghieri F, Luppi M, Barozzi P, Maffei R, Potenza L, Narni F, Marasca R 2012. Pathogenetic mechanisms of hepatitis C virus-induced B-cell lymphomagenesis. *Clinical and Developmental Immunology* 1-9.
- Franceschi S, Lise M, Trépo C, Berthillon P, Chuang SC, Nieters A, Travis RC, Vermeulen R, Overvad K, Tjønneland A, Olsen A, Bergmann MM, Boeing H, Kaaks R, Becker N, Trichopoulou A, Lagiou P, Bamia C, Palli D, Sieri S, Panico S, Tumino R, Sacerdote C, Bueno-de-Mesquita B, Peeters PH, Rodríguez L, Barroso LL, Dorronsoro M, Sánchez MJ, Navarro C, Barricarte A, Regnér S, Borgquist S, Melin B, Hallmans G, Khaw KT, Wareham N, Rinaldi S, Hainaut P, Riboli E, Vineis P 2011. Infection with hepatitis B and C viruses and risk of lymphoid malignancies in the european prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 20(1): 208-14.
- Freitas NR, Teles SA, Matos MA, Lopes CL, Reis NR, Espírito-Santo MP, Lampe E, Martins RM 2010. Hepatitis C virus infection in Brazilian long-distance truck drivers. *Virol J* 7: 205.
- Galossi A, Guarisco R, Bellis L, Puoti C 2007. Extrahepatic manifestations of chronic HCV infection. *J Gastrointestin Liver Dis* 16: 65-73.

- Gardenal RV, Figueiró-Filho EA, Luft JL, de Paula GL, Vidal FG, Turine Neto P, de Souza RA 2011. Hepatitis C and pregnancy: an analysis of factors associated with vertical transmission. *Rev Soc Bras Med Trop* 44(1): 43-7.
- Gasztonyi B, Par A, Szomor A, Battyany I, Nagy A, Kereskai L, Losonczy H, Mozsik G 2000. Hepatitis C virus infection associated with B-cell non-Hodgkin's lymphoma in Hungarian patients. *Br J Haematol* 110: 497-8.
- Ge D, Fellay J, Thompson AJ, Simon JS, Shianna KV, Urban TJ, Heinzen EL, Qiu P, Bertelsen AH, Muir AJ, Sulkowski M, McHutchison JG, Goldstein DB 2009. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature* 461(7262): 399-401
- Geitmann M, Dahl G, Danielson UH 2011. Mechanistic and kinetic characterization of hepatitis C virus NS3 protein interactions with NS4A and protease inhibitors. *J Mol Recognit* 24(1): 60-70.
- Giannoulis E, Economopoulos T, Mandraveli K, Giannoulis K, Nikolaidis C, Zervou E, Papageorgiou E, Zoulas D, Tourkantonis A, Giannopoulos G, Fountzilias G 2004. The prevalence of hepatitis C and hepatitis G virus infection in patients with B cell non-Hodgkin lymphomas in Greece: a hellenic cooperative oncology group study. *Acta Haematol* 112(4): 189-93.
- Ginabreda MGP, Yoshida CFT, Niel C 1997. Genomic characterization of Brazilian hepatitis C virus genotypes 1a and 1b. *Braz J Med and Biol Res* 30: 339-345.
- Giordano TP, Henderson L, Landgren O, Chiao EY, Kramer JR, El-Serag H, Engels EA 2007. Risk of non-Hodgkin lymphoma and lymphoproliferative precursor diseases in US veterans with hepatitis C virus. *JAMA* 297(18): 2010-7.
- Gisbert JP, García-Buey L, Pajares JM, Moreno-Otero R 2003. Prevalence of hepatitis C virus infection in B cell non-Hodgkin's lymphoma: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 125: 1723-1732.
- González R, Soza A, Hernández V, Pérez RM, Alvarez M, Morales A, Arellano M, Riquelme A, Viviani P, Covarrubias C, Arrese M, Miquel JF, Nervi F 2005.

- Incidence and prevalence of hepatitis C virus infection in Chile. *Ann Hepatol* 4(2): 127-30.
- Gouttenoire J, Penin F, Moradpour D 2010. Hepatitis C virus nonstructural protein 4B: a journey into unexplored territory. *Rev Med Virol* 20(2): 117-29.
- Gretch DR 1997. Diagnostic tests for hepatitis C. *Hepatology* 26(1): 43-47.
- Guida M, D'Elia G, Benvestito S, Casamassima A, Micelli G, Quaranta M, Moschetta R, De Lena M, Lorusso V 2002. Hepatitis C virus infection in patients with B-cell lymphoproliferative disorders. *Leukemia* 16: 2162-75.
- Gupta E, Bajpai M, Choudhary A 2014. Hepatitis C virus: Screening, diagnosis, and interpretation of laboratory assays. *Asian J Transfus Sci* 8(1):19-25.
- Haqshenas G, Mackenzie JM, Dong X, Gowans EJ 2007. Hepatitis C virus p7 protein is localized in the endoplasmic reticulum when it is encoded by a replication-competent genome. *J Gen Virol* 88: 134-142.
- Hartmann EM, Ott G, Rosenwald A 2008. Molecular biology and genetics of lymphomas. *Hematol Oncol Clin North Am* 22(5): 807-23.
- Hartridge-Lambert SK, Stein EM, Markowitz AJ, Portlock CS 2012. Hepatitis C and non-Hodgkin lymphoma: the clinical perspective. *Hepatology* 55(2): 634-641.
- Hausfater P, Cacoub P, Rosenthal E, Bernard N, Loustaud-Ratti V, Le Lostec Z, Laurichesse H, Turpin F, Ouzan D, Grasset D, Perrone C, Cabrol MP, Piette JC 2000. Hepatitis C virus infection and lymphoproliferative diseases in France: a national study. The GERMIVIC group. *Am J Hematol* 64: 107-111.
- He Y, Staschke KA, Tan SL 2006. HCV NS5A: a multifunctional regulator of cellular pathways and virus replication. Hepatitis C viruses: genomes and molecular biology. *Horizon Bioscience* 9: 267-292.
- Heathcote J, Main J 2005. Treatment of hepatitis C. *J Viral Hep* 12: 223-235.

- Hermida M, Ferreiro MC, Barral S, Laredo R, Castro A, Diz DP 2002. Detection of HCV RNA in saliva of patients with hepatitis C virus infection by using a highly sensitive test. *J Virol Methods* 101(1-2): 29-35.
- Hoofnagle JH 2002. Course and outcome of hepatitis C. *Hepatology* 36(5): 21-29.
- Houghton M 2009. The long and winding road leading to the identification of the hepatitis C virus. *Journal of Hepatology* 51: 939-948.
- Huntly BJ, Shigematsu H, Deguchi K, Lee BH, Mizuno S, Duclos N, Rowan R, Amaral S, Curley D, Williams IR, Akashi K, Gilliland DG 2004. MOZ-TIF2, but not BCR-ABL, confers properties of leukemic stem cells to committed murine hematopoietic progenitors. *Cancer Cell* 6(6): 587-96.
- IBGE 2010. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censo demográfico 2010: características urbanísticas do entorno dos domicílios. Rio de Janeiro-RJ. Disponível em: [ftp://ftp.ibge.gov.br/Censos/Censo\\_Demografico\\_2010/Entorno\\_dos\\_Domicilios/entorno.pdf](ftp://ftp.ibge.gov.br/Censos/Censo_Demografico_2010/Entorno_dos_Domicilios/entorno.pdf)>. Acessado em: 05/04/2013.
- IBGE 2012. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. DATASUS. Estimativa da população residente em Goiânia-GO no período de 2012. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?ibge/cnv/popgo.def>>. Acessado em: 15/04/13.
- ICTV 2012. International Committee on Taxonomy of Viruses. Hepatitis C virus. Virus taxonomy: 2012 release (current) - The Universal Virus Database, version 2012. Büchen-Osmond, C. (Ed), Columbia University, New York, USA. Disponível em: <http://www.ictvonline.org/virusTaxonomy.asp?version=2012>>. Acessado em: 18/02/2013.
- Idilman R, Bozkus Y, Seval G, Mizrak D, Cinar K, Ustun Y, Bektas M, Arat M, Akbulut H, Doganay B, Ozden A 2011. Lymphoproliferative disorders in individuals with chronic hepatitis B and C in the Turkish population. *Journal of Medical Virology* 83: 974-980.

- Imai Y, Ohsawa M, Tanaka H, Tamura S, Sugawara H, Kuyama J, Fukuda K, Yonezawa T, Matsuzawa Y 2002. High prevalence of HCV infection in patients with B-cell non-Hodgkin's lymphoma: comparison with birth cohort-and sex-matched blood donors in a Japanese population. *Hepatology* 35(4): 974-6.
- INCA 2005. Instituto Nacional do Câncer no Brasil. Dados dos registros de base populacional. Distribuição do número de casos novos, segundo localização primária, por ano e sexo. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/cancernobrasil/2010/docs/Goiania/207-214.pdf>>. Acessado em: 08/05/2013.
- INCA 2008. Instituto Nacional do Câncer no Brasil. Sistema de informação do registro hospitalar de casos de câncer (SisRHC). Disponível em: <<https://irhc.inca.gov.br/RHCNet/visualizaTabNetExterno.action>>. Acessado em: 16/04/2013.
- INCA 2012. Instituto Nacional do Câncer no Brasil. Linfoma Hodgkin. Disponível em: <[http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/linfoma\\_hodgkin](http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/linfoma_hodgkin)>. Acessado em: 22/01/2012.
- Indolfi G, Resti M 2009. Perinatal transmission of hepatitis C virus infection. *J Medical Virol* 81: 836-843.
- Irshad M, Dhar I 2006. Hepatitis C virus core protein: an update on its molecular biology, cellular functions and clinical implications. *Med Princ Pract* 15: 405-416.
- Ito M, Kusunoki H, Mochida K, Yamaguchi K, Mizuochi T 2011. HCV infection and B-cell lymphomagenesis. *Adv Hematol* 2011: 1-8.
- Iwata H, Matsuo K, Takeuchi K, Kishi Y, Murashige N, Kami M 2004. High incidences of malignant lymphoma in patients infected with hepatitis B or hepatitis C virus. *Haematologica* 89(3): 368-70.
- Jaffe ES 2009. The 2008 WHO classification of lymphomas: implications for clinical practice and translational research. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 523-31.

- Jia Z, Ding Y, Tian S, Niu J, Jiang J 2012. Test of IL28B polymorphisms in chronic hepatitis C patients treated with pegIFN and ribavirin depends on HCV genotypes: results from a meta-analysis. *PLoS One* 7(9): e45698.
- Jirasko V, Montserret R, Lee JY, Gouttenoire J, Moradpour D, Penin F, Bartenschlager R 2010. Structural and functional studies of nonstructural protein 2 of the hepatitis C virus reveal its key role as organizer of virion assembly. *PLoS Pathog* 6(12): e1001233.
- Joyce MA, Tyrrell DLJ 2010. The cell biology of hepatitis C virus. *Microbes Infect* 12: 263-271.
- Jusoh SA, Welsch C, Siu SW, Böckmann RA, Helms V 2010. Contribution of charged and polar residues for the formation of the E1-E2 heterodimer from hepatitis C virus. *J Mol Model* 16(10): 1625-1637.
- Karavattathayil SJ, Kalkeri G, Liu HJ, Gaglio P, Garry RF, Krause JR, Dash S 2000. Detection of hepatitis C virus RNA sequences in B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Am J Clin Pathol* 113: 391-398.
- Kato N 2001. Molecular virology of hepatitis C virus. *Acta Med Okayama* 55(3): 133-159.
- Kershenobich D, Razavi HA, Sánchez-Avila JF, Bessone F, Coelho HS, Dagher L, Gonçalves FL, Quiroz JF, Rodriguez-Perez F, Rosado B, Wallace C, Negro F, Silva M 2011. Trends and projections of hepatitis C virus epidemiology in Latin America. *Liver Int* (2): 18-29.
- Kew M, François G, Lavanchy D, Margolis H, Van Damme P, Grob P, Hallauer J, Shouval D, Leroux-Roels G, Meheus A 2004. Prevention of hepatitis C virus infection. *J Viral Hepat* 11: 198-205.
- Khaliq S, Jahan S, Pervaiz A 2011. Sequence variability of HCV core region: important predictors of HCV induced pathogenesis and viral production. *Infect Genet Evol* 11(3): 543-556.

- Kobayashi M, Suzuki F, Akuta N, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kawamura Y, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Chayama K, Miyakawa Y, Kumada H 2012. Association of two polymorphisms of the IL28B gene with viral factors and treatment response in 1,518 patients infected with hepatitis C virus. *J Gastroenterol* 47(5): 596-605.
- Kuniyoshi M, Nakamuta M, Sakai H, Enjoji M, Kinukawa N, Kotoh K, Fukutomi M, Yokota M, Nishi H, Iwamoto H, Uike N, Nishimura J, Inaba S, Maeda Y, Nawata H, Muta K 2001. Prevalence of hepatitis B or C virus infections in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *J Gastroenterol Hepatol* 16(2): 215-9.
- Küppers R 2009. Molecular biology of Hodgkin lymphoma. *Hematology* 491-496.
- Küppers R, Rajewsky K 1998. Origin of Hodgkin and Reed/Sternberg cells in Hodgkin's disease. *Annu Rev Immunol* 16: 471-93.
- Landau DA, Saadoun D, Calabrese LH, Cacoubet P 2007. The pathophysiology of HCV induced B-cell clonal disorders. *Autoimmun Rev* 6: 581-587.
- Landgren O, Caporaso NE 2007. New aspects in descriptive, etiologic, and molecular epidemiology of Hodgkin's lymphoma. *Hematol Oncol Clin* 21: 825-840.
- Lavanchy D 2009. The global burden of hepatitis C. *Liver Int* 29(1): 74-81.
- Lavanchy D 2011. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. *Clin Microbiol Infect* 17(2): 107-115.
- Libra M, Polesel J, Russo AE, De Re V, Cinà D, Serraino D, Nicoletti F, Spandidos DA, Stivala F, Talamini R 2010. Extrahepatic disorders of HCV infection: a distinct entity of B cell neoplasia? *Int J Oncol* 36: 1331-1340.
- Lopes CLR, Martins RBM, Carneiro MAS, Teles SA, Maggi PS, Oliveira LA, Cardoso DDP, Yoshida CFT 2002. Soroprevalência da infecção pelo vírus da hepatite C em profissionais das unidades de hemodiálise de Goiânia. *Rev Pat Trop* 31(1): 129-133.
- Lopes CLR, Teles SA, Espírito-Santo MP, Lampe E, Rodrigues FP, Motta-Castro ARC, Marinho TA, Reis NRS, Silva AMC, Martins RMB 2009. Prevalence, risk factors

and genotypes of hepatitis C virus infection among drug users, Central-Western Brazil. *Rev Saúde Pública* 43(1): 43-50.

Ma Y, Anantpadma M, Timpe JM, Shanmugam S, Singh SM, Lemon SM, Yi M 2011. Hepatitis C virus NS2 protein serves as a scaffold for virus assembly by interacting with both structural and nonstructural proteins. *J Virol* 85(1): 86-97.

MacCallum FO 1947. Homologous serum jaundice. *Lancet* 2: 691-692.

Machida K, Cheng KT, Pavo N, Sung VM-H, Lai MMC 2005. Hepatitis C virus E2-CD81 interaction induces hypermutation of the immunoglobulin gene in B cells. *J Virol* 79: 8079-8089.

Machida K, Cheng KT, Sung VM-H, Shimodaira S, Lindsay KL, Levine AM, Lai M-Y, Lai MMC 2004. Hepatitis C virus induces a mutator phenotype: enhanced mutations of immunoglobulin and protooncogenes. *Proc Natl Acad Sci USA* 101: 4262-4267.

Macías J, Palacios RB, Claro E, Vargas J, Vergara S, Mira JA, Merchante N, Corzo JE, Pineda JA 2008. High prevalence of hepatitis C virus infection among noninjecting drug users: association with sharing the inhalation implements of crack. *Liver Int* 28: 781-786.

Maheshwari A, Ray S, Thuluvath PJ 2008. Acute hepatitis C. *Lancet* 372: 321-332.

Maheshwari A, Thuluvath PJ 2010. Management of acute hepatitis C. *Clin Liver Dis* 14: 169-176.

Major ME, Feinstone SM 1997. The molecular virology of hepatitis C. *Hepatology* 25(6): 1527-1538.

Matthews GV, Pham ST, Hellard M, Grebely J, Zhang L, Oon A, Marks P, Van BI, Rawlinson W, Kaldor JM, Lloyd A, Dore GJ, White PA 2011. Patterns and characteristics of hepatitis C transmission clusters among HIV-positive and HIV-negative individuals in the Australian trial in acute hepatitis C. *Clin Infect Dis* 52(6): 803-11.

- Mandel EM, Grosschedl R 2010. Transcription control of early B cell differentiation. *Immunology* 22: 161-167.
- Marcucci F, Mele A 2011. Hepatitis viruses and non-Hodgkin lymphoma: epidemiology, mechanisms of tumorigenesis, and therapeutic opportunities. *Blood* 117(6): 1792-8.
- Marinho 2012. Epidemiologia da infecção pelo vírus da hepatite C em catadores de materiais recicláveis em Goiânia, Goiás. Dissertação (Mestrado em Medicina Tropical; Doenças Infecciosas e Parasitárias) - Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública da Universidade Federal de Goiás, 98p.
- Martínez-Rebollar M, Larrousse M, Calvo M, Muñoz A, González A, Loncà M, Martínez E, Blanco JL, Mallolas J, Laguno M 2011. Current status of acute hepatitis C. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 29(3): 210-215.
- Martins RBM, Porto SOB, Vanderborght BOM, Rouzere CD, Queiroz DAO, Cardoso DDP, Yoshida CFT 1995b. Prevalence of hepatitis C viral antibody among Brazilian children, adolescents, and street youths. *Am J Med Hyg* 53: 654-655.
- Martins RBM, Teles SA, Freitas NR, Motta-Castro ARC, Souto FJD, Mussi A, Amorim RMS, Martins CRF 2006. Distribution of hepatitis C virus genotypes among blood donors from Mid-West Region of Brazil. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 48(1): 53-55.
- Martins RBM, Vanderborght BOM, Rouzere CD, Santana CL, Santos CO, Mori DN 1994. Anti-HCV related to HCV PCR and risk factors analysis in a blood donor population of Central Brazil. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 36(6): 501-506.
- Martins RBM, Vanderborght BOM, Rouzere CD, Santana CL, Santos CO, Mori DN 1995a. Anti-HCV prevalence and risk factors analysis in pregnant women in Central Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 90(1): 11.
- Martyak LA, Yeganeh M, Saab S 2009. Hepatitis C and lymphoproliferative disorders: from mixed cryoglobulinemia to non-Hodgkin's lymphoma. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 7: 900-905.

- Matos MAD, Reis NRS, Kozlowzki AG, Teles SA, Motta-Castro ARC, Mello FCA, Gomes SA, Martins RMB 2009. Epidemiological study of hepatitis A, B and C in the largest afro-brazilian isolated community. *Transac Royal Societ Trop Med Hyg* 103: 899-905.
- Matsuo K, Kusano A, Sugumar A, Nakamura S, Tajima K, Mueller NE 2004. Effect of hepatitis C virus infection on the risk of non-Hodgkin's lymphoma: a meta-analysis of epidemiological studies. *Cancer Sci* 95: 745-752.
- Mazzaro C, Tirelli U, Pozzato G 2005. Hepatitis C virus and non-Hodgkin's lymphoma 10 years later. *Digestive and Liver Disease* 37: 219-226.
- McColl MD, Singer IO, Tait RC, McNeil RR, Cumming RLC, Hogg RB 1997. The role of hepatitis C virus in the aetiology of non-Hodgkins lymphoma: a regional association? *Leuk Lymphoma* 26: 127-30.
- McHutchison JG, Everson GT, Gordon SC, Jacobson IM, Sulkowski M, Kauffman R, McNair L, Alam J, Muir AJ 2009; PROVE1 Study Team. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 361(18): 1827-38.
- McLauchlan J 2009. Hepatitis C virus: viral proteins on the move. *Biochemical Society Transactions* 37(5): 986-990.
- McMahon JM, Simm M, Milano D, Clatts M 2004. Detection of hepatitis C virus in the nasal secretions of an intranasal drug-user. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 7: 3-6.
- Mele A, Pulsoni A, Bianco E, Musto P, Szklo A, Sanpaolo MG, Iannitto E, De Renzo A, Martino B, Liso V, Andrizzi C, Pusterla S, Dore F, Maresca M, Rapicetta M, Marcucci F, Mandelli F, Franceschi S 2003. Hepatitis C virus and B-cell non-Hodgkin lymphomas: an Italian multicenter case-control study. *Blood* 102: 996-999.
- Membreno FE, Lawitz EJ 2011. The HCV NS5B nucleoside and non-nucleoside inhibitors. *Clin Liver Dis* 15(3): 611-26.

- Memon MI, Memon MA 2002. Hepatitis C: an epidemiological review. *J Viral Hepat* 9: 84-100.
- Méndez-Sánchez N, Gutiérrez-Grobe Y, Kobashi-Margáin RA 2010. Epidemiology of HCV infection in Latin America. *Ann Hepatol* 9: 27-29.
- Minola E, Baldo V, Baldovin T, Trivello R, Floreani A 2006. Intrafamilial transmission of hepatitis C infection. *Eur J Epidemiol* 21: 293-297.
- Mizorogi F, Hiramoto J, Nozato A, Takekuma Y, Nagayama K, Tanaka T, Takagi K 2000. Hepatitis C virus infection in patients with B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Internal Medicine* 39: 112-117.
- Modi AA, Liang TJ 2008. Hepatitis C: a clinical review. *Oral Dis* 14: 10-14.
- Mohamed MK, Abdel-Hamid M, Mikhail NN, Abdel-Aziz F, Medhat A, Magder LS, Fix AD, Strickland 2005. Intrafamilial transmission of hepatitis C in Egypt. *Hepatology* 42(3): 683-687.
- Morishima C, Morgan TR, Everhart JE, Wright EC, Apodaca MC, Gretch DR, Shiffman ML, Everson GT, Lindsay KL, Lee WM, Lok AS, Dienstag JL, Ghany MG, Curto TM 2008. HALT-C Trial Group. Interpretation of positive transcription-mediated amplification test results from polymerase chain reaction-negative samples obtained after treatment of chronic hepatitis C. *Hepatology* 48(5): 1412-9.
- Morsica G, Tambussi G, Sitia G, Novati R, Lazzarin A, Lopalco L, Mukenge S 1999. Replication of hepatitis C virus in B lymphocytes (CD19+). *Blood* 94(3): 1138-1139.
- Muhammad SK, Bashir SA, Gurbakhshani KM, Shah SR, Muhammad AS 2012. Association of hepatitis B & C virus infection in non-Hodgkin's lymphoma: a case control study. *Medical Channel* 18(1): 31-36.

- Munir S, Saleem S, Idrees M, Tariq A, Butt S, Rauff B, Hussain A, Badar S, Naudhani M, Fatima Z, Ali M, Ali L, Akram M, Aftab M, Khubaib B, Awan Z 2010. Hepatitis C treatment: current and future perspectives. *J Virol* 1(7): 296.
- Murphy D, Chamberland J, Dandavino R, Sablon E 2007. A new genotype of hepatitis C virus originating from Central Africa. *Hepatology* 46(4): AASLD abstract: A623-624A.
- Musto P, Dell'Olio M, Carotenuto M, Mangia A, Andriulli A 1996. Hepatitis C virus infection: a new bridge between hematologists and gastroenterologists? *Blood* 88: 752-754.
- Nakano T, Lu L, Liu P, Pybus OG 2004. Viral gene sequences reveal the variable history of hepatitis C virus infection among countries. *J Inf Dis* 190: 1098-1108.
- Negri E, Little D, Boiocchi M, La Vecchia C, Franceschi S 2004. B-cell non-Hodgkin's lymphoma and hepatitis C virus infection: a systematic review. *Int J Cancer* 111(1): 1-8.
- Nelson PK, Mathers BM, Cowie B, Hagan H, Des Jarlais D, Horyniak D, Degenhardt L 2011. Global epidemiology of hepatitis B and hepatitis C in people who inject drugs: results of systematic reviews. *Lancet* 378(9791): 571-83.
- NIH consensus statement on management of hepatitis C 2002. NIH consensus and state-of-the-science statements. National Institutes of Health. 19(3): 1-46. Disponível em: <<http://consensus.nih.gov/2002/2002Hepatitisc2002116PDF.pdf>>. Acessado em: 22/03/2013.
- Nijnik A, Clare S, Hale C, Raisen C, McIntyre RE, Yusa K, Everitt AR, Mottram L, Podrini C, Lucas M, Estabel J, Goulding D, Adams N, Ramirez-Solis R, White JK, Adams DJ, Hancock RE, Dougan G 2011. The critical role of histone H2A-deubiquitinase mysm1 in hematopoiesis and lymphocyte differentiation. *American Society of Hematology* 1-35.
- Nogai H, Dörken B, Lenz G 2011. Pathogenesis of non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 29(14): 1803-11.

- Novais ACM, Lopes CLR, Reis NRS, Silva AMC, Martins RMB, Souto FJ 2009. Prevalence of hepatitis C virus infection and associated factors among male illicit drug users in Cuiabá, Mato Grosso, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 104(6): 892-896.
- Okan V, Yilmaz M, Bayram A, Kis C, Cifci S, Buyukhatipoglu H, Pehlivan M 2008. Prevalence of hepatitis B and C viruses in patients with lymphoproliferative disorders. *Int J Hematol* 88: 403-408.
- Oliveira-Filho AB, Pimenta ASC, Rojas MFM, Chagas MCM, Crescente JAB, Crespo DM, Lemos JAR 2010. Prevalence and genotyping of hepatitis C virus in blood donors in the State of Pará, Northern Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 105(1): 103-106.
- Oliveira-Filho AB, Sawada L, Pinto LC, Locks D, Bahia SL, Brasil-Costa I, Lemos JA 2013. HCV infection among cocaine users in the State of Pará, Brazilian Amazon. *Arch Virol* 1-6.
- Olu-Eddo AN, Omoti CE 2011. Hodgkin lymphoma: clinicopathologic features in Benin city, Nigeria and update on its biology and classification. *Niger J Clin Pract* 14: 440-4.
- OMS 2012. Organização Mundial de Saúde. Hepatitis C. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/>>. Acessado em: 28/03/2013.
- Orkin SH 2000. Diversification of haematopoietic stem cells to specific lineages. *Nature Reviews* 1: 57-64.
- Pandolfi A, Barreyro L, Steidl U 2013. Concise review: preleukemic stem cells: molecular biology and clinical implications of the precursors to leukemia stem cells. *Stem Cells Transl Med* (2): 143-50.
- Paraná R, Paiva T, Leite MR, Oliveira FN, Kali N, Lobato C, Dantas T, Tavares Neto J 2007. Infection with hepatitis C virus among health care workers in the Brazilian Western Amazon Region (Rio Branco, State of Acre). *Am J Trop Med Hyg* 76(1): 165-169.

- Park SC, Jeong SH, Kim J, Han CJ, Kim YC, Choi KS, Cho JH, Lee M, Jung HH, Ki SS, Chang YH, Lee SS, Park YH, Lee KH 2008. High prevalence of hepatitis B virus infection in patients with B cell non-Hodgkin's lymphoma in Korea. *J Med Virol* 80: 960-966.
- Pawlotsky JM 2002a. Molecular diagnosis of viral hepatitis. *Gastroenterol* 122: 1554-1568.
- Pawlotsky JM 2002b. Use and interpretation of virological tests for hepatitis C. *Hepatology* 36: S65-S73.
- Paydas S, Kilic B, Sahin B, Bugdayci R 1999. Prevalence of hepatitis C virus infection in patients with lymphoproliferative disorders in Southern Turkey. *BrJ Cancer* 80: 1303-5.
- Peña LR, Nand S, De Maria N, Van Thiel DH 2000. Hepatitis C virus infection and lymphoproliferative disorders. *Dig Dis Sci* 45(9): 1854-60.
- Penin F, Dubuisson J, Rey FA, Moradpour D, Pawlotsky JM 2004. Structural biology of hepatitis C virus. *Hepatol* 39(1): 5-19.
- Pereira GAS, Stefani MMA, Martelli CMT, Turchi MD, Siqueira EMP, Carneiro MAS, Martins RMB 2006. Human Immunodeficiency Virus type 1 and hepatitis C virus co-infection and viral subtypes at an HIV testing center in Brazil. *J Med Virol* 78: 719-723.
- Pereira LM, Martelli CM, Moreira RC, Merchan-Hamman E, Stein AT, Cardoso MR, Figueiredo GM, Montarroyos UR, Braga C, Turchi MD, Coral G, Crespo D, Lima ML, Alencar LC, Costa M, dos Santos AA, Ximenes RA 2013. Prevalence and risk factors of hepatitis C virus infection in Brazil, 2005 through 2009: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis* 13: 60.
- Perone C, Castillo DM, Pereira GL, Carvalho NO, Januário JN, Teixeira R 2008. High prevalence of genotype 1 in individuals with hepatitis C in Belo Horizonte, MG. *Rev Soc Bras Med Trop* 41(3): 238-242.

- Petracca R, Falugi F, Galli G, Norais N, Rosa D, Campagnoli S, Burgio V, Stasio Ed, Giardina B, Houghton M, Abrignani S, Grandi G 2000. Structure-function analysis of hepatitis C virus envelope-CD81 binding. *J Virol* 74: 4824-4830.
- Pioltelli P, Zehender G, Monti G, Monteverde A, Galli M 1996. HCV and non-Hodgkin lymphoma. *The Lancet* 347: 624-625.
- Poenisch M, Bartenschlager R 2010. New insights into structure and replication of the hepatitis C virus and clinical implications. *Semin Liver Dis* 30(4): 333-347.
- Poetsch M, Weber-Matthiesen K, Plendl HJ, Grote W, Schlegelberger B 1996. Detection of the t(14:18) chromosomal translocation by interphase cytogenetics with yeast-artificialchromosome probes in follicular lymphoma and nonneoplastic lymphoproliferation. *Journal of Clinical Oncology* 14(3): 963-969.
- Poynard T, Yuen MF, Ratziu V, Lai CL 2003. Viral hepatitis C. *Lancet* 362: 2095-2100.
- Prati D 2006. Transmission of hepatitis C virus by blood transfusions and other medical procedures: a global review. *J Hepatol* 45: 607-616.
- Prefeitura municipal de Goiânia 2010. Características. Disponível em: <<http://prefeituragoiania.stiloweb.com.br/site/conhecagoiania.php?tla=2&cod=45>>. Acessado em: 11/04/13.
- Puoti C, Bellis L, Guarisco R, Dell' Unto O, Spilabotti L, Costanza OM 2010. HCV carriers with normal alanine aminotransferase levels: healthy persons or severely ill patients? Dealing with an everyday clinical problem. *Eur J Intern Med* 21(2): 57-61.
- Quinn ER, Chan CH, Hadlock KG, Fong SK, Flint M, Levy S 2001. The B-cell receptor of a hepatitis C virus (HCV)-associated non-Hodgkin lymphoma binds the viral E2 envelope protein, implicating HCV in lymphomagenesis. *Blood* 98(13): 3745-9.

- Rabkin CS, Tess BH, Christianson RE, Wright WE, Waters DJ, Alter HJ, Berg BJVD 2002. Prospective study of hepatitis C viral infection as a risk factor for subsequent B-cell neoplasia. *Blood* 99: 4240-2.
- Rafique S, Idrees M, Ilyas M, Hussain A, Ali M, Ali L, Butt S, Afzal S, Rehman IU, Saleem S 2011. Positional effect of phosphorylation sites 266 and 267 in the cytoplasmic domain of the E2 protein of hepatitis C virus 3a genotype: interferon resistance analysis via sequence alignment. *Virol J* 8(1): 204.
- Ré V, Gallego S, Treviño E, Barbás G, Domingues C, Elbarcha O, Bepre H, Contigiane M 2005. Evaluation of five screening tests licensed in Argentina for detection of hepatitis C virus antibodies. *Men Inst Oswaldo Cruz* 100(3): 303-307.
- Reed D 1902. On the pathological changes in Hodgkin's disease, with special reference to its relationship to tuberculosis. *J Hopkins Hosp Rep* 10: 133-96
- Reis NR, Lopes CL, Teles SA, Matos MA, Carneiro MA, Marinho TA, Filho JA, Espírito-Santo MP, Lampe E, Martins RM 2011. Hepatitis C virus infection in patients with tuberculosis in Central Brazil. *Int J Tuberc Lung Dis* 15(10): 1397-402.
- Ribeiro LC, Souto FJ, Espírito-Santo MP, G-Oliveira R, Lampe E 2009. An autochthonous case of hepatitis C virus genotype 5a in Brazil: phylogenetic analysis. *Arch Virol* 154(4): 665-70.
- Richter SS 2002. Laboratory assays for diagnosis and management of hepatitis C virus infection. *J Clin Microbiol* 40(12): 4407-4412.
- Roberts EA, Yeung L 2002. Maternal-infant transmission of hepatitis C virus infection. *Hepatol* 36(5): 106-113.
- Roccasecca R, Ansuini H, Vitelli A, Meola A, Scarselli E, Acali S, Pezzanera M, Ercole BB, McKeating J, Yagnik A, Lahm A, Tramontano A, Cortese R, Nicosia A 2003. Binding of the hepatitis C virus E2 glycoprotein to CD81 is strain specific and is modulated by a complex interplay between hypervariable regions 1 and 2. *J Virol* 77(3): 1856-1867.

- Rocha-Perugini V, Montpellier C, Delgrange D, Wychowski C, Helle F, Pillez A, Drobecq H, Le Naour F, Charrin S, Levy S, Rubinstein E, Dubuisson J, Cocquerel L 2008. The CD81 partner EWI-2wint inhibits hepatitis C virus entry. *PLoS One* 3(4): e1866.
- Rodés J, Tapias JMS 2000. Hepatitis C. *Nephrol Dial Transplant* 15(8): 2-11.
- Rogena EA, Falco GD, Schurfeld K, Leoncini L 2011. A review of the trends of lymphomas in the equatorial belt of Africa. *Hematol Oncol* 29: 111-115.
- Romero-Gómez M, García-Romero D 2008. Hepatitis C: cryoglobulinemia and non-Hodgkin lymphoma. *Rev Esp Enferm Dig* 100(3): 164-70.
- Rosa D, Saletti G, De Gregorio E, Zorat F, Comar C, D'Oro U, Nuti S, Houghton M, Barnaba V, Pozzato G, Abrignani S 2005. Activation of naïve B lymphocytes via CD81, a pathogenetic mechanism for hepatitis C virus-associated B lymphocyte disorders. *Proc Natl Acad Sci USA* 102: 18544-18549.
- Rosa H, Martins R, Vanderborcht B 1996. Short report: association between leprosy and hepatitis C infection: a survey in a Region of Central Brazil. *Am J Trop Med Hyg* 55(1): 22-23.
- Rosén A, Murray F, Evaldsson C, Rosenquist R 2010. Antigens in chronic lymphocytic leukemia-implications for cell origin and leukemogenesis. *Semin Cancer Biol* 20(6): 400-9.
- Rosini N, Mousse D, Spada C, Treitinger 2003. Seroprevalence of HbsAg, anti-HBc and anti-HCV in Southern Brazil. *Braz J Infec Dis* 7(4): 262-267.
- Saadoun D, Resche-Rigon M, Thibault V, Piette JC, Cacoub P 2006. Antiviral therapy for hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia vasculitis: a long-term followup study. *Arthritis Rheum* 54: 3696-3706.
- Salles NA, Sabino EC, Barreto CC, Barreto AM, Otani MM, Chamone DF 2003. The discarding of blood units and the prevalence of infectious diseases in donors at the pro-blood foundation/blood center of São Paulo, São Paulo, Brazil. *Rev Panam Salud Publica* 13(2-3): 111-116.

- Sanchez RAC, Yebra BM, Portero F, Pulla MP, Miralles FC, España SP 2001. Prevalencia de infección por el virus de la hepatitis C en pacientes con linfomas no Hodgkinianos. *Med Clin* 116: 333-4.
- Sansonno D, Iacobelli AR, Cornacchiulo V, Iodice G, Dammacco F 1996. Detection of hepatitis C virus (HCV) proteins by immunofluorescence and HCV RNA genomic sequences by non-isotopic in situ hybridization in bone marrow and peripheral blood mononuclear cells of chronically HCV infected patients. *Clinical and Experimental Immunology* 103(3): 414-421.
- Santos-López G, Sosa-Jurado F, Vallejo-Ruiz V, Meléndez-Mena D, Reyes-Leyva J 2008. Prevalence of hepatitis C virus in the Mexican population: a systematic review. *J Infect* 56: 281-290.
- Sautto G, Mancini N, Clementi M, Burioni R 2012. Molecular signatures of hepatitis C virus (HCV)-induced type II mixed cryoglobulinemia (MCII). *Viruses* 4: 2924-2944.
- Scott JD, Gretch DR 2007. Molecular diagnostics of hepatitis C infection. *Jama* 297(7): 724-732.
- Seeff LB 2002. Natural history of chronic hepatitis C. *Hepatology* 36(5): S35-46.
- Seeff LB 2009. The history of the "natural history" of hepatitis C (1968-2009). *Liver Int* 29 (1): 89-99.
- Sharma SD 2010. Hepatitis C virus: molecular biology & current therapeutic options. *Indian J Med Res* 131: 17-34.
- Shepard CW, Finelli L, Alter MJ 2005. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis* 5(9): 558-567.
- Shirin H, Davidovitz Y, Avni Y, Petchenko P, Krepel Z, Bruck R, Meytes D 2002. Prevalence of HCV infection in patients with lymphoproliferative disorders. *Israel Med J* 4: 24-27.

- Shiryaev SA, Chernov AV, Shiryaeva TN, Aleshin AE, Strongin AY 2011. The acidic sequence of the NS4A cofactor regulates ATP hydrolysis by the HCV NS3 helicase. *Arch Virol* 156(2): 313-318.
- Sievert W, Altraif I, Razavi HA, Abdo A, Ahmed EA, Alomair A, Amarapurkar D, Chen CH, Dou X, El Khayat H, Elshazly M, Esmat G, Guan R, Han KH, Koike K, Largen A, McCaughan G, Mogawer S, Monis A, Nawaz A, Piratvisuth T, Sanai FM, Sharara AI, Sibbel S, Sood A, Suh DJ, Wallace C, Young K, Negro F 2011. A systematic review of hepatitis C virus epidemiology in Asia, Australia and Egypt. *Liver Int* 31(2): 61-80.
- Silvestri F, Pipan C, Barillari G, Zaja F, Fanin R, Infanti L, Russo D, Falasca E, Botta GA, Baccarani M 1996. Prevalence of hepatitis C virus infection in patients with lymphoproliferative disorders. *Blood* 87: 4296-301.
- Simmonds P, Alberti A, Alter HJ, Bonino f, Bradley DW, Brechot C, Browner JT 1994. A proposed system for the nomenclature of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology* 19: 1321-1324.
- Simmonds P, Bukh J, Combet C, Deléage G, Enomoto N, Feinstone S, Halfon P, Inchauspé G, Kuiken C, Maertens G, Mizokami M, Murphy DG, Okamoto H, Pawlotsky JM, Penin F, Sablon E, Shin-I T, Stuyver LJ, Thiel HJ, Viazov S, Weiner AJ, Widell A 2005. Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis c virus genotypes. *Hepatology* 42(4): 962-973.
- Soldaini E, Wack A, D'Oro U, Nuti S, Olivieri C, Baldari CT, Abrignani S 2003. T cell costimulation by the hepatitis C virus envelope protein E2 binding to CD81 is mediated by Lck. *Eur J Immunol* 33: 455-464.
- Soriano V, Peters MG, Zeuzem S 2009. New therapies for hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis* 48(3): 313-20.
- Sosa-Jurado F, Santos-López G, Guzmán-Flores B, Ruiz-Conde J, Meléndez-Mena D, Vargas-Maldonado MT, Martínez-Laguna Y, Contreras-Mione L, Vallejo-Ruiz V, Reyes-Leyva J 2010. Hepatitis C virus infection in blood donors from the State of Puebla, Mexico. *J Virol* 7: 1-18.

- Soza A, Riquelme A, Arrese M 2010. Routes of transmission of hepatitis C virus. *Ann Hepatol* 9(1): S30-S33.
- Spinelli JJ, Lai AS, Krajden M, Andonov A, Gascoyne RD, Connors JM, Brooks-Wilson AR, Gallagher RP 2008. Hepatitis C virus and risk of non-Hodgkin lymphoma in British Columbia, Canada. *Int J Cancer* 122(3): 630-3.
- Sun H-Y, Chang S-Y, Yang Z-Y, Lu CL, Wu H, Yeh CC, Liu WC, Hsieh CY, Hung CC, Chang SC 2012. Recent hepatitis C virus infections in HIV-infected patients in Taiwan: incidence and risk factors. *J Clin Microbiol* 50: 781-787.
- Suzuki T, Aizaki H, Murakami K, Shoji I, Wakita T 2007. Molecular biology of hepatitis C virus. *J Gastroenterol* 42: 411-423.
- Talamini R, Montella M, Crovatto M, Dal Maso L, Crispo A, Negri E, Spina M, Pinto A, Carbone A, Franceschi S 2004. Non-Hodgkin's lymphoma and hepatitis C virus: a case-control study from northern and southern Italy. *Int J Cancer* 110: 380-385.
- Tang H, Grisé H 2009. Cellular and molecular biology of HCV infection and hepatitis. *Clin Sci (Lond)* 117(2): 49-65.
- Te HS, Jensen DM 2010. Epidemiology of hepatitis B and C viruses: a global overview. *Clin Liver Dis* 14(1): 1-21.
- TenCate V, Sainz B, Cotler SJ, Uprichard SL 2010. Potential treatment options and future research to increase hepatitis C virus treatment response rate. *Hepat Med* (2): 125-145.
- Thalen DJ, Raemaekers J, Galama J, Cooreman MP 1997. Absence of hepatitis C virus infection in non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol* 96: 881-882.
- Thomas DL, Thio CL, Martin MP, Qi Y, Ge D, O'Huigin C, Kidd J, Kidd K, Khakoo SI, Alexander G, Goedert JJ, Kirk GD, Donfield SM, Rosen HR, Tobler LH, Busch MP, McHutchison JG, Goldstein DB, Carrington M 2009. Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus. *Nature* 461(7265): 798-801.

- Thomson BJ, Finch RG 2005. Hepatitis C virus infection. *Clin Microbiol Infect* 11: 86-94.
- Tohme RA, Holmberg SD 2010. Is sexual contact a major mode of hepatitis C virus transmission. *Hepatol* 52(4): 1497-1505.
- Torresi J, Johnson D, Wedemeyer H 2011. Progress in the development of preventive and therapeutic vaccines for hepatitis C virus. *J Hepatol* 54(6): 1273-1285.
- Torres-Puente M, Cuevas JM, Jiménez-Hernández N, Bracho MA, García-Robles I, Wrobel B, Carnicer F, Del OJ, Ortega E, Moya A, González-Candelas F 2008. Using evolutionary tools to refine the new hypervariable region 3 within the envelope 2 protein of hepatitis C virus. *Infect Genet Evol* 8(1): 74-82.
- Troesch M, Meunier I, Lapierre P, Lapointe N, Alvarez F, Boucher M, Soudeyns H 2006. Study of a novel hypervariable region in hepatitis C virus (HCV) E2 envelope glycoprotein. *Virology* 352(2): 357-67.
- Tsutsumi Y, Ito S, Ogasawara R, Kudo K, Tanaka J, Asaka M, Imamura M 2011. HCV virus and lymphoid neoplasms. *Adv Hematol* 2011: 1-6.
- Udomsakdi-Auewarakul C, Auewarakul P, Sukpanichnant S, Muangsup W 2000. Hepatitis C virus infection in patients with non-Hodgkins lymphoma in Thailand. *Blood* 95: 3640-3641.
- Vajdic CM, Grulich AE, Kaldor JM, Fritschi L, Benke G, Hughes AM, Kricger A, Turner JJ, Milliken S, Armstrong BK 2006. Specific infections, infection-related behavior, and risk of non-Hodgkin lymphoma in adults. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 15: 1102-1108.
- Valente VBDI, Covas DT, Passos ADC 2005. Hepatitis B and C serologic markers in blood donors of the Ribeirão Preto blood center. *Rev Soc Bras Med Trop* 38(6): 488-492.
- Vandelli C, Renzo F, Romano L, Tisminetzky S, De Palma M, Stroffolini T, Ventura E, Zanetti A 2004. Lack of evidence of sexual transmission of hepatitis C among monogamous couples: results of a 10-year prospective follow-up study. *Am J Gastroenterol* 99: 855-859.

- Van der Helm JJ, Prins M, del Amo J, Bucher HC, Chêne G, Dorrucchi M, Gill J, Hamouda O, Sannes M, Porter K, Geskus RB 2011. The hepatitis C epidemic among HIV-positive MSM: incidence estimates from 1990 to 2007. *AIDS* 25(8):1083-91.
- Varma S, Menon MC, Garg A, Malhotra P, Sharma A, Chawla YK, Dhiman RK 2011. Hepatitis C virus infection among patients with non-Hodgkin's lymphoma in northern India. *Hepatol Int* 5(2): 688-92.
- Vassilaki N, Mavromara P 2009. The HCV ARFP/F/core+1 protein: production and functional analysis of an unconventional viral product. *IUBMB Life* 61(7): 739-752.
- Vassilopoulos D, Calabrese LH 2002. Hepatitis C virus infection and vasculitis: implications of antiviral and immunosuppressive therapies. *Arthritis Rheum* 46: 585-597.
- Vieyres G, Thomas X, Descamps V, Duverlie G, Patel AH, Dubuisson J 2010. Characterization of the envelope glycoproteins associated with infectious hepatitis C virus. *J Virol* 84(19): 10159-10168.
- Visentini M, Conti V, Cristofolletti C, Lazzeri C, Marrapodi R, Russo G, Casato M, Fiorilli M 2013. Clonal expansion and functional exhaustion of monoclonal marginal zone B cells in mixed cryoglobulinemia: the yin and yang of HCV-driven lymphoproliferation and autoimmunity. *Autoimmun Rev* 12(3): 430-5.
- Vladareanu A-M, Ciufu C, Neagu A-M, Onisai M, Bumbea H, Vintilescu A-M, Dobrea C, Arama V, Mihailescu R, Arama S 2010. The impact of hepatitis viruses on chronic lymphoproliferative disorders - preliminary results. *Journal of Medicine and Life* 3: 320-329.
- Vries HJ, Van der Bij AK, Fennema JS, Smit C, Wolf F, Prins M, Coutinho RA, Morré SA 2008. Lymphogranuloma venereum proctitis in men who have sex with men is associated with anal enema use and high-risk behavior. *Sex Transm Dis* 35: 203-208.
- Wack A, Soldaini E, Tseng TK C, Nuti S, Klimpel GR, Abrignani S 2001. Binding of the hepatitis C virus envelope protein E2 to CD81 provides a costimulatory signal for human T cells. *European Journal of Immunology* 31: 166-175.

- Waheed Y, Bhatti A, Ashraf M 2013. RNA dependent RNA polymerase of HCV: a potential target for the development of antiviral drugs. *Infect Genet Evol* 14: 247-257.
- Wasley A, Alter MJ 2000. Epidemiology of hepatitis C: geographic differences and temporal trends. *Semin Liver Dis* 20(1): 91-96.
- Wolff FH, Fuchs SC, Barcellos NN, de Alencastro PR, Ikeda ML, Brandão AB, Falavigna M, Fuchs FD 2010. Co-infection by hepatitis C virus in HIV-infected patients in Southern Brazil: genotype distribution and clinical correlates. *PLoS One* 5(5): e10494
- Xu X-Q, Wang J-M, Lü S-Q, Chen L, Yang J-M, Zhang W-P, Song X-M, Hou J, Ni Xi, Qiu H-Y 2009. Clinical and biological characteristics of adult biphenotypic acute leukemia in comparison with that of acute myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia: a case series of a Chinese population. *Haematologica* 94(7): 919-927.
- Xu Z, Choi J, Yen TSB, Lu W, Strohecker A, Govindarajan S, Chien D, Selby MJ, Ou J 2001. Synthesis of a novel hepatitis C virus protein by ribosomal frameshift. *EMBO J* 20(14): 3840-3848.
- Yagnik AT, Lahm A, Meola A, Roccasecca RM, Ercole BB, Nicosia A, Tramontano A 2000. A model for the hepatitis C virus envelope glycoprotein E2. *Proteins* 40: 355-366.
- Yahoo N, Sabahi F, Shahzamani K, Malboobi MA, Jabbari H, Sharifi H, Mousavi-Fard SH, Merat S 2011. Mutations in the E2 and NS5A regions in patients infected with hepatitis C virus genotype 1a and their correlation with response to treatment. *J Med Virol* 83(8): 1332-1337.
- Yazdanpanah Y, De Carli G, Miguères B, Lot F, Campins M, Colombo C, Thomas T, Deuffic-Burban S, Prevot MH, Domart M, Tarantola A, Abiteboul D, Deny P, Pol S, Desenclos JC, Puro V, Bouvet E 2005. Risk factors for hepatitis C virus transmission to health care workers after occupational exposure: a European case-control study. *Clin Infect Dis* 41(10): 1423-30.

- Yen T, Keeffe EB, Ahmed A 2003. The epidemiology of hepatitis C virus infection. *J Clin Gastroenterol* 36(1): 47-53.
- Zablotska IB, Imrie J, Prestage G, Crawford J, Rawstorne P, Grulich A, Jin F, Kippax S 2009. Gay men's current practice of HIV seroconcordant unprotected anal intercourse: serosorting or seroguessing? *AIDS Care* 21: 501-510.
- Zarife MA, de Oliveira EC, Romeu JM, dos Reis MG 2006. Detection of genotype 4 of the hepatitis C virus in Salvador, BA. *Rev Soc Bras Med Trop* 39(6): 567-9.
- Zein NN 2000. Clinical significance of hepatitis C virus genotypes. *Clin Microbiol Rev* 13(2): 223-235.
- Zeuzem S, Feinman SV, Rasenack J, Heathcote EJ, Lai MY, Gane E, O'Grady J, Reichen J, Diago M, Lin A, Hoffman J, Brunda MJ 2000. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 34: 1666-1672.
- Zignego AL, Giannini C, Ferri C 2007. Hepatitis C virus-related lymphoproliferative disorders: an overview. *World J Gastroenterol* 13(17): 2467-2478.
- Zignego AL, Giannini C, Gragnani L 2012. HCV and lymphoproliferation. *Clin Dev Immunol* 2012: 1-8.
- Zoulim F, Chevallier M, Maynard M, Trepo C 2003. Clinical consequences of hepatitis C virus infection. *Rev Med Virol* 13: 57-68.
- Zucca E, Roggero E, Maggi-Solca N, Conconi A, Bertoni F, Reilly I, Castelli D, Pedrinis E, Piffaretti JC, Cavalli F 2000. Prevalence of *Helicobacter pylori* and hepatitis C virus infections among non-Hodgkin's lymphoma patients in southern Switzerland. *Haematologica* 85: 147-53.