



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS**  
**INSTITUTO DE PATOLOGIA TROPICAL E SAÚDE PÚBLICA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL E SAÚDE**  
**PÚBLICA**

**LYRIANE APOLINÁRIO DE ARAÚJO**

---

---

**INVESTIGAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA E MOLECULAR DA INFECÇÃO PELO  
VÍRUS DA HEPATITE C EM ASSENTADOS NOS ESTADOS DE GOIÁS E  
MATO GROSSO DO SUL, BRASIL**

---

---

**Goiânia-GO**  
**2014**

**TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO PARA DISPONIBILIZAR AS TESES E DISSERTAÇÕES ELETRÔNICAS (TEDE) 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), sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei nº 9610/98, o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou *download*, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

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

**2. Identificação da Tese ou Dissertação**

Autor (a):	Lyriane Apolinário de Araújo		
E-mail:	lyriapolinario@hotmail.com		
Seu e-mail pode ser disponibilizado na página?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	
Vínculo empregatício do autor			
Agência de fomento:	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico	Sigla: (CNPQ)	
País:	Brasil	UF: GO	CNPJ:
Título:	Investigação epidemiológica e molecular da infecção pelo vírus da hepatite C em assentados nos Estados de Goiás e Mato Grosso do Sul, Brasil		
Palavras-chave:	Hepatite C; Epidemiologia; Molecular; Assentamento		
Título em outra língua:	Epidemiological and molecular study of hepatitis C virus infection in settlers on the States of Goiás and Mato Grosso do Sul, Brazil		
Palavras-chave em outra língua:	Hepatitis C; Epidemiology; Molecular; Settlements		
Área de concentração:	Microbiológica		
Data defesa: (dd/mm/aaaa)	25/02/2014		
Programa de Pós-Graduação:	Medicina Tropical e Saúde Pública		
Orientador (a):	Megmar Aparecida dos Santos Carneiro		
E-mail:	Megmar242@gmail.com		
Co-orientador (a):*			
E-mail:			

\*Necessita do CPF quando não constar no SisPG

**3. Informações de acesso ao documento:**

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

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

O sistema da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações garante aos autores, que os arquivos contendo eletronicamente as teses e ou dissertações, antes de sua disponibilização, receberão procedimentos de segurança, criptografia (para não permitir cópia e extração de conteúdo, permitindo apenas impressão fraca) usando o padrão do Acrobat.

\_\_\_\_\_  
Assinatura do (a) autor (a)

Data: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

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

**LYRIANE APOLINÁRIO DE ARAÚJO**

---

---

**INVESTIGAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA E MOLECULAR DA INFECÇÃO PELO  
VÍRUS DA HEPATITE C EM ASSENTADOS NOS ESTADOS DE GOIÁS E  
MATO GROSSO DO SUL, BRASIL**

---

---

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical e Saúde Pública da Universidade Federal de Goiás para obtenção do Título de Mestre em Medicina Tropical e Saúde Pública.

**Orientadora:** Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Megmar Aparecida dos Santos Carneiro

Este trabalho foi realizado com o auxílio financeiro do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPQ) (Número do processo: 479148/2010-4) e da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Goiás (FAPEG) (Número do processo: 201300379180961)

**Goiânia-GO  
2014**

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação na (CIP)**

**GPT/BC/UFG**

A663i Araújo, Lyriane Apolinário de.  
Investigação epidemiológica e molecular da infecção pelo vírus da hepatite C em assentados nos Estados de Goiás e Mato Grosso do Sul, Brasil [manuscrito] / Lyriane Apolinário de Araújo. - 2014.  
xviii, 102 f. : il., figs, tabs.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Megmar Aparecida dos Santos Carneiro.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Goiás, Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública, 2014.

Bibliografia.

Inclui lista de figuras, abreviaturas, siglas e tabelas.

1. Hepatite C – Epidemiologia – Goiás 2. Hepatite C – Epidemiologia – Mato Grosso do Sul 3. Saúde pública – Assentamento – Goiás 4. Saúde pública – Assentamento – Mato Grosso do Sul I. Título.

CDU: 616.61-78(817.1+817.3)

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL E SAÚDE**  
**PÚBLICA**

**BANCA EXAMINADORA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**Mestranda: Lyriane Apolinário de Araújo**

---

**Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Megmar Aparecida dos Santos Carneiro**

---

**Membros:**

**1. Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Regina Maria Bringel Martins**

**2. Dr. Rodrigo Sebba Aires**

**Data: 25/02/2014**

## DEDICATÓRIA

*À DEUS, o meu criador e escudo, por me conceder os melhores presentes da vida. Aos meus Pais, Luiz e Lucila, por me ensinarem o valor da vida e sempre me motivarem a seguir o caminho do conhecimento. Ao meu maninho, Lineker, por ser o melhor irmão do mundo e me proporcionar todo apoio e carinho durante todos esses anos. Ao meu amor, Anthunys, por estar ao meu lado em todos os momentos e me ensinar o que é ser companheiro.*

## AGRADECIMENTOS

---

*Agradeço a todos que contribuíram para a realização desse sonho. Durante essa jornada contei com pessoas, presentes de Deus, que tornaram minha caminhada mais leve e motivante. Anjos que entenderam meus momentos de fraqueza e medo e que estenderam suas mãos para que eu não caísse. Obrigada por muitas vezes terem aceitado minha ausência, para que pudesse dar continuidade a este trabalho. Só cheguei até aqui porque me apoiei em pessoas maravilhosas e insubstituíveis, que me fizeram um ser humano melhor. Meus sinceros e eternos agradecimentos...*

*À DEUS, minha fonte inesgotável de fé e amor, por ter me concedido a vida e por abençoá-la sempre. Por ter me confiado mais uma vitória e por permitir transformar meus sonhos em realidade. Tudo que tenho e sou, dedico a Vós.*

*Aos assentados em Goiás e Mato Grosso do Sul, que com muito carinho aceitaram participar do estudo e contribuir com esta pesquisa. Meus sinceros agradecimentos, com vocês aprendi o valor da luta, da persistência e da simplicidade. Vocês são verdadeiros guerreiros.*

*À minha querida orientadora, Prof. Dra. Megmar Aparecida dos Santos Carneiro, a qual também chamo de mãe. Obrigada por me ensinar, estar ao meu lado, me apoiar, me oferecer a oportunidade de ser mestre e, acima de tudo, por me tratar como filha. A vejo como exemplo de mãe, mulher humana, amiga, professora, orientadora e pesquisadora. Com você eu aprendi muito e espero continuar crescendo ao seu lado por muito tempo.*

*À Prof. Dra. Regina Maria Bringel Martins, por ter me acolhido no Laboratório de Virologia do IPTSP/UFG para realização desta dissertação. Além de contribuir com seu conhecimento, bem como, pelo exemplo de dedicação e competência.*

*À Prof. Dra. Márcia Alves Dias de Matos, pelos momentos de atenção e apoio, e por ter contribuído cientificamente para meu crescimento. Com você aprendi o que é disciplina e organização.*

*À Profa. Dra. Sheila Araújo Teles, pelo apoio e parceria no desenvolvimento deste trabalho, principalmente na árdua fase de coleta de dados. A sua competência é fonte de admiração e inspiração.*

*À Profa. Dra. Menira Souza, pela contribuição neste estudo, seu auxílio foi grandemente valioso, obrigada!*

*À Prof. Dra. Carmen Luci, por ter acreditado em meu potencial e ter me indicado como aluna de Iniciação Científica à Prof. Megmar, foi o primeiro passo para eu chegar até aqui. Nunca me esquecerei disso, minha sincera gratidão!*

*À banca do exame de qualificação, composta pelas professoras, Dra. Regina Maria Bringel Martins, Dra. Fabíola Souza Fiaccadori e Dra. Ruth Minamisava, por terem dedicado tempo e atenção a este estudo, para o qual muito contribuíram.*

*À banca de defesa, constituída pela Dra. Regina Maria Bringel Martins e Dr. Rodrigo Sebba Aires, pela grande contribuição e valiosas sugestões que enriqueceram este trabalho, muito obrigada!*

*À minha irmãzinha científica, Nativa Helena Alves Del-Rios, minha companheira de todas as horas, desde os árduos trabalhos científicos até os momentos de lazer e distração. Sua amizade é única e insubstituível.*

*Ao Ágabo Macedo da Costa, companheiro de disciplinas, pela colaboração ao desenvolver os ensaios sorológicos e moleculares, bem como, pelo compartilhamento de experiências e conhecimento desde a prova de seleção para o mestrado até a conclusão do mesmo.*

*Às doutoras, Aline Garcia e Nádia Rubia, por todos os momentos de ensinamento, lições, esclarecimentos, ajuda, amizade, risos e companheirismo. A competência, sabedoria e persistência de vocês são admiráveis. Sem vocês o desenvolvimento e qualidade deste trabalho não seria o mesmo. Minha admiração e carinho!*

*Às mestres, Marina Pedroso, Tássia Marinho, Thaís Marinho e Tamiris Marinho, que no decorrer desta jornada pude contar em todos os momentos, amigas que nunca*

*mediram esforços para contribuir. O meu muito obrigada por todo o carinho, paciência e ajuda. Sempre as terei em meu coração como exemplo de superação e amizade.*

*Às minhas amigas, Enf. Andréia Alves de Andrade e Farmacêutica Kamila Pimentel, pela amizade, companheirismo, carinho e ajuda em todas as fases de desenvolvimento desta dissertação. A vocês dou nota 10.*

*Às Mestrandas, Lorena Santana e Juliana Menara, que chegaram recentemente, mas que já conquistaram o meu coração. Agradeço pelo apoio e amizade em todos os momentos. Vocês são muito especiais.*

*Aos companheiros e ex-companheiros do Laboratório de Virologia do IPTSP/UFG, mas que serão sempre amigos, Andréia Vidica, Lorraine Lira, Brunna Rodrigues, Gabryella Teixeira, Raphael Henrique, Dulce Rebouças, Pollyane Lemes, Láiza Alencar e Matheus Farah. Com vocês pude reconhecer a importância do trabalho em equipe. O meu muito obrigada pela presença e contribuição de todos.*

*À todos do Laboratório de Virologia do IPTSP/UFG, obrigada pela amizade, pelos momentos de estudo, descontração e agradável convivência. Serei eternamente grata a todos pela enorme contribuição na realização dos testes sorológicos e moleculares, bem como na construção desta dissertação.*

*À Coordenação, corpo docente e funcionários do Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública/UFG, pelo funcionamento deste Instituto, colaboração, lições, dedicação e paciência durante o desenvolvimento deste trabalho.*

*À todos que contribuíram na realização da coleta de dados. O trabalho científico e físico foi intenso; no entanto, chegamos ao final e sem vocês jamais teríamos concluído esta pesquisa. Que vocês recebam as bênçãos de Deus.*

*À minha companheira de projeto, Raquel Silva Pinheiro, amiga e parceira desde a graduação. Com você aprendi a ter paciência, a superar e a ser melhor. Sua competência e garra te engrandecem muito e saiba que a tenho como irmã. Obrigada por sempre estar ao meu lado e dividir comigo o peso de um projeto de mestrado.*

*À doutoranda e também companheira de mestrado, Karlla Antonieta Amorim Caetano, por compartilhar tantas responsabilidades e por ter desenvolvido este trabalho com tanta responsabilidade. Meus sinceros agradecimentos.*

*À Dra. Fabiana Perez Rodrigues, pela parceria e coleta de dados das amostras de assentados em Mato Grosso do Sul. Sua contribuição foi fundamental e valiosa. Minha sincera gratidão.*

*À toda equipe do NECAIH, pessoas de muita responsabilidade, competência e conhecimento científico. Em especial ao Prof. Marcos André de Matos, Doutoranda Divânia Dias, Doutoranda Grécia Carolina, Mestrando Leandro Nascimento, Enf. Rafael Alves, Enf. Pauliê. Obrigada por contribuírem para o desenvolvimento desta pesquisa.*

*Aos meus grandes e maravilhosos pais, Luiz e Lucila, por terem me ofertado os principais e mais valiosos presentes: a vida, conhecer a DEUS e tê-lo sempre presente, amor e cuidado incondicionais, oportunidade de estudar e ter uma profissão e por me fazerem a filha mais feliz do mundo, pois tenho os melhores pais.*

*Ao meu irmão e companheiro, Lineker, que desde a infância me ofereceu amor e proteção e que sempre esteve ao meu lado, me dando força, apoio e torcendo pelo meu sucesso. Você é o meu exemplo de fé.*

*Ao meu amor, Anthunys, exemplo de infinita bondade e determinação, que sempre me incentivou a seguir em frente e me mostrou que valia a pena lutar. Tantas vezes entendeu minha ausência e a retribuiu com muito amor e paciência.*

*À minha família, presente de Deus, que sempre acreditou em mim e esteve ao meu lado. Em especial à madrinha Iena, padrinho Tião, Dindinha Cida e Lizontina que sempre acreditaram em mim e me apoiaram em todos os momentos.*

*Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Goiás (FAPEG), pelo apoio financeiro.*

*“Direi do Senhor: Ele é o meu Deus, Meu refúgio, Minha fortaleza e  
n’Ele confiarei.”  
(Salmo 91)*

## SUMÁRIO

---

ÍNDICE DE FIGURAS .....	xii
ÍNDICE DE QUADROS E TABELAS .....	xiii
SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS.....	xiv
RESUMO .....	xvii
ABSTRACT .....	xviii
1. INTRODUÇÃO .....	1
1.1 Considerações Iniciais .....	1
1.2 O Vírus da Hepatite C.....	2
1.2.1 Classificação e características biomoleculares .....	2
1.2.2 Variabilidade do HCV .....	6
1.3 Diagnóstico da Infecção pelo Vírus da Hepatite C.....	7
1.4 Aspectos Clínicos e Tratamento da Hepatite C .....	13
1.5 Aspectos Epidemiológicos da Infecção pelo Vírus da Hepatite C .....	19
1.5.1 Transmissão do HCV .....	19
1.5.2 Soroprevalência da hepatite C.....	21
1.5.3 Distribuição geográfica dos genótipos do HCV.....	25
1.6 Prevenção e Controle da Infecção pelo HCV .....	26
1.7 População Assentada nos Estados de Goiás e Mato Grosso do Sul .....	27
1.7.1 Descrição dos assentamentos de Goiás e Mato Grosso do Sul .....	29
1.7.1.1 Estado de Goiás.....	29
1.7.1.2 Estado de Mato Grosso do Sul.....	31
2. JUSTIFICATIVA .....	34
3. OBJETIVOS.....	35
3.1 Objetivos Específicos .....	35
4. MATERIAL E MÉTODOS.....	36
4.1 Delineamento, População Estudada e Local.....	36
4.2 Recrutamento e Critérios de Inclusão e Exclusão.....	36
4.3 Coleta de Dados e Amostras de Sangue .....	37
4.4 Teste Sorológico .....	39
4.4.1 Detecção do marcador anti-HCV .....	39
4.5 Testes Moleculares .....	40

4.5.1 Detecção do RNA-HCV .....	40
4.5.2 Genotipagem do HCV .....	41
4.6 Processamento e Análise dos Dados .....	42
5. RESULTADOS .....	43
5.1 Variáveis Sociodemográficas da População .....	43
5.2 Marcadores Sorológicos e Moleculares do Vírus da Hepatite C .....	45
5.3 Características Relatadas por Assentados anti-HCV Reagentes.....	46
6. DISCUSSÃO .....	48
7. CONCLUSÕES .....	53
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	54
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	55
10. ANEXOS .....	76

## ÍNDICE DE FIGURAS

---

Figura 1 - Representação esquemática do vírus da hepatite C .....	2
Figura 2 - Representação esquemática do genoma do vírus da hepatite C.....	3
Figura 3 - Árvore filogenética dos genótipos e subtipos do vírus da hepatite C.....	7
Figura 4 - Perfil sorológico da hepatite C aguda .....	8
Figura 5 - Perfil sorológico da hepatite C crônica.....	8
Figura 6 - Localização dos antígenos recombinantes e peptídeos sintéticos e suas respectivas regiões usadas pelos ensaios imunoenzimáticos para detecção de anticorpos do vírus da hepatite C .....	9
Figura 7 - Fluxograma de investigação laboratorial da hepatite C.....	12
Figura 8 - História natural da infecção pelo HCV.....	14
Figura 9 - Distribuição mundial da infecção pelo HCV .....	22
Figura 10 - Distribuição geográfica mundial dos genótipos do HCV .....	25
Figura 11 - Localização dos assentamentos de Jataí e Perolândia, GO.....	30
Figura 12 - Localização do assentamento Itamarati-MS .....	32
Figura 13 - Fluxograma do estudo.....	39
Figura 14 - Fluxograma para detecção dos marcadores sorológicos e moleculares das amostras de assentados nos Estados de Goiás e Mato Grosso do Sul, Brasil Central....	45

## ÍNDICE DE QUADROS E TABELAS

---

Quadro 1 - Prevalência da infecção pelo HCV em diferentes grupos populacionais em Goiás.....	24
Quadro 2 - Assentamentos do Estado de Goiás incluídos no estudo e suas respectivas características.....	31
Quadro 3 - Características das organizações trabalhadoras do assentamento de Itamarati-MS .....	33
Tabela 1- Variáveis sociodemográficas dos 921 indivíduos assentados nos Estados de Goiás e Mato Grosso do Sul, Brasil Central.....	44
Tabela 2 - Características relatadas por assentados anti-HCV reagentes em Goiás e Mato Grosso do Sul, Brasil Central .....	47

## SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS

---

aa: aminoácidos

ALT: Alanina aminotransferase

AMFFI: Associação dos Moradores e Funcionários da Fazenda Itamarati

BRV: Boceprevir

cDNA: DNA complementar

CPx: Média das absorbâncias dos controles positivos

CUT: Central Única dos Trabalhadores

DNA: Ácido desoxirribonucleico

dNTP: Desoxirribonucleotídeos fosfatados

DST: Doença sexualmente transmissível

ELISA: Ensaio imunoenzimático

EPI: Equipamento de proteção individual

FDA: *Food and Drug Administration*

FEN: Faculdade de Enfermagem

FETAGRI: Federação dos Trabalhadores na Agricultura

HAV: Vírus da hepatite A

HBV: Vírus da hepatite B

HCV: Vírus da hepatite C

HVR: Região hipervariável

IC: Intervalo de confiança

ICTV: Comitê Internacional de Taxonomia do Vírus

INCRA: Instituto Nacional de Colonização e Reforma Agrária

INF: Interferon

INF $\alpha$ : Interferon alfa

INF $\alpha$  PEG: Interferon- $\alpha$  peguilado

INF PEG: Interferon pegilado

IPTSP: Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública

IRES: *Internal Ribosome Entry Site*

ISDR: *Interferon Sensitive Determining Region*

LIA: *Line Immunoassay*

LIPA: *Line Probe Assay*

MST: Movimento dos Trabalhadores Sem Terra

NANBH: Hepatite não-A não-B

NAT: Teste de amplificação e detecção do ácido nucleico viral

NC: Não codificante

NEAF: Núcleo de Estudos, Pesquisa e Extensão em Agricultura Familiar

NECAIH: Núcleo de Estudos em Epidemiologia e Cuidados em Agravos Infecciosos, com ênfase em Hepatites Virais

nt: Nucleotídeos

OMS: Organização Mundial da Saúde

ORF: *Open Reading Frame*

PCR: Reação em cadeia pela polimerase

PEG: Polietilenoglicol

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

SC: Via subcutânea

SINAN: Sistema de Informação de Agravos de Notificação

SPSS: *Statistical Package for the Social Sciences*

TCLE: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TMA: Amplificação Mediada por Transcrição/*Transcription Mediated amplification*

TMB: Tetrametilbenzidina

TVR: Telaprevir

UEMS: Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul

UFG: Universidade Federal de Goiás

VO: Via oral

## RESUMO

---

A infecção pelo vírus da hepatite C (HCV) tem assumido uma grande relevância entre as causas de doença hepática crônica, constituindo um sério agravo de saúde. A Organização Mundial de Saúde estima que existam cerca de 150 milhões de pessoas cronicamente infectadas pelo HCV no mundo. Existem poucos estudos sobre a ocorrência do HCV em indivíduos que vivem em assentamentos, sendo que a maioria das famílias são numerosas, possuem baixa escolaridade e renda familiar, além de não receberem assistência adequada a saúde, principalmente, pela dificuldade do acesso aos serviços de saúde e pela qualidade dos mesmos. Este estudo teve como objetivos estimar a prevalência da infecção pelo HCV, analisar as características de risco relacionadas pelos indivíduos infectados e identificar os genótipos/subtipos deste vírus em população assentada nos Estados de Goiás e Mato Grosso do Sul, Brasil Central. A população foi constituída por 921 indivíduos, provenientes de assentamentos de Goiás e Mato Grosso do Sul. Todos foram entrevistados e uma amostra de sangue (soro) foi coletada de cada participante. Os soros foram triados para detecção de anti-HCV por ELISA, e as amostras reativas para esse marcador foram submetidas à detecção do RNA viral pela reação em cadeia pela polimerase (PCR). As amostras RNA-HCV positivas foram genotipadas pelo método *Line Probe Assay* (LiPA). A média de idade da população foi de 39 anos, com predomínio de mulheres, casadas, brancas, com níveis baixos de educação formal e renda familiar. Quatro amostras foram anti-HCV reagentes, resultando em uma prevalência de 0,43% (IC 95%: 0,14-1,19). O RNA viral foi detectado em todas as amostras anti-HCV reagentes e a genotipagem revelou a presença do genótipo 1, subtipo 1a. Os indivíduos infectados pelo HCV relataram como características de risco pela infecção pelo HCV: compartilhamento de objetos cortantes de higiene pessoal, procedimento cirúrgico, transfusão de sangue antes de 1993, não uso de preservativo, histórico de doença sexualmente transmissível (DST) e antecedente de prisão. Este estudo evidenciou uma prevalência baixa da infecção pelo HCV na população estudada. Contudo, investigações epidemiológicas são importantes para verificar a circulação desse vírus, principalmente em populações assentadas, que muitas vezes ficam às margens dos serviços públicos de saúde.

## ABSTRACT

---

The hepatitis C virus (HCV) infection is considered one of the main causes of chronic liver disease, being responsible for great disease burden to the Health Systems Worldwide. According to the World Health Organization, there are approximately 150 million people chronically infected by the HCV in the world. There are only a few studies that have evaluated the HCV occurrence in people that live in settlements, and most of these families are composed by a large number of individuals that have little formal education, that live under poor environmental and sanitation conditions, beyond also usually have no access to adequate health care, due primarily to the difficulties in reaching the health service systems, but also because of the poor quality of the health services. Therefore, the aim of this study was to estimate the prevalence of HCV infection, to analyze the characteristics of the population associated with the infection and to identify the HCV genotypes/subtypes in individuals that live in settlements in the States of Goiás and Mato Grosso do Sul, Central Brazil. The population was consisted by 921 individuals. They were all interviewed and one blood (serum) sample from each person was collected. All sera samples were screened for anti-HCV using an Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA). All ELISA positive samples were submitted to RNA extraction and tested by Polymerase Chain Reaction (PCR). All PCR positive samples were further genotyped using the *Line Probe Assay* (LiPA). The mean age of the population was 39 years old, composed mainly by Caucasian married women, with a low level of formal education, and low family income. Of the 921 samples, four were anti-HCV positive, resulting in an overall prevalence of 0.43% (CI 95%: 0.14-1.19). The viral RNA was detected in all anti-HCV positive samples and the genotyping revealed the presence of the genotype 1, subtype 1a. The HCV infected individuals reported as risk characteristics for HCV infection: sharing sharp personal hygiene objects, history of surgical intervention, blood transfusions before to 1993, sex without protection, history of sexually transmitted disease and imprisonment. This study showed a low prevalence of HCV infection in this population. This study showed a low prevalence of HCV infection in this population. However, epidemiological investigations are important to verify the circulation of the virus, especially in settled populations, which are often on the margins of public health services.

# 1. INTRODUÇÃO

---

## 1.1 Considerações Iniciais

Na década de 1970, ocorreram casos de hepatites pós-transfusionais que não estavam relacionados aos vírus das hepatites A (HAV) ou B (HBV). Para esses novos casos de hepatites, empregou-se o termo hepatite não-A não-B (NANBH) (Feinstone et al. 1975).

Após a descoberta do vírus da hepatite C (HCV) por Choo e colaboradores em 1989, verificou-se que esse era responsável por 80 a 90% das hepatites não-A não-B pós-transfusionais, sendo um importante agente causador de doença hepática crônica (Alter et al. 1989, Choo et al. 1989, Clarke 1997, Purcell 1997). Estima-se que existam cerca de 150 milhões de pessoas cronicamente infectadas pelo vírus da hepatite C no mundo. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), mais de 350.000 indivíduos morrem de doenças relacionadas com esse agente a cada ano (OMS 2012), além de estar classificado entre as 10 principais causas de morte por doenças infecciosas (Victoria et al. 2010).

A infecção pelo vírus da hepatite C representa um importante problema de saúde pública, acometendo pessoas de todas as idades, sexos e raças. Alguns estudos têm mostrado que a infecção apresenta elevado índice de cronicidade, alto potencial evolutivo para cirrose e hepatocarcinoma. Além disso, é a mais frequente etiologia diagnosticada em casos de transplante hepático (Adler et al. 2002, Thomson & Finch 2005, Chen & Morgan 2006, Chu & Lee 2008). O grande impacto sobre o Sistema Nacional de Saúde motivou o Brasil a apresentar à OMS, durante a 63ª Assembleia Mundial da Saúde, realizada em 2010, uma proposta de reconhecimento da amplitude das hepatites virais na saúde mundial. Então, foi aprovada uma resolução que estabeleceu o dia 28 de julho como o Dia Mundial de Luta contra as Hepatites Virais (Brasil 2011).

Os assentados constituem um grupo populacional com características particulares. As famílias geralmente são numerosas, de baixa escolaridade e vivem em

precárias condições de vida. Essas condições adversas podem favorecer a ocorrência de doenças infecciosas, como as hepatites virais.

## 1.2 O Vírus da Hepatite C

### 1.2.1 Classificação e características biomoleculares

O HCV é um vírus hepatotrópico pertencente à família *Flaviviridae* e gênero *Hepacivirus* (ICTV 2012). A partícula viral é esférica, envelopada, com cerca de 60 nm de diâmetro e simetria icosaédrica. O envelope viral deriva da membrana do retículo endoplasmático da célula do hospedeiro, onde se encontram as glicoproteínas E1 e E2 (Flint & Mckeating 2000, Tang & Grisé 2009) (Figura 1).

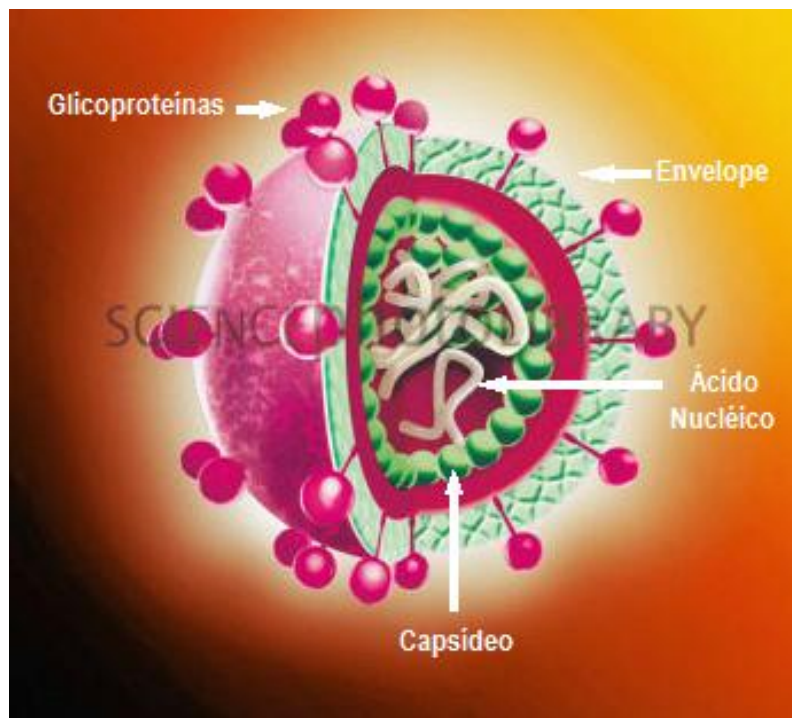


Figura 1 - Representação esquemática do vírus da hepatite C (modificada)

Fonte: Science Photo Library (<http://www.sciencephoto.com/media/249564/view>)

O genoma é constituído por uma molécula de RNA, fita simples, polaridade positiva, com aproximadamente 9.500 nucleotídeos (nt), e possui uma longa região aberta de leitura (*Open Reading Frame* - ORF) flanqueada por regiões não codificantes (NC) nas extremidades 5' e 3'. A região codificante dá origem a uma poliproteína de 3.000 aminoácidos (aa), que é clivada por proteases celulares e virais, resultando em

proteínas estruturais (*core*, E1 e E2) e não estruturais (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A e NS5B) (Flint & Mckeating 2000, Sharma 2010), além de p7, localizada entre E2 e NS2, ainda não classificada como proteína estrutural ou não estrutural (Haqshenas et al. 2007) (Figura 2). As proteínas estruturais do HCV estão localizadas na região amino ou N-terminal, e as não estruturais na porção carboxi ou C-terminal (Clarke 1997, Tang & Grisé 2009).

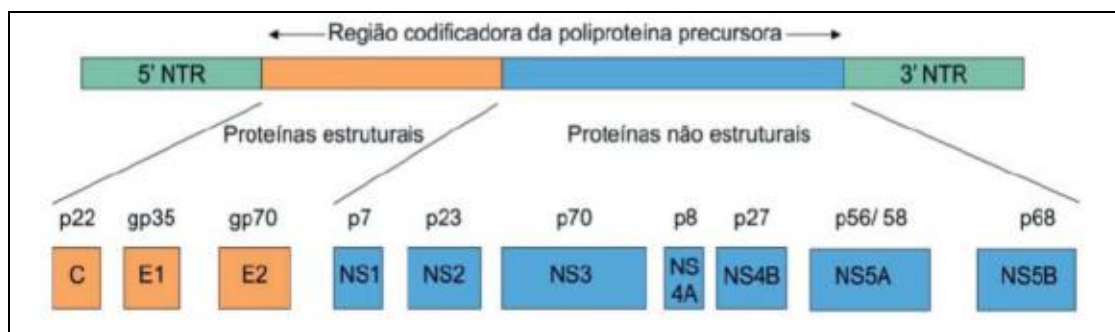


Figura 2 - Representação esquemática do genoma do vírus da hepatite C (modificada)

Fonte: Anzola & Burgos (2003)

A região 5' NC possui cerca de 341 nt, sendo a mais conservada do genoma do HCV (Lyra et al. 2004, Sharma 2010). Essa região possui um complexo secundário que contém alças encurvadas (*stem-loops*), apresentando um sítio de entrada interno para os ribossomos do hospedeiro (IRES - *Internal Ribosome Entry Site*), o qual é responsável pela iniciação da tradução das proteínas do HCV (Major & Feinstone 1997, Suzuki et al. 2007, Tang & Grisé, 2009, Sharma 2010).

A região 3' NC, com aproximadamente 200 nt, está envolvida na replicação do RNA viral, sendo composta por três regiões distintas. A porção proximal é uma sequência inicial variável constituída de 40 nt, seguida por uma sequência de polipirimidina (poli U/UC) de extensão variável. A parte terminal é uma região altamente conservada, de 98 nt, denominada cauda 3' X, cuja função essencial está envolvida na replicação viral (Major & Feinstone 1997, Friebe et al. 2005, Bung et al. 2010, Sharma 2010).

As proteínas estruturais são caracterizadas pela presença de domínios hidrofóbicos na região C-terminal, os quais são de grande importância para a associação com a membrana e a clivagem por proteases celulares (Major & Feinstone 1997).

A proteína do *core* ou proteína C, composta por 191 aa, é uma proteína dimérica  $\alpha$ -helicoidal conservada (Dubuisson 2007, Sharma 2010). Sua principal função é a encapsidação do genoma, originando o nucleocapsídeo viral, que é um complexo de proteínas que envolve o RNA viral e confere proteção ao vírus. Essa proteína tem função imunogênica e antigênica, por apresentar epítomos  $\beta$ -celulares lineares próximos à porção amino-terminal, o que a torna alvo para detecção de anticorpos anti-HCV (Kato 2001, Lanford & Bigger 2002, Nguyen et al. 2006, Dubuisson 2007, McLauchlan 2009, Sharma 2010).

As glicoproteínas E1 e E2, componentes estruturais do vírion, são clivadas por sinal-peptidase da célula hospedeira e possuem cerca de 160 e 334 aa, respectivamente. São altamente glicosiladas e formam heterodímeros não-covalentes, além de serem fundamentais para a ancoragem do vírus na membrana da célula alvo. Essas proteínas são importantes para a adsorção do vírus e fusão com a membrana da célula hospedeira, além disso participam da montagem da partícula viral (Major & Feinstone 1997, Okamoto et al. 1997, Penin et al. 2004, Dubuisson 2007, Tang & Grisé 2009, Sharma 2010).

A porção amino-terminal da proteína E2 possui uma sequência variável, nomeada como região hipervariável 1 (HVR1), que induz a produção de anticorpos neutralizantes e facilita o escape à resposta imune do hospedeiro, favorecendo a persistência viral (Okamoto et al. 1997, Purcell 1997, Flint & Mckeating 2000, Kato 2001, Lyra et al. 2004, Bartosch & Cosset 2006). Existem também as regiões hipervariáveis 2 (HVR2) e 3 (HVR3). A HVR2 age modulando a ligação ao receptor celular de E2, e a HVR3 pode atuar como facilitador dos mecanismos de entrada na célula hospedeira (Dubuisson 2007, Torres-Puente et al. 2008, Sharma 2010).

A p7 é uma proteína formada por 63 aa, altamente hidrofóbica, situada na região C-terminal de E2, entre a proteína estrutural E2 e não estrutural NS2 (Lin et al. 1994). Embora sua função não seja totalmente conhecida, esse polipeptídeo pertence a uma família de proteínas virais denominadas viroporinas, que formam canais iônicos em membranas lipídicas, necessários para a produção da partícula viral infecciosa, durante o ciclo replicativo do HCV. Contudo, essa proteína parece desempenhar um papel essencial na montagem e liberação dos virions, ou seja, na maturação, mas é dispensável no processo replicativo do RNA-HCV (Haqshenas et al. 2007, Sharma 2010).

As proteínas não estruturais NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A e NS5B, localizadas na porção C-terminal (Clarke 1997, Tang & Grisé 2009), exercem funções enzimáticas e são necessárias para a replicação do genoma viral (Sharma 2010). A proteína NS2, com 217 aa, é um polipeptídeo hidrofóbico transmembrana, que juntamente com os aminoácidos de NS3 constituem a proteinase NS2/NS3 dependente de zinco, capaz de clivar NS2 a partir da poliproteína. Também possui associação com a cisteína protease, importante para a infecciosidade do HCV (Major & Feinstone 1997, Kato 2001, Dubuisson 2007, Jones et al. 2007).

A proteína não estrutural NS3 (631 aa) é multifuncional. Possui função de serinaprotease na região N-terminal, que promove a clivagem nos sítios das junções NS3/NS4A, NS4A/NS4B, NS4B/NS5A e NS5A/NS5B, originando as proteínas não estruturais NS3, NS4A, NS4B, NS5A e NS5B. Também desenvolve atividade de NTPase/helicase na região C-terminal, que fornece energia para atividade de helicase, além de participar do processo de desnovelamento da hélice do material genético durante a replicação do RNA viral, desempenhando, assim, função primordial no processo de replicação viral (Clarke 1997, Suzuki et al. 1999, Kato 2001, Tang & Grisé 2009, Sharma 2010). Essa região tem sido alvo para os fármacos antivirais liberados recentemente, que agem como os inibidores de protease, aumentando a resposta virológica sustentada, em portadores do genótipo 1 do HCV (Tang & Grisé 2009, Wyles 2010).

A proteína NS4A (54 aa) apresenta uma região N-terminal hidrofóbica, seguida pela C-terminal hidrofílica. Atua como cofator para a atividade serinaprotease da NS3 e participa da hiperfosforilação da NS5A, além de ser indispensável para a replicação do RNA-HCV (Kato 2001, Tang & Grisé 2009, Sharma 2010). A proteína NS4B (261 aa) possui propriedades hidrofóbicas, induzindo alterações na membrana intracelular que dão origem a estruturas membranosas envolvidas na replicação viral (Kato 2001, Brass et al. 2006, Sharma 2010).

A proteína não estrutural NS5A (447 aa) possui atividade de ligação com o RNA viral, sendo encontrada nas formas fosforilada e hiperfosforilada nas células (Kato 2001, Sharma 2010). Essa proteína contém três domínios, sendo os dois primeiros responsáveis pela replicação viral e o terceiro pela montagem das partículas infecciosas (McLauchlan 2009). Essa apresenta uma sequência de nucleotídeos denominada região

determinante da sensibilidade ao interferon (ISDR - *Interferon Sensitivity Determining Region*), que intervém na resposta terapêutica ao fármaco. Além disso, possui sítio para mutações adaptativas que colaboram com a replicação do RNA-HCV (Guillou-Guillemette et al. 2007, Sharma 2010). A NS5B (591 aa) é uma proteína codificada por uma região altamente conservada, que dá origem a RNA polimerase RNA dependente (RpRd), enzima responsável pela replicação viral (Kato 2001, Dubuisson 2007, Sharma 2010).

### 1.2.2 Variabilidade do HCV

O vírus da hepatite C apresenta um considerável grau de variabilidade genética, resultante de erros introduzidos no genoma, devido à incapacidade de reparo na leitura pela RpRd durante o processo de replicação viral, podendo ocorrer mutação ou deleção de nucleotídeos (Simmonds et al. 1993, Guillou-Guillemette et al. 2007).

As regiões 3' e 5' NC, bem como a do *core* são conservadas. A região 5'NC é a mais conservada do genoma viral, chegando a 90% de identidade em sua sequência de nucleotídeos. A região do *core* possui cerca de 81 a 88% de similaridade entre seus isolados. Por outro lado, a região genômica mais variável do HCV é a que codifica as glicoproteínas do envelope (E1 e E2), principalmente, as regiões hipervariáveis de E2 (Simmonds et al. 1993, Major & Feinstone 1997, Guillou-Guillemette et al. 2007).

Baseando-se na análise de sequências nucleotídeas, Simmonds e colaboradores (1993) propuseram a classificação do HCV em genótipos, subtipos, isolados e *quasispécies*, dependendo da homologia entre eles. Atualmente, o HCV é classificado em sete genótipos, denominados em números arábicos (1-7), múltiplos subtipos, classificados por letras minúsculas do alfabeto (1a, 1b, 1c, etc), bem como em isolados e *quasispecies* (Simmonds et al. 1993, Murphy et al. 2007). O sétimo genótipo foi identificado em 2007, por Murphy e colaboradores, ao identificar uma variante genotípica, proveniente de indivíduos africanos, que não pôde ser enquadrada nos genótipos existentes, sendo então denominada genótipo 7 (Murphy et al. 2007) (Figura 3).

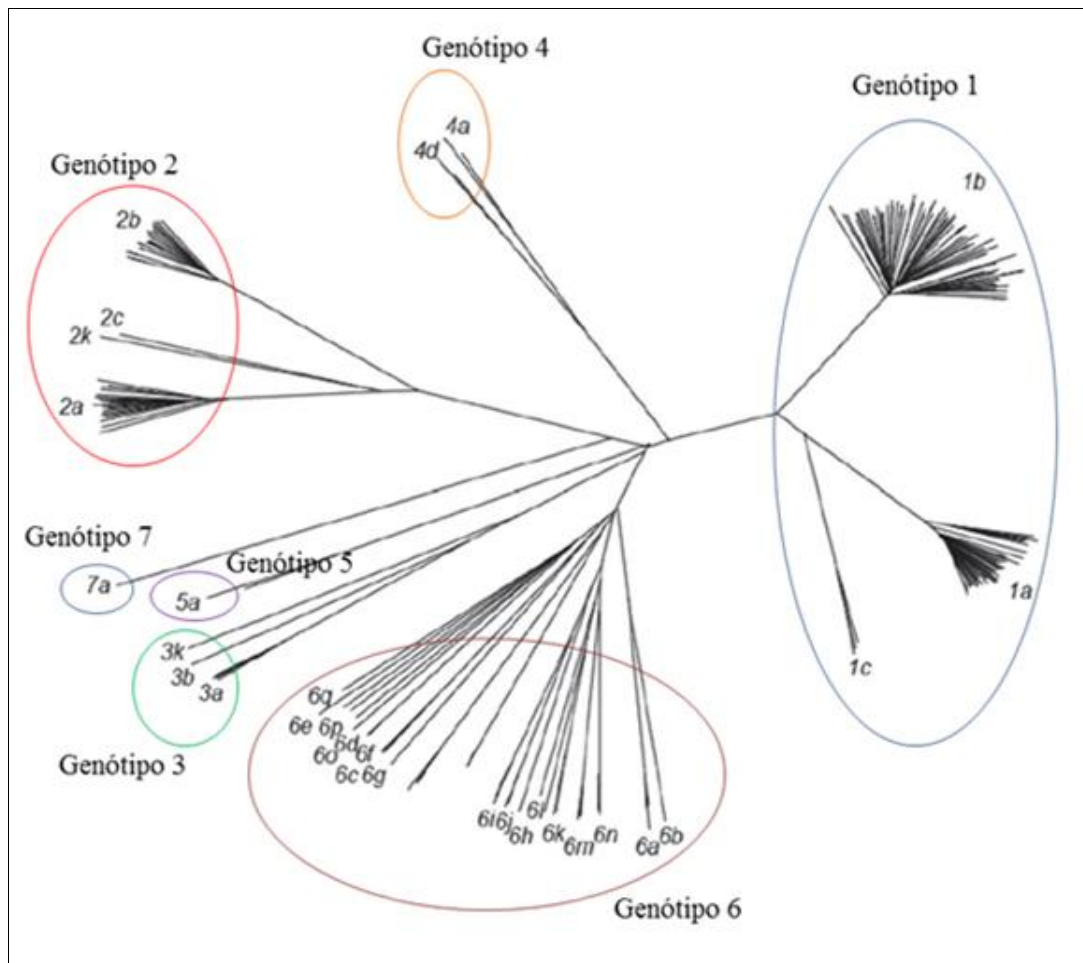


Figura 3 - Árvore filogenética dos genótipos e subtipos do vírus da hepatite C (modificada)

Fonte: Chayama & Hayes (2011)

A variabilidade do HCV é um dos maiores desafios para o desenvolvimento de vacinas, além de favorecer a persistência viral no organismo e influenciar o aspecto epidemiológico, diagnóstico, curso clínico e tratamento da infecção (Zein 2000, Lyra et al. 2004, Simmonds et al. 2005).

### 1.3 Diagnóstico da Infecção pelo Vírus da Hepatite C

A pesquisa de anticorpos específicos para o HCV (anti-HCV) indica exposição ao vírus; entretanto, não define se a infecção é aguda, crônica ou com resolução (Brasil 2008). Esses anticorpos podem ser detectados no soro a partir de sete a oito semanas após a exposição, e o RNA-HCV em uma a três semanas. Concomitantemente, a alanina aminotransferase (ALT) pode ter seu nível alterado, retornando à normalidade até seis

meses após a infecção, quando o RNA-HCV torna-se indetectável (Scott & Gretch 2007, Maheshwari & Thuluvath 2010, Brasil 2011, CDC 2013a) (Figura 4).

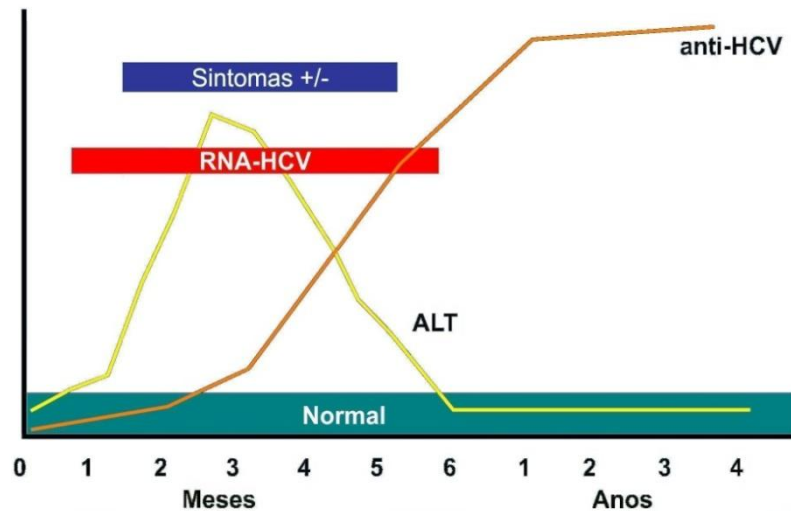


Figura 4 - Perfil sorológico da hepatite C aguda (modificada)

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

A presença do RNA-HCV por um período superior a seis meses indica início de cronicidade. Nessa fase, os níveis de ALT sofrem grandes oscilações (Figura 5). Cerca de 60 a 75% dos indivíduos infectados pelo HCV tornam-se crônicos e, destes, 60 a 70% têm evidência de doença hepática ativa (Scott & Gretch 2007, CDC 2013a).

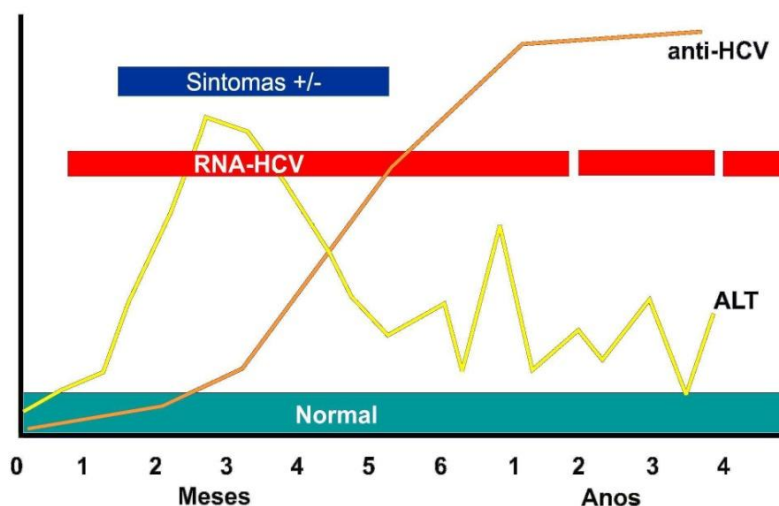


Figura 5 - Perfil sorológico da hepatite C crônica (modificada)

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

O diagnóstico da infecção pelo HCV é comumente realizado por testes sorológicos, que consistem na pesquisa de anticorpos no plasma ou soro, e ensaios moleculares, que detectam e/ou quantificam o RNA-HCV e genotipam o vírus (Pawlotsky 2002, Scott & Gretch 2007).

O diagnóstico laboratorial sorológico, ou pesquisa de anticorpos específicos (anti-HCV), pelo ensaio imunoenzimático (ELISA), utiliza proteínas recombinantes ou peptídeos sintéticos do HCV. É considerado teste de triagem na suspeita de infecção por esse vírus. Além disso, apresenta rapidez, facilidade de automação, alta confiabilidade e custo relativamente baixo (Brandão et al. 2001, Erensoy 2001, Chevaliez & Pawlotsky 2007, Brasil 2011).

Três gerações de ELISA foram desenvolvidas até o momento (Figura 6). O ELISA de primeira geração (ELISA I) utilizava como alvo, somente um antígeno recombinante, o polipeptídeo c100-3, correspondente à região não estrutural NS4 (Kuo et al. 1989, Erensoy 2001, Kamili et al. 2012). Todavia, devido a baixa sensibilidade e especificidade, foi substituído pelo ELISA de segunda geração (ELISA II) (Brandão et al. 2001, Kamili et al. 2012).

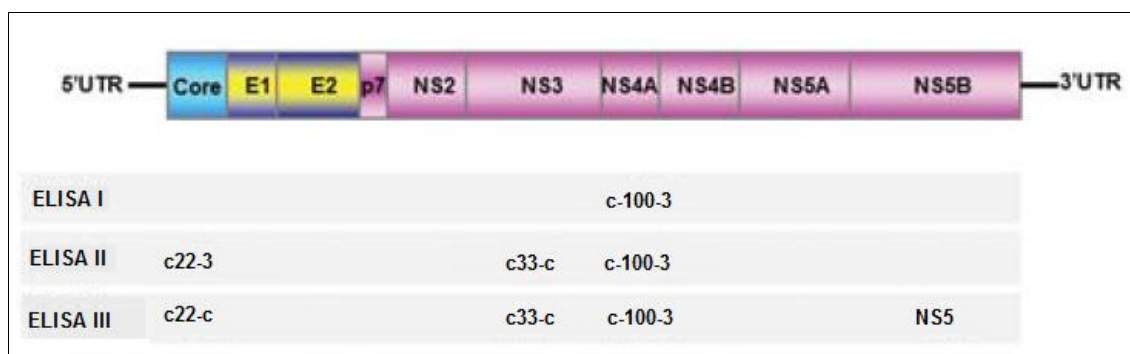


Figura 6 - Localização dos antígenos recombinantes e peptídeos sintéticos e suas respectivas regiões usadas pelos ensaios imunoenzimáticos para detecção de anticorpos do vírus da hepatite C (modificada)

Fonte: Kamili et al. (2012)

Em 1992, foi desenvolvido o ELISA II incorporando-se, além da c100-3, duas proteínas recombinantes: c22-3 e c33-c, provenientes das regiões do *core* e NS3, respectivamente. Esse ensaio apresentava maior sensibilidade e especificidade, quando

comparado ao ELISA I, reduzindo-se a taxa de resultados falso-positivos (Alter et al. 1992, Brandão et al. 2001, Erensoy 2001, Kamili et al. 2012).

O ELISA de terceira geração (ELISA III), usado atualmente, incluiu antígenos recombinantes ou peptídeos sintéticos para captura de anticorpos, referentes às regiões do *core*, NS3, NS4 e NS5 (Kuo et al. 1989, Alter et al. 1992, Gretch 1997, Brandão et al. 2001, Kamili et al. 2012). A especificidade é maior que 99%. Contudo, resultados falso-negativos em indivíduos imunocomprometidos podem ser observados (Kamili et al. 2012). A presença do marcador anti-HCV não define se o paciente é portador ou não da infecção, sendo necessários testes moleculares para pesquisa do RNA viral (Erensoy 2001, Chevaliez & Pawlotsky 2007, Brasil 2011).

Os testes confirmatórios, conhecidos como *immunoblot*, possuem alta especificidade, por isso são utilizados para exclusão de resultados anti-HCV falso-positivos. Esses ensaios, devido ao elevado custo, devem ser preferencialmente realizados em populações consideradas de baixo risco de aquisição do HCV. Os testes confirmatórios mais utilizados são o *Recombinant Immunoblot Assay* (RIBA) e o *Line Imunoassay* (LIA), baseados na detecção de anticorpos séricos contra proteínas específicas do HCV, por meio de antígenos recombinantes fixados em tiras de nitrocelulose. A leitura do teste é visual, fator que pode ocasionar falha na interpretação dos resultados. A interpretação depende do tipo e versão do ensaio, bem como dos critérios do fabricante. Um resultado positivo pelo RIBA e/ou LIA confirma a positividade para anti-HCV da amostra testada previamente pelo ELISA. No entanto, também não diferencia infecção ativa de passada com eliminação espontânea do vírus, requerendo ensaios moleculares para confirmação do diagnóstico (Pawlotsky et al. 1996, Gretch 1997, Brandão et al. 2001, Erensoy 2001, Pawlotsky 2002, Kamili et al. 2012).

O teste rápido é um método imunocromatográfico, que surgiu há aproximadamente 10 anos e detecta anticorpos específicos para o HCV em amostras de sangue total, plasma ou soro humano. O teste contém uma tira de membrana pré-coberta com antígenos recombinantes capturados (*core*, NS3, NS4 e NS5). Esse tem sido muito utilizado em pesquisas de campo, devido à facilidade de manuseio, rapidez de obtenção do resultado e especificidade elevada, sendo maior que 99%. Além disso, apresenta

sensibilidade que pode variar de 86 a 99% (Montebugnoli et al. 1999, Kamili et al. 2012).

Os ensaios moleculares são testes de detecção de ácidos nucleicos, que consistem na amplificação do RNA-HCV. Esses podem ser qualitativos, quando apenas detectam a presença do RNA viral, ou quantitativos, quando quantificam o mesmo (Scott & Gretch 2007, Brasil 2011, Kamili et al. 2012). A quantificação do RNA viral é uma ferramenta importante para o monitoramento do tratamento da hepatite C (Gretch 1997, Erensoy 2001).

A técnica de biologia molecular considerada padrão ouro para a detecção do RNA-HCV é a reação em cadeia pela polimerase pós-transcrição reversa (RT-PCR), com sensibilidade e especificidade superior a 96 e 99%, respectivamente (Scott & Gretch 2007). Baseia-se na amplificação do material genético do vírus pós transcrição reversa, usando a enzima Taq DNA polimerase e iniciadores específicos, que consistem em fragmentos de DNA complementar a uma sequência do ácido nucleico a ser detectado. A PCR possibilita ampliar sequências genéticas específicas. Outro método molecular é a amplificação mediada por transcrição (TMA - *Transcription Mediated Amplification*), também baseada na detecção qualitativa do RNA viral. Trata-se de uma reação isotérmica que amplifica parte do genoma viral após o mesmo ter sido capturado por oligonucleotídeos fixados em uma sonda e ligada a micropartículas magnéticas, e utiliza a T7 RNA polimerase, o que exclui a produção do cDNA (Brandão et al. 2001, Majid & Gretch 2002, Pawlotsky 2002, Scott & Gretch 2007).

A caracterização genotípica do HCV é importante para a definição do esquema terapêutico (Scott & Gretch 2007, Sharma 2010, Wolff et al. 2010). Os métodos adotam técnica de biologia molecular para genotipagem, utilizando o genoma viral completo ou suas porções (5' NC, E1, *core* e/ou NS5B), como exemplo temos a *nested* PCR, análise do polimorfismo de comprimento dos fragmentos de restrição (RFLP-*Restriction Fragment Length Polymorphism*), hibridização reversa com sondas genótipo-específicas/*Line Probe Assay* (INNO-LiPA, *Versant HCV Genotype Assay*, Bayer) e o sequenciamento da região 5' NC (*TruGene*, *Visible Genetics*, Canadá). As principais vantagens do sequenciamento são: a informação direta sobre a sequência dos nucleotídeos do genoma viral; a alta sensibilidade, por se basearem na PCR e a

possibilidade de identificar o subtipo viral (Brandão et al. 2001, Erensoy 2001, Majid & Gretch 2002, Pawlotsky 2002, Richter 2002, Chevaliez & Pawlotsky 2007).

A biópsia hepática é um procedimento invasivo, mas de grande importância para avaliação do comprometimento hepático e, na maioria das situações, essencial para o estadiamento da hepatite crônica. Além disso, é relevante para definição do tratamento da hepatite C. Nos casos de infecção aguda, a biópsia hepática é justificada somente em caso de dúvida de diagnóstico (Brasil 2011).

Resumidamente, o fluxograma a seguir define como é o diagnóstico da hepatite C, segundo o Ministério da Saúde (Figura 7).

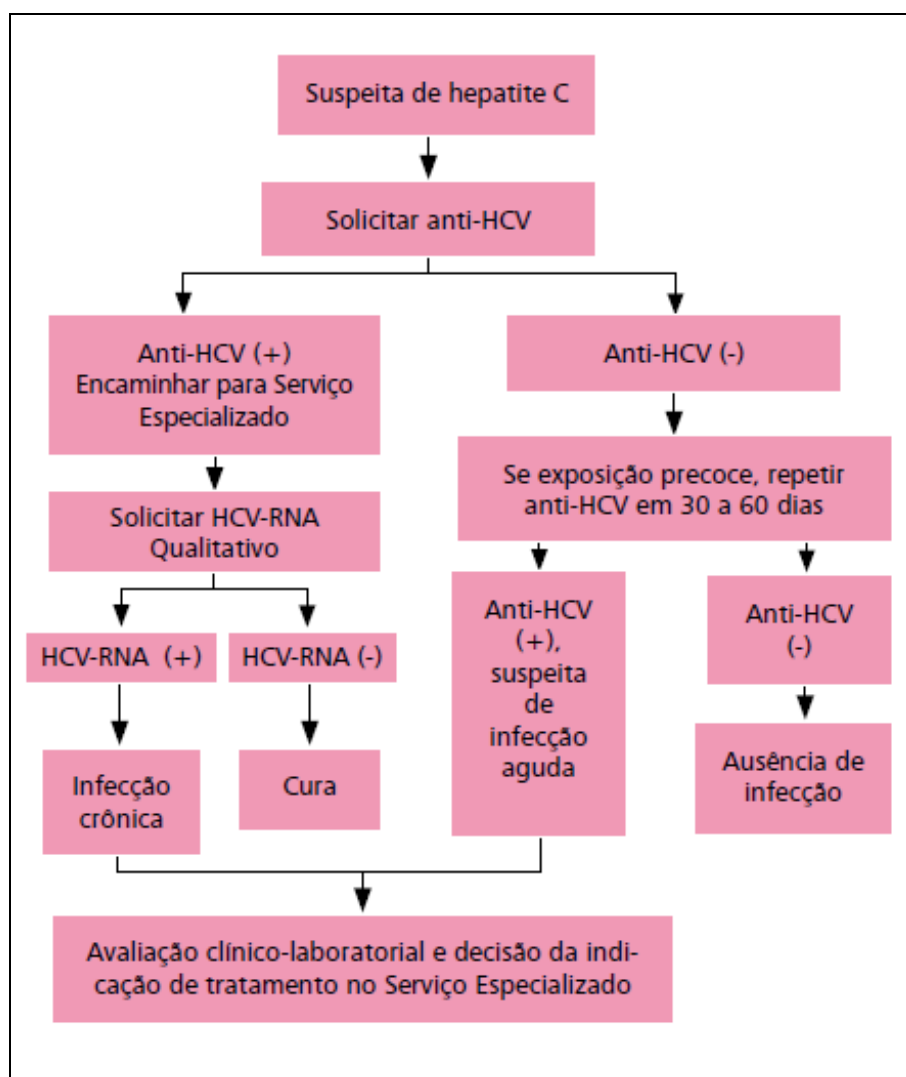


Figura 7 - Fluxograma de investigação laboratorial da hepatite C (modificada)

Fonte: Brasil (2008)

## 1.4 Aspectos Clínicos e Tratamento da Hepatite C

A infecção pelo HCV é uma importante causa de doenças relacionadas ao fígado, incluindo cirrose e carcinoma hepatocelular, cujas taxas têm aumentado consideravelmente nos últimos anos, inclusive o número de mortes decorrentes dessa virose (CDC 2013b).

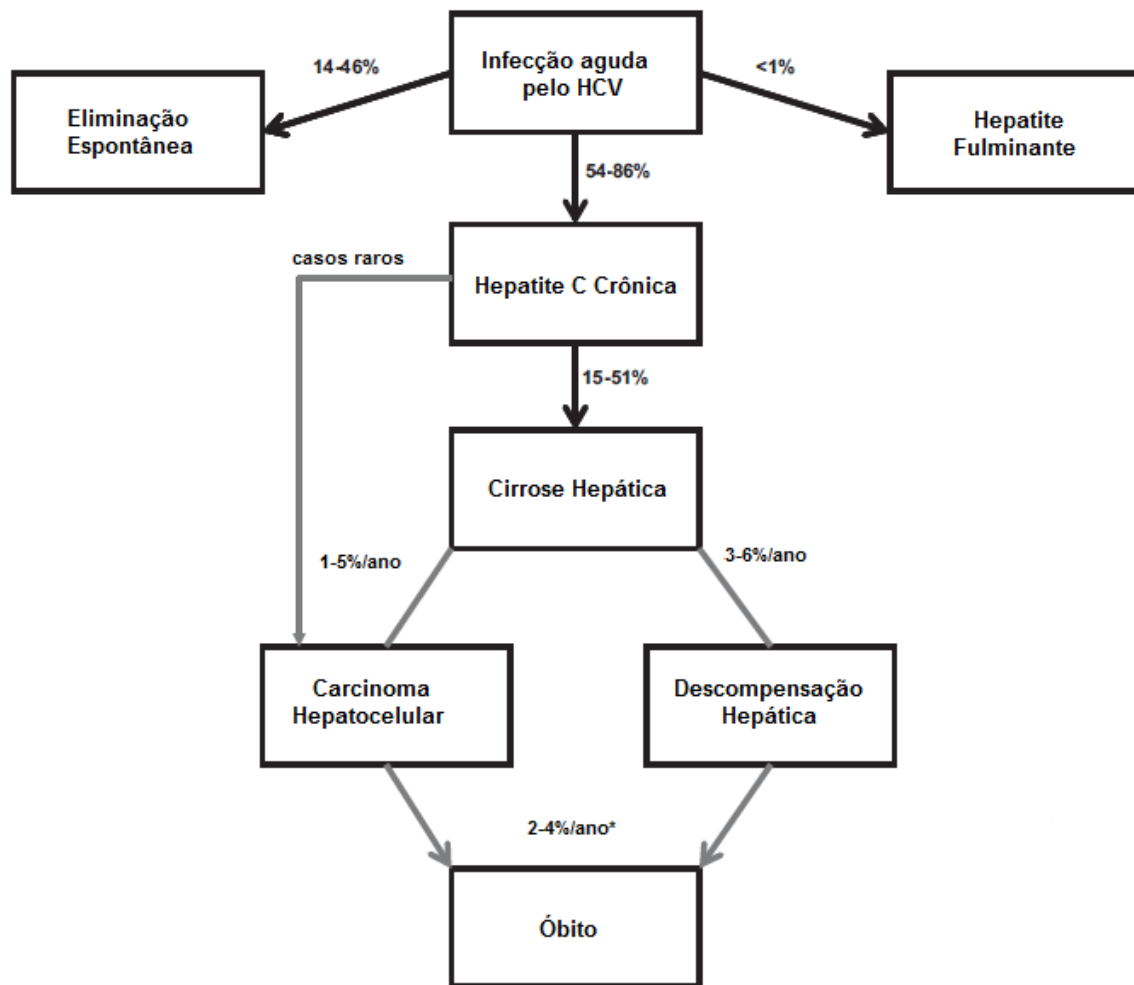
O período de incubação da infecção pelo HCV varia entre 15 e 180 dias (Maasoumy & Wedemeyer 2012). De modo geral, a infecção na fase aguda apresenta evolução subclínica, sendo que, aproximadamente 80% dos casos têm apresentação assintomática, dificultando o diagnóstico precocemente. Os sintomas da infecção aguda podem ter início em duas a 12 semanas após a exposição ao HCV. Cerca de 20 a 30% dos casos podem apresentar icterícia, de 10 a 20% desenvolver sintomas inespecíficos, como anorexia, astenia, inapetência, algia abdominal e náusea. Nos pacientes sintomáticos, o período de infecção aguda caracteriza-se pela presença de colúria, hipocolia fecal e icterícia (Ródes & Tapias 2000, Kew et al. 2004, Blackard et al. 2008, Brasil 2008, 2011, Maasoumy & Wedemeyer 2012).

A hepatite C aguda autolimitada ocorre em 15 a 40% dos casos. Os sintomas podem persistir durante semanas, e diminuir com o declínio da ALT e dos níveis de RNA-HCV, não sendo mais detectados seis meses após o início da viremia. A infecção aguda pode ser grave, mas a falência hepática fulminante é rara (Alter et al. 1992, Craxi et al. 2008, Modi & Liang 2008, Brasil 2011).

A história natural da infecção pelo HCV ainda não é bem esclarecida e varia entre indivíduos. O curso da infecção pode ser potencializado pelo consumo de álcool, idade avançada, sexo masculino, presença de esteatose hepática e coinfeção por outros agentes virais, como HBV, vírus da imunodeficiência humana (HIV), dentre outros. A ingestão crônica de álcool, superior a 50g/dia, está associada a um risco elevado de cirrose hepática em indivíduos infectados pelo HCV. Além disso, evidências recentes descreveram uma progressão acelerada da doença hepática em pacientes portadores do genótipo 3 (Maasoumy & Wedemeyer 2012).

A eliminação espontânea do vírus pode ocorrer em 14 a 46% dos infectados na fase aguda. Por outro lado, 54 a 86% dos portadores de HCV evoluem para cronicidade,

e de 15 a 51% dos doentes crônicos desenvolvem cirrose, especialmente os etilistas e coinfectados pelo HIV ou HBV. Uma vez estabelecida a cirrose hepática, o risco de evolução para carcinoma hepatocelular é de 1 a 5%, e descompensação hepática de 3 a 6% ao ano. A hepatite fulminante ocorre em menos de 1% dos infectados, e 2 a 4% dos indivíduos acometidos pela cirrose hepática evoluem para óbito, anualmente (Lauer & Walker 2001, Chen & Morgan 2006, Modi & Liang 2008, Brasil 2011, Maasoumy & Wedemeyer 2012) (Figura 8).



\* em pacientes com cirrose hepática

Figura 8 - História natural da infecção pelo HCV (modificada)

Fonte: Maasoumy & Wedemeyer (2012)

O tratamento da hepatite C tem como objetivo principal a eliminação viral e, conseqüentemente, prevenir complicações hepáticas (cirrose/hepatocarcinoma). A escolha do esquema terapêutico e o tempo de duração do tratamento dependem de alguns fatores, como a detecção do genótipo viral infectante (Poynard et al. 2003, Scott & Gretch 2007, Brasil 2011).

O principal objetivo do tratamento da hepatite C na fase aguda é atingir a resposta virológica sustentada (RVS), definida como a ausência do RNA-HCV no soro, após seis meses o término da terapia (Modi & Liang 2008, Sharma 2010, Brasil 2011).

A detecção precoce da infecção aguda, sintomática ou não, vem sendo considerada uma importante medida de controle a ser incorporada na prática clínica. O início tardio da terapia associa-se a menor RVS. Quando a infecção é tratada precocemente, as taxas de RVS alcançam valores superiores a 80% e, em algumas situações, próximas a 98% (Brasil 2011). Por outro lado, a remissão espontânea do vírus também deve ser considerada, de tal forma a evitar intervenções farmacológicas desnecessárias (Modi & Liang 2008, Maheshwari & Thuluvath 2010).

A terapia para infecção crônica pelo HCV tem como objetivo atingir RVS, e conseqüentemente, prevenir a cirrose e suas complicações, reduzir as manifestações extra-hepáticas, além de evitar a transmissão da infecção para indivíduos susceptíveis (Poynard et al. 2003, Campiotto et al. 2005, Scott & Gretch 2007, Wolff et al. 2010, Brasil 2011).

A terapia antiviral para infecção pelo HCV tem melhorado ao longo dos últimos 20 anos (Maasoumy & Wedemeyer 2012). A resposta ao tratamento varia amplamente dependendo do genótipo em questão. Os pacientes portadores dos genótipos 2 ou 3 apresentam RVS em 75 a 90% dos casos; entretanto, para os infectados pelos genótipos 1 e 4 esse índice fica em torno de 40 a 50% (Hügler & Cerny 2003, Deutsch & Hadziyannis 2008, Soriano et al. 2009, Sharma 2010, Brasil 2011). Os genótipos 5 e 6 apresentam respostas intermediárias, quando comparadas aos demais genótipos (Maekawa & Enomoto 2009).

O tratamento é fundamental para evitar a progressão da infecção e suas complicações, como cirrose e hepatocarcinoma. Por isso, em 2011 o Ministério da Saúde criou o “Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C e

Coinfecções”, que apresenta as recomendações para a abordagem clínica e terapêutica dos portadores da hepatite C, com o objetivo de fornecer informações atualizadas e baseadas nas melhores evidências científicas disponíveis, inseridas no contexto de saúde pública (Brasil 2011).

O interferon  $\alpha$  (INF $\alpha$ ) é uma citocina que compõe a resposta imune inata do hospedeiro humano. Foi utilizado pela primeira vez em 1986. A terapia com esse antiviral ocasionou um declínio rápido dos níveis de RNA-HCV no soro dos indivíduos cronicamente infectados. Entretanto, a RVS é baixa, evidenciando que a monoterapia tem limitações na terapêutica do HCV. O tratamento por seis meses resulta em taxa de RVS de 6 a 12% e, quando estendido por um ano, de 16 a 20%. Um grande avanço ocorreu, quando a ribavirina (RBV), um agente viral de largo espectro e análogo de nucleotídeo foi associado ao uso do INF, aumentando a taxa de RVS para 35 a 40% (Feld & Hoofnagle 2005, Sharma 2010, Brasil 2011).

Ainda, em relação ao arsenal terapêutico, outro grande diferencial foi a introdução do interferon- $\alpha$  peguilado (IFN $\alpha$  PEG), cuja formulação resulta da ligação do IFN- $\alpha$  recombinante a uma molécula de polietilenoglicol (PEG), impedindo a degradação enzimática do INF e determinando a liberação lenta e progressiva do mesmo, o que proporciona aumento de sua meia vida e nível sérico. O seu uso é semanal, diminuindo assim, os efeitos colaterais e potencializando a eficácia do medicamento (Zeuzem et al. 2000, Meyers et al. 2003, Heathcote & Main 2005, Modi & Liang 2008). A associação entre o INF PEG e a RBV tornou-se a principal terapia para o tratamento contra o HCV (Sharma 2010) e, ambas as drogas estão disponíveis no Brasil (Brasil 2011).

A terapia antiviral tem evoluído progressivamente nos últimos anos e diversos portadores crônicos do HCV tiveram remissão da infecção. No entanto, ainda existe um grande número de indivíduos não respondedores ao tratamento (Alberti & Benvegnù 2003, Sharma 2010). Vários fatores têm sido associados com a baixa taxa de RVS, tais como: infecção pelo genótipo 1, níveis de RNA-HCV pré-tratamento > 800.000 UI/mL, sexo masculino, idade avançada, alto índice de massa corporal e fibrose avançada (Modi & Liang 2008, Sharma 2010).

O tratamento com INF PEG e RBV está associado com vários efeitos adversos, pois ambos são tóxicos. A maioria dos pacientes submetidos ao tratamento apresenta efeitos colaterais que variam de leves a graves, sendo os mais comuns: fadiga, mialgia, artralgia, cefaléia, hipertermia e anemia hemolítica. Além de acometimentos psicológicos, como depressão, ansiedade, irritabilidade e distúrbios do sono (Modi & Liang 2008, Soriano et al. 2009, Sharma 2010). Por isso, antes de iniciar o tratamento, deve-se 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, tais como: doenças psiquiátrica, cardíaca, renal e autoimune; além do uso abusivo de álcool e de outras drogas. Naqueles pacientes em que o tratamento não for recomendado, a avaliação clínica e laboratorial devem ser quadrimestrais e a biópsia hepática a cada 3 a 5 anos (Brasil 2011, 2013a).

De acordo com a Portaria do Ministério da Saúde nº 34 de 2007, a terapia para a infecção crônica do HCV é recomendada para pacientes anti-HCV e RNA-HCV positivos, com atividade necro-inflamatória de moderada a intensa, com idade entre 12 e 70 anos, com contagem de plaquetas acima de  $50.000/\text{mm}^3$  e de neutrófilos acima de  $1.500/\text{mm}^3$ , além de ter realizado biópsia hepática nos últimos 24 meses (Brasil 2007). O tempo recomendado para o início do tratamento é de 8 a 12 semanas após a exposição ao vírus e a duração média da terapia é de 24 semanas, exceto para indivíduos portadores dos genótipos 1 e 4, com carga viral superior a  $800.000 \text{ UI/mL}$ , que devem ser tratados durante um ano (Campiotto et al. 2005, Scott & Gretch 2007).

Para a fase aguda da infecção pelo HCV, o esquema terapêutico recomendado independe do genótipo. É indicado monoterapia com IFN convencional em dose diária de indução ( $\alpha$ -2a na dose de 6 MUI ou  $\alpha$ -2b na dose de 5 MUI), por via subcutânea (SC), por quatro semanas, seguido de 3 MUI três vezes por semana, durante 20 semanas, ou ainda, IFN convencional  $\alpha$ -2a ou  $\alpha$ -2b (3 MUI), três vezes por semana, associado a RBV 15 mg/kg/dia, por via oral (VO), durante 24 semanas, para os que possuem maior risco de intolerância ao IFN convencional (Brasil 2011).

A recomendação para a terapia antiviral contra a infecção pelo genótipo 1 do HCV na fase crônica é a associação de IFN PEG  $\alpha$ -2a (180 mcg) ou  $\alpha$ -2b (1,5 mcg/kg), por via SC, semanalmente, e RBV (15 mg/kg/dia) (VO), por 48 a 72 semanas. Já a

indicação para portadores dos genótipos 2 e 3, é a associação de IFN PEG  $\alpha$ -2a ou  $\alpha$ -2b (3 MUI) três vezes por semana e RBV (15 mg/kg/dia), durante 24 semanas. O tratamento para os genótipos 4 e 5 é o mesmo considerado para portadores do genótipo 1 (Brasil 2011).

Em 2012, devido a RVS baixa do genótipo 1, o Ministério da Saúde incorporou ao arsenal terapêutico disponível dois fármacos novos contra a hepatite C, denominados Boceprevir (BOC) e Telaprevir (TVR). São os primeiros antivirais de ação direta e, pertencem à classe de inibidores da protease (IP). Atuam inibindo a serina protease NS3/4A do HCV e interferem diretamente no ciclo replicativo viral. A terapia tripla, envolvendo o BOC ou TVR em associação com o INF PEG e RBV resulta na RVS em 63 a 75% dos portadores do genótipo 1 (Brasil 2012a, 2013a, Casey & Lee 2013). O uso desses antivirais é exclusivo para monoinfectados pelo genótipo 1 e com fibrose avançada (Brasil 2012a). Além da existência dos efeitos colaterais, o custo do tratamento é muito elevado, pois vários meses de terapia são necessários para ocorrer a RVS; no entanto, a mesma muitas vezes não é atingida (Brasil 2013a).

Os candidatos ao tratamento com IP devem ser submetidos a uma avaliação inicial, incluindo anamnese detalhada, exame físico completo e exames complementares (RNA-HCV, genotipagem, hemograma com contagem de plaquetas, prova de função e enzimas hepáticas, tempo de protrombina, fosfatase alcalina, gama-GT, bilirrubinas e albumina, glicemia basal, creatinina, ácido úrico, sorologia para hepatites virais e HIV); além disso, documentação da monoinfecção crônica pelo genótipo 1 do HCV, com biópsia hepática e/ou avaliação clínica criteriosa de cirrose hepática. A apresentação do TVR é em comprimidos de 375 mg, com dose recomendada para uso de 750 mg (2 comprimidos), administrada de 8/8 horas por VO. O BOC é um cápsula de 200 mg, com recomendação para uso de 800 mg (4 cápsulas), de 8/8 horas por VO (Brasil 2013a).

Após a realização de ensaios clínicos randomizados em pacientes virgens de tratamento e com falha prévia ao mesmo, verificou-se que as reações adversas mais frequentemente notificadas com o uso de BOC foram fadiga, anemia, náuseas, cefaléia e disgeusia. Nos estudos com TVR, foram anemia, farmacodermia, trombocitopenia, linfopenia, náusea e desconforto/prurido anorretal (Brasil 2013a).

Recentemente, o *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou dois novos antivirais para o tratamento da hepatite C crônica, o Simeprevir e o Sofosbuvir. O Simeprevir é um inibidor de proteases que age nas regiões NS3/4a do genoma do HCV em combinação com INF PEG e a RBV, inibindo a replicação viral. O Sofosbuvir é um inibidor análogo de nucleotídeo que atua na região NS5B do genoma do HCV, podendo também ser administrado em combinação com INF PEG e RBV. No entanto, esses antivirais ainda não foram disponibilizados pelo Ministério da Saúde no Brasil (Alaviam et al. 2013, FDA 2013a, 2013b).

## **1.5 Aspectos Epidemiológicos da Infecção pelo Vírus da Hepatite C**

### **1.5.1 Transmissão do HCV**

A principal via de transmissão do HCV é a parenteral, por contato com sangue infectado pela exposição percutânea/mucosa, transfusão sanguínea e/ou hemoderivados e transplantes de doadores infectados. Atualmente, destaca-se como importante forma de transmissão do HCV, o compartilhamento de equipamentos para uso de drogas (injetáveis e inalatórias), mas outros procedimentos envolvendo a via parenteral devem ser considerados como fonte de infecção, tais como: tatuagens e *piercing*, acupuntura, procedimentos médicos e odontológicos, além do compartilhamento de objetos cortantes de uso pessoal, como lâmina de barbear ou depilar, escova de dente e instrumento para pedicure/manicure. Embora possa ser transmitido também pelas vias sexual e vertical, essas são menos eficazes (Shepard et al. 2005, Chen & Morgan 2006, Alter 2007, Maheshwari et al. 2008, Brasil 2011, Lavanchy 2011, Indolfi et al. 2013, OMS 2013).

Até o início dos anos 90, o HCV era responsável por mais de 90% das hepatites pós-transfusionais. Em 1993, tornou-se obrigatória a triagem sorológica para anti-HCV em bancos de sangue no Brasil, instituído pela Portaria nº1376 do Ministério da Saúde (Brasil 1993). Após a triagem houve significativa redução na transmissão da hepatite pós-transfusional (Strauss 2001). O risco de transmissão dessa infecção é de 0,001% por unidade de sangue transfundido, sendo limitado ao período de janela imunológica (Yen et al. 2003).

A transmissão do HCV entre usuários de drogas ilícitas depende da via e duração do uso de droga, bem como do compartilhamento de seringas e agulhas. A via

injetável tem uma importância inquestionável na transmissão do HCV. O uso de drogas não injetáveis também tem sido considerado importante, devido ao compartilhamento de instrumentos/materiais (canudo intranasal, cachimbos, tubos de metal, antenas de carro e garrafas de vidro, dentre outros), que podem provocar ferimentos e queimaduras nas cavidades oral e nasal do usuário. Essas práticas ocasionam depósito de sangue no objeto, devido às injúrias na mucosa, o que possibilita a transmissão viral durante o compartilhamento dos equipamentos entre os usuários (Alter 2007, Scheinmann et al. 2007, Macías et al. 2008).

A transmissão ocupacional do HCV pode ocorrer em profissionais de saúde, pois esses estão expostos e sujeitos a sofrer acidentes com materiais perfurocortantes contaminados. A taxa de soroconversão em indivíduos que sofreram lesões percutâneas profundas, com material biológico de fonte anti-HCV reagente é de 1,8%. A transmissão raramente ocorre a partir da exposição da mucosa ou pele não íntegra, ao sangue contaminado (Yazdanpanah et al. 2005, Alter 2007).

A transmissão vertical é a principal via de disseminação do HCV na infância. A taxa de transmissão perinatal é de 3 a 10% por gestação, e pode ocorrer quando o RNA-HCV é detectável no soro materno no momento do parto. A transmissão está relacionada com alta carga viral (acima de  $10^6$  cópias/mL), coinfeção pelo HIV e história de uso de drogas injetáveis (Conte et al. 2000, Roberts & Yeung 2002, Alter 2007, Indolfi & Resti 2009, Brasil 2011, Cottrell et al. 2013). Embora os antivirais usados para o tratamento da hepatite C sejam contraindicados durante a fase gestacional, devido aos riscos teratogênicos, a detecção viral durante o pré-natal em mulheres que desconhecem seu *status* sorológico é importante para que intervenções sejam realizadas durante o trabalho de parto, na tentativa de reduzir o risco de transmissão materno-infantil (Brasil 2011, Cottrell et al. 2013). Não existem evidências de que o aleitamento materno esteja relacionado à transmissão vertical do HCV (Cottrell et al. 2013).

A transmissão intrafamiliar do vírus da hepatite C também pode ocorrer, devido ao compartilhamento de objetos cortantes de uso pessoal, além do contato próximo entre indivíduo infectado e susceptível em algumas situações, como em exposição de ferimentos abertos. A transmissão do HCV pode ocorrer, principalmente, em famílias com baixo perfil socioeconômico, nas quais a maioria dos indivíduos possui baixa

escolaridade e pouco conhecimento sobre as vias de transmissão de doenças infecciosas, como o HCV (Brusaferro et al. 1999, Strauss 2001, Akhtar et al. 2002, Minola et al. 2006, Mohamed et al. 2006, Indolfi et al. 2013).

Em 1989, Alter e colaboradores publicaram, pela primeira vez, um estudo que discutiu a possibilidade de transmissão sexual do HCV, associando múltiplos parceiros sexuais como provável fator de risco para aquisição dessa infecção (Alter et al. 1989). A transmissão por essa via ocorre, principalmente, em pessoas com múltiplos parceiros e com práticas sexuais desprotegidas. A coexistência de alguma doença sexualmente transmissível (DST), incluindo o HIV, constitui importante fator para a transmissão do HCV (Brasil 2011, Indolfi et al. 2013). Alguns fatores podem contribuir para aquisição dessa infecção, tais como: doenças ulcerativas na genitália, traumatismo na mucosa durante relação sexual e elevada viremia (Cavalheiro et al. 2010, Indolfi et al. 2013).

### **1.5.2 Soroprevalência da hepatite C**

Desde a descoberta do vírus da hepatite C em 1989, por Choo e colaboradores, esse agente assumiu uma relevância entre as causas de doença hepática crônica, afetando todos os países e constituindo um sério agravo de saúde que requer intervenções ativas (Choo et al. 1989, Brasil 2011, Lavanchy 2011). Embora a infecção pelo HCV seja endêmica mundialmente, há grande divergência na prevalência da infecção pelo HCV, de acordo com a região geográfica estudada, refletindo características epidemiológicas distintas entre as populações (Shepard et al. 2005, Maheshwari et al. 2008, Lavanchy 2011) (Figura 9).

A OMS estima que existam aproximadamente 150 milhões de pessoas cronicamente infectadas, isto é, em risco de desenvolver cirrose hepática e/ou câncer de fígado. Mais de 350.000 pessoas morrem de doenças relacionadas a complicações hepáticas por esse vírus, a cada ano (OMS 2013).

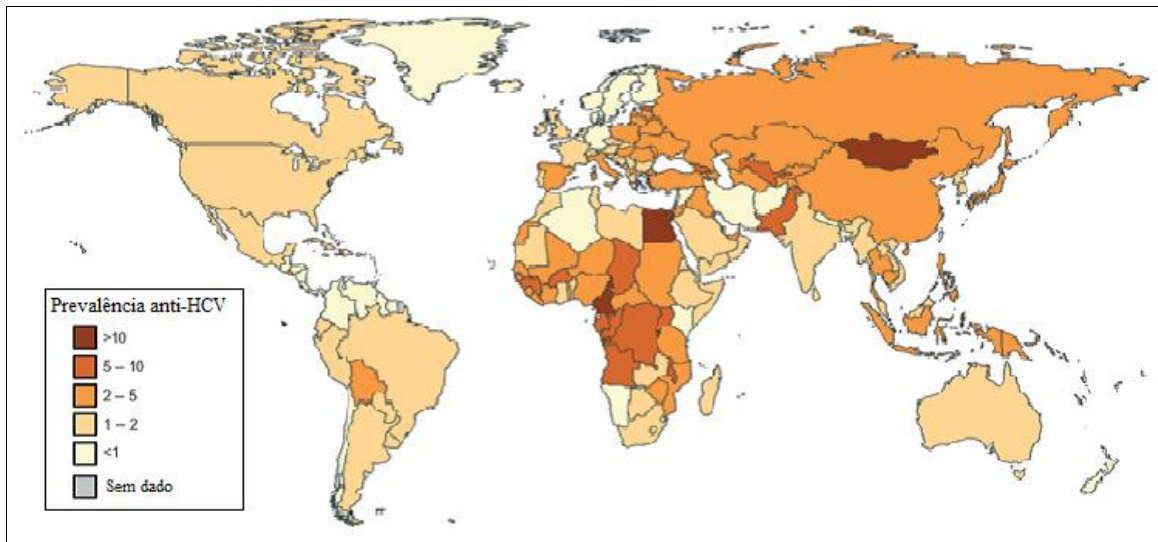


Figura 9 - Distribuição mundial da infecção pelo HCV (modificada)

Fonte: Lavanchy (2011)

Em países desenvolvidos, as taxas de prevalência são relativamente baixas, como na Alemanha (0,6%), Canadá (0,8%), França (1,1%) e Austrália (1,1%). Prevalências um pouco mais elevadas foram encontradas nos Estados Unidos (1,8%), Japão (1,5-2,3%) e Itália (2,2%). Na China, estima-se que a soroprevalência seja de 3,2% (Shepard et al. 2005, Lavanchy 2011).

Na África, os dados de prevalência para HCV são incompletos; no entanto, estudos mostram uma variação de 0 a 51% (Lavanchy 2011). Mais de 28 milhões de pessoas estão cronicamente infectadas pelo HCV nesse continente. No Egito, existe uma elevada prevalência de infecção pelo HCV, com cerca de 22% de indivíduos infectados (Alter 2007, Maheshwari et al. 2008). Na Europa, as estimativas são que 7,3 a 8,8 milhões de pessoas estão cronicamente infectadas, valor que é quase o dobro das estimativas realizadas em 1997, o que indica que o HCV é também um importante problema de saúde na Europa (Lavanchy 2011).

Na América Latina, há uma grande diversidade quanto à soroprevalência do HCV. Em uma comunidade rural na Argentina, Picchio e colaboradores, verificaram positividade de 5,7% (IC 95%: 4,63-6,94) (Picchio et al. 2006). Outros trabalhos desenvolvidos em população politransfundida, realizados no Uruguai e Peru, estimaram prevalência de 12,7% (IC 95%: 9,7-19,4) e 33% (IC 95%: 28,20-38,28), respectivamente (Laguna-Torres et al. 2005, López et al. 2005). No México, pesquisa

em doadores de sangue revelou uma taxa de infecção pelo HCV de 0,84% (IC 95%: 0,77-0,91) (Sosa-Jurado et al. 2010).

No Brasil, em estudo multicêntrico de base populacional realizado em 26 capitais brasileiras e no Distrito Federal, incluindo 19.503 indivíduos, com idade variando entre 10 e 69 anos, a prevalência global estimada foi de 1,38% (IC 95%: 1,12-1,64), indicando que no Brasil, a endemicidade dessa infecção é baixa. Ainda, esse estudo estratificou as taxas de soroprevalência para o HCV nas cinco regiões brasileiras e Distrito Federal, em população com faixa etária entre 20 e 69 anos, na Região Norte (3,22%; IC 95%: 2,02-4,41), no Nordeste (0,97%; IC 95%: 0,48-1,47), Centro-Oeste (1,64%; IC 95%: 1,14-2,13) no Sudeste (1,63%; IC 95%: 1,07-2,18); Região Sul (1,7%; IC 95%: 1,08-2,32) e no Distrito Federal (1,09%; IC 95%: 0,50-1,68) (Pereira et al. 2013).

Investigações conduzidas em população doadora de sangue mostraram frequências de positividade para anti-HCV de 1,2% em Ribeirão Preto-SP (Valente et al. 2005), de 0,3% em Uberaba-MG (Garcia et al. 2009) e de 0,13% no Pará (Oliveira-Filho et al. 2010). No Rio de Janeiro, Andrade et al. verificaram que 0,9% dos doadores de sangue apresentaram positividade para anti-HCV (Andrade et al. 2006). Em Goiás, o índice de positividade foi de 1,4% (Martins et al. 1994). No Brasil, não existe estudo de prevalência para o marcador anti-HCV em população assentada.

Em Goiás, estudos sobre o perfil soropidemiológico da infecção pelo HCV em diferentes grupos populacionais mostraram índices de positividade que variaram de 0,0 a 63,3% (Quadro 1).

Quadro 1 - Prevalência da infecção pelo HCV em diferentes grupos populacionais em Goiás

<b>População</b>	<b>Autores</b>	<b>Prevalência</b>
Doadores de sangue	Martins et al. (1994)	1,4%
Crianças provenientes de creches	Martins et al. (1995a)	0%
Escolares	Martins et al. (1995a)	0,2%
Meninos na/de rua, respectivamente	Martins et al. (1995a)	1% e 3%
Gestantes	Martins et al. (1995b)	0,9%
Pacientes com hanseníase	Rosa et al. (1996)	1,8%
Profissionais de hemodiálise	Lopes et al. (2002)	0,7%
Hemofílicos	Barbosa et al. (2002)	63,3%
Indivíduos com doença reumática	Barbosa et al. (2005)	1,9%
Usuários anônimos de centro de testagem para HIV	Pereira et al. (2006)	2,5%
Hemodialisados	Carneiro et al. (2007)	16,5%
Transplantados renais	Botelho et al. (2008)	16,1%
Gestantes	Costa et al. (2009)	0,15%
Comunidades isoladas de afro-descendentes	Matos et al. (2009)	0,57%
Usuários de drogas ilícitas*	Lopes et al. (2009)	6,9%
Mulheres profissionais do sexo	França et al. (2011)	0,7%
Pacientes HIV positivos virgem de tratamento	Del-Rios (2011)	4,6%
Pacientes com tuberculose	Reis et al. (2011)	7,5%
Reeducandas	Barros et al. (2013)	6,1%
Catadores de materiais recicláveis	Marinho et al. (2013a)	1,6%
Portadores de doenças oncohematológicas	Marinho (2013b)	0,86%

\*Goiás e Mato Grosso do Sul

### 1.5.3 Distribuição geográfica dos genótipos do HCV

Assim como os dados de prevalência, a distribuição dos genótipos por região é uma ferramenta importante para o monitoramento das tendências epidemiológicas (Lavanchy 2011). As divergências regionais refletem na distribuição genotípica, embora os genótipos 1, 2 e 3 sejam encontrados mundialmente, sua prevalência varia de acordo com a área geográfica (Figura 10) (Zein 2000).

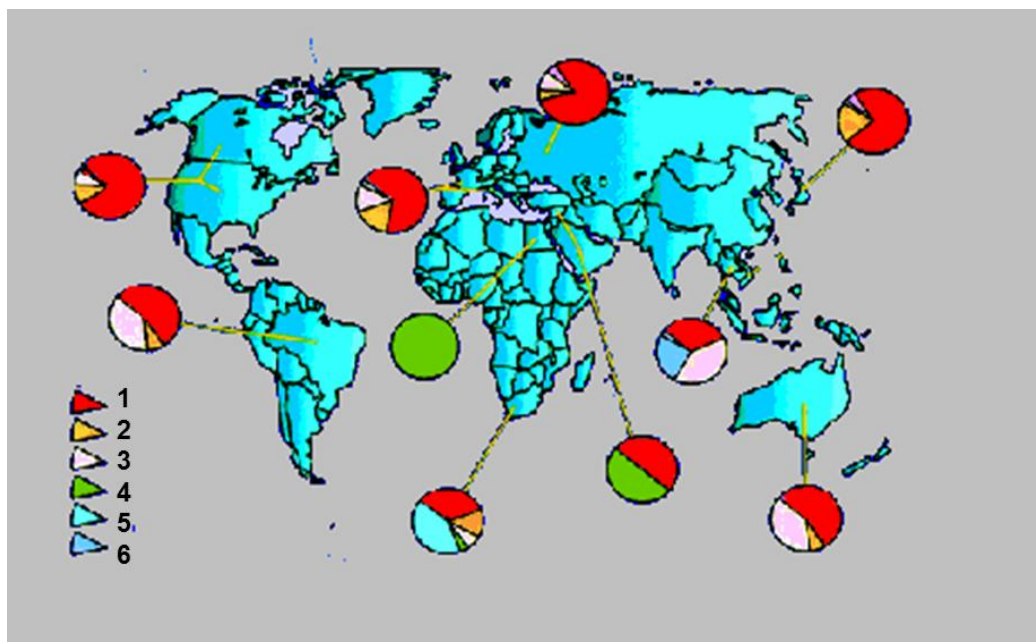


Figura 10 - Distribuição geográfica mundial dos genótipos do HCV (modificada)

Fonte: Zein (2000)

Os genótipos 1 a 3 apresentam distribuição mundial. Os tipos 1, 2 e 3 são encontrados em todos os continentes, mas em determinadas áreas geográficas, os isolados virais são altamente divergentes (Nolte 2001, Campiotto et al. 2005, Sharma 2010). O genótipo 1 é o mais prevalente nos Estados Unidos, sendo também predominante na Europa. Apesar do genótipo 2 ser comum nas regiões citadas acima, é frequentemente encontrado no norte da Itália. O genótipo 3 é comum em usuários de drogas injetáveis na Europa e Estados Unidos. O genótipo 4 é frequente no norte da África e Oriente Médio. Já os genótipos 5 e 6 são usualmente encontrados na África do Sul e Hong Kong, respectivamente (Zein 2000, Nolte 2001, Lyra et al. 2004). O genótipo 7, identificado em 2007 em indivíduos africanos que residiam no Canadá e Bélgica (Murphy et al. 2007), ainda não é bem elucidado pela literatura.

Investigação de base populacional, conduzida nas 26 capitais brasileiras e Distrito Federal, verificou o predomínio dos genótipos 1, 2 e 3 (Pereira et al. 2013). O genótipo 1 é o mais frequente no País. Esse dado também foi verificado por Campiotto et al. (2005) em pacientes cronicamente infectados pelo HCV.

Uma pesquisa conduzida na Região Centro-Oeste, ao investigar a prevalência genotípica do HCV em doadores de sangue, observou a presença dos genótipos 1a, 1b, 2b e 3a (Martins et al. 2006). Investigações realizadas na Região Centro-Oeste, em hemodialisados, transplantados renais, reeducandas, usuários de drogas ilícitas e coinfectados HCV/HIV identificaram os genótipos/subtipos 1a, 1b e 3a (Espírito-Santo et al. 2007, Botelho et al. 2008, Freitas et al. 2008, Lopes et al. 2009, Amorim et al. 2010, Del-Rios 2011, Barros et al. 2013).

## **1.6 Prevenção e Controle da Infecção pelo HCV**

Mesmo após os avanços em relação à biologia, epidemiologia, história natural da infecção pelo HCV e tratamento da hepatite C, ainda existe a necessidade de se desenvolver uma estratégia global para prevenção e controle dessa infecção. Apesar das inúmeras tentativas, ainda não existe uma vacina contra essa infecção, devido à alta diversidade genômica do vírus (Ferreira & Silveira 2004, Kew et al. 2004, Shepard et al. 2005).

No Brasil, após a instituição da Portaria nº 1.376, de 19 de novembro de 1993, que estabeleceu a obrigatoriedade de triagem em bancos de sangue, praticamente foi eliminada a transmissão do HCV por hemotransfusão (Brasil 1993, Kew et al. 2004). A Portaria nº 112, de 29 de janeiro de 2004, estabeleceu a implantação do teste de amplificação e detecção do ácido nucleico viral para o vírus da hepatite C em bancos de sangue, nas hemorredes, evitando assim a possibilidade de transmissão durante o período de janela imunológica, mas o custo alto associado à falta de planejamento das políticas públicas inviabilizou a implantação de infraestrutura, para realização dos testes (Brasil 2004, Prati 2006). Foi instituída a Portaria Nº 25, de 12 de junho de 2013, que incorporou o teste de amplificação de ácidos nucleicos para possibilitar a testagem de amostra de sangue de doadores para detecção do HCV no âmbito do Sistema Nacional de Sangue, Componentes e Hemoderivados no Sistema Único de Saúde (SUS) (Brasil 2013b).

A redução da infecção pelo HCV requer a implementação de atividades de prevenção primárias e secundárias (Ferreira & Silveira 2004, Kew et al. 2004). As medidas de prevenção primária para o controle da transmissão do HCV incluem: utilização de equipamentos de proteção individual (EPI) pelos profissionais de saúde; descarte adequado de perfurocortantes; práticas seguras de injeção, incluindo orientação aos usuários de drogas injetáveis quanto ao não compartilhamento de seringas e agulhas, além de outras práticas de redução de danos; realização de tatuagens, *piercings* e acupuntura em locais que seguem as normas de biosegurança; práticas sexuais seguras, como a redução do número de parceiros sexuais, além do uso de preservativo durante a relação sexual; não compartilhamento de objetos pessoais, como escova de dente, alicate, lâmina de barbear, dentre outros. O aconselhamento de indivíduos não portadores a respeito dos fatores de risco e formas de prevenção do HCV, bem como a orientação de pessoas infectadas, é de grande importância para a redução da propagação da infecção (Ferreira & Silveira 2004, Kew et al. 2004, OMS 2012, 2013).

A prevenção secundária inclui medidas para redução do índice de cronicidade dessa infecção e agravos hepáticos em indivíduos infectados, por meio de orientação e tratamento adequado (Ferreira & Silveira 2004, Kew et al. 2004). A OMS recomenda educação e aconselhamento sobre o cuidado e tratamento para HCV; imunização contra as hepatites A e B, evitando assim a coinfeção; tratamento precoce e adequado, incluindo a terapia antiviral, se indicado e acompanhamento médico regular (OMS 2013).

## **1.7 População Assentada nos Estados de Goiás e Mato Grosso do Sul**

A concentração de terra nas mãos de uma pequena minoria no Brasil tem razões históricas e a luta pela reorganização fundiária envolve aspectos econômicos, políticos e sociais (Moura et al. 2008). A reforma agrária constitui uma necessidade relevante para a resolução dos problemas agrários no Brasil (Girardi 2008), e essa visa promover a integração do assentado no processo produtivo nacional, mediante a redistribuição da propriedade e do uso da terra acompanhada de políticas públicas de apoio à produção, comercialização, educação, saúde e habitação (Hackbart 2009).

Houve um grande avanço na política de reforma agrária no Brasil, após a criação do Instituto Nacional de Colonização e Reforma Agrária (INCRA) (Brasil 1970). A

implementação de assentamentos rurais, definidos como uma unidade empresarial associativa, de base familiar, autônoma e gerida por trabalhadores, visa o desenvolvimento econômico e social do conjunto de assentados (Brasil 1964).

Em 1985, foi criado o Movimento dos Trabalhadores Sem Terra (MST), como alternativa de realização do sonho de indivíduos menos favorecidos do meio rural de se tornarem proprietários de lote de terra. A reforma agrária tem como objetivo a distribuição equitativa da terra, permitindo criar condições de trabalho que possam ampliar a produção e o consumo interno, elevando a qualidade de vida dessa população (Pires 2002).

No Brasil, os primeiros assentamentos rurais foram formados na década de 80. Segundo dados divulgados pelo INCRA, existem atualmente 1.258.205 famílias assentadas no Brasil. O movimento tem crescido a cada ano, sobretudo na Região Centro-Oeste, onde o número de famílias assentadas é de 217.928. O Estado de Goiás e Mato Grosso do Sul possuem 24.672 e 43.264 famílias assentadas, respectivamente (INCRA 2013).

Segundo Girardi (2008), a formação desses assentamentos está geralmente relacionada a movimentos sociais. Portanto, existem características diferenciadas devido a heterogeneidade de origem, hábitos, costumes, escolaridade e práticas dos indivíduos/famílias assentados (as). Alguns estudos revelam que muitas famílias assentadas são numerosas, de baixa escolaridade e vivem em condições precárias de saneamento ambiental. Além disso, muitas delas viveram previamente em acampamentos, onde as condições de vida são desfavoráveis. Essas condições adversas favorecem a ocorrência de doenças infecciosas como as hepatites virais de transmissão fecal-oral (A e E) e sexual/parenteral (B, C e D) (Souto et al. 1998, 2004, Veiga & Burlandy 2001).

Estudo sobre as condições de saúde da população assentada no Brasil evidencia um perfil de saúde precário da população rural, se comparada à urbana, devido a importantes limitações de acesso (longas distâncias dos centros de saúde, precariedade/falta de transporte) e qualidade nos serviços de saúde no campo (Carneiro et al. 2008). Segundo Carneiro et al. (2008), o SUS não tem atendido às necessidades básicas de saúde da maioria das famílias assentadas.

A pesquisa de “Avaliação da Qualidade dos Assentamentos”, realizada pelo INCRA, em 2010, junto aos assentamentos de reforma agrária de todo o País, organizou um conjunto de indicadores e dados sobre o desenvolvimento dos assentamentos de todos os estados brasileiros. Essa pesquisa abrangeu todas as 804.867 famílias assentadas entre 1985 e 2008, distribuídas em 1.164 assentamentos. Quando a população participante foi questionada com relação à saúde pública/acesso ao hospital ou posto de saúde, 27,65% declararam ser “péssimo”, 28,09% referiram ser “ruim” e apenas 3,23%, declararam ser “ótimo”. Em relação ao saneamento básico, somente 1,14% relataram ter rede de esgoto em suas casas e 34,3%, fossa simples. Quanto à escolaridade, 44,88% dos assentados estudaram até a 4ª série do ensino fundamental e 16,42% eram analfabetos. Essa pesquisa mostra a realidade da população assentada no Brasil (INCRA 2012). Contudo, são inexistentes estudos sobre a epidemiologia do vírus da hepatite C em população de assentamentos no Brasil.

### **1.7.1 Descrição dos assentamentos de Goiás e Mato Grosso do Sul**

#### **1.7.1.1 Estado de Goiás**

Em Goiás, atualmente, existem 24.672 famílias assentadas, sendo que a maioria dos assentamentos estão localizados nas Regiões Oeste e Norte do Estado (INCRA 2013). Os assentamentos incluídos no estudo localizam-se nas cidades de Jataí e Perolândia, situados na Região Sudoeste de Goiás, a 321 e 395 km, respectivamente, da Capital do Estado (Figura 11).

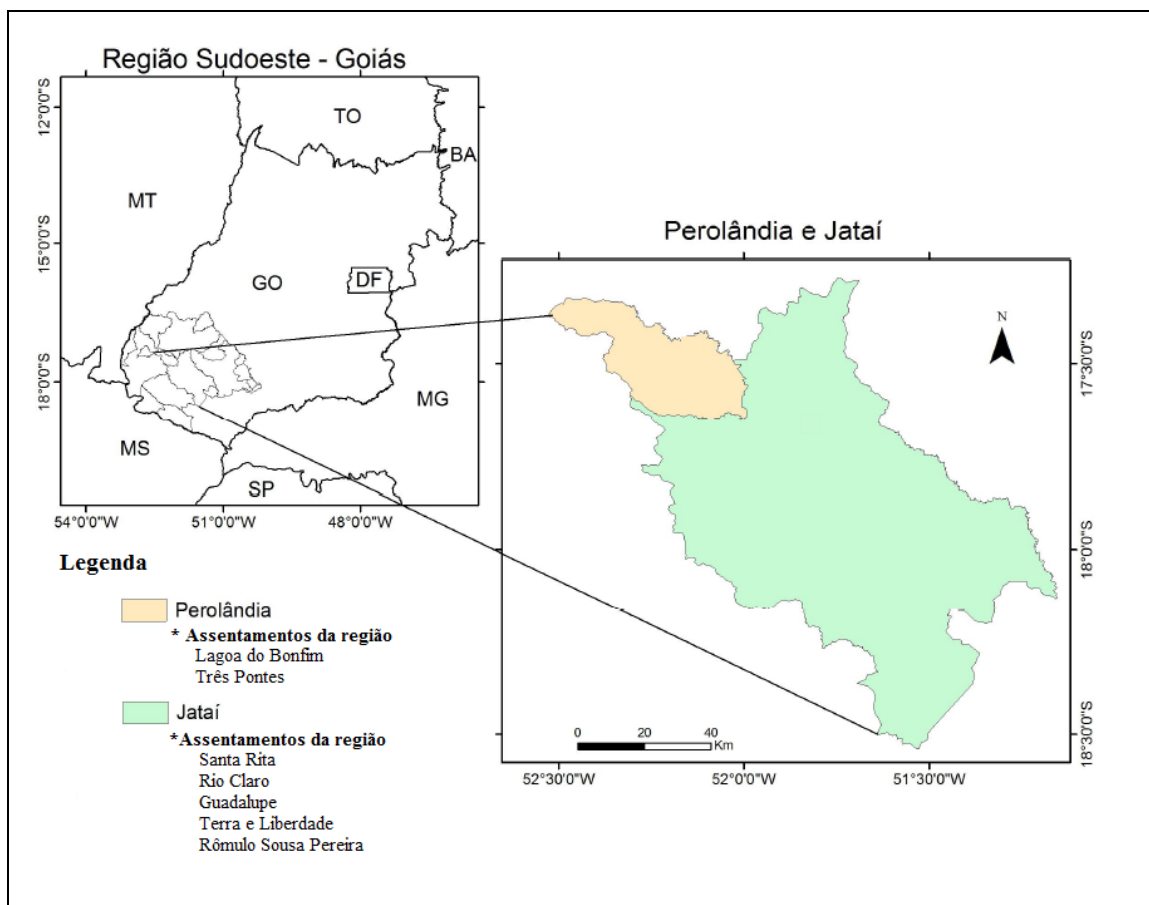


Figura 11 - Localização dos assentamentos de Jataí e Perolândia, GO (modificada)

Fonte: Benincá et al. (2012)

Os assentamentos de Jataí e entorno têm sido assistidos pela Universidade Federal de Goiás (UFG), Campus Jataí, por meio do Núcleo de Estudos, Pesquisa e Extensão em Agricultura Familiar (NEAF), que desenvolve projetos em agricultura familiar; entretanto, as condições de saúde dessa população não têm sido objeto de estudo e de atividades de extensão universitária. Geralmente, nos assentamentos de Goiás, a principal atividade econômica é a agricultura familiar, que inclui plantações, criação de animais, venda de leite e seus derivados, etc.

Os assentamentos possuem características diversificadas, sendo que aqueles pertencentes aos municípios de Jataí e Perolândia, que fizeram parte desse estudo estão descritos a seguir (INCRA 2011) (Quadro 2).

Quadro 2 - Assentamentos do Estado de Goiás incluídos no estudo e suas respectivas características

<b>Assentamento (Cidade)</b>	<b>Número de famílias assentadas</b>	<b>Área (hectares)</b>	<b>Ano de criação</b>
<b>Santa Rita (Jataí)</b>	21	961	1998
<b>Rio Claro (Jataí)</b>	17	639	2001
<b>Nossa Senhora de Guadalupe (Jataí)</b>	58	1.367	2007
<b>Rômulo Souza Pereira (Jataí)</b>	62	2.041	2007
<b>Terra e Liberdade 3T (Jataí)</b>	111	2.926	2007
<b>Lagoa do Bonfim (Perolândia)</b>	63	2.139	1998
<b>Três Pontes (Perolândia)</b>	43	1.873	2000

### 1.7.1.2 Estado de Mato Grosso do Sul

Em Mato Grosso do Sul, a população foi constituída por indivíduos do Assentamento Itamarati, dividido em Itamarati I e II, localizados no município de Ponta Porã, a 335 km de Campo Grande, capital do Estado (Figura 12), considerado um dos maiores assentamentos do País. A área pertencia a Olacyr de Moraes que, nas décadas de 70 e 80, era considerado o maior produtor de soja do Brasil. A referida propriedade era modelo de empreendimento voltado à produção agrícola em grande escala, sendo referência nacional e internacional (Urchei et al. 2002, Terra 2009). No entanto, na década de 90, devido às crises econômicas voltadas à agricultura, o baixo preço de grãos, falta de subsídios e decréscimo de produção, a Fazenda Itamarati entrou em processo de falência. Tal fato fez com que o Banco Itaú e, posteriormente, o governo federal, adquirisse no ano 2000, 25.100 hectares da fazenda e, em 2001, repassasse-a ao INCRA, que iniciou a implantação do Assentamento Itamarati, onde foram assentadas 1.143 famílias (Terra 2009).

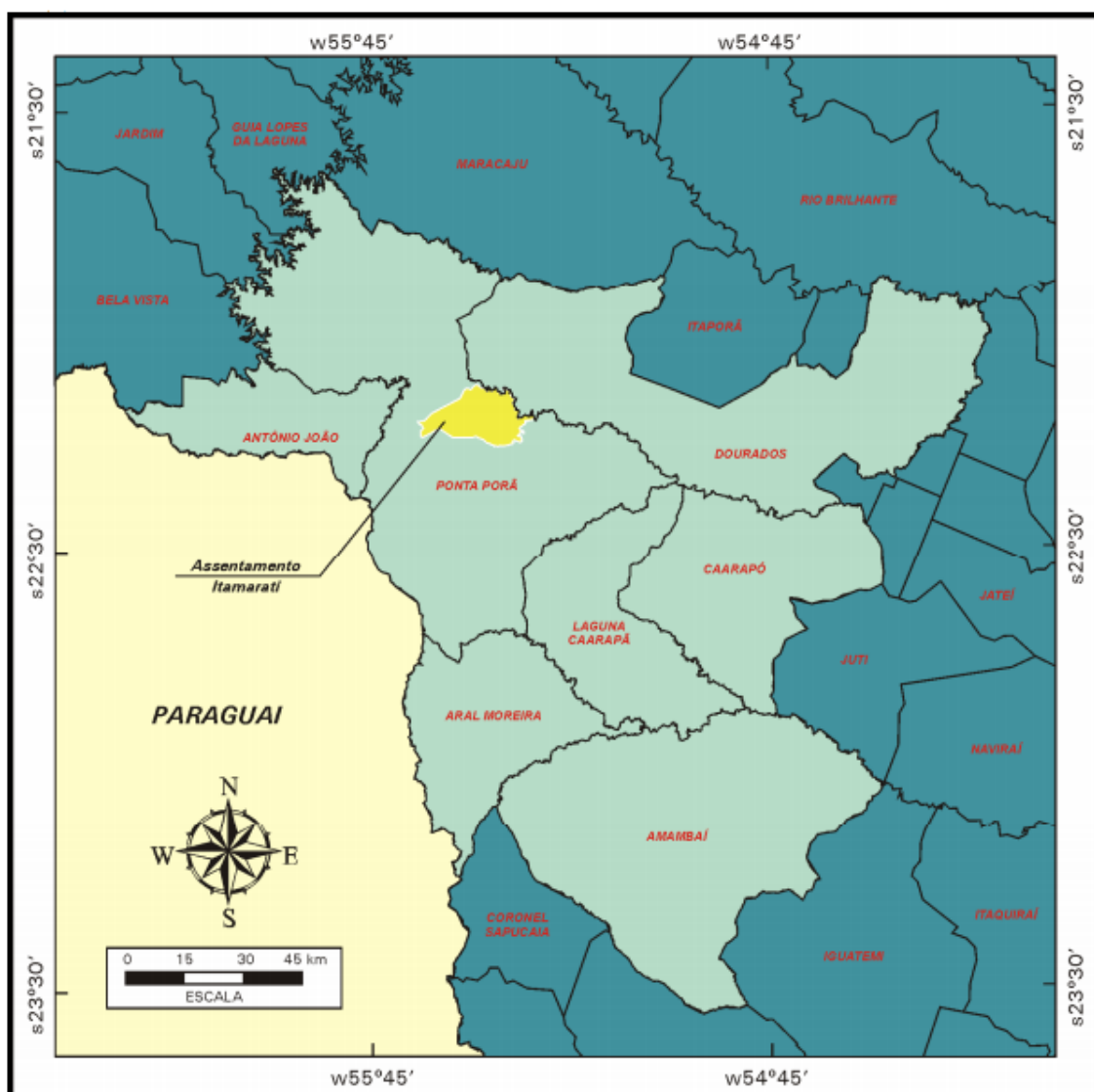


Figura 12 - Localização do assentamento Itamarati-MS

Fonte: Terra (2009)

Em 2004, o governo federal comprou a outra metade da fazenda (24.900 hectares), para a implantação do assentamento Itamarati II, que possibilitou a instalação de 1.692 novas famílias. Houve uma divisão, onde as famílias assentadas foram organizadas em agrovilas/organizações de trabalhadores, segundo o movimento: Trabalhadores Rurais Sem Terra (MST), Central Única dos Trabalhadores (CUT), Federação dos Trabalhadores na Agricultura (FETAGRI) e Associação dos Moradores e Funcionários da Fazenda Itamarati (AMFFI) (Terra 2009). Esse assentamento foi criado para ser referência da reforma agrária nacional, mas infelizmente muitas famílias vivem

em precárias condições de vida, sem acesso aos serviços públicos de saúde (Urchei et al. 2002, Terra 2009).

Segundo o INCRA, até 2012, foram assentadas 43.264 famílias, no Estado de Mato Grosso do Sul (INCRA 2013). O INCRA classifica o espaço territorial e número de famílias de acordo com os grupos de organizações trabalhadoras, também conhecidas como agrovilas (Quadro 3) (INCRA 2011).

Quadro 3 - Características das organizações trabalhadoras do assentamento de Itamarati-MS

<b>Organizações trabalhadoras do Assentamento Itamarati</b>	<b>Número de famílias assentadas</b>	<b>Área (hectares)</b>	<b>Ano de criação</b>
<b>MST</b>	324	7.226	2000
<b>CUT</b>	285	6.332	2000
<b>FETAGRI</b>	393	8.164	2000
<b>AMFFI</b>	149	3.585	2000

## 2. JUSTIFICATIVA

---

A infecção pelo HCV apresenta distribuição mundial, constituindo a principal causa de doença hepática crônica no mundo e responsável por milhares de mortes a cada ano. Esses fatores mostram a necessidade de investimentos em pesquisa, que possam subsidiar ações de saúde pública, quanto a prevenção e tratamento desse agravo (Mindikoglu & Miller 2009, Victoria et al. 2010, OMS 2013).

Os assentados representam uma população rural emergente com características próprias devido à diversidade de origem, hábitos, costumes, escolaridade e práticas dos indivíduos/famílias, além de experiências prévias que os distinguem da população rural em geral. A maioria das famílias assentadas é numerosa, possui baixa escolaridade e renda familiar, sendo que muitos dos indivíduos viveram previamente em acampamentos, onde as condições de vida são desfavoráveis. Além disso, não recebem assistência adequada a saúde, principalmente, pela dificuldade do acesso aos serviços de saúde e pela qualidade dos mesmos.

No período de 1994 a 2011, foram assentadas 217.928 famílias na Região Centro-Oeste, apesar de ser uma população em constante crescimento, no Brasil, ainda são escassas investigações sobre as condições de saúde dessas famílias, principalmente, a epidemiologia de doenças infecciosas como as hepatites virais (INCRA 2013). Segundo o Boletim Epidemiológico das Hepatites Virais, no período de 1999 a 2011, foram notificados 2.737 casos de hepatite C e 1.175 óbitos na Região Centro-Oeste, caracterizando um sério agravo de saúde pública (Brasil 2012b). Para nosso conhecimento, são inexistentes estudos sobre a epidemiologia da infecção pelo vírus da hepatite C em assentados na Região Centro-Oeste.

Acreditamos que as informações obtidas com esta investigação contribuirão de forma significativa para o conhecimento da circulação desse vírus em população assentada nos Estados de Goiás e Mato Grosso do Sul. Além disso, espera-se que este estudo epidemiológico possa gerar informações que subsidiarão os gestores e profissionais de saúde, no planejamento de ações de saúde para essa população que, muitas vezes, fica à margem dos serviços públicos de saúde.

### **3. OBJETIVOS**

---

O presente estudo teve como objetivo geral investigar os aspectos epidemiológicos e moleculares da infecção pelo vírus da hepatite C em populações assentadas nos Estados de Goiás e Mato Grosso do Sul, Brasil Central.

#### **3.1 Objetivos Específicos**

- Estimar a prevalência da infecção pelo HCV nessas populações;
- Verificar as características de risco para infecção pelo HCV;
- Identificar os genótipos/subtipos do HCV circulantes em indivíduos assentados.

## **4. MATERIAL E MÉTODOS**

---

### **4.1 Delineamento, População Estudada e Local**

Este trabalho é parte de um amplo projeto que tem como título: “Epidemiologia das Hepatites Virais em Assentados do Centro-Oeste: Subsídios para Ações de Prevenção e Controle em Populações Emergentes”.

Estudo observacional, analítico, de corte transversal, constituído por 921 assentados na Região Centro-Oeste, incluindo os Estados de Goiás e Mato Grosso do Sul. Em Goiás, a população foi constituída por 467 indivíduos provenientes de sete assentamentos rurais de Jataí e Perolândia, localizadas na Região Sudeste de Goiás. Os assentamentos da cidade de Jataí são: Nossa Senhora de Guadalupe, Rômulo Souza Pereira, Rio Claro, Santa Rita e Terra e Liberdade 3T. Os assentamentos de Lagoa do Bonfim e Três Pontes pertencem ao município de Perolândia. Em Mato Grosso do Sul, a população foi composta por 454 assentados de Itamarati I, localizado no município de Ponta Porã, Mato Grosso do Sul, ao sul do estado.

### **4.2 Recrutamento e Critérios de Inclusão e Exclusão**

No Estado de Goiás, por meio do NEAF, em maio de 2011, realizaram-se reuniões com os líderes das associações dos assentamentos para divulgação de informações sobre o projeto. Foram apresentados os objetivos da pesquisa e o método de recrutamento dos assentados. A princípio seria por meio de sorteio dos domicílios, considerando a proporção de lotes de cada assentamento. No entanto, houve resistência por meio dos líderes quanto à forma de recrutamento proposta, a consideraram não inclusiva, pois os assentados não sorteados poderiam se sentir excluídos. Com isso, propôs-se realizar outro método de seleção dos participantes; onde todos os assentados seriam convidados a participar por meio de divulgação do projeto pelo líder de cada assentamento. Foram agendadas as coletas de dados para o mês de julho do mesmo ano. Nos dias das coletas, as associações dos assentamentos em parceria com a Secretaria Municipal de Saúde de Jataí e a UFG promoveram atividades sociais para atrair maior número de assentados. Os indivíduos que compareceram às sedes das associações nos

dias e horários agendados foram convidados a participar do estudo. O recrutamento e coletas de dados foram realizados na sede da associação de cada assentamento.

No Assentamento Itamarati I, os participantes foram recrutados por meio de sorteio aleatório simples, cuja unidade era a família. Para tanto, considerou-se os registros das famílias assentadas do INCRA. As coletas de dados foram realizadas no domicílio de cada família que aceitou participar.

Os critérios de inclusão para o estudo foram ser assentado e ter vivido previamente em acampamento de sem terra. O critério de exclusão era residir nos assentamentos em estudo há menos de seis meses.

### **4.3 Coleta de Dados e Amostras de Sangue**

Nos indivíduos dos assentamentos da Região Sudeste de Goiás, as coletas de dados foram realizadas em 2011 pela equipe (professores/alunos) de pesquisa do Laboratório de Virologia, do Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública (IPTSP/UFG), e pelo Núcleo de Estudos em Epidemiologia e Cuidados em Agravos Infecciosos, com ênfase em Hepatites Virais (NECAIH) da Faculdade de Enfermagem (FEN/UFG). Essa atividade contou com o apoio logístico de um grupo pertencente à UFG/Campus Jataí, o qual tem acesso aos assentamentos da região e realiza pesquisa com foco em agricultura familiar.

Em Mato Grosso do Sul, as coletas foram conduzidas pelos professores e alunos de pós-graduação do Curso de Enfermagem da Universidade Estadual do Mato Grosso do Sul (UEMS) em parceria com o IPTSP/UFG e FEN/UFG, no ano de 2008 a 2010.

Os assentados convidados a participar do estudo foram orientados sobre a importância, objetivos, riscos e benefícios de sua inclusão no projeto, bem como, ter opção de deixar de participar do mesmo a qualquer momento. Os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Em caso de analfabetismo, o TCLE foi lido para o assentado e uma testemunha, e a assinatura do participante foi dactiloscópica. No caso de crianças, o termo foi assinado pelo responsável. Em seguida, foram realizadas entrevistas em local privativo, utilizando-se um roteiro estruturado e padronizado, contendo perguntas sobre dados sociodemográficos (idade, sexo, naturalidade, estado civil, escolaridade, renda familiar

e raça/etnia) e características de risco associadas à infecção pelo HCV (história de hepatite na família, transfusão de sangue, cirurgia, tatuagem/*piercing*, compartilhamento de objetos perfurocortantes de higiene pessoal, tratamento dentário com profissional não graduado, hemodiálise, uso de drogas ilícitas, consumo de bebida alcoólica, antecedente de prisão, uso de preservativo e relato de DST).

Após a entrevista, foram coletados 10 mL de sangue por punção venosa periférica, utilizando-se seringa e agulha descartáveis. As amostras de sangue obtidas foram conservadas em tubos de ensaio numerados, de acordo com o número de identificação do questionário e acondicionados em caixas térmicas e transportados para o Laboratório do Centro Médico Municipal Serafim De Carvalho, Jataí-GO, onde os soros foram separados e estocados em duas alíquotas a -20°C e, posteriormente, transportadas para o Laboratório de Virologia do IPTSP/UFG, nas mesmas condições, onde foram realizados os ensaios sorológicos e moleculares.

As amostras coletadas provenientes do assentamento de Itamarati I foram levadas para o Laboratório de Microbiologia da UEMS e, posteriormente, enviadas ao Laboratório de Virologia do IPTSP/UFG para a realização dos ensaios laboratoriais. A coleta, transporte e estocagem das amostras, bem como a realização dos exames sorológicos e moleculares foram realizados de acordo com as normas de biossegurança. A Figura 13 mostra o fluxograma do estudo.

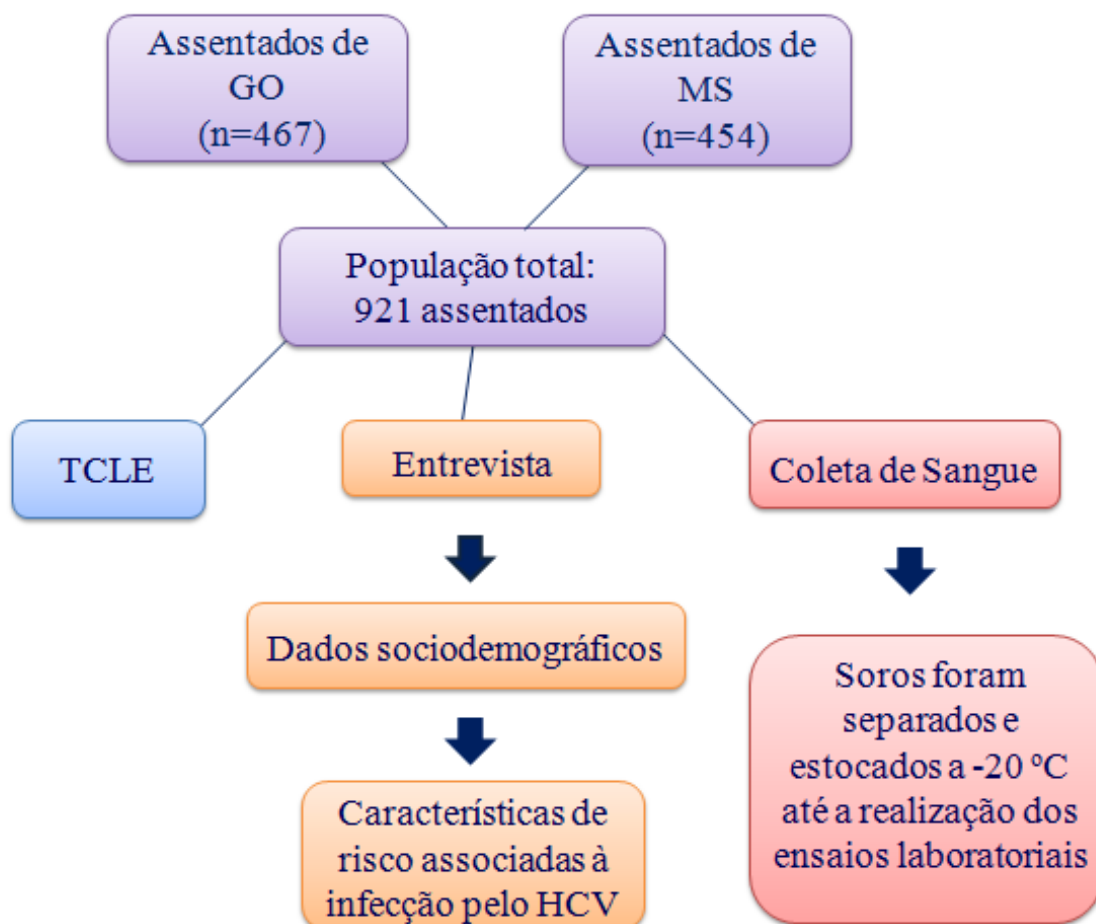


Figura 13 - Fluxograma do estudo

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás (Protocolo n° 127/2010) e pelo Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (Protocolo n° 1027/2007), sua aprovação foi atualizada em 2011 (Protocolo n° 2205/2011).

#### 4.4 Teste Sorológico

##### 4.4.1 Detecção do marcador anti-HCV

As amostras coletadas foram testadas para a detecção de anticorpos para o HCV pelo ensaio imunoenzimático (ELISA) de terceira geração, utilizando-se reagentes comerciais (*Hepanostika anti-HCV Ultra, Biomedical*). Os soros juntamente com os controles positivos e negativos foram incubados em placa previamente sensibilizada com peptídeos sintéticos das regiões *core*, NS3, NS4 e NS5 do HCV. Após 60 minutos

de incubação a 37°C em estufa, a placa foi lavada com tampão fosfato por seis vezes. Em seguida, foi adicionado o conjugado (anti-imunoglobulina humana marcada com peroxidase). Após nova incubação realizada por mais 30 minutos a 37°C e segunda lavagem, adicionou-se o substrato da enzima (peróxido de uréia) e a solução cromógena (tetrametilbenzidina - TMB), incubando-se por 30 minutos entre 20 e 30°C. A seguir, 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:  $0,27 \times \text{CPx}$ , onde “CPx” corresponde ao valor médio das absorbâncias dos controles positivos. Portanto, para uma amostra ser considerada positiva, deveria apresentar valor de absorbância superior, com margem de 10%, ao valor do *cut-off*, que é calculado separadamente para cada placa de reação.

## 4.5 Testes Moleculares

### 4.5.1 Detecção do RNA-HCV

As amostras foram testadas para detecção do RNA viral pela RT-PCR. O RNA viral foi extraído por meio do método trizol/clorofórmio utilizando 200 µL de soro, o qual foi submetido à concentração centrifugando a 16.000 rpm a 4°C durante 90 minutos e desprezados 150 µL de soro sobrenadante. Aos 50 µL de soro concentrado, foram adicionados 150 µL de trizol (*Life Technologies*) e estes foram homogeneizados utilizando vórtex e, posteriormente, adicionados 40 µL de clorofórmio (*Merck*) para separar as fases. Nova homogeneização foi realizada, seguida de incubação e centrifugação (12.000 rpm por 15 minutos). A fase incolor, menos densa, foi transferida para tubos contendo 20 µL de dextran (1µg/µL) (*GE Healthcare Life Sciences*) e 100 µL de isopropanol (*Merck*). Após ser centrifugado, o sobrenadante foi desprezado e acrescentados 200 µL de etanol (*Merck*), com objetivo de purificação e formação do sedimento (*pellet*). O sobrenadante foi descartado mais uma vez, e os tubos delicadamente aspirados e secos com auxílio de bomba a vácuo. O RNA extraído foi ressuspenso em 12 µL de água tratada com dietilpirocarbonato (*Sigma*), inativador da ribonuclease.

A transcrição reversa foi realizada com o iniciador randômico (*Life Technologies*), 200 U da transcriptase reversa do vírus de leucemia de Moloney (*Life*

*Technologies*) e 0,2 mM de cada dNTP (*GE Healthcare Life Sciences*), em um volume final de 24 µL (12 µL de RNA + 12 µL do mix da TR) a 42°C, por 90 minutos.

Oito µL do cDNA foram submetidos a reação de amplificação por *nested* PCR com iniciadores específicos para a região 5' NC. Na primeira PCR (PCR-1), foram utilizados iniciadores externos {(CACTCCCCTGTGAGGAACTACTGTC) homólogo à posição -305 e (ATGGTGCACGGTCTACGAAGACCTCC) homólogo à posição 2}. A mistura da reação para PCR-1 foi composta por 50 µL, na presença de 0,2 mM de cada dNTP (*Life Technologies*), 3 mM de MgCl<sub>2</sub> e 1 U da enzima Taq DNA polimerase (*Life Technologies*). Posteriormente, a reação foi levada ao termociclador, onde o cDNA sofreu desnaturação por aquecimento a 94°C por dois minutos, amplificado durante 35 ciclos a 94°C por 15 segundos, a 50°C por 45 segundos e a 72°C por um minuto, seguidos pela fase de alongamento final durante sete minutos a 72°C.

Na PCR-2, foram utilizados 2 µL do produto obtido da PCR-1, empregando iniciadores internos {(TTCACGCAGAAAGCGTCTAGCC) homólogo à posição -279 e (GGGCACTCGCAAGCACCCCTATCAGG) homólogo à posição -26}, nas mesmas condições descritas anteriormente, exceto pelo aumento da concentração do MgCl<sub>2</sub> para 5 mM, segundo Ginabreda et al. (1997).

Os produtos da PCR-2 foram submetidos à eletroforese em gel de agarose 1,5% (*Life Technologies*) contendo brometo de etídio (*GE Healthcare Life Sciences*). Posteriormente, foram misturados ao azul de bromofenol (*GE Healthcare Life Sciences*), aplicados no gel, submetidos à eletroforese e visualizados sob luz ultravioleta em transluminador, para observação do fragmento de DNA de tamanho esperado (253 pb).

Devido ao risco de contaminação, 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 realizados em ambientes separados.

#### **4.5.2 Genotipagem do HCV**

Todas as amostras positivas para o RNA-HCV foram genotipadas pelo método LiPA (*Versant HCV Genotype Assay, Bayer*). As sequências genômicas de cDNA das amostras foram novamente amplificadas por *nested* PCR com iniciadores biotinilados

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 solução de hibridização (2 mL) 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, foram adicionados 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 cada, seguidas da adição de 2 mL do substrato (bromo-cloro-indol-fosfato e nitroazul de tetrazolio), 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.

#### **4.6 Processamento e Análise dos Dados**

Os dados das entrevistas, bem como os resultados dos testes sorológicos e moleculares, foram digitados em microcomputador e analisados nos programas “Epi-Info versão 3.5.1” (*Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA*) e SPSS, versão 11.0 (*SPSS for Windows, 11.0*).

A análise descritiva foi realizada 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 Variáveis Sociodemográficas da População

A Tabela 1 mostra as variáveis sociodemográficas dos 921 assentados nos Estados de Goiás e Mato Grosso do Sul, Brasil Central. Observou-se que a média de idade da população em estudo foi de 39 anos (dp 18,5), sendo que 31,7% tinham idade igual ou inferior a 25 anos, 12,6% entre 26 e 35 anos e 55,7% idade igual ou superior a 36 anos. Houve predomínio do sexo feminino (51%) e 60,2% eram casados.

Quando questionados sobre o grau de instrução, 86,9% da população referiram ter até oito anos de escolaridade, e apenas 1,7% estudaram por 12 anos ou mais. A maioria dos indivíduos declarou ser da raça branca (50,7%), 10,6% preta e 38,2% parda.

Quanto à renda familiar, 60,6% recebiam menos de um salário mínimo, 21,6% de um a dois salários mínimos, enquanto que 4,2% dos assentados tinham renda superior ou igual a três salários mínimos.

Haviam participantes de todas as regiões brasileiras, sendo que 59,5% da população eram naturais da Região Centro-Oeste e 11,6% da Região Sul. Em relação à localização geográfica, 50,7% dos participantes pertenciam aos assentamentos do Estado de Goiás e 49,3% de Mato Grosso do Sul.

Tabela 1- Variáveis sociodemográficas dos 921 indivíduos assentados nos Estados de Goiás e Mato Grosso do Sul, Brasil Central

<b>Variáveis</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Média de Idade</b> (dp) 39,0 anos (18,5)		
≤25	292	31,7
26-35	116	12,6
≥36	513	55,7
<b>Sexo</b>		
Feminino	470	51,0
Masculino	451	49,0
<b>Estado civil</b>		
Solteiro	158	17,2
Casado	554	60,2
Viúvo	17	1,8
Separado	28	3,0
SI (164)		
<b>Escolaridade (anos)</b>		
≤ 4	414	45,0
5-8	386	41,9
9-11	105	11,4
≥12	16	1,7
<b>Raça</b>		
Branca	467	50,7
Preta	98	10,6
Parda	352	38,2
SI (4)		
<b>Renda familiar</b>		
<1 SM*	558	60,6
1-2 SM	200	21,6
≥3 SM	39	4,2
SI (124)		
<b>Naturalidade</b>		
Centro-Oeste	548	59,5
Nordeste	60	6,5
Norte	02	0,2
Sudeste	58	6,3
Sul	107	11,6
Outro País	8	0,9
SI (138)		
<b>Assentamento</b>		
Santa Rita (GO)	48	5,2
Rio Claro (GO)	23	2,5
Guadalupe (GO)	101	11,0
Terra e Liberdade (GO)	141	15,3
Rômulo Sousa Pereira (GO)	92	10,0
Lagoa do Bonfim (GO)	25	2,7
Três Pontes (GO)	37	4,0
Itamarati (MS)	454	49,3

dp: Desvio Padrão; \* Salário mínimo; SI: sem informação

## 5.2 Marcadores Sorológicos e Moleculares do Vírus da Hepatite C

A triagem para o marcador anti-HCV por ELISA foi realizada nas 921 amostras coletadas de assentados de Goiás e Mato Grosso do Sul, Brasil Central; das quais, quatro apresentaram reatividade, resultando em uma prevalência global de 0,43% (IC 95%: 0,14-1,19) (Figura 14).

As quatro amostras anti-HCV reagentes apresentaram positividade para o marcador RNA-HCV e, ao serem genotipadas, identificou-se o genótipo 1, subtipo 1a.

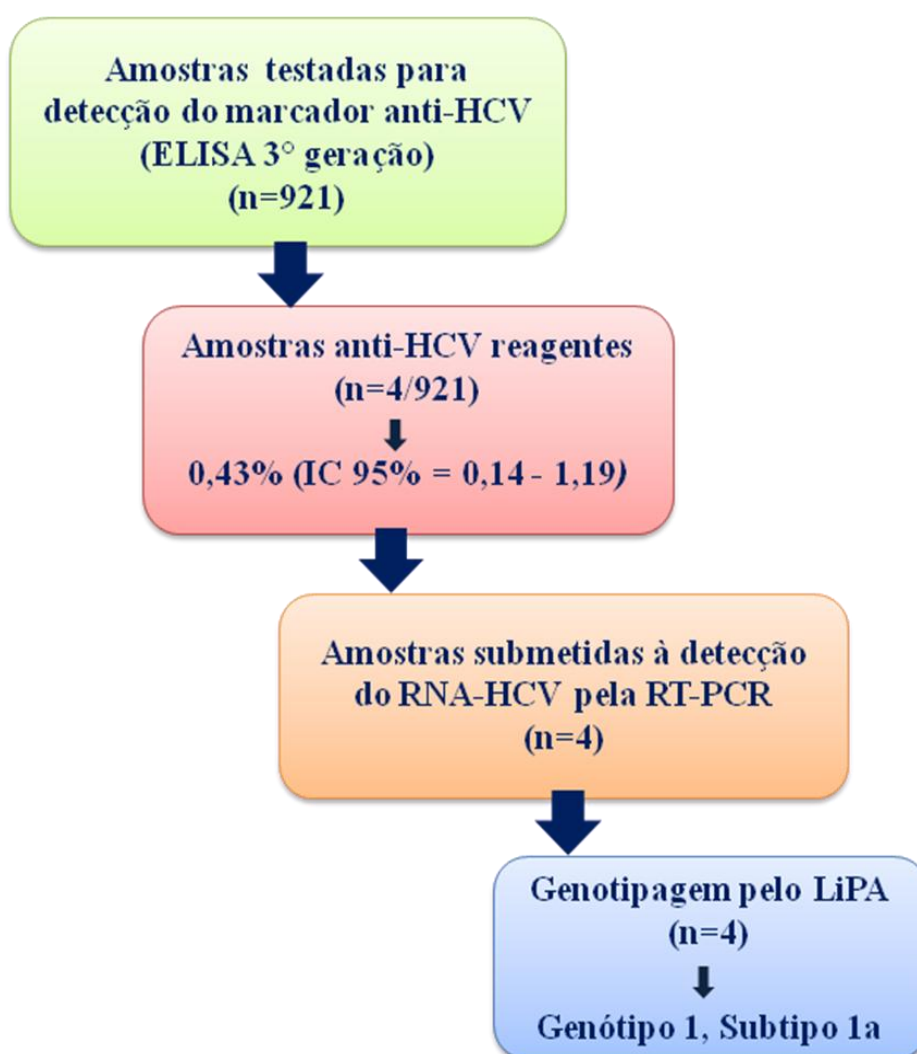


Figura 14 - Fluxograma para detecção dos marcadores sorológicos e moleculares das amostras de assentados nos Estados de Goiás e Mato Grosso do Sul, Brasil Central

### 5.3 Características Relatadas por Assentados anti-HCV Reagentes

A Tabela 2 apresenta as características relatadas pelos assentados anti-HCV reagentes em Goiás e Mato Grosso do Sul. A idade variou entre 48 e 67 anos, sendo dois indivíduos do sexo feminino e dois do masculino. O grau de instrução variou entre 0 e 5 anos. Quanto à localização geográfica, um indivíduo era proveniente de assentamento do Estado de Mato Grosso do Sul e três de Goiás, sendo que os últimos citados viveram previamente em acampamentos por um período de 5 a 8 anos. A maioria (3/4) relatou compartilhamento de objetos cortantes de higiene pessoal, e um indivíduo (1/4) referiu procedimento cirúrgico. Nenhum dos assentados portadores do HCV possuíam tatuagem e/ou *piercing*. Dois (2/4) relataram transfusão sanguínea, nos anos de 1982 e 1994.

Quando questionados sobre antecedente prisional, um (1/4) participante referiu ter sido recluso. Não houve relato de uso de drogas ilícitas. Nenhum indivíduo relatou uso de preservativo no último ano (0/4) e dois (2/4) informaram ter contraído DST alguma vez na vida.

Tabela 2 - Características relatadas por assentados anti-HCV reagentes em Goiás e Mato Grosso do Sul, Brasil Central

Características	Assentados anti-HCV reagentes			
	ASMS-102	AS-188	AS-217	AS-454
<b>Idade (anos)</b>	67	58	49	48
<b>Sexo</b>	F	M	M	F
<b>Escolaridade (anos)</b>	SI	3	5	0
<b>Assentamento/Estado</b>	Itamarati/MS	Rômulo Souza/GO	Guadalupe/GO	Terra e Liberdade/GO
<b>Tempo de acampamento (anos)</b>	SI	8	8	5
<b>Compartilhamento de objetos cortantes</b>	Não	Sim	Sim	Sim
<b>Cirurgia</b>	Sim	Não	Não	Não
<b>Transfusão sanguínea/Ano</b>	Não	Não	Sim/1994	Sim/1982
<b>Tatuagem/Piercing</b>	Não	Não	Não	Não
<b>Antecedente de prisão</b>	Não	Sim	Não	Não
<b>Uso de drogas ilícitas</b>	Não	Não	Não	Não
<b>DST</b>	Não	Não	Sim	Sim
<b>Uso de preservativo</b>	Não	Não	Não	Não

MS: Mato Grosso do Sul; GO: Goiás; F: Feminino; M: Masculino; SI: Sem informação; DST: Doença Sexualmente Transmissível

## 6. DISCUSSÃO

---

No Brasil, são escassas as investigações que retratam a situação de saúde da população assentada com relação às hepatites virais, e inexistentes em relação à infecção pelo HCV. Portanto, este é o primeiro estudo que tem por objetivo determinar as características epidemiológicas e moleculares da infecção pelo vírus da hepatite C em assentados nos Estados de Goiás e Mato Grosso do Sul, Brasil Central.

Na presente investigação, observou-se que a média de idade dos assentados foi de 39 anos, variando de 02 a 96 anos, houve predomínio do sexo feminino, estado civil casado e que se autodeclararam da raça branca; dados concordantes com estudos realizados em populações rurais de algumas regiões brasileiras, bem como de outros países (Souto et al. 2001, Khouri et al. 2005, Nguyen et al. 2007, Akcam et al. 2009, Khan et al. 2010, Zhang et al. 2010, Oliveira et al. 2011, Drositis et al. 2013).

Em 2010, uma pesquisa realizada pelo INCRA nas 804.867 famílias assentadas entre 1985 e 2008, distribuídas em 1.164 assentamentos por todo o Brasil, mostrou que 86% dos assentados possuíam até nove anos de escolaridade, além de baixa renda familiar (INCRA 2012). Esses dados corroboram os observados neste estudo, em que 86,9% dos participantes referiram ter menos de oito anos de educação formal e 60,6% receberem até um salário mínimo mensal. Os mesmos foram verificados em comunidade afrodescendente de Goiás, onde 80% dos indivíduos pesquisados possuíam menos de oito anos de estudo e 94,3% relataram renda igual ou inferior a um salário mínimo (Reis et al. 2008).

Níveis baixos de escolaridade e renda familiar também foram descritos em população ribeirinha da Amazônia brasileira, onde 63% dos indivíduos não haviam concluído o ensino fundamental e 86% das famílias ganhavam até um salário mínimo mensal (Oliveira et al. 2011). Em uma comunidade rural na Bahia-BA, 44,6% dos indivíduos eram analfabetos (Almeida et al. 2006). O nível baixo de escolaridade parece ser um marco constante em populações rurais, retratando a desigualdade do sistema educacional brasileiro, assim como a precariedade das condições socioculturais vividas por esses grupos.

Estimou-se que a prevalência global da infecção pelo vírus da hepatite C em assentados em Goiás e Mato Grosso do Sul foi de 0,43% (IC 95%: 0,14-1,19), sendo inferior à estimada em estudo de soroprevalência de base populacional em indivíduos de 10 a 69 anos nas capitais da Região Centro-Oeste (1,32%, IC 95%: 0,99-1,76) ( $\chi^2 = 3,90$ ;  $p = 0,048$ ) (Pereira et al. 2013). Investigações nacionais realizadas em populações rurais tais como: moradores de aldeia na Amazônia (0,38%, IC 95%: 0,02-2,45) e comunidade do Nordeste (0,4%, IC 95%: 0,16-0,89) mostaram frequências semelhantes a do presente estudo (Khouri et al. 2005, Almeida et al. 2006). Por outro lado, em populações ribeirinhas da Região Norte, Pará (8,8%, IC 95%: 5,3-14,2) e Rodônia (7,4% IC 95%: 5,3-10,3) foram observadas taxas de prevalências superiores à encontrada em assentados em Goiás e Mato Grosso do Sul (Katsuragawa et al. 2010, Oliveira et al. 2011). Essa diferença talvez possa ser justificada, pois, segundo dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), 2% dos casos confirmados de hepatite C no Brasil, no período de 1999 a 2011, foram notificados na Região Norte, sendo a maioria no Estado do Acre (51,3%), seguido pelo Pará (16,2%) e Rondônia (12,2%) (Brasil 2012b).

Por outro lado, a prevalência de anti-HCV encontrada nesta investigação foi semelhante às verificadas anteriormente em comunidades rurais afrodescendentes em Mato Grosso do Sul (0,2%, IC 95%: 0,03-0,80) e em Goiás (0,6%, IC 95%: 0,2-1,4) (Reis et al. 2008, Matos et al. 2009).

Investigações internacionais conduzidas em populações de áreas rurais verificaram prevalência similar, como em indivíduos de Bangladesh (0,5%; IC 95%: 0,2-1,0) (Khan et al. 2010), do sudoeste da Turquia (1,0%; IC 95%: 0,69-1,48) (Akcem et al. 2009) e do norte do Vietnã (1,0%; IC 95%: 0,4-1,9) (Nguyen et al. 2007). Por outro lado, na China, valores superiores foram observados em comunidade rural e em doadores de sangue da zona rural, onde a prevalência foi de 25% (IC 95%: 19,17-31,85) e 28,5% (IC 95%: 24,66-32,59), respectivamente (Zhang et al. 2010, Huang et al. 2012).

Neste estudo, as quatro amostras anti-HCV reagentes apresentaram RNA viral, sendo a pesquisa desse marcador, de fundamental importância para caracterizar uma infecção ativa (Gretch 1997, Erensoy 2001, Wolff et al. 2010). O genótipo 1, subtipo 1a foi identificado nas amostras RNA-HCV positivas. A determinação do genótipo é um parâmetro relevante de predição da resposta ao tratamento antiviral, uma vez que o

genótipo 1 está associado com uma RVS mais baixa quando comparado aos demais (Hügler & Cerny 2003, Deutsch & Hadziyannis 2008, Soriano et al. 2009, Sharma 2010, Brasil 2011). Essa distribuição genotípica foi semelhante à verificada em populações ribeirinha da Amazônia e comunidade rural do nordeste, onde o genótipo 1 foi o mais frequente (Almeida et al. 2006, Oliveira et al. 2011). A circulação desse genótipo tem sido observada em outros grupos populacionais de Goiás e do Brasil (Focaccia et al. 2004, Martins et al. 2004, Campiotto et al. 2005, Matins et al. 2006, Carneiro et al. 2007, Paraná et al. 2007, Matos et al. 2009, Oliveira-Filho et al. 2010, Del-Rios 2011, Barros et al. 2013, Marinho et al. 2013a).

Quanto às características dos indivíduos anti-HCV reagentes, observou-se que a idade variou entre 49 e 67 anos. A frequência de infecção pelo vírus da hepatite C geralmente é diretamente proporcional ao aumento da idade. No Brasil, segundo os dados epidemiológicos sobre as hepatites virais de 2010, 68,2% dos indivíduos infectados por esse vírus possuíam idade superior a 40 anos (Brasil 2012b). Essa observação também está de acordo com resultados encontrados em populações rurais de diferentes partes do mundo, como a China e África Central (Ndong-Atome et al. 2009, Huang et al. 2012).

A exposição parenteral tem sido considerada a principal via de transmissão do HCV (Alter 2007, Nguyen et al. 2007). De fato, todos os indivíduos anti-HCV reagentes estudados relataram exposição a pelo menos um fator de transmissão parenteral. O compartilhamento de objetos cortantes de higiene pessoal foi mencionado por três dos quatro pacientes anti-HCV positivos, procedimento cirúrgico por um (1/4) e história de transfusão sanguínea por dois (2/4). Em uma investigação conduzida em comunidade ribeirinha da Amazônia, 81,2% dos indivíduos anti-HCV positivos relataram compartilhamento de objetos cortantes de higiene pessoal (Oliveira et al. 2011). E ainda, outro estudo realizado em população rural na Turquia observou que a positividade para o marcador anti-HCV foi associada a procedimento cirúrgico (Akcem et al. 2009). Estudos conduzidos em diversas populações de diferentes regiões também verificaram características semelhantes de exposição (Nguyen et al. 2007, Freitas et al. 2008, Ndong-Atome et al. 2009, Freitas et al. 2010, Khan et al. 2010, Del-Rios 2011, Barros et al. 2013, Marinho 2013b, Pereira et al. 2013).

Os indivíduos AS-217 e AS-454, infectados pelo HCV, referiram história de hemotransfusão, sendo que o AS-454 recebeu transfusão sanguínea no ano de 1982, antes da implantação da triagem sorológica para anti-HCV em bancos de sangue (Brasil 1993) e o outro em 2004. A transfusão sanguínea/hemoderivados antes da implantação da triagem obrigatória nos bancos de sangue era considerada a principal fonte de infecção pelo HCV, e vários estudos brasileiros e de outros países têm evidenciado associação estatisticamente significativa entre positividade para HCV e hemotransfusão (Strauss 2001, Nguyen et al. 2007, Akcam et al. 2009, Pereira et al. 2013).

Alguns estudos têm investigado a infecção pelo HCV em populações privadas de liberdade (Strazza et al. 2007, Barros et al. 2013). Nesta investigação, um indivíduo (AS-188) anti-HCV reagente referiu antecedente prisional. A população carcerária muitas vezes apresenta comportamentos de risco, como uso de drogas injetáveis, compartilhamento de seringas/agulhas e objetos cortantes, tatuagem e *piercing* realizados dentro da prisão, bem como práticas sexuais desprotegidas (Kew et al. 2004, Thomson & Finch 2005). Recentemente, em Goiânia, Marinho e colaboradores verificaram que história de prisão foi referida por 17,4% (75/431) dos catadores de materiais recicláveis estudados, sendo que 5,3% (4/75) deles eram anti-HCV positivos (Marinho et al. 2013a).

A transmissão sexual para o HCV foi mencionada pela primeira vez em 1989, (Alter et al. 1989). Entretanto, a transmissão por essa via não é apontada como um fator preponderante de contágio, porém alguns estudos indicam que pode ocorrer, principalmente, quando associada a alguns fatores como múltiplos parceiros sexuais, não uso de preservativo e presença de DST (Brasil 2011, Indolfi et al. 2013). No presente estudo, verificou-se que todos os assentados anti-HCV reagentes referiram não ter feito uso de preservativo no último ano e dois relataram história de DST. Em um estudo conduzido em população ribeirinha do Brasil, onde foi estimada uma prevalência de 7% para anti-HCV, 87% dos participantes relataram não fazer uso de preservativo durante a relação sexual, bem como história de DST, sugerindo que esses fatores podem aumentar o risco de aquisição da infecção pelo vírus da hepatite C (Oliveira et al. 2011).

Em populações assentadas de Goiás e Mato Grosso do Sul, a frequência de exposição ao HCV foi relativamente baixa, mas considerando a importância da infecção por esse agente viral e a característica da população estudada, informações globais,

nacionais e regionais sobre a epidemiologia do HCV são importantes e necessárias para subsidiar medidas de prevenção e controle dessa infecção, principalmente em populações com dificuldade de acesso aos serviços de saúde, como os assentados.

## 7. CONCLUSÕES

---

- A prevalência global da infecção pelo vírus da hepatite C em 921 assentados de Goiás e Mato Grosso do Sul, Brasil Central foi de 0,43% (IC 95%: 0,14-1,19);
- Os indivíduos soro reagentes relataram pelo menos uma característica de exposição parenteral e sexual, tais como: compartilhamento de objetos cortantes, cirurgia, transfusão sanguínea, não uso de preservativo, história de DST, bem como antecedente prisional;
- O genótipo 1, subtipo 1a foi identificado nas amostras RNA-HCV positivas, o que corrobora com os resultados de outros estudos realizados na Região Centro-Oeste e no Brasil.

## 8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

---

O Brasil é um país complexo, composto por uma população nitidamente heterogênea, principalmente, quanto ao nível cultural e socioeconômico. Sua geografia variada e grande área territorial, o torna ainda mais interessante do ponto de vista epidemiológico. Por outro lado, essa grande diversidade dificulta e até mesmo impossibilita uma estratégia única de atuação frente aos problemas de saúde de comunidades rurais, como os assentados. Esta investigação sobre a epidemiologia do HCV mostrou uma endemicidade baixa dessa infecção em populações assentadas do Brasil Central. Entretanto, qualquer indivíduo infectado é fonte potencial de transmissão da doença para indivíduos susceptíveis, assim a busca de portadores na comunidade poderá evitar a disseminação dessa virose, além de contribuir para o possível estabelecimento de medidas terapêuticas precoces.

Apesar das dificuldades encontradas para a realização deste estudo, como o deslocamento para área rural, às vezes prejudicada temporariamente pela má condição das vias de acesso, conseguiu-se alcançar os objetivos propostos no estudo. Observou-se uma grande aceitabilidade dos indivíduos assentados em participar desta investigação. Após a realização dos testes laboratoriais, foram entregues os resultados de forma individual para os participantes, e para aqueles que apresentaram positividade para anti-HCV em Goiás, foi realizado aconselhamento inicial e comunicado à Secretaria Municipal de Saúde de Jataí, para providenciar o encaminhamento para início do tratamento. Em Mato Grosso do Sul, o participante soro reagente foi comunicado e aconselhado, sendo posteriormente encaminhado para atendimento médico na Estratégia de Saúde da Família da região, onde iniciou o tratamento.

No período de desenvolvimento da pesquisa foram realizadas nos assentamentos de Goiás atividades de extensão voltadas para a saúde da população assentada, como palestras sobre a etiologia, importância clínica, transmissão e medidas de prevenção/controle das hepatites virais e outras doenças sexualmente transmissíveis. Além disso, outras ações de saúde foram realizadas, nos assentamentos nos Estados de Goiás e Mato Grosso do Sul, como a vacinação contra o vírus da hepatite B.

## 9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

- Adler M, Goubau P, Nevens F, Van Vlierberghe H 2002. Hepatitis C virus: the burden of the disease. *Acta Gastroenterol Belg* 65: 83-86.
- Akcam FZ, Uskun E, Avsar K, Songur Y Hepatitis B virus and hepatitis C virus seroprevalence in rural areas of the southwestern region of Turkey 2009. *Int J Infect Dis* 13(2): 274-284.
- Akhtar S, Moatter T, Azam SI, Rahbar MH, Adil S 2002. Prevalence and risk factors for intrafamilial transmission of hepatitis C virus in Karachi, Pakistan. *J Viral Hepatitis* 9: 309-314.
- Alavian SM 2013. Sofosbuvir has come out of the magic box. *Hepat Mon.* 13(12): 1-3.
- Alberti A, Benvegnù L 2003. Management of hepatitis C. *J Hepatol* 38: 104-118.
- Almeida D, Tavares-Neto J, Vitvitski L, Almeida A, Mello C, Santana D, Tatsch F, Paraná 2006. Serological markers of hepatitis A, B and C viruses in rural communities of the Semiarid Brazilian Northeast. *Braz J Infect Dis.* 10(5): 317-321.
- Alter HJ, Purcell RH, Shih JW, Melpolder JC, Houghton M, Choo QL, Kuo G 1989. Detection of antibody to hepatitis C virus in prospectively followed transfusion recipients with acute and chronic non-A, non-B hepatitis. *N Engl J Med* 321(22): 1494-1500.
- Alter MJ, Margolis H, Krawczynski K, Judson FN, Mares A, Alexander WJ, Hu PY, Miller JK, Gerber MA, Sampliner RE, Meeks EL, Beach MJ 1992. The natural history of community-acquired hepatitis C in the United States. *N Engl J Med* 327: 1899-1905.
- Alter MJ 2007. Epidemiology of hepatitis C virus infection. *WJG* 13: 2436-2441.

- Amorim R, Raiol T, Trevizoli JE, Neves FA, Martins CR, Martins RM 2010. Hepatitis C virus genotypes in hemodialysis patients in the Federal District, Brazil. *Rev Inst Med Trop* 52: 57-60.
- Andrade AFB, Oliveira-Silva M, Silva SGC, Motta IJF, Bonvicino CR 2006. Seroprevalence of hepatitis B and C virus markers among blood donors in Rio de Janeiro, Brazil, 1998-2005. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 101: 673-676.
- Anzola M, Burgos JJ 2003. Hepatocellular carcinoma: molecular interactions between hepatitis C virus and p53 in hepatocarcinogenesis. *Expert Rev Mol Med* 5(28): 1-16.
- 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 vírus seroprevalence and genotypes in patients with diffuse connective 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 Goiás, Central Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop* 46(1): 24-29.
- Bartosch B, Cosset FL 2006. Cell entry of hepatitis C virus. *Virology* 348: 1-12.
- Benincá MC, Oliveira RM, Leal CRAA, Ribeiro DD 2012. A relação campo/cidade associada à evasão de jovens rurais de assentamentos do Sudoeste de Goiás. XXI Encontro Nacional de Geografia Agrária. Universidade Federal de Uberlândia: 1-14.

- Blackard JT, Shata MT, Shire NJ, Sherman KE 2008. Acute hepatitis C virus infection: a chronic problem. *Hepatology* 47: 321-331.
- Botelho SM, Ferreira RC, Reis NRS, Kozlowski AG, Carneiro MAS, Teles SA, Yoshida CFT, Martins RMB 2008. Epidemiological aspects of hepatitis C virus infection among renal transplant recipients in Central Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 103: 472-476.
- Brandão ABM, Fuchs SC, Silva MAA, Emer LF 2001. Diagnóstico da hepatite C na prática médica : revisão da literatura. *Rev Panam Salud Publica* 9: 161-168.
- Brasil 1964. Art. 98 do Estatuto da Terra - Lei 4504/64. Dispõe sobre o Estatuto da Terra e dá outras providências. Poder Executivo ed: Diário Oficial da União, Brasília-DF.
- Brasil 1970. Decreto-Lei 1.110 de 9 de julho de 1970. Cria o Instituto Nacional de Colonização e Reforma Agrária (INCRA). Diário Oficial da União, Brasília-DF.
- Brasil 1993. Ministério da Saúde. Portaria n. 1.376, de 19 de novembro de 1993. Diário Oficial da União, Brasília-DF.
- Brasil 2004. Ministério da Saúde. Portaria n. 112, 29 de janeiro de 2004. Diário Oficial da União. Brasília-DF.
- 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.
- Brasil 2008. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Hepatites virais: o Brasil está atento. 3. ed. Brasília-DF: 1-60.
- Brasil 2011. 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 Coinfecções. Série A. Normas e Manuais Técnicos. Brasília-DF: 1-146.

Brasil 2012a. Ministério da Saúde. Inibidores de Protease (Boceprevir e Telaprevir) para o tratamento da Hepatite Crônica C. Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS-CONITEC. Brasília-DF: 1-88.

Brasil 2012b. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico-Hepatites Virais. Secretaria de Vigilância em Saúde - Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Ano III - nº 1. Brasília: 1-176.

Brasil 2013a. Ministério da Saúde. Suplemento 1. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C e Coinfecções. Manejo do paciente infectado cronicamente pelo genótipo 1 do HCV e fibrose avançada. Brasília: 1-56.

Brasil 2013b. Ministério da Saúde. Portaria Nº 25, de 12 de junho de 2013. Diário Oficial da União. Brasília-DF.

Brass V, Moradpour D, Blum HE 2006. Molecular virology of hepatitis C virus (HCV): 2006 Update. *Int J Med Sci* 3(2): 29-34.

Brusaferro S, Barbone F, Andrian P, Brianti G, Ciccone L, Furlan A, Gnesutta D, Stel S, Zamparo E, Toniutto P, Ferroni P, Gasparini V 1999. A study on the role of the family and other risk factors in HCV transmission. *European J Epidemiol* 15: 125-132.

Bung C, Bochkaeva Z, Terenin I, Zinovkin R, Shatsky IN, Niepmann M 2010. Influence of the hepatitis C virus 30-untranslated region on IRES-dependent and cap-dependent translation initiation. *FEBS Lett* 584: 837-842.

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.

- Carneiro MAS, Teles AS, Lampe E, Espírito-Santo MP, Gouveira-Oliveira R, Reis NRS, Yoshida CFT, Martins RMB 2007. Molecular and epidemiological study on nosocomial transmission of HCV in hemodialysis patient in Brazil. *J Med Virol* 79: 1325-1333.
- Carneiro FF, Tambellini AT, Silva JA da, Haddad JPA, Búrigo AC, Sá WR de, Viana FC, Bertolini VA 2008. Saúde de famílias do Movimento dos Trabalhadores Sem Terra e de bóias-frias, Brasil, 2005. *Rev Saúde Pública* 42: 757-763.
- Casey LC, Lee WM 2013. Hepatitis C virus therapy update 2013. *Curr Opin Gastroenterol* 29: 243-249.
- Cavalheiro NP, La Rosa A, Elagin S, Tengan FM, Barone AA 2010. Hepatitis C virus: molecular and epidemiological evidence of male-to-female transmission. *Braz J Infect Dis* 14(5): 427-432.
- CDC 2013a. Centers for Disease Control and Prevention. Disponível em: <http://www.cdc.gov/hepatitis/HCV/index.htm>, Acesso em: 02/07/2013, às 21:09.
- CDC 2013b. Centers for Disease Control and Prevention. Vital Signs: Evaluation of Hepatitis C Virus Infection Testing and Reporting - Eight U.S. Sites, 2005-2011. *Morbidity Mortality Weekly Report* 62: 357-361.
- Chayama K, Hayes CN 2011. Hepatitis C virus: How genetic variability affects pathobiology of disease. *J Gastroenterol Hepatol* 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.
- Chevaliez S, Pawlotsky JM 2007. Hepatitis C virus: Virology, diagnosis and management of antiviral therapy. *World J Gastroenterol* 13(17): 2461-2466.

- Choo QL, Kuo G, Weiner a J, 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.
- Chu CJ, Lee SD 2008. Hepatitis B virus/hepatitis C virus coinfection: epidemiology, clinical features, viral interactions and treatment. *J Gastroenterol Hepatol* 23: 512-520.
- Clarke B 1997. Molecular virology of hepatitis C virus. *J Gen Virol* 78(10): 2397-2410.
- Conte D, Fraquelli M, Prati D, Colucci A, Minola E 2000. Prevalence and clinical course of chronic hepatitis C virus (HCV) infection and rate of HCV vertical transmission in a cohort of 15,250 pregnant women. *Hepatol* 31(3): 751-755.
- Costa Z, Machado GC, Avelino MM, Gomes Filho C, Macedo Filho JV, Minuzzi AL, Turchi MD, Stefani MMA, Souza WV, Martelli CMT 2009. Prevalence and risk factors for hepatitis C and HIV-1 infections among pregnant women in Central Brazil. *BMC Infect Dis* 9: 116.
- Cottrell EB, Chou R, Wasson N, Rahman B, Guise JM 2013. Reducing risk for mother-to-infant transmission of hepatitis C virus: A systematic review for the U.S. preventive services task force. *Ann Intern Med.* 158: 109-113.
- Craxì A, Giacomo L, Zignego AL 2008. Hepatitis C (HCV) infection: a systemic disease. *Mol Aspects Med* 29: 85-95.
- 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 e Saúde Pública) - Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública da Universidade Federal de Goiás: 1-87.
- Deutsch M, Hadziyannis SJ 2008. Old and emerging therapies in chronic hepatitis C: an update. *J Viral Hepat* 15: 2-11.

- Drositis I, Bertias A, Lionis C, Kouroumalis E 2013. Epidemiology and molecular analysis of hepatitis A, B and C in a semi-urban and rural area of Crete. *Eur J Intern Med*. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2013.08.003>.
- Dubuisson J 2007. Hepatitis C virus proteins. *Gastroenterol* 13(17): 2406-2415.
- Erensoy S 2001. Diagnosis of hepatitis C virus (HCV) infection and laboratory monitoring of its terary. *J Clin Virol* 21: 271-281.
- Espírito-Santo MP, Carneiro MAS, Reis NRS, Kozlowski 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.
- FDA 2013a. Food and Drug Administration. FDA approves new treatment for hepatitis C virus. Disponível em: <http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm376449.htm>, acesso em: 12/02/14, às 11:24.
- FDA 2013b. Food and Drug Administration. Approval of Sovaldi (sofosbuvir) tablets for the treatment of chronic hepatitis C. Disponível em: <http://www.fda.gov/forconsumers/byaudience/forpatientadvocates/ucm377920.htm>, acesso em: 12/02/14, às 11:02.
- Feinstone SM, Kapikian AZ, Purcell RH, Alter HJ, Holland PV 1975. Transfusion-associated hepatitis not due to viral hepatitis type A or B 1975. *Rev Med Virol* 11: 3-8.
- Feld JJ, Hoofnagle JH 2005. Mechanism of action of interferon and ribavirin in treatment of hepatitis C. *Nature* 436: 967-972.
- Ferreira CT, Silveira TR 2004. Hepatites virais: aspectos da epidemiologia e da prevenção Viral. *Rev Bras Epidemiol* 7: 473-487.

- Flint M, Mckeating JA 2000. The role of the hepatitis C virus glycoproteins in infection. *Rev Med Virol* 10: 101-117.
- Focaccia R, Baraldo DCM, Ferraz MLG, Martinelli ALC, Carrilho FJ, Gonçalves JFL, Pedroso MLA, Coelho HSM, Lacerda MA, Brandão CE, Mattos AA, Lira LGC, Zamin JL, Pinheiro JOP, Tovo CV, Both CT, Soares JAS, Dittrich S 2004. Demographic and anthropometrical analysis and genotype distribution of chronic hepatitis C patients treated in public and private reference centers in Brazil. *Braz J Infect Dis* 8(5): 348-355.
- França DDS 2011. Infecção pelo vírus da hepatite C em mulheres profissionais do sexo em Goiânia, Goiás. Dissertação (Programa de Pós-Graduação em Enfermagem) - Faculdade de Enfermagem da Universidade Federal de Goiás, 1-96.
- Freitas SZ, Cunha R V da, Martins RMB, Teles S a, Ibanhes ML, Motta-Castro ARC 2008. Prevalence, genotypes and risk factors associated with hepatitis C virus infection in hemodialysis patients in Campo Grande, MS, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 103: 405-408.
- Freitas NR, Teles AS, Matos MA, Lopes CLR, Reis NRS, Espírito-Santo MP, Lampe E, Martins RMB 2010. Hepatitis C virus infection in Brazilian long-distance truck drivers. *Virol J* 7: 1-6.
- Friebe P, Boudet J, Simorre JP, Baternschlager R 2005. Kissing-Loop interaction in the 3'end of the hepatitis C virus genome essential for RNA replication. *J Virol* 79(1): 380-392.
- Garcia FB, Pereira GA, Martins PRJ, Moraes-Souza 2009. Epidemiological profile of hepatitis C in blood donors at the Uberaba regional blood center. *Rev Soc Bras Med Trop* 42(1): 1-4.
- 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.

- Girardi EP 2008. Proposição teórico-metodológica de uma cartografia geográfica crítica e sua aplicação no desenvolvimento do atlas da questão agrária brasileira. Tese (Doutorado em Ciências e Tecnologia) - Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade Estadual Paulista: 1-347.
- Gretch DR 1997. Diagnostic tests for hepatitis C. *Hepatology* 26: 43-47.
- Guillou-Guillemette HL, Vallet S, Payan C, Pivert A, Goudeau A 2007. Genetic diversity of the hepatitis C virus: impact and issues in the antiviral therapy. *World J Gastroenterol* 13: 2416-2426.
- Hackbart R 2009. A atualidade do Estatuto da Terra. Disponível em: <[http://www.incra.gov.br/portal/index.php?option=com\\_docman&task=doc\\_details&gid=438&Itemid=273](http://www.incra.gov.br/portal/index.php?option=com_docman&task=doc_details&gid=438&Itemid=273)>, acesso em: 02/01/13, às 00:10.
- 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.
- Heathcote J & Main J 2005. Treatment of hepatitis C. *J Viral Hep* 12: 223-235.
- Huang C, Qiu F, Guo M, Yi Y, Shen L, Wang F, Jia Z, Ma J, Zhao Y, Zhang S, Zhang Y, Bi S 2012. Prevalence and risk factors of hepatitis C among former blood donors in rural China. *Int J Infect Dis.* 16(10): 731-734.
- Hügler T, Cerny A 2003. Current therapy and new molecular approaches to antiviral treatment and prevention of hepatitis C. *Rev Med Virol* 13: 361-371.
- 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>>. Acesso em: 24/11/2013, às 11:37.

INCRA 2011. Instituto Nacional de Colonização e Reforma Agrária. Relação de Projetos de Reforma Agrária. Disponível em: <http://www.incra.gov.br/index.php/reforma-agraria-2/questao-agraria/numeros-da-reforma-agraria/file/31-relacao-de-projetos-de-reforma-agraria>. Acesso em: 09/12/13, às 01:25.

INCRA 2012. Instituto Nacional de Colonização e Reforma Agrária. Pesquisa Qualidade de Vida nos Assentamentos (2010). Disponível em: <http://www.incra.gov.br/index.php/reforma-agraria-2/questao-agraria/numeros-da-reforma-agraria/file/1152-pesquisa-qualidade-de-vida-nos>. Acesso em: 25/11/13, às 22:36.

INCRA 2013. Instituto Nacional de Colonização e Reforma Agrária. Assentamentos de trabalhadores(as) rurais - números oficiais. Execução Anual - famílias SR/UF. Disponível em: <http://www.incra.gov.br/index.php/reforma-agraria-2/questao-agraria/numeros-da-reforma-agraria/file/1148-familias-assentadas>. Acesso em 25/11/13 às 22:41.

Indolfi G, Resti M 2009. Perinatal transmission of hepatitis C virus infection. *J Med Virol* 81: 836-843.

Indolfi G, Nesi A, Resti M 2013. Intrafamilial transmission of hepatitis C virus. *J Med Virol* 85: 608-614.

Jones CT, Murray CL, Eastman DK, Tassello J, Rice CM 2007. Hepatitis C virus p7 and NS2 proteins are essential for production of infectious virus. *J Virol* 81(16): 8374-8383.

Kamili S, Drobeniuc J, Araujo AC, Hayden TM 2012. Laboratory diagnostics for hepatitis C virus infection. *CID* 55: 43-48.

- Kato N 2001. Molecular virology of hepatitis C virus. *Acta Med Okayama* 55(3): 133-159.
- Katsuragawa TH, Cunha RPA, Salcedo JMV, Souza DCA, Oliveira KRV, Gil LHS, Batista DP, Tada MS, Silva LHP 2010. Alta soroprevalência dos marcadores das hepatites B e C na região do alto rio Madeira, Porto Velho, Rondônia, Brasil. *Rev Pan-Amaz Saude* 1(2): 91-96.
- 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.
- Khan M, Mustafa G, Ahmad N, Alam S, Baig RH, Chowdhry ZR, Ahmed M 2010. Seroprevalence of hepatitis C virus in rural population of Bangladesh. *Indian J Gastroenterol* 29(1): 44-45.
- Khouri ME, Duarte LS, Ribeiro RB, Silva LFF, Camargo LMA, Santos VA, Burattini MN, Corbett CEP 2005. Seroprevalence of hepatitis B virus and Hepatitis C virus in Monte Negro in the Brazilian Western Amazon Region. *Clinics* 60(1): 29-36.
- Kuo G, Choo QL, Alter HJ, Gitnick GL, Redeker a G, Purcell RH, Miyamura T, Dienstag JL, Alter MJ, Stevens CE 1989. An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. *Science* 244: 362-364.
- Laguna-Torres VA, Pérez-Bao J, Chauca G, Sovero M, Blichtein D, Chunga A, Flores W, Retamal A, Mendoza S, Cruz M, Monge Z, Lavallo M, Gutiérrez J, Mfilaga J, Soto E, Loayza N, Bolívar D, Reynag R, Mendoza C, Oré M, Gonzfilez J, Sufirez M, Montano SM, Sfinchez JL, Saterén W, Bautista CT, Olson JG, Xueref S 2005. Epidemiology of transfusion-transmitted infections among multi-transfused patients in seven hospitals in Peru. *J Clin Virol* 34 (2): 61-68.
- Lanford RE, Bigger C 2002. Advances in Model Systems for Hepatitis C Virus Research. *Virology* 293: 1-9.

- Lauer GM, Walker BD 2001. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 345: 41-52.
- Lavanchy D 2011. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. *Clin Microbiol Infect* 17(2): 107-115.
- Lin C, Lindenbach BD, Prágai BM, McCourt DW, Rice CM 1994. Processing in the hepatitis C virus E2-NS2 region: identification of p7 and two distinct E2-specific products with different C termini. *J Virol* 68(8): 5063-5073.
- Lopes CLR, Martins RBM, Carneiro MAS, Teles AS, Maggi OS, 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 NR, Silva AMC, Martins RMB 2009. Prevalence, risk factors and genotypes of hepatitis C virus infection among drug users, Central-Western Brazil. *Rev Saude Publica* 43(1): 43-50.
- López L, López P, Arago A, Rodriguez I, Lopez J, Lima E, Insagaray J, Bentancor N 2005. Risk factors for hepatitis B and C in multi-transfused patients in Uruguay. *J Clin Virol* 34(2): 69-74.
- Lyra AC, Fan X, Bisceglie AM 2004. Molecular biology and clinical implication of hepatitis C virus. *Braz J Med Biol Res* 37(5): 691-695.
- Maasoumy B, Wedemeyer H 2012. Natural history of acute and chronic hepatitis C. *Clinical gastroenterol* 26: 401-412.
- 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.

- Maekawa S, Enomoto N 2009. Viral factors influencing the response to the combination therapy of peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C. *J Gastroenterol* 44: 1009-1015.
- 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.
- Majid AM, Gretch DR 2002. Current and future hepatitis C virus diagnostic testing: problems and advancements. *Microbes Infec* 4: 1227-1236.
- Major ME, Feinstone SM 1997. The molecular virology of hepatitis C. *Hepatology* 25(6): 1527-1538.
- Marinho TA, Luci C, Lopes R, Teles SA, Rúbia N, Reis S, Aparecida M, Andrade AA De, Maria R, Martins B 2013a. Prevalence of hepatitis C virus infection among recyclable waste collectors in Central-West Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 108: 519-522.
- Marinho TA 2013b. Prevalência da infecção pelo vírus da hepatite c em indivíduos portadores de doenças oncohematológicas em Goiânia-GO. Dissertação (Mestrado em Medicina Tropical e Saúde Pública) - Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública da Universidade Federal de Goiás: 1-108.
- Martins RMB, Anderborght B, Rouzere C, Santana C, Santos C, Mori D, Ferreira R, Yoshida C 1994. Anti-HCV related to HCV PCR and risk factors analysis in a blood donor population of Central Brasil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 36(6): 501-506.
- Martins RMB, Porto SOB, Vanderborght BOM, Rouzere CD, Queiroz DAO, Cardoso DDP, Yoshida CFT 1995a. Prevalence of hepatitis C viral antibody among Brazilian children, adolescents, and street youths. *Am J Med Hyg* 53: 654-655.

- Martins RMB, Vanderborght BOM, Rouzere CD, Santana CL, Santos CO, Mori DN 1995b. Anti-HCV prevalence and risk factors analysis in pregnant women in Central Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 90 (1): 11.
- Martins RMB, 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* 48(1): 53-55.
- 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.
- McLauchlan J 2009. Hepatitis C virus: viral proteins on the move. *Biochem Soc Trans* 37: 986-990.
- Meyers CM, Seeff LB, Stehman-Breen CO, Hoofnagle JH 2003. Hepatitis C and renal disease: An update. *Am J Kidney Dis* 42(4): 631-657.
- Mindikoglu AL, Miller RR 2009. Hepatitis C in the elderly: epidemiology, natural history and treatment. *Clin gastroenterol hepatol* 7(2): 128-134.
- Minola E, Baldo V, Baldovin T, Trivello R, Floreani A 2006. Intrafamilial transmission of hepatitis C infection. *Eur J Epidemiol* 21: 293-297.
- Modi A, Liang T 2008. Hepatitis C: a clinical review. *Oral Dis* 14: 10-14.
- Mohamed MK, Magder LS, Abdel-Hamid M, El-Daly M, Mikhail NN, Abdel-Aziz F, Medhat A, Thiers V, Strickland GT 2006. Transmission of hepatitis C virus between parents and children. *Am J Trop Med Hyg* 75(1):16-20.

- Montebugnoli L, Borea G, Miniero R, Sprovieri G 1999. A rapid test for the visual detection of anti-hepatitis C virus antibodies in whole blood. *Clin Chim Acta*. 288(1-2): 91-96.
- Moura RA, Neto JAF, Andrade MP 2008. Impactos Locais e Questões Ambientais: As Experiências dos Assentamentos Rurais da Reforma Agrária Brasileira. Colóquio Ibérico de Estudos Rurais. Coimbra, Portugal.
- Murphy D, Chamberland J, Dandavino R, Sablon E 2007. A New Genotype of hepatitis C virus originating from Central Africa. *Hepatology* 46(4): 623-624.
- Ndong-Atome GR, Njouom R, Padilla C, Bisvigou U, Makuwa M, Kazanji M 2009. Absence of intra familial transmission of hepatitis C virus and low risk for sexual transmission in rural central Africa indicate a cohort effect. *J Clin Virol* 45(4): 349-353.
- Nguyen H, Sankaran S, Dandekar S 2006. Hepatitis C virus core protein induces expression of genes regulating immune evasion and anti-apoptosis in hepatocytes. *Virology* 354: 58-68.
- Nguyen VT, McLaws ML, Dore GJ 2007. Prevalence and risk factors for hepatitis C infection in rural north Vietnam. *Hepatology Int* 1(3): 387-393.
- Nolte FS 2001. Hepatitis C Virus Genotyping: Clinical Implications and Methods. *Mol Diagn* 6(4): 265-277.
- Okamoto H, Miyakawa Y, Mayumi M 1997. Molecular virology of hepatitis C virus. *Viral Hepat Rev* 3: 51-62.
- Oliveira CS, Silva AV, Dos Santos KN, Fecury AA, Almeida MK, Fernandes AP, Costa CA, Freitas AS, Corvelo TC, Martins LC 2011. Hepatitis B and C virus infection among Brazilian Amazon riparians. *Rev Soc Bras Med Trop*. 44(5): 546-550.

- 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: 103-106.
- OMS 2012. Organização Mundial de Saúde. Prevention & Control of Viral Hepatitis Infection : Framework for Global Action. Disponível em: <http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/Framework/en/>, Acesso em: 22/11/13, às 16:01.
- OMS 2013. Organização Mundial de Saúde. Hepatitis C. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/index.html>, Acesso em: 22/11/13, às 15:56.
- 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.
- Pawlotsky J, Bastie A, Pellet C, Remire J 1996. Significance of Indeterminate Third-Generation Hepatitis C Virus Recombinant Immunoblot Assay. *JCM* 34: 80-83.
- Pawlotsky JM 2002. Molecular Diagnosis of Viral Hepatitis. *J Gastroenterol* 122: 1554-1568.
- Penin F, Dubuisson J, Rey FA, Moradpour D, Pawlotsky JM 2004. Structural biology of hepatitis C virus. *Hepatology* 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 LMMB, Martelli CMT, Moreira RC, Merchan-Hamman E, Stein AT, Cardoso MRA, Figueiredo GM, Montarroyos UR, Braga C, Turchi MD, Coral G, Crespo D,

- Lima MLC, Alencar LCA, Costa M, Santos AA, Ximenes RAA 2013. Prevalence and risk factors of Hepatitis C virus infection in Brazil, 2005 through 2009: a cross-sectional study. *BMC infectious diseases* 13: 1-12.
- Picchio GR, Bare PC, Descalzi VI, Bussy MV, Soria SM, Raffa MP, Mazzencio NE, Etchehun S, Camera JA, Mosier DE, Villamil FG 2006. High prevalence of infection with a single hepatitis C virus genotype in a small rural community of Argentina. *Liver Int* 26: 660-665.
- Pires MAP 2002. Diagnóstico sócio-econômico de assentamentos rurais na região de Ponta Porã e as perspectivas de desenvolvimento local. Dissertação (Programa de Pós-Graduação em Desenvolvimento Local) - Universidade Católica Dom Bosco: 1-103.
- 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.
- Purcell R 1997. The Hepatitis C Virus: Overview. *Hepatol* 26(3): 11S-14S.
- Reis NR, Motta-Castro AR, Silva AM, Teles SA, Yoshida CF, Martins RM 2008. Prevalence of hepatitis C virus infection in quilombo remnant communities in Central Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 50(6): 359-360.
- 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): 1397-1402.
- 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. *Hepatology* 36(5): 106-113.
- Rodés J, Tapias SMJ 2000. Hepatitis C. *Nephrol Dial Transplant* 15(8): 2-11.
- Rosa H, Martins R, Vanderborght 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.
- Scheinmann R, Hagan H, Leletiu-Weinberger C, Stern R, Jarlais DCD, Flom PL, Strauss S 2007. Non-Injection drug use and hepatitis C virus: A systematic review. *Drug Alcohol Depend* 89(1): 1-12.
- Scott JD, Gretch DR 2007. Molecular diagnostics of hepatitis C infection. *Jama* 297(7): 724-732.
- 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.
- Simmonds P, Holmes EC, Cha TA, Chan SW, McOmish F, Irvine B, Beall E, Yap PL, Kolberg J, Urdea MS 1993. Classification of hepatitis C virus into six major genotypes and a series of subtypes by phylogenetic analysis of the NS-5 region. *J Gen Virol* 74(11): 2391-2399.
- Simmonds P 2004. Genetic diversity and evolution of hepatitis C virus-15 years on. *JGV* 85: 3173-3188.
- 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. *Hepatol* 42(4): 962-973.
- Soriano V, Peters MG, Zeuzem S 2009. New Therapies for Hepatitis C Virus Infection. *Clin Infect Dis* 48: 313-320.
- 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.
- Souto FJD, Fontes CJF, Gaspar AMC 1998. Outbreak of Hepatitis B Virus in Recent Arrivals to the Brazilian Amazon. *J Med Virol* 56: 4-9.
- Souto FJD, Espírito Santo GA, Philippi JC, Pietro BRC, Azevedo RB, Gaspar AMC 2001. Prevalência e fatores associados a marcadores do vírus da hepatite B em população rural do Brasil Central. *Pan Am J Public Health* 10(6): 288-394.
- Souto FJD, Fontes CJF, Oliveira SS, Yonamine F, Santos DRL, Gaspar AMC 2004. Prevalence of Hepatitis B in a Hiperendemic Rural Area in the Amazon Region of Mato Grosso State: Epidemiological Situation. *Epidemiol Serv Saúde* 13(2): 93-102.
- Strazza L, Azevedo RS, Heráclito B 2007. Estudo de comportamento associado à infecção pelo HIV e HCV em detentas de um presídio de São Paulo, Brasil. *Cad Saude Publica* 23(01): 197-205.
- Strauss E 2001. Hepatitis C. *Rev Soc Bras Med Trop* 34(1): 69-82.
- Suzuki R, Suzuki T, Ishii K, Matsuura Y 1999. Processing and Functions of Hepatitis C. *Intervirol* 42: 145-152.

- Suzuki T, Aizaki H, Murakami K, Shoji I, Wakita T 2007. Molecular biology of hepatitis C virus. *J Gastroenterol* 42: 411-423.
- Tang H, Grisé H 2009. Cellular and molecular biology of HCV infection and hepatitis. *Clin Sci* 117: 49-65.
- Terra A 2009. Reforma agrária por conveniência e/ou por pressão? Assentamento Itamarati em Ponta Porã-MS: “o pivô da questão”. Tese (Doutorado em Pós-Graduação em Geografia) - Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade Estadual Paulista: 1-327.
- Thomson BJ, Finch RG 2005. Hepatitis C virus infection. *Clin Microbiol Infect* 11: 86-94.
- 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.
- Urchei MA, Fietz CR, Camunello E, Lima Filho OF, W.M. S. 2002. Caracterização Edafoclimática do Assentamento Itamarati, MS, e Análise Socioeconômica Rural. 1ª ed: Embrapa Agropecuária Oeste: 1-49.
- 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.
- Veiga GV, Burlandy L 2001. Socioeconomic and demographic indicators and nutritional status of children in a rural land settlement in Rio de Janeiro. *Cad Saude Publica* 17(6): 1465-1472.
- Victoria MB, Victoria F da S, Torres KL, Kashima S, Covas DT, Malheiro A 2010. Epidemiology of HIV/HCV coinfection in patients cared for at the Tropical Medicine Foundation of Amazonas. *Braz J Infect Dis* 14: 135-140.

- Wolff FH, Fuchs SC, Barcellos NNT, Alencastro PR, Ikeda MLR, Brandão ABM, 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: 1-6.
- Wyles DL 2010. Moving beyond interferon alfa: investigational drugs for hepatitis C virus infection. *Top HIV Med* 18(4): 132-136.
- 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): 1423-1430.
- Yen T, Keeffe EB, Ahmed A 2003. Decline in Incidence of HCV Infection. *J Clin Gastroenterol* 36: 47-53.
- 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.
- Zhang M, Fan J, Li H, Cui J, Qiao Y, Sung J, Lee S-S 2010. Alternative risk factors of HCV infection in a rural community in China. *Epidemiol and infect* 138: 1032-1035.

## **10. ANEXOS**

---

**Anexo 1 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)**

**Anexo 2 - Questionário de Coleta de Dados**

**Anexo 3 - Imagens da Coleta de Dados e Processamento das Amostras**

## Anexo 1 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL

MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO E DO DESPORTO

UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS

**FACULDADE DE ENFERMAGEM**

Rua 227, Quadra 68, s/nº, S. Leste Universitário, CEP: 74605-080, Goiânia-Goiás

### Termo de consentimento livre e esclarecido

Prezado(a) Senhor(a),

Você está sendo convidado (a) a participar como voluntário(a) de uma pesquisa sobre as hepatites virais e vacina contra hepatite B. Essas infecções podem causar “amarelão”/“tiraça”, como também doenças como cirrose hepática (“barriga d’água”) e/ou câncer no fígado. Este documento irá lhe fornecer informações importantes sobre a pesquisa. Por favor, leia as instruções abaixo atentamente e esclareça suas dúvidas junto ao pesquisador/entrevistador para decidir se deseja, ou não, participar do estudo. Se você aceitar participar da pesquisa, assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra é do pesquisador responsável. Caso não queira participar, você não será penalizado de forma alguma.

Esclarecemos ainda que o presente projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás - CEP/HC/UFG (protocolo nº xxxx). Se você tiver alguma dúvida em relação aos aspectos éticos desse projeto, por favor, entre em contato com o CEPH, no seguinte endereço: 1ª Avenida S/Nº Setor Leste Universitário – Goiânia-Goiás – CEP: 74 605-050; Fone: 3269 83 38; Fone/Fax: 3269 84 26; horário de Atendimento: 8:00 às 18:00 horas – de 2ª à 6ª feira.

**TÍTULO** “Epidemiologia das Hepatites Virais em assentados em Goiás: subsídios para ações de DO prevenção e controle em populações emergentes”

**PROJETO:**

<b>PESQUISADOR RESPONSÁVEL:</b>	PROFA. DRA. SHEILA ARAUJO TELES <b>TELEFONE PARA CONTATO:</b> (62) 9631-5006
<b>PESQUISADOR PARTICIPANTE:</b>	ENFA. MESTRE KARLLA ANTONIETA AMORIM CAETANO <b>TELEFONE PARA CONTATO:</b> (62) 8174-4144/ 3645-2336

**OBJETIVO DO ESTUDO:** Investigar as hepatites virais A, B, C, D e E em assentados em Goiás.

**DESENVOLVIMENTO DO ESTUDO :** Após concordar em participar do projeto e assinatura deste termo, serão feitas algumas perguntas a você sobre seus dados pessoais como tempo de estudo, estado civil, renda familiar, e fatores que podem contribuir para a transmissão das hepatites virais que se “pega” por meio da água e alimentos (hepatites A e E) e daquelas que se “pega” por meio de relações sexuais e contato com sangue de outra pessoa (B, C e D). Além disso, será necessário coletar um pouco do seu sangue (10 mL) através de uma das veias do seu braço para realização dos testes para detecção dessas infecções. Mas não se preocupe porque essa coleta será realizada com seringa e agulha esterilizadas e descartáveis. O seu sangue será colocado em tubo de ensaio numerado, de acordo com o número de identificação que você receberá no projeto. Esse tubo, com seu sangue, será levado para o Laboratório de Virologia do Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública da Universidade Federal de Goiás, onde serão realizados os testes laboratoriais. Se após a realização desses testes, ainda restar algum “sangue” (soro), esse permanecerá congelado, podendo ser utilizado em futuras pesquisas com outros agentes infecciosos que também causam hepatite, mediante a sua autorização e aprovação do(s) novo(s) projeto(s) pelo CEP da UFG e, quando for o caso, da CONEP.

**RISCOS:** Os riscos da sua participação no estudo referem-se à coleta de sangue, que será realizada por meio de punção da sua veia, como a que você faz quando precisa fazer outros exames laboratoriais que necessitam de sangue para sua realização. Essa técnica será realizada por um profissional capacitado, sendo asseguradas todas as medidas para prevenção de infecção no local da punção. Em alguns poucos casos, pode ocorrer a formação de uma área arroxeada/escurecida no local da injeção (hematoma), o qual desaparece após alguns dias. Além desse desconforto físico, você pode se sentir incomodado em responder algumas perguntas de sua intimidade. Assim, você pode escolher o local que considerar o mais privativo em sua casa para responder as perguntas. Além disso, nós garantimos que suas respostas serão mantidas em segredo.

**BENEFÍCIOS:** O seu benefício direto ao participar desse estudo será o conhecimento e aconselhamento sobre sua situação (sorológica) em relação às hepatites virais. Caso necessário, ou seja, se os exames sugerirem que você está com hepatite, você será encaminhado para o serviço de saúde. Esse encaminhamento será pactuado com as unidades de Estratégia da Saúde da Família da sua região. Além desse benefício direto, caso você não esteja protegido contra a hepatite B, ofereceremos em seu domicílio essa vacina e avaliaremos se a vacina “pegou”. Se a vacina não “pegou”, vamos te oferecer mais doses de reforço da vacina para garantir a sua proteção contra esta infecção. Além desses benefícios diretos, com o desenvolvimento deste estudo forneceremos informações valiosas aos profissionais de saúde sobre a distribuição dessas infecções em comunidades assentadas de Goiás, como também a resposta à vacina de fabricação brasileira contra hepatite B.

**CONFIDENCIABILIDADE, PRIVACIDADE E PERÍODO DE PARTICIPAÇÃO:** A sua participação neste estudo se dará apenas no momento da entrevista. Se você concordar em participar, as informações obtidas relacionadas à sua pessoa serão registradas em fichas próprias. Os dados e resultados serão guardados e analisados em forma de códigos, sendo que os seus dados pessoais serão mantidos em segredo o tempo todo. Portanto, o seu nome não constará nas fichas ou em qualquer outro local. Além disso, você tem liberdade de retirar o consentimento a qualquer tempo, sem nenhum prejuízo à continuidade do seu tratamento.

**RESSARCIMENTO DE DESPESAS:** Você não terá custo ao participar deste estudo, como também não receberá pagamento ou qualquer gratificação financeira. Caso você se sinta lesado, poderá pleitear junto aos órgãos competentes, indenização, que será concedida, por determinação legal, caso seja comprovado a ocorrência de eventuais danos decorrentes da sua participação nesta pesquisa.

\_\_\_\_\_  
Pesquisador (Entrevistador)

**CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO SUJEITO** Eu, \_\_\_\_\_, RG/CPF/\_\_\_\_\_ abaixo assinado, concordo em participar do estudo “Epidemiologia das Hepatites Virais em assentados em Goiás: subsídios para ações de prevenção e controle em populações emergentes”. Fui devidamente informado e esclarecido pela pesquisadora Profa. Dra. Sheila Araújo Teles sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade ou interrupção de meu acompanhamento/ assistência/tratamento.

Local e data: \_\_\_\_\_

Nome e Assinatura do sujeito ou responsável: \_\_\_\_\_

**Assinatura Dactiloscópica:**



**Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e aceite do sujeito em participar** Testemunhas (não ligadas à equipe de pesquisadores):

Nome: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

## Anexo 2 - Instrumento de Coleta de Dados



PROJETO: ASSENTAMENTOS

QUESTIONÁRIO

ID: ASS | \_ | \_ | \_ |



Data da entrevista: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Nome do Entrevistador: \_\_\_\_\_

### SEÇÃO I - DADOS PESSOAIS

- 1- Cidade onde mora: Jataí (1); Perolândia (2) CIDADE ( )  
(Sigla do estado) ESTADO ( )
- 2- Nome (nome e sobrenome): \_\_\_\_\_
- 3- Sexo: 1- Masculino ( ); 2- Feminino ( ) SEXO ( )
- 4- Tel1: \_\_\_\_\_ - \_\_\_\_\_; Tel 2: \_\_\_\_\_ - \_\_\_\_\_ TEL1 ( )
- 5- Data de nascimento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ DNASC \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
IDADE ( )
- 6- Você estudou até que série? \_\_\_\_\_ ESCOL ( )
- 7- Aonde você nasceu (cidade e estado)? \_\_\_\_\_ NATEST ( )
- 8- Há quanto tempo você vive em Jataí ou Perolândia? \_\_\_\_\_ TGYN ( )
- 9- Onde você viveu antes? 1-Cidade ( ); 2- Zona rural ( )
- 10- Você tem religião? 1- Sem religião ( ); 2- Católica ( ); 3- Evangélica ( ); 4- Espírita ( ); 5- Outra ( ); especificar: \_\_\_\_\_ REL ( )
- 11- Em relação à cor de sua pele, como você a classifica: 1- Branca ( ); 2- Negra ( ); 3- Parda ( ); 4- Outra ( ) especificar: \_\_\_\_\_ COR ( )
- 12- Qual o seu estado civil? 1- casada/união consensual ( ); 2- Solteiro ( ); 3- Separado ( ); 4- viúvo ( ) ESTCIV ( )
- 13- Quantos filhos possui: \_\_\_\_\_
- 14- Profissão/Ocupação(atividade principal de renda): \_\_\_\_\_
- 15- Renda Familiar MENSAL (em reais)? \_\_\_\_\_

### SEÇÃO II – DADOS DO ASSENTAMENTO

- 16- Movimento: 1- MST( ); 2-FETAEG( ); 3-COPAG( ); 4-MTL( ); 5-SINTRAS ( ); 6-Outro ( ), especificar: \_\_\_\_\_ GRUPO ( )
- 17- Assentamento: 1-Santa Rita( ); 2-Rio Claro( ); 3- Guadalupe( ); 4-Terra e Liberdade 3T ( ); 5- Gurita ( ); 6-Lagoa do Bonfim ( ); 7- Três Pontes ( ); 8- Outros ( ), especificar: \_\_\_\_\_
- 18- Há quanto tempo você vive neste assentamento (especifique meses ou anos)? \_\_\_\_\_
- 19- Você já viveu em acampamento? 1- Não ( ); 2- Sim ( )

### SEÇÃO III – DADOS DA MORADIA DO ACAMPAMENTO

- 20- Local do acampamento (cidade e estado): \_\_\_\_\_
- 21- Por quantos anos você viveu em acampamento (especifique meses ou anos)? \_\_\_\_\_
- 22- Característica da sua moradia no acampamento: 1- lona ( ); 2- Pau a pique( ); 3-Outro ( ), especifique: \_\_\_\_\_ NCASA ( )
- 23- Quantas pessoas moravam com você na mesma moradia? \_\_\_\_\_ IDACAS ( )
- 24- Como era o fornecimento de água na região nesta época? Poços/minas – reservatório ( ) 2- Encanada - Cisterna ( ); 3- Encanada – Poço Artesiano ( ); 4- Encanada – lagos/represas/rio
- 25- Tratamento dado a água consumida na época: Filtra a água ( ); 2- Ferve a água ( ); 3- Não trata ( ); 4- Outro: \_\_\_\_\_
- 26- Neste domicílio existia banheiro ou sanitário? Não ( ); 2- Sim ( )
- 27- Para onde iam os dejetos deste banheiro ou sanitário? 1-Fossa séptica ( ); 2- Fossa rudimentar

( ) ; 3- Vala ( ) ; 4- Direto para rio, lago, represa ( ) ; 5- Outra forma ( ), especifique:

28- Qual era o destino do lixo? \_\_\_\_\_

#### SEÇÃO IV – DADOS DA MORADIA DO ASSENTAMENTO

29- Número de quartos da casa? \_\_\_\_\_

30- Número de pessoas que moram na casa? \_\_\_\_\_

31- Como é o fornecimento de água na região?

1- Poços/minas – reservatório ( ) 2- Encanada - Cisterna ( ) ; 3- Encanada – Poço Artesiano ( ) ; 4- Encanada – lagos/represas/rio

32- Tratamento dado a água consumida: 1-Filtra a água ( ) ; 2- Ferve a água ( ) ; 3- Não trata ( ) ; 4- Outro: \_\_\_\_\_

33- Neste domicílio existe banheiro ou sanitário? 1- Não ( ) ; 2- Sim ( )

34- Para onde vão os dejetos deste banheiro ou sanitário?

1- Rede coletora de esgoto( ) ; 2-Fossa séptica não ligada à rede coletora de esgoto ( ) ; 3- Fossa séptica ligada à rede coletora de esgoto ( ) ; 4- Fossa rudimentar ( ) ; 5- Vala ( ) ; 6- Direto para rio, lago, represa ( ) ; 7- Outra forma ( )

35- Qual o destino do lixo? \_\_\_\_\_

#### SEÇÃO V – CONHECIMENTO E OPINIÃO

36- Você já ouviu falar de hepatite A, B, C, D e E? 1- Sim ( ) ; 2-Não ( )

37- Quais? 1- hepatite A ( ) ; 2- hepatite E ( ) ; 3-hepatite B ( ) ; 4- hepatite C ( )

38- Você saberia me dizer como transmite a hepatite A? 1- não sabe ( ) ; 2- sim ( ), especifique o modo de transmissão: \_\_\_\_\_

39- Você saberia me dizer como transmite a hepatite E? 1- não sabe ( ) ; 2- sim ( ), especifique o modo de transmissão: \_\_\_\_\_

40- Você saberia me dizer como transmite a hepatite C? 1- não sabe ( ) ; 2- sim ( ), especifique o modo de transmissão: \_\_\_\_\_

41- Você saberia me dizer como transmite a hepatite B? 1- não sabe ( ) ; 2- sim ( ), especifique o modo de transmissão: \_\_\_\_\_

42- Você saberia me dizer como transmite a hepatite D? 1- não sabe ( ) ; 2- sim ( ), especifique o modo de transmissão: \_\_\_\_\_

43- Para você, quais são os sinais e sintomas de DST em mulheres?

NÃO SABE ( )

Dor abdominal ( )

Corrimento genital ( )

Corrimento com cheiro ruim ( )

Dor e ardência/queimação ao urinar ( )

Feridas/úlceras na genitália( )

Inchaço na virilha ( )

Coceira ( )

Outros sintomas \_\_\_\_\_

ABD ( )  
CORR ( )  
CORRIM ( )  
URI ( )  
FERI ( )  
INCH ( )  
COCEI ( )  
OTDST ( )

44- Para você, quais são os sinais e sintomas de DST em homens?

NÃO SABE ( )

Corrimento genital ( )

Dor e ardência/queimação ao urinar ( )

Feridas/úlceras na genitália ( )

Inchaço na virilha ( )

Outros sintomas \_\_\_\_\_

HCORR ( )  
HURI ( )  
HFERI ( )  
HINCH ( )  
OUTH DST1 ( )

45- Algum caso de hepatite (tiriça) na família? 1- não ( ) ; 2- sim ( )

46- Se sim, qual o parentesco? 1-Pai ( ) ; 2- Mãe ( ) ; 3- Irmão ( ) ; 4- conjugue ( ) ; 5- outro ( ), especifique: \_\_\_\_\_

#### SEÇÃO VI – COMPORTAMENTOS DE RISCO PARA HEPATITE B e C

47- Habitualmente, para seus cuidados de saúde, recorre a:

ALCOO ( )

1-Unidade de Saúde (Estância) ( ) ; 2-Unidade de Saúde (Jataí) ( ) ; 3-Consultório particular ( ) ; 4- Outros ( ), especifique \_\_\_\_\_

48- Nos últimos 12 meses quantas vezes consultou um médico? \_\_\_\_\_

49- Nos últimos 12 meses quantas vezes consultou um dentista? \_\_\_\_\_

- 50- Quantas vezes esteve grávida? \_\_\_\_\_ Tem história de aborto, se sim quantos: \_\_\_\_\_
- 51- Você ingere bebida alcoólica? 1 – Não ( ) ; 2- Sim ( ) → Se sim: ( ) destilada; ( ) cerveja
- 52- Se sim, quantos dias na semana:  
1- Todos os dias ( ) ; 2- menos de três vezes ( ) ; 3- mais ou igual a três vezes ( )
- 53- Quantidade(litros) por dia: \_\_\_\_\_
- 54- Você fuma?  
1 – Não ( ) ; 2- Sim ( ), especifique a quantidade de maços/dia: \_\_\_\_\_
- 55- Você já usou algum tipo de droga? DROG ( )  
1- Nunca ( ) ; 2- Sim ( ) 3- Maconha( ) 4- Cocaína ( ) 5- Crack 6- Outras ( )
- 56- Você usou alguma droga não injetável nos últimos 12 meses?  
1 – Não ( ) ; 2- Sim ( )
- 57- Você usou drogas injetáveis nos últimos 12 meses? UDI ( )  
1 – Não ( ) ; 2- Sim ( )
- 58- Com que idade você começou a usar drogas? \_\_\_\_\_
- 59- Você tem alguma tatuagem/piercing no corpo? TATOO ( )  
1 – Não ( ) ; 2- Sim ( ) Caso afirmativo: Nº de tatuagens/piercing  \_\_\_\_\_  NTATOO ( )
- 60- Você já foi hemotransfundido? 1 – Não ( ) ; 2- Sim ( )
- 61- Caso afirmativo, antes de 1994: 1- não ( ) ; 2- sim ( ) ; 3 – não lembra ( ) TRANSF( )  
TRANSF1994( )
- 62- Você já fez cirurgia? 1- Não ( ) ; 2- Sim ( )
- 63- Já compartilhou material cortante de higiene (alicate de unha, prestobarba e outros)?  
1- Não ( ) ; 2- Sim ( )
- 64- Já iniciou atividade sexual? 1- Não ( ) ; 2- Sim ( )
- 65- Idade da primeira relação sexual: \_\_\_\_\_
- 66- Qual foi o número de parceiros nos últimos seis meses: \_\_\_\_\_
- 67- Já teve relação com parceiro do mesmo sexo? 1- Não ( ) ; 2- Sim ( )
- 68- Já foi preso? 1- Não ( ) ; 2- Sim ( )
- 69- Qual o ano da sua última experiência na prisão? \_\_\_\_\_
- 70- Quantas vezes já foi preso? \_\_\_\_\_
- 71- Seção VII – DST e Preservativo**
- 72- Frequência do uso do preservativo nos últimos 12 meses?  
1- Nunca ( ) ; 2- Raramente ( ) ; 3- Sempre ( )
- 73- Você conhece preservativo feminino? PRVFEM ( )  
1 – Não ( ) ; 2- Sim ( )
- 74- Você já usou preservativo feminino? PRVFEMUS ( )  
1 – Não ( ) ; 2- Sim ( )
- 75- Existe algum lugar ou pessoa que te forneça preservativos (feminino e/ou masculino)? PRVPSS ( )  
1 – Não ( ) ; 2- Sim ( )
- 76- Em quais lugares/pessoas você obtém os preservativos?  
1- OSC ( ) ; 2- Unidade de Saúde (CTA, cais/siams, outros) ( ) ; 3- Comércio ( ) ; 4- Outros ( ),  
especifique: \_\_\_\_\_
- 77- Você teve algum corrimento nos últimos 12 meses? CORR12 ( )  
1- não ( ) ; 2- sim ( ) ; 3- não se lembra ( )
- 78- Você teve alguma ferida/ulcera na genitália nos últimos 12 meses? FERI12 ( )  
1- não ( ) ; 2- sim ( ) ; 3- não se lembra ( )
- 79- Já contraiu algum tipo de DST?  
1 – Não ( ) ; 2- Sim ( )
- 80- Você procurou tratamento em alguma unidade de saúde TRATULC ( )  
1- não ( ) ; 2- sim ( )
- 81- Seção VIII – VACINA**
- 82- Você possui cartão de vacina? 1- Não ( ) ; 2- Sim ( )
- 83- Você já foi vacinada contra hepatite B? VACB ( )  
1- não ( ) ; 2- sim ( ) ; 3 – Não sabe informar ( ) VACDOSE ( )  
Caso afirmativo, quantas doses da vacina você recebeu?

1 dose ( ); 2 doses ( ); 3 doses ( ); não sabe informar ( )

**Caso negativo, você aceita receber a vacina neste momento?**

1- não ( ); 2- sim ( )

**VACADES** ( )

**Caso negativo, porque você não quer receber a vacina?**

1- medo da injeção ( ); 2- medo de pegar alguma doença; ( ); 3- acha desnecessária ( )

**MOTNAD** ( )

**84- Quais destas outras vacinas você já recebeu depois de adulta?**

**Anti-tetânica:** 1- não ( ); 2- sim ( ); 3 – Não sabe ( )

**VACTET** ( )

**Anti-rubeóla:** 1- não ( ); 2- sim ( ); 3 – Não sabe ( )

**VACRUB** ( )

**Anti-febre amarela:** 1- não ( ); 2- sim ( ); 3 – Não sabe ( )

**VACFA** ( )

**ASSINATURA DA PARTICIPANTE:** \_\_\_\_\_

### Anexo 3 - Imagens da Coleta de Dados e Processamento das Amostras



Parte de um assentamento em Jataí-GO



Equipe de coleta na sede de assentamento em Jataí-GO



Entrevista e coleta de sangue de participantes do estudo em Jataí-GO



Suporte em saúde e atividade de educação em saúde em população assentada de Goiás



Separação de soro das amostras no Laboratório do Centro Médico Municipal Serafim de Carvalho, Jataí-GO



Realização de ELISA no Laboratório de Virologia do IPTSP/UFG