



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

LORENA SANTANA DE MENDONÇA SANTOS

**Investigação do Perfil Soroepidemiológico da Infecção pelo Vírus da
Hepatite C em Pacientes com Diabetes *Mellitus* tipo 2 em Goiânia-
Goiás**

**Goiânia
2015**

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

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

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

2. Identificação da Tese ou Dissertação:

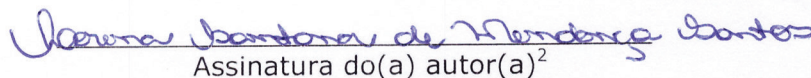
Nome completo do autor: Lorena Santana de Mendonça Santos

Título do trabalho: Investigação do Perfil Soroepidemiológico da Infecção pelo Vírus da Hepatite C em Pacientes com Diabetes *Mellitus* tipo 2 em Goiânia- Goiás

3. Informações de acesso ao documento:


Concorda com a liberação total do documento SIM NÃO¹

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



Assinatura do(a) autor(a)²

Ciente e de acordo:


Prof. Dr. Megmar A. S. Carneiro
Laboratório de Virologia
Assinatura do(a) orientador(a)²

Data: 02 / 01 / 18

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

Casos de embargo:

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

² A assinatura deve ser escaneada.

LORENA SANTANA DE MENDONÇA SANTOS

**Investigação do Perfil Soroepidemiológico da Infecção pelo Vírus da
Hepatite C em Pacientes com Diabetes *Mellitus* tipo 2 em Goiânia-
Goiás**

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: Profa. Dra. Megmar A. dos Santos Carneiro

**Goiânia
2015**

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

SANTANA DE MENDONÇA SANTOS, LORENA
INVESTIGAÇÃO DO PERFIL SOROEPIDEMIOLÓGICO DA
INFECÇÃO PELO VÍRUS DA HEPATITE C EM PACIENTES COM
DIABETES MELLITUS TIPO 2 EM GOIÂNIA - GOIÁS [manuscrito] /
LORENA SANTANA DE MENDONÇA SANTOS. - 2015.
XIX, 86 f.

Orientador: Prof. MEGMAR APARECIDA DOS SANTOS
CARNEIRO .

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Goiás, Instituto
de Patologia Tropical e Saúde Pública (IPTSP), Programa de Pós
Graduação em Medicina Tropical e Saúde Pública, Goiânia, 2015.

Bibliografia. Anexos. Apêndice.

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

1. HEPATITE C. 2. DIABETES MELLITUS TIPO 2. 3.
EPIDEMIOLOGIA. I. , MEGMAR APARECIDA DOS SANTOS
CARNEIRO, orient. II. Título.

CDU 579

ATA DA REUNIÃO DA BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE LORENA SANTANA DE MENDONÇA SANTOS - Aos dez dias do mês de abril do ano de 2015 (10/04/2015), às 8:30 horas, reuniram-se os componentes da Banca Examinadora: Profs. Drs. MEGMAR APARECIDA DOS SANTOS CARNEIRO, FABIOLA SOUZA FIACCADORI e CARMEN LUCI RODRIGUES LOPES, para, sob a presidência da primeira, e em sessão pública realizada no INSTITUTO DE PATOLOGIA TROPICAL E SAÚDE PÚBLICA, procederem à avaliação da defesa de dissertação intitulada: **“INVESTIGAÇÃO DO PERFIL SOROEPIDEMIOLÓGICO DA INFECÇÃO PELO VÍRUS DA HEPATITE C EM PACIENTES COM DIABETES MELLITUS TIPO 2 EM GOIÂNIA-GOÍÁS”**, em nível de **MESTRADO**, área de concentração em **MICROBIOLOGIA**, de autoria de **LORENA SANTANA DE MENDONÇA SANTOS**, discente do PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL E SAÚDE PÚBLICA, da Universidade Federal de Goiás. A sessão foi aberta pela Orientadora, PROFA. DRA. MEGMAR APARECIDA DOS SANTOS CARNEIRO, que fez a apresentação formal dos membros da Banca e orientou a Candidata sobre como utilizar o tempo durante a apresentação de seu trabalho. A palavra a seguir, foi concedida ao autor da dissertação que, em 30 minutos procedeu à apresentação de seu trabalho. Terminada a apresentação, cada membro da Banca arguiu a Candidata, tendo-se adotado o sistema de diálogo seqüencial. Terminada a fase de arguição, procedeu-se à avaliação da defesa. Tendo-se em vista o que consta na Resolução n.º. 1081/2012 do Conselho de Ensino, Pesquisa, Extensão e Cultura (CEPEC), que regulamenta o Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical e Saúde Pública a Banca, em sessão secreta, expressou seu Julgamento, considerando a candidata **Aprovada** ou **Reprovada**:

Banca Examinadora

Profa. Dra. Megmar Aparecida dos Santos Carneiro

Profa. Dra. Fabiola Souza Fiaccadori

Profa. Dra. Carmen Luci Rodrigues Lopes

Aprovada / Reprovada

Aprovada
Aprovada
Aprovada

Em face do resultado obtido, a Banca Examinadora considerou a candidata Habilitada, (**Habilitada ou não Habilitada**), cumprindo todos os requisitos para fins de obtenção do título de **MESTRE EM MEDICINA TROPICAL E SAÚDE PÚBLICA**, na área de concentração em **MICROBIOLOGIA**, pela Universidade Federal de Goiás. Cumpridas as formalidades de pauta, às 10 h 30 min, a presidência da mesa encerrou esta sessão de defesa de dissertação e para constar eu, JOSÉ CLEMENTINO DE OLIVEIRA NETO, secretário do Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical e Saúde Pública lavrei a presente Ata que depois de lida e aprovada, será assinada pelos membros da Banca Examinadora e por mim em duas vias de igual teor.

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

Assinatura

Profa. Dra. Megmar Aparecida dos Santos Carneiro (IPTSP/UFG)

Profa. Dra. Fabiola Souza Fiaccadori (IPTSP/UFG)

Profa. Dra. Carmen Luci Rodrigues Lopes (FEN/UFG)

Secretário da Pós-Graduação:

[Assinatura]
[Assinatura]
[Assinatura]
[Assinatura]

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

BANCA EXAMINADORA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Aluno (a): LORENA SANTANA DE MENDONÇA SANTOS

Orientador (a): MEGMAR APARECIDA DOS SANTOS CARNEIRO

Co-orientador (a):

Membros:

1 Fabiola Souza Fiaccadori

2 Carmen Luci Rodrigues Lopes

Data: 10/04/15

DEDICATÓRIA

Ao meu Deus por me sustentar, me amar, me acolher e me conceder as melhores coisas dessa vida. À minha querida mãe Maria José, por me incentivar e direcionar no caminho do bem com tanto amor. À minha voinha Maria, exemplo de pessoa e mulher, que cuida de mim com tanto cuidado e carinho. À minha irmã Moema, minha eterna amiga, e sem a qual jamais viverei. Ao meu namorado, Daniel, por dividir comigo o peso de um mestrado, e me dar tanto amor quando eu preciso.

AGRADECIMENTOS

Esse é o momento de agradecer a todas as pessoas que estiveram ao meu lado durante a concretização desse sonho. Tive a oportunidade de conhecer várias pessoas importantes que contribuíram para o meu sucesso e para meu crescimento como profissional e pessoa. Sou resultado da confiança e força de cada um de vocês. Agradeço...

Á Deus, que é minha fortaleza, meu escudo, meu amigo fiel. O Senhor me honrou e me deu a oportunidade de realizar um dos meus maiores sonhos. Sou eternamente grata ao Senhor. Tú és fiel!

Aos pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 2, que confiaram no nosso trabalho e aceitaram participar desse estudo. Obrigada pelo respeito ao nosso aprendizado, pela colaboração e incentivo ao nosso aprimoramento técnico-científico. Talvez a nossa contribuição tenha sido pequena diante do universo em que vocês corajosamente vivem. Vocês demonstraram força e coragem diante dessa patologia tão debilitante. Com vocês pude aprender o valor real da vida.

Aos Agentes Comunitários de Saúde, Técnicos em enfermagem, Enfermeiros, Médicos e Secretários das unidades que nos receberam. A vocês que fizeram dos meus sonhos seus próprios objetivos e de meu objeto a sua luta. Muito obrigada porque hoje eu encontro na minha conquista a presença de todos vocês.

À minha querida orientadora, Prof. Dra Megmar Aparecida dos Santos Carneiro, que tanto se doou durante a realização desse trabalho. Obrigada por acreditar em mim enquanto profissional e me conceder a oportunidade de ser mestre, me orientando, acompanhando e ensinando com tanto carinho. Seu exemplo de profissionalismo e humildade contribuiu para minha formação profissional e humana. A você, meu respeito e admiração.

À Prof. Dra. Regina Maria Bringel Martins, por ter me recebido no Laboratório de Virologia do IPTSP/UFG para realização desse trabalho.

À Profa. Dra. Sheila Araújo Teles, pessoa singular na realização desse sonho. Sou grata a você por acreditar no meu potencial e me incluir no mundo da pesquisa. Obrigada pela parceria, principalmente na realização da análise dos dados desse projeto. À você minha eterna gratidão.

À Prof. Dra. Márcia Alves Dias de Matos, por ter me recebido com tanto carinho no projeto. Obrigada pela colaboração nas coletas de dados e amostras e pela contribuição para meu crescimento profissional. Você é exemplo de comprometimento e organização.

Ao Prof. Dr. Marcos André de Matos pela colaboração e parceria nesse projeto. Seu auxílio na fase inicial desse estudo foi importantíssimo. Obrigada por disponibilizar seus alunos para nos acompanhar na fase de coleta de dados. A sua bondade e generosidade são exemplares.

À banca do exame de qualificação, composta pelas professoras Dra Márcia Alves Dias de Matos, Dra Divina das Dores de P. Cardoso e Dra Fabiola Souza Fiaccadori. Obrigada pelas contribuições que foram de grande valia para a qualidade desse trabalho.

À minha amiga, que considero madrinha de mestrado, Nativa Helena Alves Del-Rios, que com tanto empenho me estendeu a mão quando eu muito precisei. Obrigada por ter despendido o seu precioso tempo para atender às minhas questões, em detrimento das suas. Você é impar e pessoas como você são uma raridade. Sinto-me incapaz de agradecer ou recompensá-la por tudo que fez por mim.

À minha parceira de pesquisa, Juliana Menara, companheira inseparável durante às etapas de coleta e alimentação do banco de dados. Juntas fomos mais fortes. Obrigada por ter sido meu ombro amigo durante o período do mestrado.

À kamilla Pimentel, Brunna Rodrigues, Raphael Henrique, Welington da Silva Souza, Natália Alves Martins pela colaboração na coleta dos dados e organização dos resultados dos testes laboratoriais. A ajuda de vocês foi imprescindível para que o nosso objetivo fosse alcançado. Vocês não apenas se envolveram no processo, vocês se comprometeram, pois deram “algo mais” aliando empenho, iniciativa e criatividade.

Ao Ágabo Macedo da Costa, por estar comigo no período da realização dos testes sorológicos e moleculares. Minha gratidão à sua experiência laboratorial compartilhada e conhecimento adquirido, além de prontidão em atender minhas dúvidas e incertezas.

À Lyriane Apolinário, minha irmã científica, que foi a primeira a me receber de braços abertos no laboratório. Desde as dicas e estímulo para prova de ingresso no mestrado, até à realização dos testes sorológicos. Você é especial!

A todos companheiros do Laboratório de Virologia IPTSP/UFG: Andréia Andrade, Andréia Vidica, Ávila Clícia, Edna Braz, Gabryella Teixeira, Marina Pedroso, Nara Rúbia. Com vocês aprendi que a união é capaz de tornar os momentos mais difíceis em um grande aprendizado. Vocês não apenas cumprem com seus deveres e obrigações, mas vocês vão muito além. Muito obrigada pelo empenho, dedicação e superação na conquista dos resultados desse estudo. Obrigada por me apoiar, incentivar, ouvir, auxiliar e me compreender em diversos momentos. Tenho orgulho em ter compartilhado com vocês muitas horas da minha vida!

Aos alunos da FEN que contribuíram com a realização da coleta de dados. O desempenho de vocês foi essencial para a concretização dessa pesquisa. Espero que tenha contribuído para a formação profissional de vocês enquanto estudantes.

À Coordenação, corpo docente e funcionários do Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública/UFG, pelo funcionamento deste Instituto, colaboração, lições, dedicação, apoio e incentivo durante a realização de todas as etapas deste trabalho, pela rápida providência nos momentos necessários. Esse trabalho é resultado de uma equipe profissional séria e coesa e vocês foram parte integrante nisso. Obrigada!

À minha avó Maria por me amar tão intensamente e me dar tanto carinho. As suas atitudes são verdadeiros exemplos para todos aqueles que têm o prazer de conviver em sua companhia. Tenho orgulho da mulher que vc é. Sou imensamente grata a Deus por tê-la como minha voinha. Gostaria muito de estar eternamente ao seu lado.

À minha mãe, Maria José, pelo exemplo de força, coragem, caráter, honestidade, amor e determinação para enfrentar os problemas que a vida impõe. Sou eternamente grata a você por tudo que me ensinou com tanto amor, por me mostrar o caminho do bem... o que sou devo a você! Te amo infinitamente e sou grata a Deus por ter me dado você como mãe.

À minha irmã Moema, minha alma gêmea, amiga fiel, companheira e exemplo de enfermeira humana e dedicada. Deus nos reservou uma pra outra. Juntas aprendemos o valor real da vida. É ao seu lado que eu sou muito mais feliz! Te amo infinitamente e eternamente.

Ao meu namorado Daniel, que compreendeu a minha ausência e superou comigo todas as dificuldades, me dando tanto amor quando eu mais precisei. Dizer a você obrigada não é suficiente para demonstrar a minha gratidão. Saiba que terei uma vida inteirinha pra te dar muito carinho e amor!

À minha família, por tanto amor, por tanto cuidado. Vocês são a minha base! Agradeço pelos bons ensinamentos, pela educação, pelas correções, pela força, pela companhia, pelo caráter ensinado, enfim, por tudo que sou e pelo que vocês significam pra mim. Com o amor que recebo de vocês as coisas ficam mais fáceis, os caminhos mais claros e os medos se dissolvem. Cheguei até aqui porque tive vocês que acreditaram que seria possível. Vocês foram pessoas essenciais para o meu desenvolvimento e sucesso, tanto pessoal quanto profissional. Amo vocês!

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelo apoio financeiro.

**“Mas aqueles que esperam no Senhor renovam as suas forças.
Voam alto como águias; correm e não ficam exaustos,
andam e não se cansam.
Isaías 40:31**

SUMÁRIO

ÍNDICE DE FIGURAS	xii
ÍNDICE DE QUADROS E TABELAS	xiii
SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS.....	xiv
RESUMO	xviii
ABSTRACT	xix
1 INTRODUÇÃO / REVISÃO DA LITERATURA	1
1.1-Introdução	1
1.2-Vírus da Hepatite C	2
1.2.1-Características do HCV	2
1.2.2-Variabilidade do HCV.....	8
1.3- Aspectos Clínicos da Infecção pelo HCV	10
1.4- Diagnóstico da Infecção pelo HCV.....	12
1.4.1- Diagnóstico histopatológico.....	17
1.5- Tratamento da Hepatite C	18
1.6-Aspectos Epidemiológicos da Infecção pelo HCV	21
1.6.1- Transmissão do HCV	21
1.6.2- Prevalência da Hepatite C	24
1.6.3- Distribuição dos genótipos do HCV	28
1.7-Prevenção e Controle da Infecção pelo HCV.....	31
1.8- Diabetes Mellitus	32
1.9 - Infecção pelo HCV e Diabetes Mellitus tipo 2	33
2 JUSTIFICATIVA	37
3 OBJETIVOS.....	38
3.1- Objetivo Geral.....	38
3.2- Objetivos específicos	38
4 MÉTODOS.....	39
4.1-Delineamento	39
4.2-População e Local do Estudo	39
4.3-Coleta e Amostra de Dados.....	40
4.4-Testes Sorológicos	42

4.5-Testes Moleculares	42
4.6- Genotipagem do HCV	44
4.7-Processamento e Análise dos Dados	44
5 RESULTADOS	46
5.1-Variáveis Sociodemográficas da População	46
5.2-Marcadores Sorológicos e Moleculares da Infecção pelo Vírus da Hepatite C na População Estudada.....	48
5.3-Fatores de Risco Associados à Infecção pelo HCV	49
6 DISCUSSÃO	53
7 CONCLUSÕES	59
REFERÊNCIAS	60
ANEXO A – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Goiás – UFG, Protocolo nº 029, 2013.	78
APÊNDICE A – Questionário.....	81
APÊNDICE B- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).....	83

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1- Representação esquemática da partícula do vírus da hepatite C (modificada)	28
Figura 2- Representação esquemática do genoma e funções das proteínas do vírus da hepatite C (modificada)	29
Figura 3 - Árvore filogenética dos tipos e subtipos do HCV (modificada).....	34
Figura 4 – Fluxograma representando a história natural da infecção pelo HCV	35
Figura 5 - Perfil sorológico da hepatite C aguda (modificada)	38
Figura 6 - Perfil sorológico da hepatite C crônica (modificada)	39
Figura 7- Endemicidade mundial da infecção pelo HCV (modificada).	49
Figura 8 - Prevalência da positividade para anti-HCV em doadores de sangue nos diferentes estados brasileiros	50
Figura 9 - Distribuição geográfica dos genótipos do HCV (modificada)	53
Figura 10 - Distribuição dos genótipos do HCV em diferentes regiões brasileiras (modificada).....	54
Figura 11 - Fluxograma do recrutamento e coleta de dados	66
Figura 12 - Fluxograma de detecção do marcador sorológico (anti-HCV) e molecular (RNA HCV) em portadores de Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 em Goiânia-Goiás.	73

ÍNDICE DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1 - Esquema de tratamento recomendado pelo Ministério da Saúde para pacientes portadores de Hepatite C aguda no Brasil (BRASIL, 2011)	44
Quadro 2 - Esquema de tratamento recomendado pelo Ministério da Saúde para pacientes portadores de Hepatite C crônica no Brasil (BRASIL, 2011).	44
Quadro 3 - Esquema de tratamento recomendado pelo Ministério da Saúde para pacientes portadores de Hepatite C pelo genótipo 1 no Brasil (Inibidores da Protease) (BRASIL, 2013).	45
Quadro 4 - Prevalência da infecção pelo HCV em diferentes grupos populacionais em Goiânia-GO.	51
Quadro 5 - Distribuição dos indivíduos portadores de DM 2 segundo local de recrutamento em Goiânia-GO	65
Tabela 1- Variáveis Sociodemográficas de 605 indivíduos portadores de Diabetes mellitus tipo II em Goiânia, Goiás, 2013-2014	72
Tabela 2 - Análise univariada de potenciais fatores de risco para exposição ao HCV em indivíduos portadores de Diabetes mellitus tipo II em Goiânia, Goiás, 2013-2014.....	75
Tabela 3 - Análise multivariada dos fatores de risco associados à exposição ao HCV em indivíduos portadores de Diabetes mellitus tipo II em Goiânia, Goiás, 2013-2014.....	77

SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS

aa: aminoácidos

anti-HCV: anticorpos contra o vírus da hepatite C

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária

ALT: Alanina aminotransferase

AKT: Proteína quinase

bDNA: branched DNA

CDC: *Disease Control and Prevention*

cDNA: DNA complementar

Comp: comprimido

Cp: cápsula

CPx: Média das absorbâncias dos controles positivos

DNA: Ácido Desoxirribonucleico

dNTP: Desoxirribonucleotídeos Fosfatados

DM: Diabetes *mellitus*

DM 1: Diabetes *mellitus* tipo 1

DM 2: Diabetes *mellitus* tipo 2

DHGNA: Doença hepática gordurosa não alcoólica

DST: Doença Sexualmente Transmissível

ELISA: Ensaio Imunoenzimático

HAV: Vírus da Hepatite A

HBV: Vírus da Hepatite B

HCV: Vírus da Hepatite C

HDL: *High Density Lipoproteins*

HDV: Vírus da Hepatite D

HEV: Vírus da Hepatite E

HGT: hemoglicoteste

HIV: Vírus da Imunodeficiência Humana

HVR: Região Hipervariável

GLUT 4: transportador de glicose do tipo 4

IC: Intervalo de Confiança

ICTV: Comissão Internacional de Taxonomia do Vírus

IDF: *International Diabetes Federation*

INF: Interferon

INF α : Interferon alfa

INF α PEG: Interferon- α Peguilado

INF PEG: Interferon Pegilado

IBGE: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IP: Inibidores da Protease

IPTSP: Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública

IRES: *Internal Ribosome Entry Site*

IRS: Substratos do receptor de insulina

ISDR: *Interferon Sensitive Determining Region*

LIA: *Line Immunoassay*

LIPA: *Line Probe Assay*

MS: Ministério da Saúde

NAT: Teste de amplificação e detecção do ácido nucleico viral

NC: Não Codificante

nm: nanômetros

nt: Nucleotídeos

OMS: Organização Mundial da Saúde

ORF: *Open Reading Frame*

PI3K: fosfatidilinositol

PCR: Reação em Cadeia pela Polimerase

PEG: Polietilenoglicol

PNHV: Programa Nacional de Hepatites Virais

RBV: Ribavirina

RFLP: *Restriction Fragment Length Polymorphism*

RI: Resistencia insulínica

RIBA: *Recombinant Immunoblot*

RNA: Ácido Ribonucleico

RNA-HCV: Ácido Ribonucléico 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 Viroológica Sustentada

SC: Via Subcutânea

SOCS-3: substrato supressor das citocinas

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

SUS: Sistema Único de Saúde

TCLE: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TGP: transaminase glutâmico pirúvica

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

TMB: Tetrametilbenzidina

TNF: Fator de Necrose Tumoral

UFG: Universidade Federal de Goiás

U/UC: Polipirimidina

VO: Via oral

WHO: World Health Organization

RESUMO

A infecção pelo vírus da hepatite C (HCV) é uma das principais causas de doença hepática crônica em todo o mundo e 350.000 a 500.000 mortes ocorrem a cada ano relacionadas a essa virose. Estudos epidemiológicos sugerem que ser portador de diabetes *mellitus* tipo 2 (DM 2) constitui um risco elevado para aquisição da infecção pelo HCV. Este estudo teve como objetivo descrever o perfil epidemiológico da infecção pelo HCV em pacientes portadores de DM 2. Todos os pacientes portadores de DM 2 que faziam acompanhamento no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás e em Unidades de Atenção Básica Saúde da Família na cidade de Goiânia-GO foram convidados a participar do estudo. Foram recrutados 622 pacientes portadores de DM 2, destes 17 recusaram a participar do estudo. Portanto, a população foi constituída por 605 indivíduos, sendo esta casuística suficiente para o desenho do estudo de acordo com cálculo amostral. Os indivíduos foram entrevistados e uma amostra de sangue foi coletada. Os soros foram testados para detecção de anti-HCV por ensaio imunoenzimático de 3ª geração. As amostras positivas para esse marcador foram submetidas à detecção do RNA viral pela Reação em Cadeia pela Polimerase pós Transcrição Reversa (RT-PCR) e as amostras RNA-HCV positivas foram genotipadas pelo método *Line Probe Assay* (LiPA). A média de idade da população estudada foi 62,1 anos (dp=11,3), predomínio do sexo feminino e 78,4% possuíam até nove anos de estudos. Nove amostras foram positivas para anti-HCV, resultando em uma prevalência de 1,49 % (IC 95%: 0,73-2,90) para a infecção pelo HCV nos portadores de DM 2. O RNA viral foi detectado em quatro amostras anti-HCV positivas e os genótipos 1 (2/4) e 3 (2/4) foram identificados. Na análise multivariada, transfusão de sangue antes de 1994 e uso de drogas ilícitas foram associadas à infecção pelo HCV. Sexo masculino manteve-se marginalmente associada (p=0,06). Apesar da prevalência global para o HCV em portadores de DM 2 em Goiânia-GO ter sido semelhante à encontrada na população em geral, são necessários mais estudos para esclarecer melhor a epidemiologia da infecção pelo HCV em indivíduos portadores de DM 2 e fornecer informações que possam subsidiar medidas de prevenção e controle dessa infecção nesse grupo populacional.

ABSTRACT

Hepatitis C (HCV) virus is one of the major cause of chronic liver disease worldwide and 350,000 to 500,000 deaths occur each year related to the virus. Epidemiological studies suggest that chronic HCV infection may have implications in the genesis of some extra-hepatic diseases, among them diabetes mellitus type 2 (DM2). This study aimed to describe the epidemiological profile of HCV infection in DM 2 patients. All patients with DM2 that were followed up at the Hospital das Clinicas da Universidade Federal de Goias and Unidades de Atenção Básica Saúde da Família in Goiania-GO were invited to take part in the research. 622 patients with DM 2 were recruited, of whom 17 refused to participate. Therefore, the population was composed of 605 individuals, being the casuistry enough to the design of the study according to the sample calculation. Individuals were interviewed and a blood sample was collected. Sera were tested for the detection of anti - HCV by third-generation enzyme-linked immunosorbent assay. Positive samples for this marker were submitted for detection of viral RNA by Polymerase Chain Reaction post Reverse Transition (RT-PCR) and RNA-HCV positive samples were genotyped by Line Probe Essay method (LIPA). The average age of the studied population was 62.1 years (SD = 11.3), female predominance and 78.4% have up to 9 years of study. Nine samples were positive for anti-HCV, resulting in a prevalence of 14.9% (95% CI: 0.73-2,9) for HCV infection in patients with DM2. Viral RNA was detected in four anti-HCV positive specimens and genotypes 1 (2/4) and 3 (2/4) were identified. In the multivariate analysis, blood transfusion before 1994 and the use of illicit drugs were associated with HCV infection. Male remained marginally associated ($p = 0.06$). Despite the global prevalence for HCV in patients with DM 2 in Goiania-GO have been similar to the one found in the population in general, more studies are needed to clarify the epidemiology of HCV infection in individuals with DM 2 and provide information which can support prevention measures and control of infection in this group of the population.

1 INTRODUÇÃO / REVISÃO DA LITERATURA

1.1-Introdução

Inúmeros são os fatores que podem causar danos ao fígado, levando a insuficiência hepática, incluindo: toxinas, drogas, microorganismos e alterações metabólicas (GUTIERREZ-GROBE; RODRÍGUEZ; SÁNCHEZ, 2011). O termo hepatite é definido como um processo inflamatório acentuado nas células hepáticas, podendo evoluir para fibrose progressiva, em resposta a lesões ocasionadas por essas condições, principalmente infecções virais (FOCACCIA; VERONESI, 2005). As hepatites virais são doenças causadas por diferentes vírus, sendo identificados cinco agentes: vírus da hepatite A (HAV) (FEINSTONE; KAPIKIAN; PURCELL, 1973), vírus da hepatite B (HBV) (BLUMBERG, 1965), vírus da hepatite C (HCV) (CHOO et al., 1989), vírus da hepatite D (HDV) (RIZZETTO et al., 1977) e vírus da hepatite E (HEV) (REYES et al., 1990).

A hepatite aguda foi descrita pela primeira vez em estudos realizados nas décadas de 70 e 80 em pacientes com hepatite pós transfusional não-A não-B (ALTER, 1999; CHEN; MORGAN, 2006). Esses estudos apresentaram as duas mais importantes características da infecção aguda: o caráter silencioso e a tendência a cronicidade (RODÉS; TAPIAS, 2000).

Em 1989, Choo e colaboradores conseguiram, por meio de avanços nas técnicas de biologia molecular, clonar e caracterizar o vírus da hepatite C. Em 1990 foi produzido o primeiro teste sorológico para detecção de anticorpos contra o HCV (anti-HCV). A análise retrospectiva de amostras estocadas no laboratório do *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) mostrou que 70% a 90% dos casos de hepatite não-A não-B tinham como agente causal o HCV (ALTER, 1999). O Impacto da triagem sorológica deste agente, desde a sua descoberta, em doadores de sangue tem sido enorme. Com o uso do ensaio imunoenzimático de primeira geração foi possível impedir a transmissão de aproximadamente 40.000 unidades infecciosas de sangue contaminado pelo HCV e com a introdução de ensaios sorológicos com maior sensibilidade e especificidade, o risco transfusional da hepatite C reduziu substancialmente (ALTER, 1999; ROSA; MARTINELLI; PASSOS, 2014).

No Brasil, em 1993, foi implantada a Portaria nº1376 do Ministério da Saúde instituindo a obrigatoriedade da triagem sorológica para detecção do anti-HCV em candidatos a doadores de sangue (BRASIL, 1993). Assim, a hepatite pós-transfusional tornou-se rara, mas outras vias, parenterais ou não, continuam a disseminar a infecção (LAVANCHY, 2009; STRAUSS, 2001).

A infecção pelo HCV constitui um encargo significativo para a saúde todo o mundo, com uma estimativa de 150 milhões de pessoas cronicamente infectadas (OMS, 2014). É uma doença hepática grave, podendo evoluir para fibrose avançada, cirrose e hepatocarcinoma e, atualmente, é a indicação mais comum para o transplante de fígado em países desenvolvidos (CHAN, 2013; MAIR et al., 2012). Mais de duas décadas de intensa investigação tem possibilitado uma compreensão melhor da história natural da infecção pelo vírus da hepatite C. Estes estudos têm proporcionado inúmeras descobertas de novos antivirais mais eficazes e com menos efeitos colaterais para o paciente e intervindo na prevenção da doença hepática (ANDRONESCU et al., 2014; BEZERRA; OLIVEIRA, 2007; BRASIL, 2011; BRUJINE et al., 2008). Entretanto, existem grandes desafios em relação à infecção pelo HCV e o tratamento devido alguns fatores como: a diversidade genética do vírus, resistência viral, a influência da genética do hospedeiro, doença hepática avançada e outras co-morbidades. Diante disso, a forma mais eficaz de prevenção e controle dessa infecção será o desenvolvimento de uma vacina que é dificultado principalmente pela variabilidade genômica do vírus.

1.2-Vírus da Hepatite C

1.2.1-Características do HCV

O vírus da hepatite C é classificado na família *Flaviviridae* e gênero *Hepacivirus* (ICTV, 2014). A partícula viral completa é esférica, com cerca de 60 nanômetros (nm) de diâmetro, composto por um envelope lipídico, na sua parte externa, que envolve o nucleocapsídeo de simetria icosaédrica (SUZUKI et al., 2007) (Figura 1).

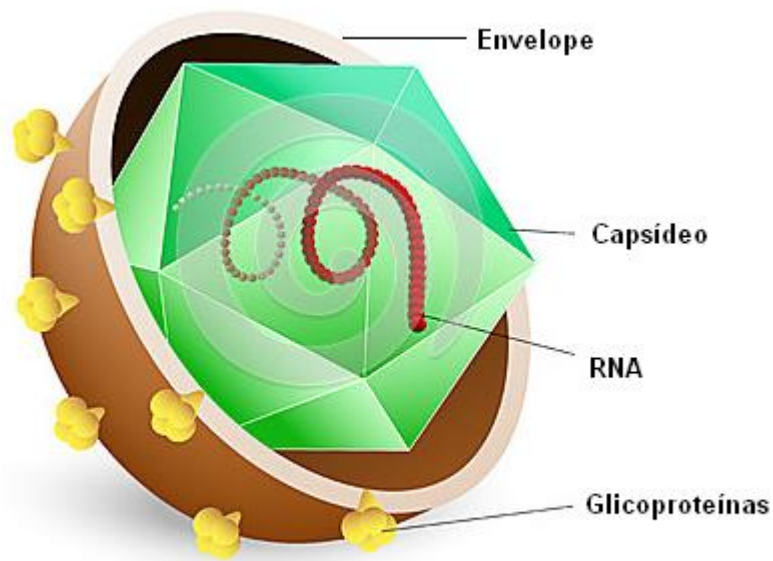


Figura 1- Representação esquemática da partícula do vírus da hepatite C (modificada)

Fonte: Dreams Time (<http://www.dreamstime.com/stock-illustration-hepatitis-c-virus-hcv-inflammation-liver-can-be-caused-group-viruses-image43487650>)

O genoma é formado por uma molécula de RNA de fita simples, polaridade positiva com aproximadamente 9.500 nucleotídeos (nt), contém uma longa região aberta de leitura (*open reading frame* – *ORF*), flanqueada pelas extremidades 5' não codificante altamente conservada (5NC) e 3' não codificante (3NC) (CLARKE, 1997; KIM; CHANG, 2013) (Figura 2).

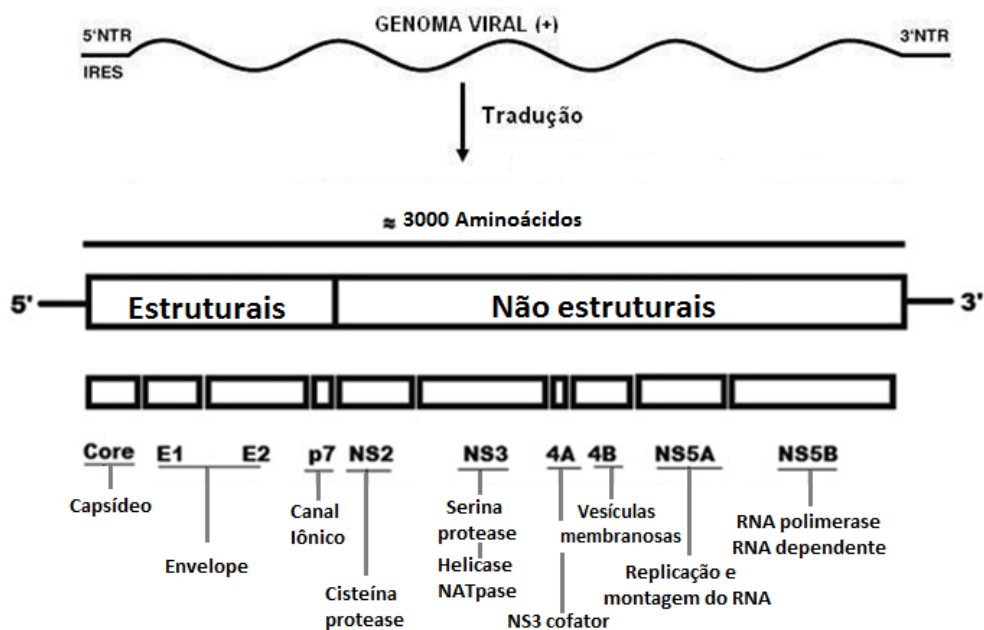


Figura 2- Representação esquemática do genoma e funções das proteínas do vírus da hepatite C (modificada)

Fonte: IRSHAD; MANKOTIA; IRSHAD, 2013.

A *ORF* codifica uma poliproteína com cerca de 3000 aminoácidos (aa), que sofre clivagens por proteases virais e celulares originando as proteínas funcionais estruturais e não estruturais (XU et al., 2001). As proteínas estruturais: *core* (C) e glicoproteínas de envelope (E1 e E2) estão localizadas na região genômica N-terminal e as não estruturais: NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B, na porção C-terminal. Além dessas, codifica também a proteína p7 (MAJOR; FEINSTONE, 1997; PURCELL, 1997; SUZUKI et al., 1999). As proteínas virais têm várias funções específicas, incluindo propriedades enzimáticas, as quais são essenciais na replicação viral. Além disso, essas proteínas têm sido alvo de estudos para desenvolvimento de novos antivirais e algumas estão relacionadas à patogênese da doença hepática, bem como ao desenvolvimento da resistência ao interferon (ALBERTI; BENVENÙ, 2003; LAUER; WALKER, 2001).

A proteína do *Core* é a primeira a ser processada a partir da poliproteína e é responsável pela formação do nucleocapsídeo (ROSENBERG, 2001). Possui 191 aa, é altamente conservada e imunogênica, contém vários epítodos β -celulares lineares

próximos à porção amino-terminal, os quais têm sido utilizados na detecção de anticorpos em pacientes infectados pelo HCV (PENIM et al., 2004). Essa proteína está envolvida com a sinalização celular, apoptose, processo carcinogênico e metabolismo de lipídios favorecendo o desenvolvimento de esteatose hepática (ALBERTI; BENBEGNÙ, 2003; ASSELAH et al., 2007; BOULANT et al., 2005).

As glicoproteínas E1 e E2 são proteínas transmembranas do tipo I, possuem a região C-terminal hidrofóbica, formam heterodímeros não covalentes, são constituídas por 160 e 334 aa, respectivamente, e o domínio C terminal com cerca de 30 aa (PENIM, 2004). Existem evidências de que essas glicoproteínas são essenciais para penetração do vírus na célula hospedeira por meio da ligação ao receptor, induzindo, então, a fusão com a membrana celular (BARTOSH et al., 2003).

A glicoproteína E2, em particular, interage com o receptor CD81, para a penetração do vírus na célula alvo. Para desempenhar essa função, as proteínas do envelope viral podem apresentar conformações diferentes durante o ciclo de replicação (ROCHA-PERUGIN et al., 2008). Na sequência dessa glicoproteína foram encontradas regiões hipervariáveis. A primeira, denominada região hipervariável 1 (HVR1), é composta pelos primeiros 27aa e é alvo de anticorpos neutralizantes. Além disso, desempenha um papel importante na entrada do vírus. Outra região hipervariável (HVR2) parece ter função na ligação ao receptor celular de E2. Já a HVR3, atua como sítio antigênico e como facilitador dos mecanismos de entrada na célula (DUBUISSON, 2007; SHARMA, 2010; TORRES-PUENTE et al., 2008).

A p7 é uma glicoproteína pequena, constituída por 63 aa, hidrofóbica, localizada na junção entre as proteínas estruturais (E2) e não estruturais (NS2). Possui a capacidade de formar hexâmeros com atividade de canal iônico em membranas lipídicas. Embora dispensável para replicação do RNA viral, essa glicoproteína tem papel importante na liberação e maturação de partículas virais (ATOOM et al., 2014; BRASS, 2006; GOUKLANI et al., 2013; PENIM et al., 2004; TANG; GRISE, 2009).

A junção NS2/NS3 é clivada por uma protease viral originando a NS2 e o N-terminal de NS3. Embora a atividade dessa protease seja necessária para *replicação in vivo*, ela é dispensável para replicação do genoma *in vitro* (BRASS, 2006).

A NS2 é uma protease transmembrana (217aa) com uma região carboxi-terminal translocada no lúmen do retículo endoplasmático, enquanto sua região amino-terminal encontra-se no citossol. Sabe-se que o domínio C-terminal de NS2 juntamente

com a porção amino-terminal de NS3 formam uma metaloprotease, a NS2-3, dependente de zinco, responsável pela clivagem da junção NS2/NS3 (CLARKE, 1997; DUMOULIN et al., 2003; JONES et al., 2007; KATO, 2001). Essa proteína também está associada com a protease cisteína, que possui importante papel relacionado à infecciosidade do HCV (DUBUISSON, 2007).

A NS3 possui 631 aa, é uma proteína multifuncional que consiste de um domínio N-terminal e abriga uma serina protease necessária para o processamento da clivagem de todas as junções NS. Assim, sua ação proteolítica promove a quebra das junções NS3/NS4A, NS4A/NS4B, NS4B/NS5A e NS5A/NS5B, liberando as seguintes proteínas: NS3, NS4A, NS4B, NS5A e NS5B (TANG; GRISÈ, 2009). Além disso, na porção C-terminal há as proteases NTpase/helicase, as quais participam do processo de desenovelamento da hélice do material genético durante a replicação do RNA viral. Ainda, a atividade de NS3 é reforçada pelo cofator NS4A induzindo uma mudança conformacional que leva ao reposicionamento da tríade catalítica. Como não possui um domínio transmembrana, é associada de forma não covalente com o domínio central da NS4A (CLARKE, 1997; DUBUISSON, 2007; SUZUKI et al., 1999; TANG; GRISE, 2009).

A proteína NS4 sofre clivagem e dá origem a duas proteínas, denominadas NS4A e NS4B, as quais sofrem ação de NS3 pela clivagem das junções NS3/NS4A, NS4A/NS4B e NS4B/NS5A. A NS4A é uma proteína pequena com 54 aa, onde a região N-terminal possui funções de ancorar os complexos de replicação NS3/NS4A às membranas celulares, onde o processo proteolítico de replicação do RNA realiza-se; a região central age como um cofator para NS3 e a porção C-terminal participa da regulação da fosforilação de NS5A, tendo um importante papel na replicação do HCV (SHARMA, 2010; TANG; GRISE, 2009).

A NS4B (261 aa) é uma proteína não estrutural altamente hidrofóbica e possui quatro domínios transmembrana. Apesar de ser menos caracterizada, foi mencionada por induzir alteração nas membranas intracelulares que dão origem a estruturas membranosas, envolvidas na replicação viral (DUBUISSON, 2007; TANG; GRISE, 2009).

A proteína NS5 é responsável pela formação de duas proteínas principais, NS5A e NS5B, as quais são produtos da ação da protease NS3 em conjunto com NS4A (EROGLU; PINARBASI, 2000). A proteína não estrutural NS5A (447 aa) é

predominantemente hidrofóbica e não possui hélices transmembranas, sua região N-terminal forma uma alfa hélice altamente conservada e anfipática. Apresenta-se de duas formas: fosforilada e hiperfosforilada nas células, sendo a primeira na região C-terminal e a segunda na porção central. A NS5A contém três domínios (D1, D2 e D3), sendo D1 e D2 responsáveis pela replicação do RNA viral e D3 necessário para a montagem da partícula infecciosa (KATO, 2001; MACDONALD; HARRIS, 2004; MCLAUCHLAN, 2009). Além disso, essa proteína possui uma sequência de nucleotídeos conhecida como região determinante da sensibilidade ao Interferon (ISDR - *Interferon Sensitivity Determining Region*), que tem papel importante na resposta ao tratamento à essa droga, além de possuir domínios de mutações (GUILLOU-GUILLEMETTE et al., 2007). A NS5B é uma proteína altamente conservada, que dá origem a RNA polimerase dependente de RNA (RpRd), essencial para replicação do RNA HCV (DUBUISSON, 2007; LYRA; FAN; BISCEGLIE, 2004; MAYHOUB, 2012).

A região amino-terminal 5' NC consiste de aproximadamente 341 nt, cuja sequência é altamente conservada (com uma homologia de mais de 92%) entre as cepas virais, sendo importante no processo de replicação viral do genoma e tradução das proteínas virais (KATO, 2001). Ainda, possui uma complexa estrutura com quatro domínios distintos (I,II, III e IV) e um pseudo-nó, cuja importância está ligada à atividade relacionada à tradução do genoma. Essa região contém, em sua parte proximal, um sítio de entrada interno para os ribossomos (IRES - “internal ribosomal entry site”) e desempenha papel fundamental na iniciação e tradução do RNA viral (LYRA; FAN; BISCEGLIE, 2004).

A região 3' NC, com 200 nt, contém três regiões distintas: uma região variável de aproximadamente 40 nucleotídeos, localizada ao lado do códon de parada da *ORF*, que apresenta variabilidade entre os genótipos, uma região de comprimento variável de polipirimidina (U/UC) e a terceira região altamente conservada com 98 nucleotídeos denominada 3'X. Essa última tem o potencial de formar três alças (*stem-loop*) que auxilia no processo de replicação viral (FRIEBE, 2005; MAJOR; FEINSTONE, 1997; SUZUKI et al., 2007).

1.2.2-Variabilidade do HCV

Durante a replicação do HCV pode ocorrer inserção de mutações pontuais por meio da RNA polimerase RNA dependente (RdRp) e este é o principal evento que contribui para a elevada diversidade genética do HCV. A taxa de mutação *in vivo* é de cerca de $2,5 \times 10^{-5}$ substituições por base por nucleotídeos por ano devido a ausência de mecanismos de revisão dos erros da RdRp (PRECIADO et al., 2014; RIBEIRO et al., 2012). A heterogeneidade genética do HCV não é uniforme em todo o genoma. A região 5' NC é altamente conservada, já o *core*, NS3 e NS5B são relativamente conservadas. Em contrapartida, as regiões que codificam as proteínas do envelope (E1 e E2) são as que apresentam maior grau de variabilidade, sendo denominadas regiões hipervariáveis (CHAYAMA; HAYES, 2011).

Simmonds et al (1993) compararam diferentes variantes virais, observando a existência de seis grupos principais, que diferiam aproximadamente de 30-35% na sequência de nucleotídeos sendo denominados genótipos. Além disso, cada um desses seis grupos possuía vários subtipos que diferiam entre si em cerca de 20-25% na sequência de nucleotídeos. Assim, em 2005 esses pesquisadores, por meio de um Consenso, propuseram que os genótipos do HCV fossem descritos em números arábicos (1-6) e os subtipos em letras minúsculas (a, b, c, etc) (SIMMONDS et al., 2005). Em 2007, Murphy e colaboradores, encontraram três variantes do vírus, em indivíduos na África Central, que não apresentaram identidade com nenhum dos seis genótipos descritos anteriormente, propondo um novo genótipo do HCV, genótipo 7 (Figura 3).

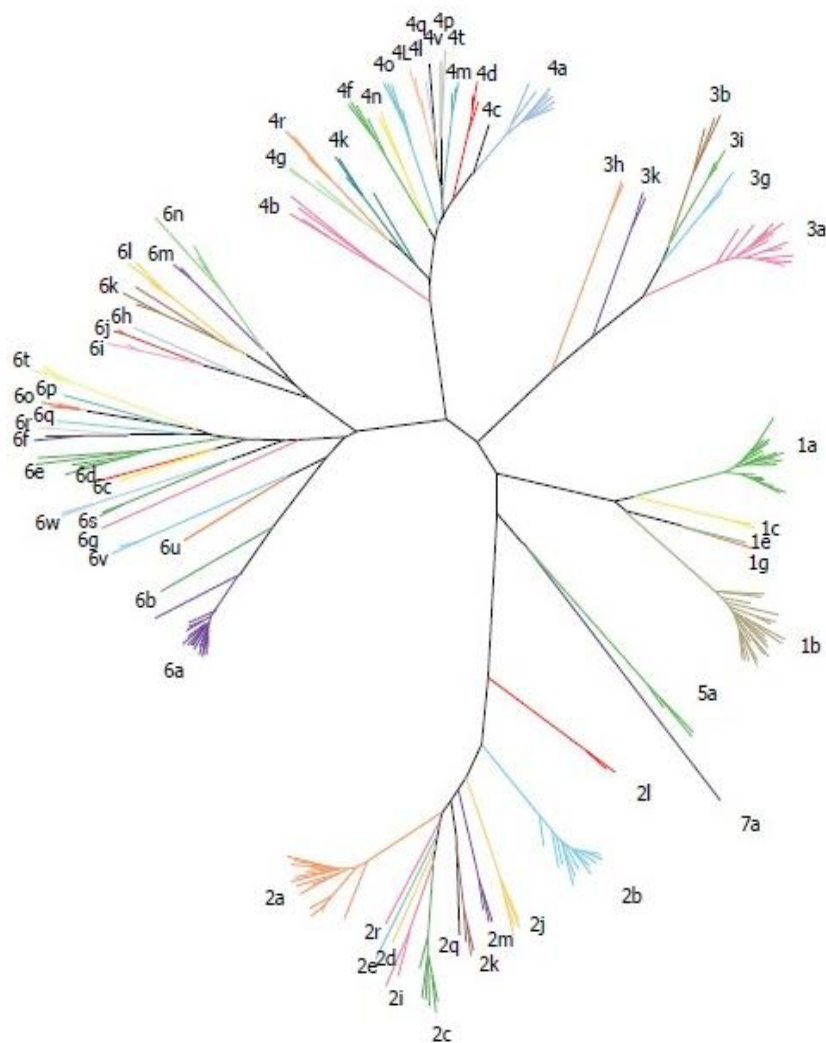


Figura 3 - Árvore filogenética dos tipos e subtipos do HCV (modificada)

Fonte: PRECIADO et al., 2014

A taxa de replicação do HCV é muito elevada, gerando aproximadamente 10 trilhões de partículas virais por dia e as mutações do genoma ocorrem numa faixa de uma por ciclo replicativo, resultando numa população distinta, porém intimamente relacionada a variantes do vírus, denominados *quasispécies*, onde a seqüência difere em apenas alguns nucleotídeos (BLACKARD et al., 2008; LYRA; FAN; BISCEGLIE, 2004). Essas *quasispécies* são geradas durante a replicação e rearranjo viral e a sua existência tem implicações importantes nas pesquisas relacionadas à vacina, dificultando o desenvolvimento da mesma. Além disso, facilita a perpetuação do vírus no organismo humano (LYRA; FAN; BISCEGLIE, 2004).

1.3- Aspectos Clínicos da Infecção pelo HCV

A infecção pelo HCV apresenta formas clínicas diversificadas como: infecção aguda assintomática ou sintomática e infecção crônica podendo evoluir para fibrose, cirrose e hepatocarcinoma (WURSTHORN; MANNS; WEDEMEYER, 2008). A grande maioria dos casos de hepatite aguda é assintomática, somente 10-15% dos infectados apresentam sintomas. A resolução da infecção é observada em 25-52% das infecções sintomáticas e 10-15% das assintomáticas (Figura 4) (GUPTA; BAJPAI; CHOUDHARY, 2014).

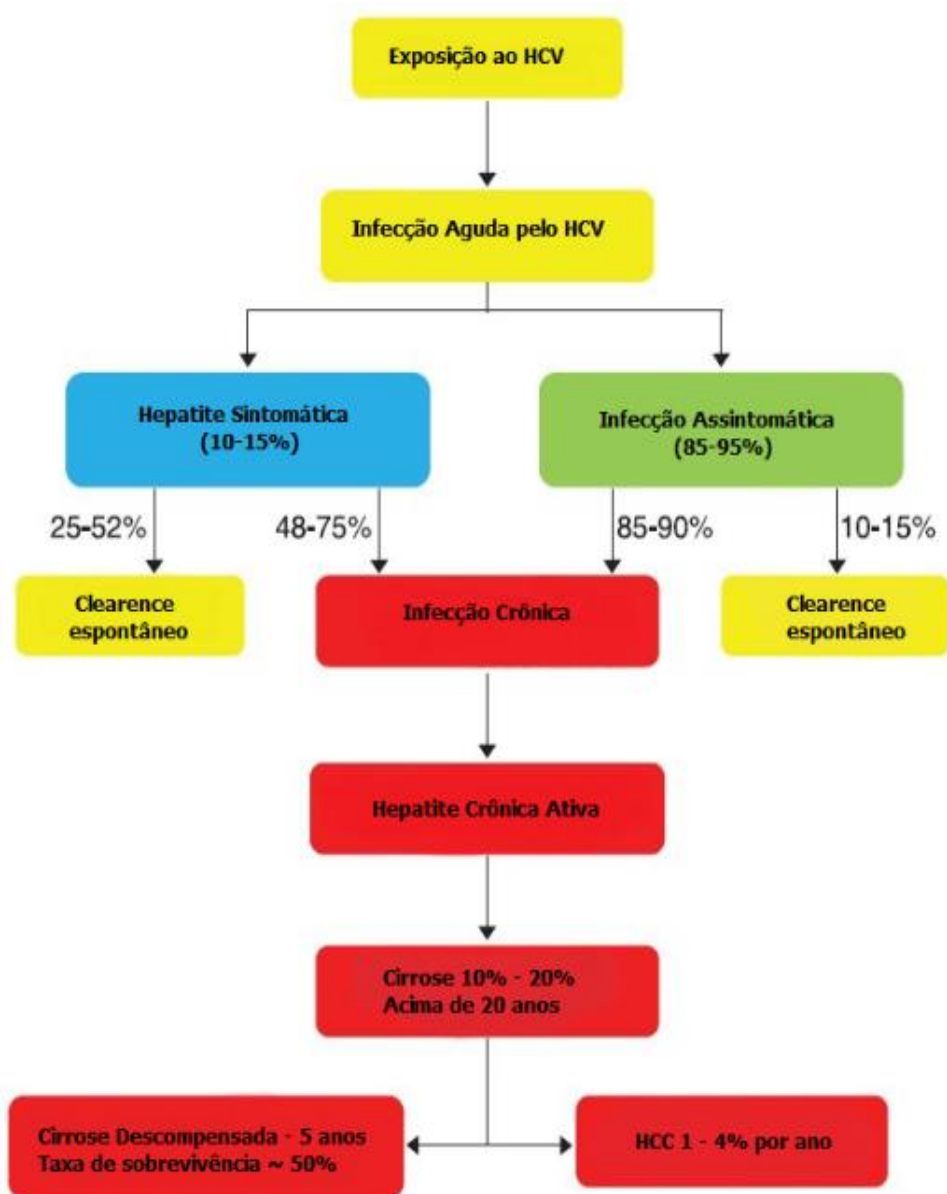


Figura 4 – Fluxograma representando a história natural da infecção pelo HCV

Fonte: GUPTA; BAJPAI; CHOUDHARY, 2014 (modificado)

A hepatite aguda ocorre depois de um período de incubação de 15 a 160 dias (média de sete semanas). A infecção nessa fase apresenta evolução subclínica, sendo que apenas 20-30% dos indivíduos infectados pelo HCV apresentarão a clínica da doença. Os sintomas prodrômicos em geral têm início em duas a doze semanas após a exposição pelo HCV e são caracterizados por anorexia, náuseas, vômitos, astenia, artralgias, mialgias, cefaléia, fotofobia, faringite e alterações no paladar e olfato. Após

uma a duas semanas do surgimento desses sintomas, a icterícia pode aparecer. A colúria e hipocolia podem surgir de um a cinco dias após a icterícia. Há hepatomegalia e esplenomegalia em 10-20% dos pacientes. As transaminases podem apresentar valores normais ou elevar em aproximadamente 20 vezes o valor normal (MAASOUMY; WEDEMEYER, 2012; MARTÍNEZ-REBOLLAR, 2011; RODÉS; TAPIAS, 2000).

Na hepatite C aguda autolimitada, os sintomas podem persistir durante semanas e diminuir com o declínio da alanina aminotransferase (ALT)/transaminase glutâmico pirúvica (TGP) e dos níveis de RNA HCV, não sendo mais detectados após seis meses do início da infecção (BRASIL, 2011; CRAXÌ; LAFFI; ZIGNEGO, 2008; MODI; LIANG, 2008; WESTBROOK; DUSHEIKO, 2014).

Dos indivíduos infectados pelo HCV, cerca de um terço elimina o vírus espontaneamente e aproximadamente 75%-85% não conseguem suprimir a infecção no período de seis meses. A persistência do RNA HCV no indivíduo por mais de seis meses indica cronicidade da infecção (CHEN; MORGAN, 2006; MAHESHWARI; RAY; THULUVATH, 2008; RODÉS; TAPIAS, 2000). Idade superior a 25 anos no momento da infecção, gênero masculino, consumo de álcool, presença de esteatose hepática, ausência de icterícia ou sintomas durante a fase aguda da infecção, raça africana, coinfeção pelo HIV, HBV e imunossupressão são fatores que favorecem a evolução para cronicidade da infecção (CHEN; MORGAN, 2006; MAASOUMY; WEDEMEYER, 2012).

Dos indivíduos que apresentam infecção crônica, 10-20% poderão desenvolver complicações hepáticas, como cirrose e 1-5% poderão evoluir para câncer hepático (LAVANCHY, 2011). A infecção aguda pelo HCV pode ser grave, no entanto, a falência hepática fulminante é rara (FARCI et al., 1996).

1.4- Diagnóstico da Infecção pelo HCV

O diagnóstico da infecção pelo HCV apresenta vários benefícios, pois a detecção precoce do vírus facilita a supressão virológica e permite iniciar o tratamento mais rápido, o que o torna mais efetivo (ALBELDAWI; RUIZ-RODRIGUEZ; CAREY, 2010).

O método de diagnóstico laboratorial mais utilizado para a hepatite C continua sendo a pesquisa sorológica para anticorpo específico (anti-HCV) pelo método de ensaio imunoenzimático (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* - ELISA) e a detecção do RNA viral no sangue, utilizando testes moleculares, sendo a reação em cadeia pela polimerase (PCR) o mais empregado, podendo ser qualitativo ou quantitativo (RICHTER, 2002).

A identificação dos genótipos é dispensável para o diagnóstico da infecção pelo HCV, mas extremamente importante na tomada de decisões quanto ao tratamento (DIENSTAG; MCHUTCHISON, 2006). Os testes sorológicos disponíveis não diferenciam infecção aguda e crônica pelo HCV, pois são capazes de detectar somente o anticorpo total, sem distinguir a classe (IgM /IgG) (HELLER; REHERMANN, 2005; IRSHAD; MANKOTIA; IRSHAD, 2013).

O diagnóstico clínico da infecção aguda pelo HCV geralmente não pode ser realizado, pois na maioria dos pacientes a infecção é frequentemente assintomática ou com sinais e sintomas não específicos (CĂRUNTU; BENEÀ, 2006). Assim, o diagnóstico precoce da infecção aguda pelo HCV se torna muito difícil. No entanto, naqueles indivíduos que são expostos aos fatores de risco associados à infecção, como: usuários de drogas injetáveis, receptores de fatores de coagulação/sangue ou hemoderivados, pacientes hemodialíticos, trabalhadores de saúde com alto risco de exposição a pacientes HCV positivos, paciente infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), crianças com mães HIV positivas e história de múltiplos parceiros sexuais ou doenças sexualmente transmissíveis, a triagem para o HCV deve ser realizada (ALBELDAWI; RUIZ-RODRIGUES; CAREY, 2010).

Na fase aguda, a soroconversão ocorre num período entre sete a oito semanas e o RNA HCV poder ser detectado em uma a três semanas. Ao mesmo tempo, as transaminases podem apresentar alterações em sua concentração, retornando à normalidade até o sexto mês de infecção, quando o RNA HCV torna-se indetectável (Figura 5) (RODÉS; TAPIAS, 2000; SCOTT; GRETCH, 2007). Por outro lado, resultados falso-negativos do anti-HCV podem ocorrer em pacientes com infecções muito recentes ou em indivíduos imunocomprometidos (KAZMIERCZAK et al., 2014; PAWLOTSKY, 2002).

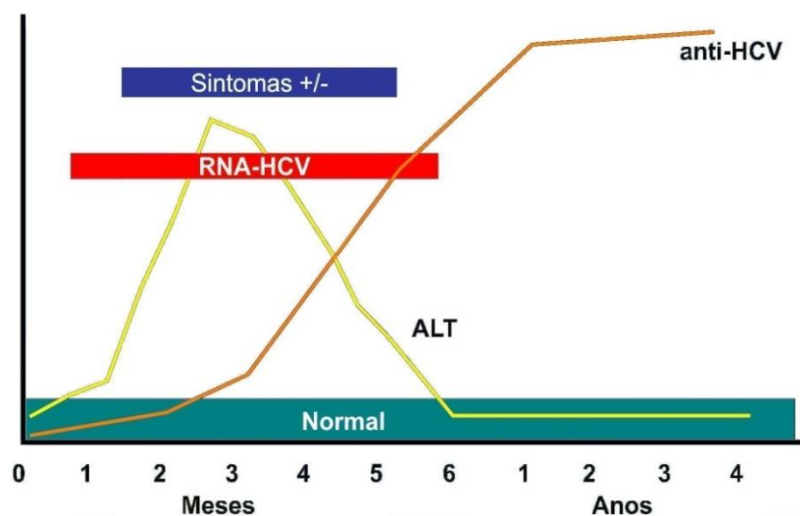


Figura 5 - Perfil sorológico da hepatite C aguda (modificada)

Fonte: CDC - www.cdc.gov/ncidod/diseases/hepatitis/slideset

A infecção crônica é marcada pela persistência do RNA HCV por mais de seis meses do início da infecção. A taxa de cronicidade pode alcançar de 75-85%, variando de acordo com idade, sexo, raça e estado imunológico. A alanina aminotransferase (ALT), nesse período, pode sofrer flutuações (Figura 6) (HOOFNAGLE, 2002).

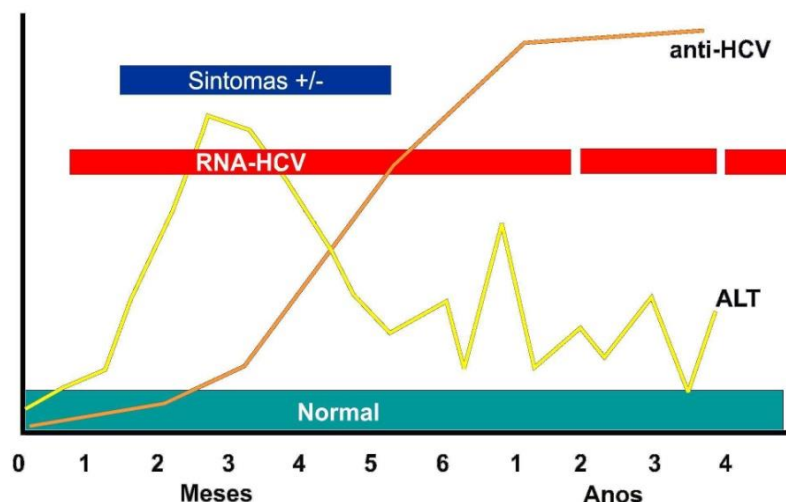


Figura 6 - Perfil sorológico da hepatite C crônica (modificada)

Fonte: CDC - www.cdc.gov/ncidod/diseases/hepatitis/slideset

Desde a descoberta do HCV foram desenvolvidos alguns testes de ELISA, na tentativa de minimizar a quantidade de resultados falso-negativos ou positivos, melhorando a sensibilidade e especificidade dos testes. Quatro gerações de ELISA foram desenvolvidas desde 1989 (GUPTA; BAJPAI; CHOUDHARY, 2014).

O primeiro teste, denominado teste de primeira geração (ELISA I), possuía antígenos recombinantes do HCV derivado da região não estrutural NS4, denominada c100-3, apresentando uma sensibilidade de 70-80%. Esse teste foi usado até 1992 (GRETCH, 1997; GUPTA; BAJPAI; CHOUDHARY, 2014).

A segunda geração, ELISA II, contém, além do NS4, antígenos do *core* (c22-3) e NS3 (c33c). A incorporação desses novos antígenos elevou a especificidade e sensibilidade do teste para 92-95% e diminuiu o período de soroconversão de 12 para 10 semanas para detecção de anticorpos em relação ao ELISA I (GRETCH, 1997; GUPTA; BAJPAI; CHOUDHARY, 2014).

A terceira geração, ELISA III, contém antígenos contra o *core*, NS3, NS4 e NS5, melhorou ainda mais a sensibilidade e especificidade do teste, além do tempo de soroconversão que passou para sete a oito semanas (BRANDÃO et al., 2001). A especificidade desse ensaio é superior a 99% (KAMILI et al., 2012), enquanto a sensibilidade é de 97% (GRETCH, 1997). Atualmente é o teste sorológico mais utilizado para detecção de anticorpos (BRASIL, 2011; CHEVALIEZ; PAWLOTSKY, 2007).

A quarta geração dos testes imunoenzimáticos detecta simultaneamente dois marcadores para mesma infecção: o antígeno do *core* e anticorpos contra o HCV (*core*, NS3, NS4 e NS5), diminuindo o período da janela imunológica para 17 dias, com sensibilidade e especificidade superiores a 95% (GUPTA; BAJPAI; CHOUDHARY, 2014; LAPERCHE et al., 2005; MARWAHA; SACHDEV, 2014)

Ensaio Recombinantes denominados *Immunoblot* podem ser usados para confirmar a presença de anticorpos específicos contra HCV, principalmente em populações consideradas de baixo risco para aquisição da infecção. Esse tipo de ensaio é muito específico, pois utilizam anticorpos contra antígenos recombinantes do HCV e/ou peptídeos sintéticos, dispostos na fita de nitrocelulose de forma individual. Reatividade com duas ou mais proteínas confirma a positividade da amostra testada e se houver reatividade de apenas uma proteína, o resultado é considerado como indeterminado. Os testes mais utilizados são: *Recombinant Immunoblot Assay* (RIBA-3) e *Strip*

Immunoblot Assays (INNO-LIA Ab III, DECISCANT HCV e Lia Tek HCV). Esses testes têm como vantagem a alta especificidade, entretanto, são de alto custo e requerem mão de obra qualificada e demanda mais tempo para o procedimento. Ainda, a positividade do teste indica apenas a presença do anti-HCV, não faz a distinção entre infecção aguda ou crônica. Para confirmação de infecção ativa, é necessária a realização de ensaios moleculares para detecção do genoma viral (KAMILI et al., 2012; SALUDES et al., 2014).

Os testes rápidos são baseados na pesquisa de anticorpos contra os antígenos recombinantes derivados das regiões do *core*, NS3, NS4, NS5 em um formato imunocromatográfico. Possuem alta especificidade, sendo superior a 99% e a sensibilidade variando entre 86 a 99%, além dos resultados serem produzidos em menos de uma hora não exigindo uma infraestrutura laboratorial complexa, como aparelhos de leitura da densidade óptica que é requerido no ELISA (KAMILI et al., 2012; SMITH et al., 2011).

Outro teste que pode ser utilizado é a pesquisa do antígeno do *core* do HCV em sangue periférico de indivíduos infectados. O nível desse antígeno está intimamente relacionado ao do RNA viral constituindo uma alternativa para mensurar os níveis do ácido nucléico, já que é de fácil manipulação, menor custo e menos propenso a contaminação das amostras. Entretanto, a detecção do antígeno do *core* possui menor sensibilidade que a do RNA viral, não constituindo um teste seguro para monitorização do tratamento (CHEVALIEZ, 2011; SALUDES et al., 2014).

As técnicas de biologia molecular, tanto qualitativa quanto quantitativa, são imprescindíveis para confirmação diagnóstica da infecção ativa pelo HCV (PAWLOTSKY, 2002). A detecção de RNA HCV é necessária para confirmar viremia, seja em infecções recentes, em indivíduos imunocomprometidos, diagnosticar infecção vertical, transmissão ocupacional (acidentes com materiais biológicos), bem como, o monitoramento clínico e avaliação da resposta virológica (BRASIL, 2011, STRAUSS, 2001). Dentre os ensaios qualitativos, os mais utilizados são: a Reação em Cadeia pela Polimerase (PCR) e Amplificação mediada por transcrição (TMA). Já os testes quantitativos detectam a carga viral no soro ou plasma e as principais técnicas empregadas são PCR em tempo real e *branched* DNA (bDNA) (BRANDÃO et al., 2001; CHEVALIEZ; PAWLOTSKY, 2007; SCOTT; GRETCH, 2007).

A técnica de PCR utilizada para pesquisa do RNA HCV é denominada de RT-PCR (Reação em cadeia pela polimerase pós transcrição reversa), pois o genoma do HCV é formado por uma molécula de RNA. Essa técnica é considerada padrão ouro para a detecção do RNA viral, pois apresenta uma sensibilidade maior que 96% e especificidade acima de 99% (SCOTT; GRETCH, 2007). Resumidamente, a RT-PCR catalisa a síntese do DNA complementar (cDNA). A seguir, amplifica o cDNA, produzindo quantidades suficientes para serem detectadas quando submetidas à eletroforese em gel de agarose. A RT-PCR é uma técnica laboriosa que requer cuidados extremos para evitar resultados falso-positivos ou falso-negativos (ROSSETTI; SILVA; RODRIGUES, 2006).

Para determinação dos genótipos utilizam-se técnicas de biologia molecular, como a análise do polimorfismo de comprimento dos fragmentos de restrição (*Restriction Fragment Length Polymorphism* – RFLP), amplificação com iniciadores tipo específicos (para região *core*) e hibridização reversa com sondas de oligonucleotídeos genótipo específicas (*Line Probe Assay* - LiPA) (CHEVALIEZ; PAWLOTSKY, 2007; ERENZOY, 2001; FERREIRA-GONZALEZ; SHIFFMAN, 2004). O sequenciamento do genoma viral ou das regiões 5' NC, *core*, E1 ou NS5B é considerado padrão ouro para identificação dos genótipos (CHEVALIEZ; PAWLOTSKY, 2007; PAWLOTSKY, 2002).

1.4.1- Diagnóstico histopatológico

A fibrose hepática é o acúmulo de colágeno no parênquima hepático (ASSELAH et al., 2007). O estadiamento da fibrose é determinado pela biópsia hepática que é considerado um método invasivo de diagnóstico histológico, podendo auxiliar as tomadas de decisões em relação ao tratamento. Apesar de ser considerada o padrão-ouro, essa técnica possui limitações, pois além de ser um procedimento invasivo, é de alto custo e pode causar efeitos adversos graves nos pacientes, tais como episódios vaso-vagal, hemorragia, peritonite, pneumotórax, perfuração de vísceras e morte. Diante desses fatores, atualmente, são utilizados métodos não invasivos para verificar o estágio da fibrose hepática, como o Fibrotest, o qual combina dois marcadores bioquímicos no soro, e o Fibroscan, que mede a velocidade de propagação de ondas elásticas através do

fígado (AHMAD et al., 2011; BRASIL, 2011; CADRANEL et al., 2003; FRIEDRICH-RUST et al., 2010; NGO et al., 2006; POYNARD et al., 2014).

1.5- Tratamento da Hepatite C

Desde a descoberta do HCV em 1989, vários avanços na área terapêutica têm sido alcançados objetivando a cura da hepatite C (KOHLI et al., 2014). O tratamento tem como finalidade atingir a resposta virológica sustentada (RVS), a qual é caracterizada pela ausência de RNA do HCV detectável no soro (com um limite inferior de detecção de 50UI/ml ou menos) em 24 semanas, após o final do tratamento (NIH, 2002).

Os fatores que influenciam a RVS estão relacionados ao vírus e ao hospedeiro. Em relação ao vírus, inclui o genótipo e carga viral. Características importantes relacionadas ao hospedeiro são: polimorfismo do gene IL28B, esteatose hepática, idade superior a 40 anos, resistência insulínica e síndrome metabólica (ZHU; CHEN, 2013). Quando o tratamento é iniciado precocemente, a chance de obter a RVS alcança valores superiores a 80% e, em algumas situações, próximos de 98% (BRASIL, 2011, BRUJINE et al., 2008).

O tratamento padrão atual no Brasil consiste na combinação de interferon peguilado (INF) e ribavirina (RBV), modulador do sistema imunológico e análogo de nucleosídeo, respectivamente; administrados por 12-72 semanas. Com essa associação medicamentosa, apenas 40-50% dos indivíduos infectados com os genótipos 1 ou 4 obtêm RVS, já com os genótipos 2 ou 3, os índices podem alcançar 80% (SORIANO et al., 2009).

Em decorrência da magnitude que essa terapêutica apresenta no Brasil, o Ministério da Saúde (MS) elaborou, em 2011, o “Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções”. Esse Protocolo apresenta recomendações atualizadas e baseadas em evidências científicas, para a abordagem clínica e terapêutica dos portadores de hepatite C (BRASIL, 2011).

Na fase aguda da infecção, o principal objetivo do tratamento é diminuir o risco de progressão para hepatite crônica. Assim, a detecção precoce da hepatite aguda, podendo ser sintomática ou não, é uma medida importante para o controle da infecção

viral (COREY et al., 2010). O tratamento precoce da hepatite aguda é extremamente eficaz. Nos pacientes assintomáticos, recomenda-se iniciar o tratamento imediatamente após o diagnóstico. Já nos casos sintomáticos, deve-se esperar de 8-12 semanas para o início do tratamento, pois a eliminação espontânea pode ocorrer em 15% a 45% dos casos, sendo que a resolução é mais frequente nas primeiras 12 semanas após o início da infecção (BRASIL, 2011; HOFER et al., 2003). O esquema recomendado pelo Ministério da saúde para o tratamento dos pacientes portadores de infecção aguda no Brasil é descrito no Quadro 1.

Quadro 1 - Esquema de tratamento recomendado pelo Ministério da Saúde para pacientes portadores de Hepatite C aguda no Brasil (BRASIL, 2011)

Situação	Droga	Dose	Via	Duração
Hepatite C aguda (todos os genótipos)	INF	α 2a , 6MUI ou α 2b, 5MUI - primeiras 4 semanas, seguido de 3MUI / 3xsemana- 20 semanas	SC	24 semanas
	INF + RBV	α 2a ou α 2b, 3MUI/3xsemana	SC	24 semanas
		15mg/Kg/dia	VO	

INF=Interferon; RBV=Ribavirina; SC=Subcutâneo; VO= via oral.

Na fase crônica da infecção, o objetivo do tratamento é controlar a progressão da doença hepática suprimindo a replicação viral, diminuindo a atividade inflamatória e, conseqüentemente, a evolução para cirrose e carcinoma hepatocelular (BRASIL, 2011). O tratamento para hepatite C crônica deve ser realizado seguindo o Protocolo do MS, conforme descrito no Quadro 2.

Quadro 2 - Esquema de tratamento recomendado pelo Ministério da Saúde para pacientes portadores de Hepatite C crônica no Brasil (BRASIL, 2011).

Situação	Droga	Dose	Via	Duração
Hepatite C (genótipo 1)	INF-PEG	α 2a, 180 mcg/semana ou α 2b, 1,5 mcg/Kg/semana	SC	48-72 semanas
	RBV	15 mg/Kg/dia (dividida de 12 em 12 horas)	VO	
Hepatite C (genótipo 2 e 3)	INF	α 2a ou α 2b, 3MUI/3xsemana	SC	24 semanas
	RBV	15mg/Kg/dia (dividida de 12 em 12 horas)	VO	
Hepatite C (genótipo 4 e 5)	INF-PEG	α 2a, 180 mcg/semana ou α 2b, 1,5 mcg/Kg/semana	SC	48-72 semanas
	RBV	15 mg/Kg/dia (dividida de 12 em 12 horas)	VO	

INF-PEG=Interferon Peguilado; INF=Interferon; RBV=Ribavirina; SC=Subcutâneo; VO=via oral.

A avaliação do tratamento para a hepatite C, realizada em um estudo de coorte por Acras et al. (2004) no Paraná, evidenciou uma efetividade de 30% em pacientes portadores do genótipo 1. Assim, em 2012, por meio da Portaria nº 20, de 25 de julho, o Ministério da Saúde incorporou os primeiros antivirais de ação direta, pertencentes à classe de inibidores da protease (IP), telaprevir e boceprevir, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Essas drogas inibem a protease NS3/4A e em combinação com interferon peguilado alfa e ribavirina se tornou o tratamento padrão para a hepatite C crônica (Quadro 3). A aprovação desses IP se deu apenas para indivíduos monoinfectados pelo genótipo 1, com fibrose avançada (Metavir F3 e F4) ou evidências menos invasivas de cirrose, doença hepática compensada (Child-Pugh \leq 6 classe A), sem histórico de descompensação prévia e ausência de tratamento prévio com IP (ANDRONESCU et al., 2014; BRASIL, 2012, 2013).

Quadro 3 - Esquema de tratamento recomendado pelo Ministério da Saúde para pacientes portadores de Hepatite C pelo genótipo 1 no Brasil (Inibidores da Protease) (BRASIL, 2013).

Situação	Droga	Dose		Duração
Hepatite C crônica (genótipo 1)	TELAPREVIR	2 comp de 375mg a cada 8 horas (VO)	IFN-PEG (SC) + IFN (SC)	Até 44 semanas
	BOCEPREVIR	4 cp de 200mg a cada 8 horas (VO)		

Comp= comprimido; cp= cápsula; INF-PEG=Interferon Peguilado, INF=Interferon.

A última atualização referente às drogas para tratamento da hepatite C, no Brasil, refere-se ao processo de registro dos medicamentos Daklinza (daclatasvir, inibidor da NS5A) e Olysio (simeprevir sódico, inibidor de protease). A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) anunciou a conclusão do processo que aprova a inclusão desses medicamentos em todo território nacional (BRASIL, 2015a; BRASIL, 2015b). Por outro lado, a segurança e eficácia do sofosbuvir (inibidor de NS5B) no tratamento da hepatite C ainda estão em fase de avaliação pela ANVISA (ANVISA, 2015).

1.6-Aspectos Epidemiológicos da Infecção pelo HCV

1.6.1- Transmissão do HCV

A transmissão do vírus da hepatite C ocorre, principalmente, por exposição a sangue e/ou hemoderivados contaminados, portanto grupos de maior risco incluem receptores de sangue, transplantados, usuários de drogas endovenosas, pacientes em hemodiálise e trabalhadores da área de saúde. A transmissão também pode ocorrer por exposição ocupacional ao sangue, transmissão perinatal e sexual (ALTER, 2012; CDC, 1998; MARTINS; NARCISO-SCHIAVON; SCHIAVON, 2011).

Antes de 1992 mais de 90% das hepatites pós-transfusionais tinham como agente causal o HCV, com uma taxa de soroconversão variando de 5 a 15% no período

de 1960 a 1991, a qual foi reduzida para 0,001% após implantação da triagem sorológica para o HCV nos bancos de sangue (BRASIL, 1993; DONAHUE et al., 1992; STRAUSS, 2001; YEN; KEEFFE; AHMED, 2003). Para reduzir ainda mais o risco transfusional, em 2004 o Ministério da Saúde criou a Portaria nº 112 que dispõe sobre a implantação dos testes de amplificação e detecção de ácidos nucleicos (NAT) para o HIV e HCV no âmbito da Hemorrede Nacional, ou seja, a realização da triagem molecular em doadores de sangue (BRASIL, 2004).

Atualmente, o uso de drogas injetáveis é considerado o principal mecanismo de disseminação dessa infecção e, nos últimos 40 anos, nos Estados Unidos e na Austrália, tem sido a principal via de transmissão (ALTER, 2007; LAVANCHY, 2009). Um estudo realizado por Pouget, Hagan e Des Jarlais (2012), verificou a associação entre a infecção pelo HCV e o uso de drogas injetáveis, evidenciando que o compartilhamento de seringas e equipamentos utilizados no preparo da droga são fatores de risco importantes para aquisição da hepatite C. Por outro lado, o uso de drogas não injetáveis também tem assumido um importante papel na epidemiologia da infecção pelo HCV em decorrência do compartilhamento de instrumentos utilizados para o consumo (canudo intranasal, cachimbos) que podem estar contaminados por fluídos orais e/ou nasais em decorrência de ulcerações na mucosa oral e nasal dos usuários (MACÍAS et al., 2008; SCHEINMANN et al., 2007; SHEPARD; FINELLI; ALTER, 2005).

Os procedimentos que envolvem potencial exposição percutânea a sangue ou fluidos corporais derivados do sangue, como tatuagem/*piercing*, acupuntura, procedimentos estéticos e manicures podem transmitir o vírus da hepatite C (BRASIL, 2005; LEE et al., 2014). Em alguns países em desenvolvimento, a disponibilidade de seringas esterilizadas pode ser inadequado ou inexistente, além disso, as injeções realizadas de forma insegura, executadas tanto por profissionais quanto por pessoas leigas, podem ter grande importância na transmissão do HCV (ALTER, 2012; SHEPARD; FINELLI; ALTER, 2005). Diante deste fato, cerca de dois milhões de infecções pelo HCV são adquiridas por ano em virtude do uso de injeções contaminadas, podendo ser responsáveis por até 40% de todas as infecções pelo HCV no mundo (ALTER, 2007).

A transmissão do HCV, no ambiente hospitalar está intimamente relacionada ao não cumprimento das práticas de segurança recomendadas. Em Nova

Jersey e Wisconsin, em 2010 e 2011, respectivamente, houve ocorrências de transmissão do vírus relacionada a procedimentos cirúrgicos, os quais foram devidamente investigados, indicando que a transmissão provavelmente tenha ocorrido em decorrência da violação das práticas de prevenção de infecção (CDC, 2015; DONSKEY et al.; 2014).

A transmissão ocupacional do HCV é rara e ocorre principalmente em profissionais de saúde que são frequentemente expostos a situações de risco, como: nos acidentes com materiais perfuro-cortantes contaminados. Há relatos que a incidência de soroconversão em trabalhadores que tiveram lesões profundas com agulhas contaminadas com material biológico de pacientes anti-HCV positivo foi de 1,8%. Por outro lado, a transmissão do HCV raramente ocorre por exposição de mucosas ou pele íntegra (ALTER, 2007; CIROLIA; ZANETTA, 2007; CZEPIEL; BIESIADA; MACH, 2008).

A transmissão do HCV por meio de órgãos transplantados tem sido descrita desde 1991 (PEREIRA et al., 1991). No entanto, não existe um consenso por parte dos estudiosos sobre o impacto do transplante de órgãos na prevalência do HCV (RECH; RODRIGUES FILHO, 2007). A transmissão nosocomial também é importante na disseminação do HCV, principalmente em unidades de hemodiálise durante os procedimentos de diálise, aplicação de medicamentos (principalmente frasco com multidoses), pela não troca de luvas e compartilhamento de instrumentos hospitalares (esfigmomanômetro, estetoscópio, pinças, tesouras) (CARNEIRO et al., 2007; JADOUL et al., 2004).

A taxa de transmissão perinatal da infecção pelo HCV varia de 4 a 7%, e aumenta até cinco vezes nos casos de mães co-infectadas com HIV. Outros fatores também influenciam a transmissão por essa via, como a presença do RNA viral no sangue materno, ruptura prolongada da membrana e parto vaginal (INDOLFI; AZZARI; RESTI, 2013; ROBERTS; YEUNG, 2002).

A transmissão intrafamiliar do HCV pode ocorrer quando existe compartilhamento de objetos de uso pessoal (escova de dente, lâmina de barbear, alicates e cortadores de unha) ou ainda pela exposição a ferimentos abertos (MOHAMED et al., 2006; STRAUSS, 2001).

A transmissão sexual, apesar de ser pouco eficiente, é importante na epidemiologia da hepatite C (BESSA et al., 2009). O risco é menor que 3% em casais

monogâmicos, sem fatores de risco para outras Doenças Sexualmente Transmissíveis (DST). Indivíduos com multiplicidade de parceiros e expostos a outras DST apresentam risco aumentado de aquisição desta infecção (BRASIL, 2005). Alguns mecanismos são importantes na transmissão sexual: traumatismo da mucosa durante o ato sexual, elevada viremia, presença de partículas virais no sêmen, multiplicidade de parceiros sexuais, relação sexual com indivíduos portadores de alguma DST e infecção pelo HIV (CAVALHEIRO et al., 2010; RAUTCH, 2005; YEN et al., 2003).

1.6.2- Prevalência da Hepatite C

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), existem no mundo aproximadamente 150 milhões de pessoas infectadas cronicamente pelo HCV e mais de 350.000 morrem anualmente por complicações hepáticas relacionadas ao vírus. Ainda, cerca de 3-4 milhões de pessoas se infectam a cada ano (OMS, 2014).

A epidemiologia mundial da infecção pelo HCV difere na população de acordo com as características sociodemográficas e culturais de cada região, além da faixa etária (MARTINS; NARCISO-SCHIAVON; SHIAVON, 2011).

Segundo os dados de Hanafiah et al. (2013) regiões de elevada endemicidade para essa infecção estão localizados na Ásia Central/Sudeste e países da África. Os países de endemicidade intermediária se localizam na África do Sul e China. Enquanto alguns países da América do Norte e América Latina são considerados de baixa endemicidade (Figura 7).

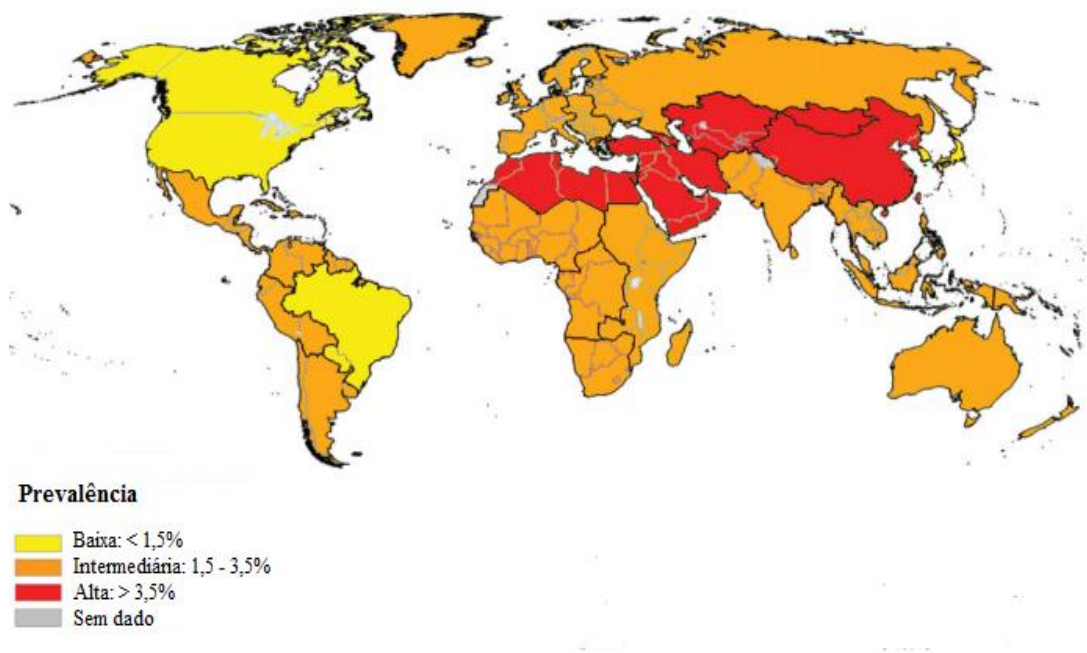


Figura 7- Endemicidade mundial da infecção pelo HCV (modificada).

Fonte: HANAFIAH et al., 2013

O Brasil é um país de grande extensão territorial, com variações demográficas e socioculturais entre suas macrorregiões. Assim, a maioria dos estudos que estimam a prevalência da infecção pelo HCV no Brasil é realizada principalmente em grupos populacionais específicos, como em doadores de sangue (BOTELHO et al., 2008; CARNEIRO et al., 2007; FERREIRA; SILVEIRA, 2004, MARTINS et al., 2006.).

Um inquérito populacional realizado pelo Ministério da Saúde (BRASIL, 2010) mostrou que o país é considerado de baixa endemicidade para hepatite C, a prevalência global encontrada nessa investigação foi de 1,38% (IC 95% 1,12%-1,64%). Martins, Narciso-Schiavon e Schiavon (2011), realizaram uma revisão na literatura nacional referente à epidemiologia da infecção pelo HCV em doadores de sangue e, verificaram que a taxa de positividade variou de 0,4% a 5,9% entre os estados brasileiros (Figura 8).

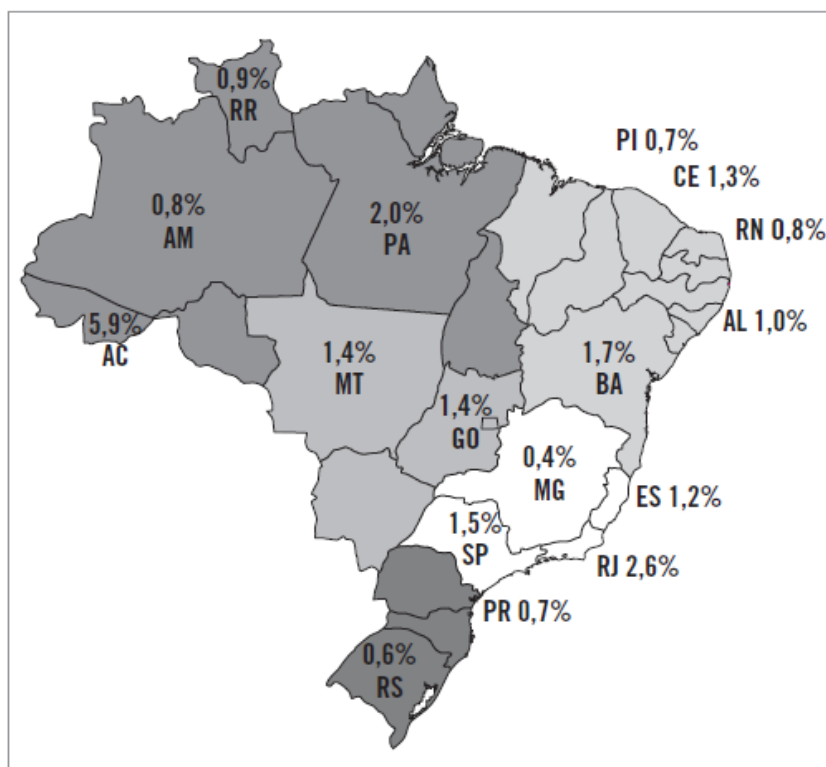


Figura 8 - Prevalência da positividade para anti-HCV em doadores de sangue nos diferentes estados brasileiros

Fonte: MARTINS; NARCISO-SCHIAVON; SCHIAVON, 2011

Em Goiânia-GO, vários estudos para avaliar a prevalência da hepatite C foram realizados em diversas populações e o índice de positividade variou de 0 a 63,3%, conforme mostrado no Quadro 4.

Quadro 4 - Prevalência da infecção pelo HCV em diferentes grupos populacionais em Goiânia-GO.

População	Autores	Prevalência
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; Martins; Vanderborght (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%
Profissionais do sexo	França et al. (2011)	0,7%
Pacientes HIV 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. (2013)	1,6%
Portadores de doenças oncohematológicas	Marinho (2013)	0,86%

*Goiânia e Mato Grosso do Sul

1.6.3- Distribuição dos genótipos do HCV

A distribuição genotípica do HCV é importante para verificar as tendências epidemiológicas dos genótipos, tais como a introdução de novos genótipos em uma população e a taxa de evolução das seqüências ou recombinações naturais do vírus que permite conhecer a diversidade genética do HCV (LAVANCHY, 2011).

Os genótipos e subtipos do HCV apresentam distribuição geográfica variável (CAMPIOTTO et al., 2005; NOLTE, 2001; ZEIN, 2000). Os genótipos 1, 2 e 3 possuem distribuição mundial. O genótipo 4 é prevalente no norte e leste da África, enquanto os genótipos 5 e 6 são frequentes na África do Sul e Hong Kong, respectivamente (Figura 9). O genótipo 7 tem sido encontrado em indivíduos no Vietnã (NOLTE, 2001; SY; JAMAL, 2006; ZEIN, 2000). Quanto aos subtipos, 1a e 1b são responsáveis por aproximadamente 60% de todas as infecções (NOLTE, 2001; TE; JENSEN, 2010), sendo os mesmos mais encontrados nos Estados Unidos e Europa. Em relação aos subtipos 2a e 2b podem ser encontrados na América do Norte, Europa e Japão, já o subtipo 2c é bastante difundido na região norte da Itália (TE; JENSEN, 2010). O subtipo 3a é muito comum entre usuários de drogas nos Estados Unidos e Europa e os outros subtipos do genótipo 3 são comumente encontrados no Nepal, Bangladesh, Índia e Paquistão. Os subtipos 5a é frequentemente encontrado no sul da África e o 6a principalmente em Hong Kong e sudeste da Ásia (HUSSAIN, 2013; SIEVERT et al., 2011).

Distribuição geográfica dos genótipos do HCV

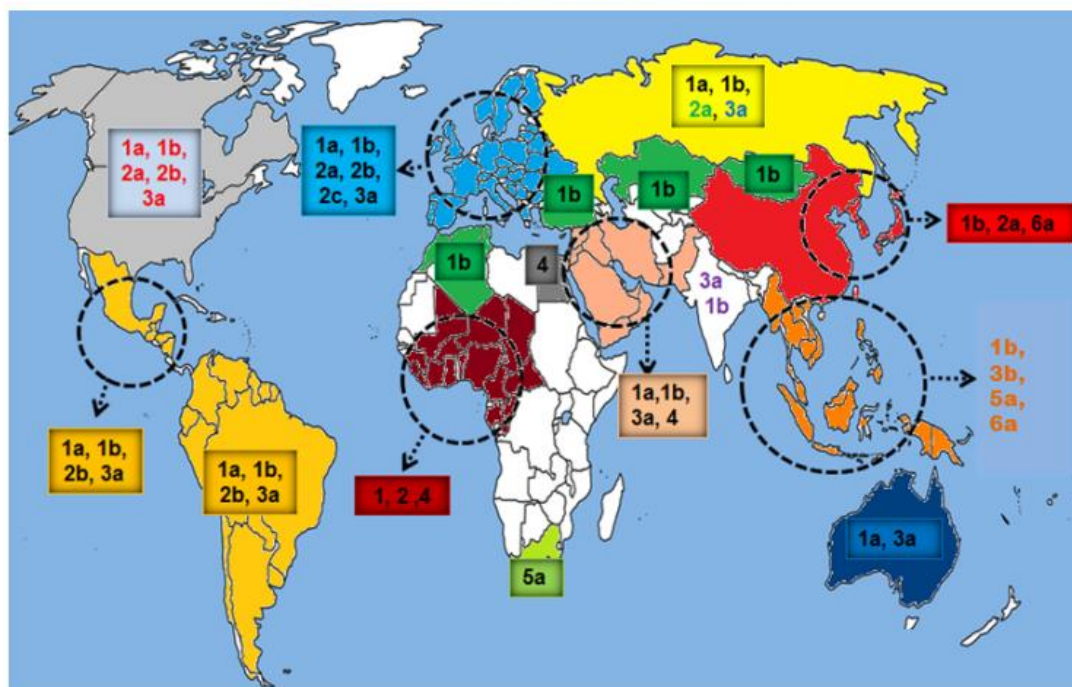


Figura 9 - Distribuição geográfica dos genótipos do HCV (modificada)

Fonte: HUSSAIN , 2013

No Brasil, uma investigação realizada por Campiotto et al. (2005) em diferentes regiões do país, verificou a circulação dos genótipos 1, 2, 3, 4 e 5 com distribuição diferente em cada região. O genótipo 1 foi o mais prevalente (64,9%), e 4,6% das infecções foram causadas pelo genótipo 2, 30,2% pelo genótipo 3, 0,2% pelo genótipo 4 e 0,1% pelo genótipo 5 (Figura 10). Outros estudos realizados no Brasil também verificaram a maior frequência dos genótipos 1, 2 e 3 (SILVA et al., 2007; VOGLER et al., 2004; WOLFF et al., 2010).

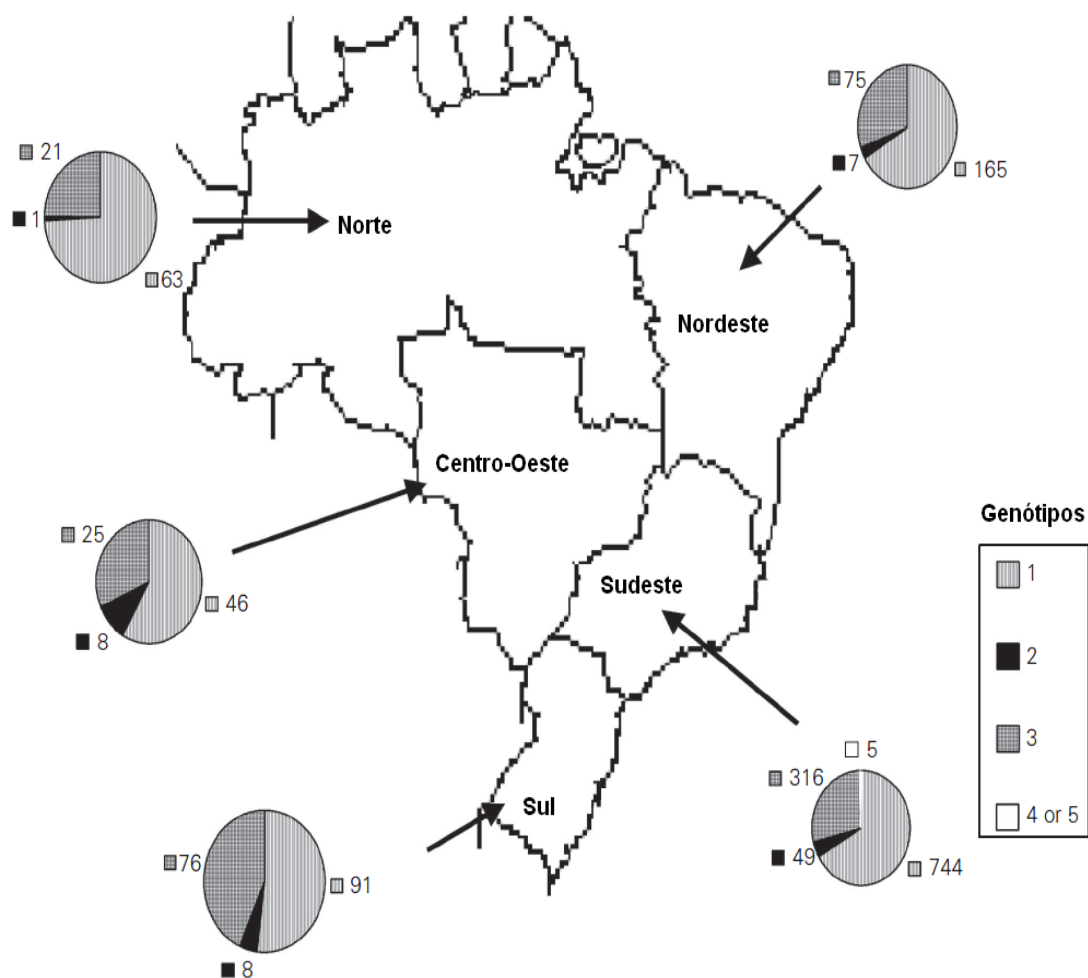


Figura 10 - Distribuição dos genótipos do HCV em diferentes regiões brasileiras (modificada)

Fonte: CAMPIOTTO et al., 2005

Na região Centro-Oeste, uma investigação realizada em doadores de sangue, do Distrito Federal, Mato Grosso e Goiás, identificou a presença dos genótipos 1, 2 e 3, com menor frequência do genótipo 2 (MARTINS et al., 2006). Estudos realizados nessa mesma região, mais especificamente em Goiânia-GO, em diferentes populações tais como: hemodialisados, transplantados renais, reeducandas, usuários de drogas ilícitas, coinfectados HCV/HIV, indivíduos com doenças reumáticas e tuberculose evidenciaram a presença dos subtipos 1a, 1b e 3a (BARBOSA et al., 2005; BARROS et al., 2013; BOTELHO et al., 2008; DEL-RIOS, 2011; ESPIRITO-SANTO et al., 2007; LOPES et

al., 2009; REIS et al., 2011). Em catadores de materiais recicláveis, somente os subtipos 1a e 1b foram identificados (MARINHO et al., 2013).

1.7-Prevenção e Controle da Infecção pelo HCV

A prevenção e o controle da infecção pelo HCV têm como objetivo evitar a ocorrência de novos casos, bem como eliminar o risco de progressão para doença hepática crônica, cirrose e hepatocarcinoma nos indivíduos infectados (KEW et al., 2004).

No Brasil, algumas medidas têm sido executadas visando à diminuição do potencial de risco de transmissão parenteral do HCV, como a implantação das Portarias nº 1.376, (19/11/1993) e Portaria nº 112 (29 /01/ 2004). A primeira estabeleceu a obrigatoriedade de triagem sorológica da hepatite C em bancos de sangue e a segunda sobre a implantação do Teste de Amplificação e Detecção do Ácido Nucleico Viral (NAT) para o vírus da Hepatite C em banco de sangue, nas hemorrede, diminuindo substancialmente a transmissão desse agente por via transfusional durante a janela imunológica (BRASIL,1993, 2004).

Embora as estratégias realizadas para reduzir ou eliminar o risco potencial da transmissão pós-transfusional do HCV tenham alcançado excelentes resultados em bancos de sangue, ainda há necessidade de formular estratégias globais para restringir ou eliminar o risco da transmissão dessa infecção na população geral, principalmente em grupos considerados com alto risco de infecção pelo HCV (ALTER, 2002).

O desenvolvimento de uma vacina seria a forma mais eficaz para a redução do número de novos infectados e, ainda, reduziria o impacto financeiro que essa virose gera no sistema de saúde. Entretanto, existem impedimentos para o desenvolvimento de um imunobiológico contra o HCV, pois esse vírus apresenta alta variabilidade genética, disponibilidade limitada de modelos animais e cultivo *in vitro* para estudo e complexa resposta imunológica (HALLIDAY; KLENERMAN; BARNES, 2011; TORRESI; JOHNSON; WEDEMEYER, 2011).

A diminuição da infecção requer a implementação de atividades de prevenção primária e secundária. As medidas primárias objetivam a redução da incidência da infecção, enquanto a secundária visam reduzir o risco de evolução para

hepatopatia crônica (FERREIRA; SILVEIRA, 2004). No que se refere à prevenção primária, destacam-se a triagem em bancos de sangue e centrais de doação de sêmen para garantir a distribuição de material biológico não infectado; triagem de doadores de órgãos sólidos como coração, fígado, rim e pulmão; bem como de doadores de córnea ou pele; cumprimento das práticas de controle de infecção em hospitais, laboratórios, consultórios dentários e serviços de hemodiálise. Já as secundárias visam à interrupção da progressão da doença em um indivíduo previamente infectado, oferecendo o tratamento, acompanhamento e aconselhamento acerca da importância de alguns fatores como: abstinência ou diminuição do uso de álcool e não exposição a outras substâncias hepatotóxicas (BRASIL, 2005; FERREIRA; SILVEIRA, 2004).

Em cinco de Fevereiro de 2002, o Ministério da Saúde criou o “Programa Nacional de Hepatites Virais” (PNHV) que tem contribuído para o aprimoramento do conjunto de ações de saúde referentes às hepatites virais. Esse programa tem como objetivo: desenvolver as ações de promoção da saúde, prevenção e assistência aos pacientes com hepatites virais; reforçar a vigilância epidemiológica e sanitária; ampliar o acesso e incrementar a qualidade e a capacidade instalada dos serviços de saúde em todos os níveis de complexidade; organizar, regulamentar, acompanhar e avaliar o conjunto das ações na área das hepatites virais (BRASIL, 2002).

1.8- Diabetes *Mellitus*

De acordo com a Sociedade Brasileira de Diabetes, estima-se que em 2030 mais de 300 milhões de pessoas sejam diabéticas em todo o mundo, sendo essa uma das principais causas de morte dentre as doenças não transmissíveis (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2014). No Brasil, estima-se que a prevalência esteja em torno de 11%, com aproximadamente cinco milhões e meio de diabéticos, representando importante problema de saúde pública (BRASIL, 2006).

O termo “diabetes *mellitus*” (DM) refere-se a um transtorno metabólico de etiologia heterogênea, que apresenta hiperglicemia e distúrbios no metabolismo de carboidratos, proteínas e gorduras, resultantes de defeitos da secreção e/ou da ação da insulina (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2014).

O DM é dividido em duas classes etiopatogênicas: DM tipo 1 (DM 1) e DM tipo 2 (DM 2). A fisiopatologia do DM 1, que leva ao quadro de hiperglicemia, consiste na destruição das células β do pâncreas, levando a uma absoluta deficiência de insulina. A DM 1 ocorre mais em crianças e adolescentes, neste caso, o pâncreas não produz insulina. Assim, a pessoa necessita receber insulina exógena para assegurar a sobrevivência. O DM 2 ocorre quando o pâncreas não produz insulina suficiente ou quando o organismo não consegue utilizar eficazmente a insulina produzida, caracteriza-se por hiperglicemia crônica, resistência insulínica e deficiência relativa na secreção de insulina (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2014).

O DM 2 representa cerca de 90% dos casos mundiais. Entretanto, 50% dessa população desconhecem o estado de portador da doença. Assim, testes de rastreamento são indicados a indivíduos assintomáticos que apresentam maior risco da doença, tais como: idade superior a 45 anos, sobrepeso (Índice de massa corporal superior a 25), obesidade central (cintura abdominal maior que 102 cm para homens e 88 cm para mulheres), antecedente familiar de DM 2, sedentarismo, *High Density Lipoproteins* (HDL) baixo ou triglicérides elevados, hipertensão arterial, história de macrossomia ou diabetes gestacional, diagnóstico de ovário policístico, doença cardiovascular, cerebrovascular ou vascular periférica definida (BRASIL, 2006, SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2000).

O paciente diabético possui uma fase pré-clínica assintomática, sendo na maioria das vezes indetectada. Quando presentes têm como sintomas poliúria, polidipsia, polifagia, perda de peso e transtornos visuais (WHO, 2014, IDF, 2012). Ainda pode apresentar complicações microvasculares a nefropatia, neuropatia e retinopatia; além de aumentar o risco de surgimento de doenças cardiovasculares e esteatose hepática (WILMOT; IDRIS, 2014).

1.9 - Infecção pelo HCV e Diabetes *Mellitus* tipo 2

A infecção crônica pelo HCV tem sido associada à gênese de outras doenças extra-hepáticas. Provavelmente, essas manifestações são decorrentes de mecanismos que envolvem a resposta imune vírus-hospedeiro durante a replicação viral (THOMSON; FINCH, 2005). As manifestações extra-hepáticas incluem: reumáticas,

como artralguas e artrite; renais, como crioglobulinemia e glomerulonefrite membranoproliferativa; além de porfiria cutânea tardia, vasculite, neuropatia periférica e linfoma não Hodgkin, distúrbios endócrinos, como diabetes *mellitus* tipo 2 (DM 2) e tireoidite auto-imune, dentre outros. A prevalência das manifestações extra-hepáticas é relativamente baixa, mas pode estar associada com elevada morbimortalidade. No entanto, não foram relatados casos dessas manifestações na hepatite aguda (CACOUB et al., 2014; CHEN; MORGAN, 2006; LATT et al., 2012; MAHESHWARI; RAY; THULUVATH, 2008; YILMAZ et al., 2015).

Algumas investigações epidemiológicas e clínicas forneceram evidências convincentes de que a infecção crônica pelo HCV poderia desempenhar um papel direto na alteração do metabolismo da glicose, levando a resistência à insulina e posterior desenvolvimento de DM 2 (ALI et al., 2012; MEMON et al., 2013; NEGRO; ALAEI, 2009; ROUABHIA et al., 2010). Entretanto, outros estudos não observaram nenhuma associação entre o HCV e DM 2 (BALOGUN et al., 2006; COSTA et al. 2008; EPHRAIM et al., 2014; KAABIA et al., 2009).

Ainda não está bem esclarecido, a inter-relação da infecção pelo HCV e o desenvolvimento de diabetes. Estudos têm mostrado que a replicação viral persistente pode desempenhar efeitos diretos ou indiretos no metabolismo da glicose levando a resistência à insulina (RI) (ABENAVOLI et al., 2014; ANTONELLI et al., 2014). A RI é definida como a incapacidade da insulina em induzir o efeito sobre o metabolismo da glicose e uma grande quantidade de insulina é secretada para obter uma resposta biológica. O estado hiperinsulinemia induz distúrbios no fígado, como a esteatose hepática, inflamação, progressão da fibrose hepática e resistência ao tratamento antiviral (ABENAVOLI et al., 2014, KAWAGUCHI; MIZUTA, 2014, ROMERO-GÓMEZ, 2006).

A rota normal de entrada de glicose nas células envolve uma cascata de eventos. A sinalização intracelular da insulina começa com a sua ligação ao receptor específico de membrana, que é uma proteína composta por duas subunidades α e duas subunidades β . A ligação da insulina à subunidade α faz com que a subunidade β apresente alteração conformacional e autofosforilação, ativando uma tirosina quinase, que fosforiliza os substratos do receptor de insulina (IRS). O IRS fosforilado se liga ao fosfatidilinositol 3-quinase, resultando na ativação do PI 3-quinase. O PI 3-quinase ativa o transportador de glicose do tipo 4 (GLUT4). As moléculas GLUT4 se deslocam para a

superfície celular e facilitam a captação da glicose (GUYTON; HALL, 2006; PETERSEN; SHULMAN, 2006).

Os efeitos diretos que envolvem a infecção pelo HCV e o processo de RI ocorrem durante a replicação viral. A proteína do *core* do HCV aumenta a fosforilação do IRS1, essencial para iniciar o mecanismo de desenvolvimento de RI. Este ativa a fosfatidilinositol 3-kinase (PI3K) importante para o efeito metabólico da insulina. Portanto, defeitos em nível de associação da PI3K e IRS1 podem contribuir com RI e levar ao aumento de DM 2 em pacientes infectados pelo HCV. Estes apresentam um risco três vezes maior de desenvolverem RI, deficiência no metabolismo de glicose e progressão da fibrose (BASARANOGLU; BASARANOGLU, 2011).

Ainda, indiretamente, o HCV pode induzir RI pela estimulação da produção da citocina chamada Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- α), a qual fosforila os resíduos serina dos receptores da insulina 1 e 2 e aumenta a produção de um substrato supressor das citocinas (SOCS). Esta, por sua vez, inibe a fosforilação do fosfatidil inositol (PI3K) e a fosforilação da proteína quinase (Akt). Todas as alterações da sinalização intracelular da insulina bloqueiam a transativação dos receptores do transportador de glicose do tipo 4 (GLUT 4) não permitindo a captação da glicose pela célula. Assim, os mecanismos indiretos envolvidos em induzir resistência à insulina na hepatite C são: produção de TNF- α , fosforilação dos resíduos de serina da insulina e uma expressão elevada de substrato supressor de citocinas (SOCS) (SCHINONI; OLIVEIRA, 2009).

A associação entre o HCV e DM 2 pode ser explicada de duas maneiras: a infecção crônica pelo vírus aumenta o risco de desenvolvimento de DM como explicado acima ou os pacientes acometidos por essa doença tem um risco aumentado de infectar pelo vírus da hepatite C, devido às frequentes hospitalizações para realização de procedimentos, tais como: cirurgias, bem como, repetidas punções digitais para controle da glicemia, injeções diárias de insulina, hemodiálise e transfusão de sangue, que configuram uma importante via de transmissão do vírus da hepatite C (ALI et al., 2012; CHEN et al., 2006; DESENCLOS et al., 2001; GRILLO; GORINI, 2007; NETO et al., 2013; SPARVOLI, 2004).

O primeiro estudo sobre associação entre a infecção pelo HCV e DM 2 foi realizado por Allison et al. (1994) em uma revisão retrospectiva em 100 pacientes adultos com cirrose submetidos à avaliação para transplante de fígado.

Observou-se que dos 34 pacientes com cirrose causada pelo vírus da hepatite C, 17 (50%) eram portadores de diabetes *mellitus* tipo 2, por outro lado, apenas seis (9%) dos 66 pacientes com cirrose não relacionada a essa virose ($p < 0,0001$) tinham diabetes. Ainda, verificaram que indivíduos cirróticos infectados pelo HCV apresentaram um risco de 10,0 (IC 95%: 3,4-29,3) vezes maior de ser portador de DM 2 quando comparados aos indivíduos cirróticos por outras causas. Outra pesquisa realizada por Manson et al. (1999) observou uma prevalência de 21% de diabéticos entre os pacientes com diagnóstico de hepatite C contra 12% dos indivíduos infectados pelo HBV.

Pesquisas subseqüentes foram realizadas mostrando associação entre a infecção pelo HCV e DM 2 (ANTONELLI et al., 2005; ELHAWARY et al., 2011; MEHTA et al., 2000; MEMON et al., 2013; ROUABHIA et al., 2010). Um estudo transversal nos Estados Unidos que incluiu mais de 9000 indivíduos, mostrou que a frequência de DM 2 é três vezes mais comum em pacientes com hepatite C do que na população geral (MEHTA et al., 2000).

Os portadores de DM 2 são uma população considerada de alto risco para aquisição da infecção pelo HCV. Alguns estudos internacionais e nacionais têm mostrado que a prevalência dessa infecção em diabéticos é mais elevada que a população geral (GRECA et al., 2012; LALOO et al., 2015; NDAKO et al., 2009; PAROLIN et al., 2006). Jadoon et al. (2010) realizaram um estudo de caso controle da infecção pelo HCV em pacientes diabéticos e doadores de sangue, observaram índices de positividade para o HCV de 13,7%, e 4,9% respectivamente. Recentemente, outra publicação conduzida em diabéticos na Índia também evidenciou positividade elevada para o HCV quando comparado com a população geral da região (LALOO et al., 2015).

No Brasil, um estudo transversal realizado em Porto Alegre-RS por Greca et al. (2012) com objetivo de estimar a prevalência da infecção pelo HCV em 489 pacientes com DM 2, observou que 73 (14,9%) eram anti-HCV positivos. Uma pesquisa de caso-controle realizado em diabéticos tipo 2 e não diabéticos em Cuiabá-MT, cada grupo foi constituído por 206 participantes, verificou-se uma prevalência para o HCV de 1,4% e 1,0% respectivamente (COSTA et al., 2008). Outra investigação conduzida em 145 adultos portadores de DM 2 em Curitiba-PR, observou uma taxa de positividade de 2% (PAROLIN et al., 2006).

2 JUSTIFICATIVA

Estima-se que 150 milhões de pessoas no mundo estejam cronicamente infectadas pelo HCV (OMS, 2014), com uma prevalência global variando de 2 a 3% (LAVANCHY, 2011). O número de indivíduos diabéticos vem aumentando consideravelmente nos últimos anos. Em 1985 havia cerca de 30 milhões de adultos diabéticos no mundo, em 1995 esse número atingiu 173 milhões com expectativa de atingir 300 milhões em 2030 (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2014).

A presença dessas patologias num mesmo indivíduo tem implicações importantes em termos de Saúde Pública. Os portadores de DM 2 infectados pelo HCV podem apresentar um risco elevado para desenvolvimento de fibrose e, conseqüente, progressão para cirrose e menor resposta ao tratamento (NEGRO; ALAEI, 2009),

Embora estudos epidemiológicos conduzidos em pacientes diabéticos tenham mostrado divergência em relação ao índice de positividade dessa infecção em DM 2 no cenário internacional (ALI et al., 2012; CHEN et al., 2006; EPHRAIM et al., 2014; JADOON et al., 2010; NDAKO et al., 2009; LALOO et al., 2015; SJOBERG et al., 2008) e nacional (GRECA et al., 2012; COSTA et al., 2008; PAROLIN et al., 2006), existem, ainda, muitos questionamentos sobre a epidemiologia da infecção pelo HCV nessa população que precisam ser esclarecidos. O fato preocupante, são os estudos mostrando o elevado índice de positividade para o HCV em DM 2, pois estes pacientes podem apresentar um risco aumentado para fibrogênese e, portanto, progressão para cirrose e menor resposta ao tratamento (NEGRO; ALAEI, 2009).

Este é o primeiro estudo a ser realizado em portadores de DM 2 no estado de Goiás, com objetivo de avaliar o perfil sociodemográfico, comportamentos de risco e estimar a prevalência do HCV nesses indivíduos. As informações dessa pesquisa poderão subsidiar o manejo clínico, prevenção e controle dessas doenças, garantindo uma melhor assistência e qualidade de vida aos pacientes em questão.

3 OBJETIVOS

3.1- Objetivo Geral

- Verificar o perfil epidemiológico da infecção pelo Vírus da hepatite C na população de DM 2 em Goiânia-GO.

3.2- Objetivos específicos

- Estimar a prevalência da infecção pelo HCV em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 em Goiânia-GO;

- Detectar o RNA viral e identificar os genótipos do HCV circulantes nos pacientes portadores de diabetes *mellitus* tipo 2 em Goiânia-GO;

- Analisar os fatores de risco associados à infecção pelo HCV nesta população.

4 MÉTODOS

4.1-Delineamento

Estudo observacional, analítico, de corte transversal.

4.2-População e Local do Estudo

A população constituiu-se de 605 indivíduos com diabetes *mellitus* tipo 2 na cidade de Goiânia-Goiás, os quais foram acompanhados/atendidos no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás (HC-UFG) e em Unidades da Atenção Básica de Saúde da Família (UABSF) que realizam programa específico de acompanhamento destinado a estes pacientes (Programa Hiperdia – Ministério da Saúde). Foram convidados para participar do estudo todos os indivíduos portadores de diabetes *mellitus* tipo 2 cadastrados nessas unidades e que possuíam idade igual e/ou superior a 18 anos. Foram excluídos do estudo os pacientes com diabetes *mellitus* tipo 1 e idade inferior a 18 anos. Foram recrutados 622 pacientes no período de 13 meses, junho/2013 a julho/2014, e que preencheram os critérios de inclusão. Destes, 17 recusaram participar do estudo. Portanto, a população foi composta por 605 indivíduos portadores do diabetes *mellitus* tipo 2 (Figura 11), os quais foram recrutados em quatro UABSF e no HC-UFG, conforme mostrado no Quadro 5. Essa casuística foi suficiente para o desenho do estudo, segundo cálculo amostral. O cálculo da amostra foi baseado em uma estimativa de 1,38% para HCV (PEREIRA et al., 2013), com uma taxa de precisão de 80% e um nível de confiança de 95%. Assim, o tamanho proporcional da amostra foi de 590 pacientes DM 2, mas recrutamos 605 considerando a possibilidade de perda.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Goiás (CEP nº 029/2013), conforme ANEXO A.

Quadro 5 - Distribuição dos indivíduos portadores de DM 2 segundo local de recrutamento em Goiânia-GO

Local de Recrutamento	Região	Número de Indivíduos
PSF	Vila Pedroso	38
	Dom Fernando	60
	Santo Hilário	18
	Leste Universitário	98
HOSPITAL	Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás	391

4.3-Coleta e Amostra de Dados

O recrutamento dos pacientes foi realizado nas unidades de saúde, por uma equipe de pesquisadores envolvidos no estudo, sendo que todos os pacientes com DM 2 dessas unidades foram convidados a participar da investigação. Após informação prévia sobre os objetivos e metodologia da pesquisa, os indivíduos que consentiram em participar do estudo, mediante a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), foram entrevistados sobre características sócio-demográficas e fatores de risco associados à infecção pelo HCV, em seguida, coletou-se uma amostra de sangue (10 mL), por punção venosa, utilizando agulha e seringa descartáveis. O sangue foi transportado pela equipe, em caixa apropriada, até o Laboratório de Virologia (IPTSP/UFG), onde ocorreu a centrifugação para obtenção dos soros, os quais foram separados em duas alíquotas e estocados a -20°C até a realização dos ensaios sorológicos e moleculares (Figura 11).

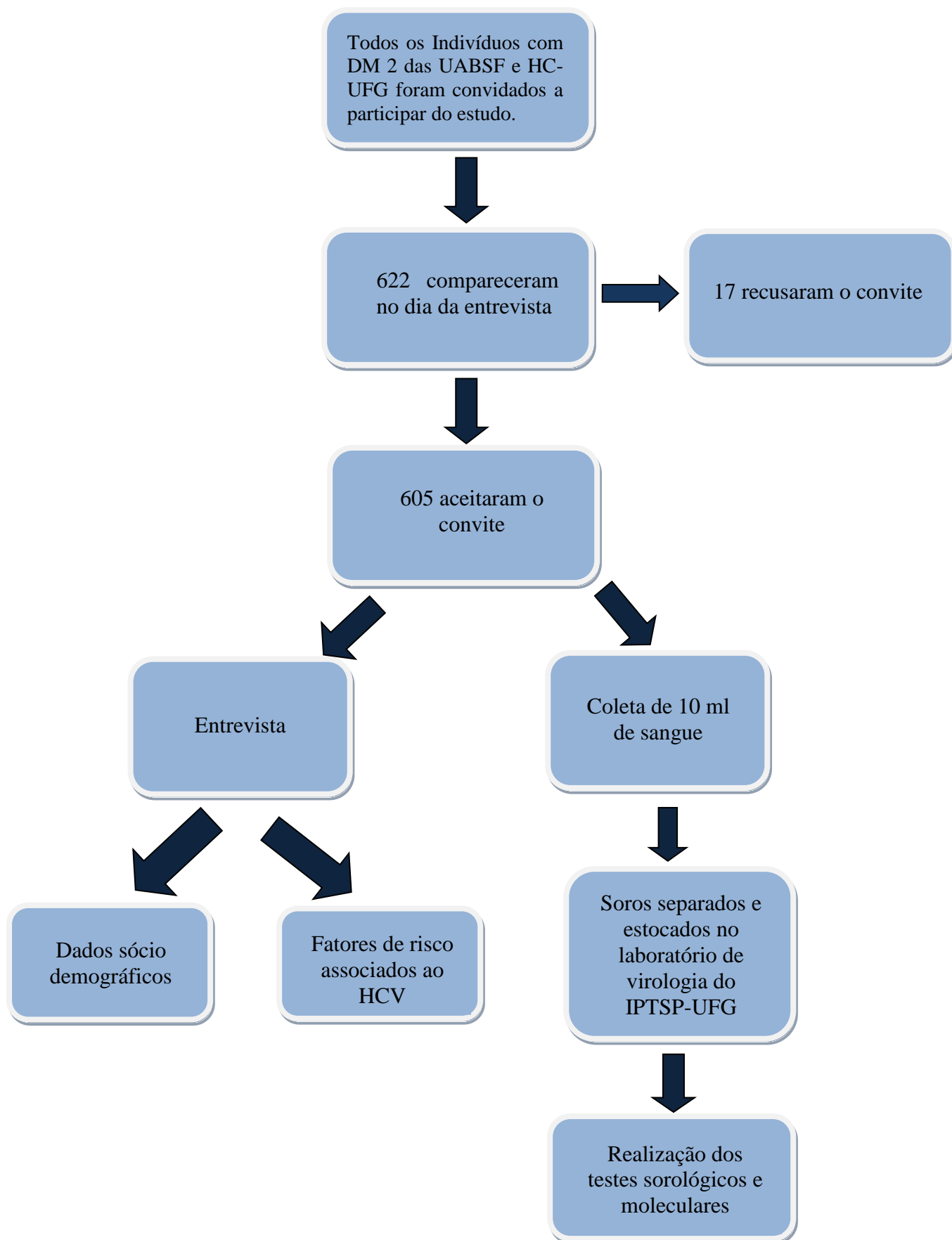


Figura 11 - Fluxograma do recrutamento e coleta de dados

4.4-Testes Sorológicos

Todas as amostras foram testadas para a detecção do anti-HCV pelo ensaio imunoenzimático (ELISA) de terceira geração, empregando-se reagente comercial (Hepanostika anti-HCV Ultra, Biomedical-China). Os soros juntamente com os controles positivos e negativos foram incubados em uma microplaca previamente sensibilizada com peptídeos sintéticos das regiões *core*, NS3, NS4 e NS5 do HCV, durante 60 minutos a 37°C. Em seguida, a placa foi lavada com o tampão fosfato por seis vezes e adicionou-se 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: $0,27 \times CPx$, onde “CPx” é igual ao valor médio das absorvâncias dos controles positivos. As amostras positivas apresentaram absorvância maior ou igual ao valor do *cut-off*, conforme o cálculo realizado de acordo com o protocolo do Kit.

4.5-Testes Moleculares

As amostras anti-HCV reagentes foram testadas para detecção do RNA viral pela RT-PCR. O RNA viral foi extraído por meio do método trizol/clorofórmio (CHOMCZYNSKI; SACHI, 1987) utilizando 200 µL de soro, o qual foi previamente concentrado por centrifugação a 16.000 rpm a 4°C durante 90 minutos e desprezados 150 µL de soro sobrenadante. Aos 50 µL de soro concentrado, adicionou-se 150 µL de trizol (*Life Technologies*), sendo homogeneizados em vórtex e, posteriormente, adicionados 40 µL de clorofórmio (*Merck*). Nova homogeneização foi realizada, seguida de incubação e centrifugação (12.000 rpm por 15 minutos) para separar as fases. 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 nova homogeneização e centrifugação, o sobrenadante foi desprezado e acrescentados 200 µL

de etanol absoluto (*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 ressuspensão em 12 µL de água tratada com dietilpírocarbonato (*Sigma*), inativador da ribonuclease.

A transcrição reversa foi realizada com o iniciador randômico (*Invitrogen*) (*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 (segundo protocolo do Kit).

Para amplificação por *nested* PCR, utilizou-se oito µL do cDNA 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 continha volume de 50 µL, na presença de 0,2 mM de cada dNTP (*Life Technologies*), 3 mM de MgCl₂ 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 para a segunda reação de amplificação, 2 µL do produto obtido da PCR-1 utilizando iniciadores internos {(TTCACGCAGAAAGCGTCTAGCC) homólogo à posição -279 e (GGGCACTCGCAAGCACCTATCAGG) homólogo à posição -26}, nas mesmas condições descritas anteriormente, exceto pelo aumento da concentração do MgCl₂ 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.

4.6- Genotipagem do HCV

Todas as amostras RNA HCV positivas foram genotipadas pelo método LiPA (*Versant HCV Genotype Assay, Bayer*), seguindo as instruções do fabricante. As sequências genômicas de cDNA das amostras foram novamente amplificadas por *nested* PCR com iniciadores biotinizados complementares à região 5' NC do genoma do HCV. Foram adicionados 10 µL do produto da PCR-2 e 10 µL de solução desnaturante nas canaletas identificadas, incubando-se por 5 minutos. Em seguida, adicionou-se 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.

4.7-Processamento e Análise dos Dados

Os dados das entrevistas e os resultados dos testes sorológicos e moleculares foram digitados em microcomputador e analisados no programa estatístico SPSS versão 15.0 for Windows. A análise descritiva foi realizada por meio de distribuição de frequências, cálculo da média de idade e seu desvio padrão. Prevalência e *Odds Ratio* (OR) foram calculados com intervalo de confiança de 95% (IC 95%). Os fatores de risco com $p < 0,05$ na análise univariada foram analisados posteriormente por regressão

logística, utilizando o programa SPSS versão 11,0 *for Windows*[®], para identificar as possíveis variáveis confundidoras. Valores de $p \leq 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes.

5 RESULTADOS

5.1-Variáveis Sociodemográficas da População

A amostra do estudo foi composta por 605 indivíduos portadores de DM 2 em Goiânia, Goiás. De acordo com as características sócio demográficas (Tabela 1), a média de idade foi de 62,1 anos, com desvio padrão de 11,3 e intervalo entre 20 anos a 93 anos. Houve predomínio do sexo feminino (68,3%). Em relação à raça/etnia, 297 (49,1%) referiram como sendo pardos, 30,7% brancos, 11,9% pretos e 5,1% amarelos/asiáticos.

Com relação ao estado civil, 57,4% eram casados/união consensual; 18,8%, viúvos; 12,7%, separados/divorciados e 10,9%, solteiros. Quanto à escolaridade, 78,4% dos entrevistados referiram ter até nove anos de estudo.

Quando questionados sobre a renda familiar, 51 (8,4%) declararam receber até 720,00 reais, 37,9% de 721,00 a 1.440,00, 30,7% de 1.441,00 a 2.160,00 e 21,3% acima de 2.161,00 reais.

Tabela 1- Variáveis Sociodemográficas de 605 Indivíduos Portadores de Diabetes Mellitus tipo 2 em Goiânia, Goiás, 2013-2014

Característica	N	%
Idade (Média 62,1 dp:11,3)		
<50 anos	82	13,5
50-59 anos	166	27,0
60-69 anos	204	33,2
≥ 70 anos	150	24,4
SI	03	0,5
Sexo		
Feminino	413	68,3
Masculino	192	31,7
Cor da pele/etnia/raça (autodeclarada)		
Branca	186	30,7
Amarela/asiática	31	5,1
Parda	297	49,1
Preta	72	11,9
Indígena	9	1,5
SI	10	1,7
Estado civil		
Solteiro	66	10,9
União Consensual/Casado	347	57,4
Viúvo	114	18,8
Separado	77	12,7
SI	1	0,2
Escolaridade (anos)		
<5	311	51,4
5-9	163	27,0
≥10	129	21,3
SI	2	0,3
Renda Familiar (R\$)		
≤720,00	51	8,4
721,00-1.440,00	229	37,9
1.441,00-2.160,00	186	30,7
≥ 2.161,00	129	21,3
SI	10	1,7

SI: Sem informação, dp: desvio padrão.

5.2-Marcadores Sorológicos e Moleculares da Infecção pelo Vírus da Hepatite C na População Estudada

Todas as 605 amostras dos indivíduos portadores de diabetes *mellitus* 2 foram submetidas à triagem para o marcador anti-HCV por ELISA de terceira geração. Nove apresentaram positividade para esse marcador, resultando em uma prevalência de 1,49 % (IC 95%: 0,73-2,90) para a infecção pelo HCV. Das nove amostras anti-HCV reagentes, quatro apresentaram RNA viral por RT-PCR. Foram identificadas duas amostras classificadas como genótipo 1 e duas como genótipo 3 pelo LiPA (Figura 12).

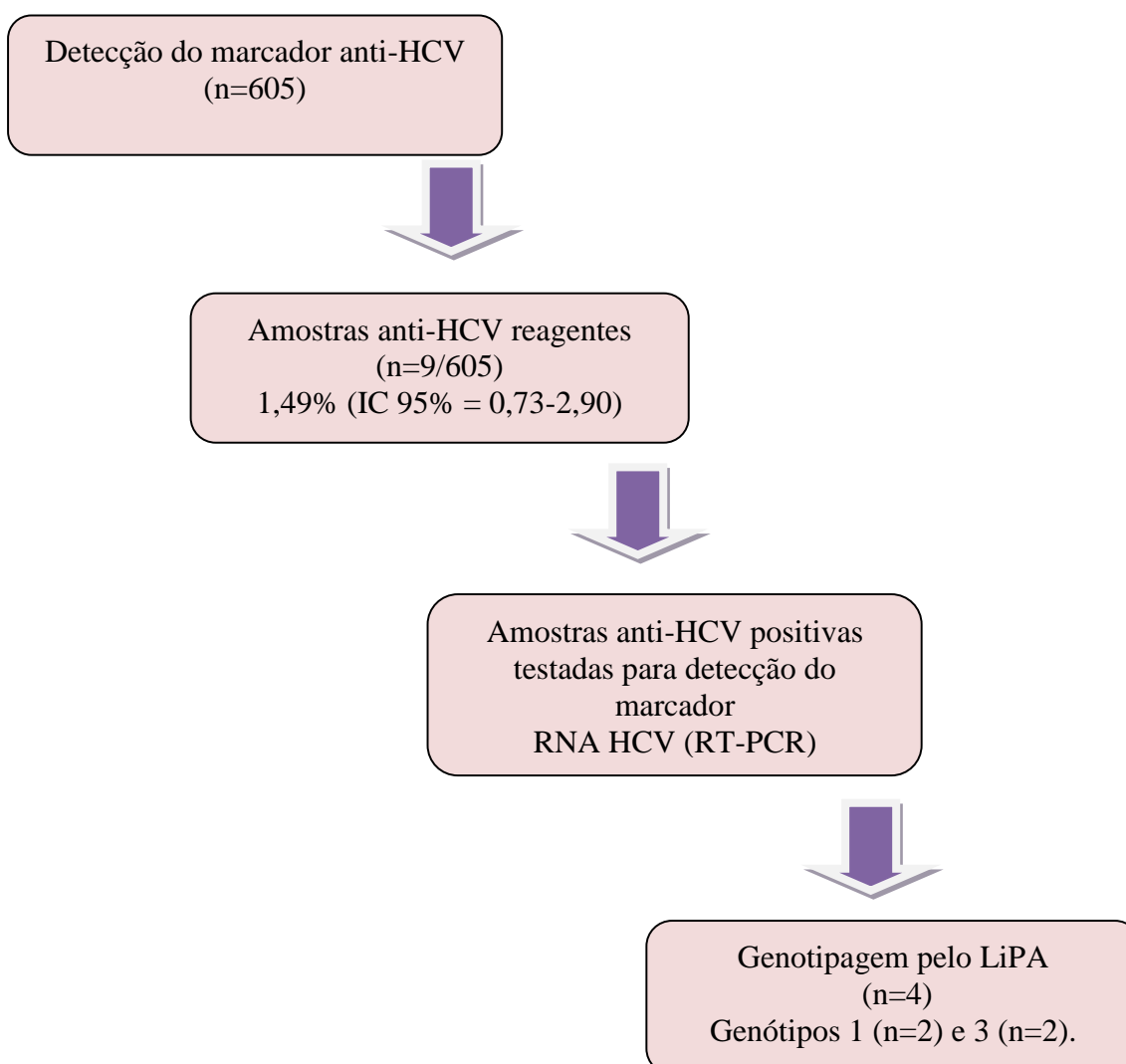


Figura 12 - Fluxograma de detecção do marcador sorológico (anti-HCV) e molecular (RNA HCV) em portadores de diabetes *mellitus* tipo 2 em Goiânia-Goiás.

5.3-Fatores de Risco Associados à Infecção pelo HCV

Na análise univariada, a infecção pelo HCV foi significativamente associada com: sexo masculino, transfusão sanguínea antes de 1994, tatuagem e/ou *piercing* e uso de drogas ilícitas (Tabela 2).

Após a análise multivariada (Tabela 3), somente transfusão de sangue antes de 1994 e uso de drogas ilícitas mantiveram-se associadas à infecção pelo HCV. Assim, verificou-se que portadores de diabetes que receberam sangue antes de 1994 tiveram uma chance 14,01 (IC 95%: 2,2-87,2) vezes maior de infecção pelo HCV em relação aos que receberam sangue após 1994. Os diabéticos com relato de uso de drogas ilícitas apresentaram um risco de exposição ao HCV de 14,0 (IC95%: 1,33-148,37) vezes maior quando comparados com aqueles que não relataram uso de drogas. A variável sexo masculino manteve-se marginalmente associada à infecção pelo HCV nos indivíduos portadores de diabetes *mellitus* tipo 2 ($p=0,06$).

Tabela 2 - Análise Univariada de Potenciais Fatores de Risco para Exposição ao HCV em Indivíduos Portadores de Diabetes *Mellitus* tipo 2 em Goiânia, Goiás, 2013-2014

Variável	HCV		OR* (IC 95%)**	<i>p</i>
	Pos/Total ^a	(%)		
Idade				
<50 anos	1/82	1,2	1,0	
50-59 anos	6/166	3,6	3,04 (0,35-68,08)	0,83
60-69 anos	1/204	0,5	0,40 (0,01-14,80)	0,50
≥ 70 anos	1/150	0,7	0,54 (0,01-20,17)	0,66
Sexo				
Feminino	3/413	0,7	1,0	
Masculino	6/192	3,1	4,41 (1,09-17,82)	0,02
Escolaridade				
<5 anos	3/311	1,0	1,0	
5-9 anos	3/163	1,8	1,92 (0,31-12,07)	0,42
≥10 anos	3/129	2,3	2,44 (0,39-15,37)	0,26
Renda				
≤ 720,00	0/51	0	-	
721,00-1440,00	4/229	1,7	1,0	
1441,00-2160,00	1/186	5,0	0,30 (0,01-2,90)	0,26
≥ 2161,00	3/129	2,3	1,34 (0,23-7,20)	0,70
Transusão de sangue antes de 1994				
Não	6/535	1,1	1,0	
Sim	3/66	4,5	4,20 (1,02-17,20)	0,03
Cirurgia				
Não	0/95	0	-	
Sim	9/510	1,8	-	0,19
Acupuntura				
Não	9/539	1,7	-	
Sim	0/64	0	-	0,30
Tatuagem e/ou <i>piercing</i>				
Não	7/582	1,2	1,0	
Sim	2/21	9,5	8,65 (1,68-44,42)	0,002
Tratamento dentário com dentista prático				
Não	5/435	1,1	1,0	
Sim	3/152	2	1,73 (0,41-7,33)	0,45
Uso de Drogas ilícitas				
Não	7/596	1,2	1,0	
Sim	2/8	25	28,05 (4,80-163,89)	0,00

*OR: *odds ratio*; **IC: intervalo de confiança de 95%;

^a Denominador reflete o número de respostas válidas; ^b HGT: Hemoglicoteste.

Tabela 2. Análise Univariada de Potenciais Fatores de Risco para Exposição ao HCV em Indivíduos Portadores de Diabetes *Mellitus* tipo 2 em Goiânia, Goiás, 2013-2014 (continuação)

Variável	HCV		OR* (IC 95%)**	<i>p</i>
	Pos/Total ^a	(%)		
Compartilhamento de Objeto Pêrfuro-cortante				
Não	9/584	1,5	-	
Sim	0/17	0	-	0,61
Compartilhamento do Aparelho de HGT^b				
Não	0/25	0	-	
Sim	9/580	1,6	-	0,53
Usa Insulina				
Não	3/332	0,9	1,0	
Sim	6/273	2,2	2,46 (0,61-9,95)	0,19
Compartilhamento de Frasco de Insulina				
Não	6/243	2,5	-	
Sim	0/29	0	-	0,39
Antecedente de prisão				
Não	8/571	1,4	1,0	
Sim	1/34	2,9	2,13 (0,26-17,56)	0,47
Uso de preservativo na última relação sexual				
Não	5/502	1	1,0	
Sim	3/82	3,7	0,26 (0,06-1,13)	0,05
Número de parceiros sexuais				
≤1	3/258	1,2	1,0	
2-5	4/245	1,6	1,41 (0,26-8,01)	0,65
>5	2/76	2,6	2,30 (0,26-17,27)	0,35

*OR: *Odds ratio*; **IC: intervalo de confiança de 95%;

^a Denominador reflete o número de respostas válidas; ^b HGT: Hemoglicoteste.

Tabela 3 - Análise Multivariada dos Fatores de Risco Associados à Exposição ao HCV em Indivíduos Portadores de Diabetes *Mellitus* tipo 2 em Goiânia, Goiás, 2013-2014

Variável	OR Não Ajustado* (IC 95%)**	OR Ajustado* (IC 95%)**	<i>p</i>
Sexo			
Feminino	1,0	1,0	
Masculino	4,41 (1,09-17,82)	5,22 (0,91-29,75)	0,06
Transfusão de sangue antes de 1994			
Não	1,0	1,0	
Sim	4,20 (1,02-17,20)	14,01 (2,25-87,18)	0,005
Tatuagem e/ou <i>piercing</i>			
Não	1,0	1,0	
Sim	8,65 (1,68-44,42)	3,18 (0,03-276,42)	0,61
Uso de drogas ilícitas			
Não	1,0	1,0	
Sim	28,05 (4,80-163,89)	14,05 (1,33 – 148,37)	0,03
Uso de preservativo na última relação sexual			
Não	1,0	1,0	
Sim	0,26 (0,06-1,13)	0,60 (0,10 – 3,28)	0,54

*OR: *odds ratio* ajustado por sexo, idade, transfusão de sangue, tatuagem e/*piercing*, drogas e uso de preservativo na última relação sexual. **IC: intervalo de confiança de 95%

6 DISCUSSÃO

A infecção pelo HCV e diabetes *mellitus* tipo 2 são doenças crônicas que acometem milhões de pessoas, com elevados índices de morbimortalidade, representando uma preocupação nas perspectivas clínica e preventiva dessas patologias (LAVANCHY, 2011; SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2014). Nos últimos anos, uma associação entre a infecção crônica pelo HCV e diabetes *mellitus* tipo 2 tem sido relatada por diversos estudos, além disso, algumas investigações de meta-análise têm mostrado que pacientes diabéticos apresentam um risco relativo de duas a quatro vezes maior de desenvolver hepatocarcinoma por HCV *versus* não diabéticos (ALI et al., 2012; ALLISON et al., 1994; ELHAWARY et al., 2011; EL-SERAH; HAMPEL; JAVADI, 2006; GUARIGUATA et al., 2014; NOTO et al., 2011; WANG et al., 2012).

Entretanto, não existe consenso na literatura acerca dessa inter relação entre HCV e DM 2. Segundo alguns autores, ao se postular sobre os fatores capazes de explicar a associação entre infecção pelo HCV e DM 2, uma das hipóteses aventadas é que os pacientes com DM são frequentemente expostos a situações de risco para aquisição da hepatite C, devido às freqüentes internações hospitalares, envolvendo procedimentos invasivos, com possibilidade de exposição parenteral (COSTA et al., 2008; KAABIA et al., 2009; PAROLIN et al., 2006; VIRSEDA et al., 2002). Assim, fazem-se necessárias mais investigações epidemiológicas para elucidar essa hipótese.

No Brasil é escassa a publicação da infecção pelo HCV em pacientes portadores de DM 2 (COSTA et al., 2008; GRECA et al., 2011; PAROLIN et al., 2006) Em Goiás, esta constitui a primeira investigação epidemiológica da infecção pelo HCV em indivíduos portadores de DM 2.

Neste estudo verificou-se que a média de idade dos portadores de diabetes *mellitus* tipo 2 em Goiânia-GO foi de 62,1 anos (dp: 11,3) e houve predomínio do sexo feminino. Essas características foram evidenciadas em outros estudos brasileiros conduzidos na mesma população (BOSI et al., 2009; LYRA et al., 2010; PAROLIN et al., 2006). Em relação ao estado civil, verificou-se que a maioria era indivíduos em

união consensual/casado (57,4%). Dado concordante com estudo realizado no Brasil e no Paquistão (FERREIRA; FERREIRA, 2009; JADOON et al., 2010).

Houve um discreto predomínio da cor parda nos indivíduos estudados em relação às demais, entretanto essa variável é de difícil comparação, pois reflete as características populacionais de cada região brasileira. Por exemplo, um estudo realizado nessa população por Ferreira e Ferreira (2009) em Mato Grosso verificou que 42,5% dos indivíduos se autodeclararam pardos. Entretanto, em outra investigação conduzida no Paraná, houve predomínio da raça branca (PAROLIN et al., 2006). Essas divergências em relação à cor da pele na população brasileira têm como característica a miscigenação, o que torna difícil a comparação entre grupos populacionais. Este dado ainda pode ser reforçado pela estatística do IBGE, que mostrou que as regiões Sul (76,8%) e Sudeste (53,9%) são predominantemente brancas. Enquanto a Norte (70,2%), Nordeste (62,5%) e Centro-Oeste (51,2%) a maioria é parda (IBGE, 2012).

Observou-se na presente investigação que 78,4% dos portadores de diabetes tinham apenas o ensino fundamental, dado concordante com outros estudos em indivíduos com diabetes *mellitus* (BOSI et al., 2009; LYRA et al., 2010; ONG et al., 2008; SOUZA et al., 2003). O grau de escolaridade é um dos indicadores socioeconômicos mais importantes, capaz de influenciar o auto-cuidado e o acesso aos serviços de saúde em busca de medidas preventivas e terapêuticas para tratamento e controle das doenças. Em relação à renda, 68,6% relataram uma renda entre dois a três salários mínimos e 21,3% renda superior a quatro salários. Dados semelhantes foram registrados em outras investigações conduzidas no Brasil (COSTA et al., 2008; FERREIRA; FERREIRA, 2009).

No presente estudo, a prevalência global para a infecção pelo HCV em portadores de diabetes *mellitus* tipo 2 em Goiânia-GO foi de 1,49 % (IC 95%: 0,7-2,9). Essa positividade foi semelhante aos resultados encontrados em investigações de base populacional conduzidas na região Centro-Oeste (1,32; IC 95%: 1,0-1,7) e no Brasil (1,38%; IC 95%: 1,1-1,6) (BRASIL, 2012; PEREIRA et al., 2013), podendo significar um risco potencial de desenvolvimento da doença crônica, posterior evolução para cirrose e câncer hepático. Portanto, a identificação e o tratamento desses pacientes é fundamental na prevenção de complicações hepáticas (CHEVALIEZ; PAWLITSKY, 2007; ERENZOY, 2001).

Estudos nacionais realizados em portadores de DM 2 nas cidades de Curitiba-PR (2%, IC 95%: 1,00-10,21) (PAROLIN et al., 2006) e Cuiabá-MT (1,4%, IC 95%: 0,38-4,54) (COSTA et al., 2008) também evidenciaram positividade similar a do presente estudo. Entretanto, em diabéticos no Rio Grande-RS (7,27%, IC 95%:5,1-10,2) (SPARVOLI, 2004) e Porto Alegre-RS (15,0%; IC 95%: 11,9-18,5) (GRECA et al., 2011) verificaram índices de positividade bem superiores ao encontrado em Goiânia. No primeiro estudo, 23,3% dos indivíduos portadores de DM que compunham a casuística relataram episódios transfusionais, sendo considerada, a principal via de transmissão do HCV, de fato, a prevalência da infecção pelo HCV neste grupo foi superior ao observado em pacientes sem relato transfusional (16,03% vs. 4,6%; p=0,0001). Na segunda investigação, 38,1% da população incluída na pesquisa fazia hemodiálise, também considerado um fator importante na aquisição da hepatite C (CARNEIRO et al., 2007; FABRIZI et al., 2006; LEÃO; PACE; CHEBLI, 2010).

No âmbito internacional, estudos realizados no Paquistão (13,7%; IC 95%: 12,5-15,0); Etiópia (9,9%; IC 95%: 6,9-13,9), Nigéria (11%; IC 95%: 7,8-15,2), Taiwan (6,8%; IC 95%: 5,2-8,8) e Índia (5,7%; IC 95%: 3,0-10,3) em portadores de DM 2 os índices de soropositividade foram superiores a verificada em DM 2 em Goiânia-GO (ALI et al., 2012; CHEN et al., 2006; JADOON et al., 2010; LALOO et al., 2015; NDAKO et al., 2009). Entretanto, é importante destacar que esses dados referem-se a pacientes diabéticos de países com endemicidade elevada para hepatite C. Na Tunísia não houve diferença no índice de positividade do HCV (1,4%; IC 95%: 0,89-2,41) em DM 2 quando comparado com o encontrado nessa investigação (KAABIA et al., 2009).

O teste sorológico para detecção de anticorpos contra HCV pode indicar uma infecção atual ou passada, pois os pacientes que se recuperam podem manter-se anti-HCV positivos durante anos (CHEVALIEZ, 2011). Neste estudo, dos nove pacientes anti-HCV reagentes, quatro apresentaram positividade para o RNA viral, sendo importante ressaltar que a infecção crônica pelo HCV pode levar ao desenvolvimento de resistência à insulina, e eventualmente DM 2, fato preocupante, pois estes pacientes podem apresentar um risco elevado para desenvolvimento de fibrose, progressão para cirrose e menor resposta ao tratamento (ANTONELLI et al., 2014; NEGRO, 2012).

A caracterização genotípica é imprescindível para conduta terapêutica. Estudos mostram que o mecanismo de resistência à insulina e esteatose hepática podem

estar associados aos genótipos 1 e 3, respectivamente (FERREIRA et al., 2012; NOTO; RASKIN, 2006).

Nas amostras RNA HCV positivas, identificou-se os genótipos 1 (2/4) e 3 (2/4). Recentemente, Messina et al. (2015) observaram que esses genótipos compreendem quase a totalidade das infecções pelo HCV em todo o mundo (76,3%), sendo o genótipo 1 responsável por cerca de 46,2% dos casos e o genótipo 3 por 30,1% (MESSINA et al., 2015). Essa distribuição genotípica é semelhante à encontrada em diferentes grupos populacionais no Brasil e também no Centro-Oeste, como nos transplantados renais, hemodialisados, usuários de drogas, doadores de sangue, e profissionais de saúde (BOTELHO et al., 2008; CARNEIRO et al., 2007; FREITAS et al., 2008; LOPES et al., 2009; NOVAIS et al., 2009, OLIVEIRA-FILHO et al., 2010; PARANÁ et al., 2007; VIDALES-BRAZ et al., 2015). Os dados observados em nosso estudo também foram semelhantes à distribuição genotípica encontrada em diabéticos na Índia, Tunísia e no Paquistão (KAABIA et al., 2009; LALOO et al., 2015; MEMON et al., 2013). Na Suécia e no Egito, em pacientes com DM 2, foram identificados os genótipos (1 e 2) e (3 e 4), respectivamente (SALEH et al., 2013; SJOBERG et al., 2008).

No presente estudo, na análise univariada, a infecção pelo HCV foi associada ao sexo masculino, transfusão sanguínea antes de 1994, tatuagem e/ou *piercing* e uso de drogas. Após regressão logística, somente transfusões de sangue antes de 1994 e uso de drogas ilícitas mantiveram-se associadas à infecção pelo HCV. Indivíduos que relataram transfusão de sangue antes de 1994 apresentaram 14,01 (IC 95%: 2,25-87,18) vezes mais chance de exposição ao HCV quando comparados aos outros. Estes pacientes receberam sangue não triado para o HCV. A literatura tem mostrado que episódios transfusionais antes de 1994 constituem um risco significativo para aquisição desta infecção (ALTER, 2007; ALLAIN et al., 2009; BOTELHO et al., 2008; BRASIL, 1993; CARNEIRO et al., 2007). Em uma investigação realizada em DM 2 no Rio Grande do Sul também foi verificado que pacientes transfundidos tiveram um chance de 3,94 (IC 95%: 1,79-8,68) vezes maior de se infectarem pelo HCV quando comparados aos não transfundidos (SPARVOLI et al., 2004).

Após a implantação da triagem sorológica para o HCV, o uso de drogas injetáveis tem sido considerado a principal via de transmissão da hepatite C, entretanto, estudos mostram que o uso de drogas não injetáveis vem assumindo um destaque neste

cenário (ALTER et al., 2007; FISCHER et al., 2008; MARTINEZ; TALAL, 2008). Investigações têm mostrado a presença do genoma viral em equipamentos utilizados e compartilhados para o consumo da droga inalada ou fumada. Estes usuários muitas vezes apresentam escoriações na mucosa nasal e labial com exposição de sangue podendo favorecer a transmissão viral (MACÍAS et al., 2008; MCMAHON et al., 2004; OLIVEIRA-FILHO et al., 2013; SCHEINMANN et al., 2007). Nesta investigação, verificou-se que o uso de drogas ilícitas manteve-se estatisticamente associado à infecção pelo HCV nessa população, pois portadores de DM 2 que relataram seu uso apresentaram 14,05 (IC 95% : 1,33-148,37) vezes mais chance de exposição ao HCV quando comparados aos não usuários.

Nessa investigação, apesar da maioria dos diabéticos serem do sexo feminino, a prevalência da hepatite C foi maior no sexo masculino (3,1% vs 0,7%). Na análise univariada, sexo masculino foi associado à infecção pelo HCV ($p=0,02$), após a multivariada manteve-se marginalmente associado ($p=0,06$). Em muitos estudos com diferentes populações, o sexo masculino tem sido relacionado ao maior risco de exposição à infecção (LALOO et al., 2015; SALEHI et al., 2015).

Em relação a outros mecanismos de transmissão parenteral, em pacientes DM 2, o compartilhamento do glicosímetro, seria outro fator preocupante em relação a transmissão nosocomial do HCV. Desenclos et al. (2001) em um estudo conduzido na França, em uma unidade para atendimento de pacientes com diabetes, evidenciaram a ocorrência de transmissão nosocomial do vírus da hepatite C entre os pacientes DM 2 que compartilharam o aparelho do glicosímetro. No presente estudo, não houve associação entre o compartilhamento desse aparelho e a infecção pelo HCV, embora todos os pacientes anti-HCV positivos relataram o seu compartilhamento, dado concordante com estudo de Rudoni et al. (1999) que também concluiu que o compartilhamento do glicosímetro não influenciou no mecanismo de transmissão do HCV em pacientes diabéticos.

A história natural da infecção pelo HCV em indivíduos portadores de DM 2 merece ser explorada, já que é de importância fundamental a análise da relação dessas duas entidades em decorrência das crescentes taxas de indivíduos portadores de DM e HCV. Ainda, alguns autores aventam a simples possibilidade de que as pessoas com diabetes apresentam risco elevado de contrair o HCV, devido às frequentes exposições parenterais (ALI et al., 2012; DESENCLOS et al., 2001; SPARVOLI, 2004). Nessa

investigação, não foi observado fatores de risco diferentes dos encontrados na população geral, porém é de suma importância identificá-los, pois a condição de portador de DM 2 nos pacientes com hepatite C crônica pode representar um risco para desenvolvimento de complicações hepáticas, como desenvolvimento de fibrose, cirrose, hepatocarcinoma e, ainda, menor resposta ao tratamento (ANTONELLI et al., 2014).

. O presente estudo não foi desenhado para responder essa hipótese, mas consiste em uma investigação epidemiológica importante sobre essa infecção nessa população, sendo este o primeiro da nossa região. A identificação dos fatores de risco para aquisição da infecção pelo HCV em portadores de DM 2 e a caracterização genotípica são informações relevantes para subsidiar medidas que visem à prevenção, diagnóstico precoce, bem como tratamento eficaz dessa virose nesses pacientes.

7 CONCLUSÕES

- A prevalência global da infecção pelo HCV em pacientes portadores de diabetes *mellitus* tipo 2 em Goiânia-GO foi de 1,49 % (IC 95%: 0,73-2,90) sendo semelhante à encontrada em uma investigação de base populacional nessa região.
- Foram identificados os genótipos 1 e 3 do HCV na população estudada, corroborando com dados nacionais e regionais em relação a circulação desse genótipo.
- Após a análise multivariada, somente transfusão de sangue antes de 1994 e uso de drogas ilícitas mantiveram-se associadas à infecção pelo HCV. Sexo masculino manteve-se marginalmente associada à infecção pelo HCV nos indivíduos portadores de diabetes *mellitus* tipo 2 ($p=0,06$).

REFERÊNCIAS

- ABENAVOLI, L. et al. Insulin resistance and liver steatosis in chronic hepatitis C infection genotype 3. **World J Gastroenterol**, v. 20, n. 41, p. 15223-15240, 2014.
- ACRAS, R. N. et al. Interferons-alfa e ribavirinas distribuídos pelo governo Brasileiro é semelhante à da literatura mundial. **Arq Gastroenterol**, v. 41, n. 1, 2004.
- AHMAD, W. et al. A brief review on molecular, genetic and imaging techniques for HCV fibrosis evaluation. **Virol J**, v. 8, n. 53, 2011.
- ALBELDAWI, M.; RUIZ-RODRIGUES, E.; CAREY, W. D. Hepatitis C virus: Prevention, screening, and interpretation of assays. **Cleve Clin J Med**, v. 77, n. 9, p. 616-626, 2010.
- ALBERTI, A.; BENVENÙ, L. Management of Hepatitis C. **Hepatology**, v. 38, p. S104-S118, 2003.
- ALI, S. et al. Association of Hepatitis C Virus Infection with Type II Diabetes in Ethiopia: A Hospital-Based Case-Control Study. **Interdiscip Perspect Infect Dis**, 2012.
- ALLAIN, J. et al. Transfusion-transmitted infectious diseases. **Biologicals**, v. 37, n. 2, 2009.
- ALLISON, M. E. et al. Evidence for a link between hepatitis C virus infection and diabetes mellitus in a cirrhotic population. **J Hepatol**, v. 21, n. 6, p. 1135-9, 1994.
- ALTER, M. J. HCV Routes of transmission: what goes around comes around. **Semin Liver Dis**, v. 31, n. 4, p. 340-346, 2012.
- ALTER, H. Discovery of Non-A, Non-B Hepatitis and Identification of Its Etiology. **Am J Med**, v. 107, n. 6B, Dec. 1999.
- ALTER, M. J. Epidemiology of hepatitis C virus infection. **World J Gastroenterol**, v. 13, p. 2436-2441, 2007.
- ALTER, M. Prevention of Spread of Hepatitis C. **Hepatology**, v. 36, n. 5, 2002.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of Medical Care in Diabetes. **Diab Care**, v. 37, n. 1, 2014.
- ANDRONESCU, D. et al. Hepatitis C Treatment & Management. **J Med Life**, v. 7, n. 1, p. 31-6, 2014.
- ANTONELLI, A. et al. Hepatitis C virus infection and type 1 and type 2 diabetes mellitus. **World J Gastroenterol**, v. 5, n. 5, p. 586-600, 2014.

ANTONELLI, A. et al. Hepatitis C Virus Infection. Evidence for an association with type 2 diabetes. **Diab Care**, v. 28, n. 10, 2005.

ANVISA. Anvisa registra novo medicamento para tratamento da Hepatite C. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**, 2015. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/anvisa+portal/anvisa/sala+de+imprensa/menu-noticias+anos/2015/anvisa+registra+novo+medicamento+para+tratamento+da+hepatite+c2>>. Acesso em: 11 mar. 2015.

ASSELAH, T. et al. Genetics, Genomics, and Proteomics: Implications for the Diagnosis and the Treatment of Chronic Hepatitis C. **Semin Liver Dis**, v. 27, n. 1, p. 13-27, 2007.

ATOOM, A. M.; TAYLOR, N. G. A.; RUSSELL, R. S. The elusive function of the hepatitis C virus p7 protein. **Virology**, p. 377-387, 2014.

BALOGUN, W. O et al. Low Prevalence of Hepatitis-C Viral Seropositivity among Patients with Type-2 Diabetes Mellitus in a Tertiary Hospital. **J Natl Med Assoc**, v. 98, n. 11, p. 1805-8, 2006.

BARBOSA, A. P. et al. Prevalence of hepatitis C virus infection among hemophiliacs in Central Brazil. **Mem Inst. Oswaldo Cruz**, v. 97, n. 5, p 643-644, 2002.

BARBOSA, V. S.; Silva, N. A.; Martins, R. M. B. Hepatitis C vírus seroprevalence and genotypes in patients with difuse conective tissue diseases and spondyloarthropathies. **Braz J Med Biol Res**, v. 38, p. 801-805, 2005.

BARROS, L. A. et al. 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**, v. 46, n. 1, p. 24-29, 2013.

BARTOSCH, B.; DUBUISSON, J.; COSSET, F. Infectious Hepatitis C Virus Pseudo particles Containing Functional E1–E2 Envelope Protein Complexes. **J Exp Med**, v. 197, n. 5, p. 633-642, 2003.

BASARANOGLU, M.; BASARANOGLU, G. Pathophysiology of insulin resistance and steatosis in patients with chronic viral hepatitis. **World J Gastroenterol**, v. 17, n. 36, p. 4055-4062, 2011.

BESSA, M. et al. Limited Evidence of HCV Transmission in Stable Heterosexual Couples from Bahia, Brazil. **Braz J Infect Dis**, v. 13, n. 4, p. 262-265, 2009.

BEZERRA, C. A.; OLIVEIRA, J. S. Comparação do interferon alfa convencional com o interferon alfa peguilado no tratamento de pacientes com hepatite C crônica. **ConScientiae Saúde**, v. 6, n. 1, p. 19-28, 2007.

BLACKARD, J. T. et al. Acute hepatitis C virus infection: a chronic problem. **Hepatology**, n. 47, p. 321-331, 2008.

BLUMBERG, B. S.; ALTER H. J.; VISNICH A. A “new” antigen in leukemia sera. **JAMA**, v. 191, p. 541-546, 1965.

BOSI, P. L. ET AL. Prevalência de diabetes melito e tolerância à glicose diminuída na população urbana de 30 a 79 anos da cidade de São Carlos, São Paulo. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 53, n. 6, p. 726-32, 2009.

BOTELHO, S. M. et al. Epidemiological aspects of hepatitis C virus infection among renal transplant recipients in Central Brazil. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 103, n. 5, p. 472-476, 2008.

BOULANT, S. et al. Hepatitis C virus *core* protein is a dimeric alpha-helical protein exhibiting membrane protein features. **J Virol**, v. 79, n. 17, p. 53-65, sep. 2005.

BRANDÃO , A. B. M. et al. Diagnóstico da hepatite C na prática médica: revisão da literatura. **Rev Panam Salud Publica**, v. 9, n 3, 2001.

BRANDÃO, N. A. A. et al. Prevalence of hepatitis B and C infection and associated factors in people living with HIV in Midwestern Brasil. **Braz J Infect Dis**, 2015.

BRASIL. **Estudo de prevalência de Base populacional das infecções pelos vírus das hepatites a, b e c nas capitais do Brasil**. Ministério da Saúde, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria n. 20 de 25 de Julho de 2012. **Diário Oficial da União**. Brasília-DF, 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria n. 1.376, de 19 de novembro de 1993. **Diário Oficial da União**, Brasília-DF, 1993.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria n. 112, 29 de janeiro de 2004. **Diário Oficial da União**. Brasília-DF, 2004.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Programa Nacional de Hepatites Virais. **Programa Nacional de Hepatites Virais: avaliação da assistência as hepatites virais no Brasil** /Ministério da Saúde, Secretaria de Políticas de Saúde, Programa Nacional de Hepatites Virais. –Brasília: Ministério da Saúde, 2002.

BRASIL. 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, 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **A, B, C, D, E de hepatites para comunicadores**. Brasília: Ministério da Saúde, 2005.

BRASIL. Resolução - re nº 726, de 10 de Março de 2015. **Diário Oficial da União**. Brasília-DF, 2015b. Disponível em:

<<http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?jornal=1&pagina=75&data=11/03/2015>>. Acesso em: 20 mar. 2015.

BRASIL. Resolução - re nº 23, de 5 de Janeiro de 2015. **Diário Oficial Da União**. Brasília-DF, 2015a. Disponível em: <<http://www.jusbrasil.com.br/diarios/82799276/dou-secao-1-06-01-2015-pg-22>>. Acesso em: 20 mar. 2015.

BRASIL. Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Diabetes Mellitus** / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. – Brasília : Ministério da Saúde, 2006.

BRASIL. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para hepatite viral C e coinfeções : manejo do paciente infectado cronicamente pelo genótipo 1 de HCV e fibrose avançada** / Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. – Brasília : Ministério da Saúde, 2013.

BRASS, V.; MORADPOUR, D.; BLUM, H. E. Molecular Virology of Hepatitis C Virus (HCV): 2006 Update. **Int J Med Sci**, v. 3, n. 2, p. 29-34, 2006.

BRUIJNE, J. et al. Treatment of chronic hepatitis C virus infection – Dutch national guidelines. **Neth J Med**, v. 66, n. 7, p. 311-322, 2008.

CACOUB, P. et al. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. **Dig Liver Dis**, v. 46, n. 5, p. S165-73, 2014.

CADRANEL, J et al. Practices of Liver Biopsy in France: Results of a Prospective Nationwide Survey. **Hepatoly**, v. 32, n. 3, p. 477-481, 2003.

CAMPIOTTO, S. et al. Geographic distribution of hepatitis C virus genotypes in Brazil. **Braz J Med Biol Res**, v. 38, n. 1, p. 41-49, 2005.

CARNEIRO, M. A. S. et al. Molecular and Epidemiological Study on Nosocomial Transmission of HCV in Hemodialysis Patient in Brazil. **J Med Virol**, v. 79, n. 9, p: 1325-1333, 2007.

CÃRUNTU, F. A.; BENEÁ, L. Acute Hepatitis C Virus Infection: Diagnosis, Pathogenesis, Treatment. **J Gastrointestin Liver Dis**, v. 15, n. 3, p. 249-256, 2006.

CAVALHEIRO, N. P. et al. Hepatitis C virus: molecular and epidemiological evidence of male-to-female transmission. **Braz J Infect Dis**, v. 14, n. 5, p. 427-432, 2010.

CDC. Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV-related chronic disease. Centers for Disease Control and Prevention. **MMWR Recomm Rep**, v. 47, p. 1-3, 1998.

CDC. Transmission of Hepatitis C Virus Associated with Surgical Procedures — New Jersey 2010 and Wisconsin 2011. **Centers for Disease Control and Prevention**, v. 64, n. 7, 2015.

CHAN, S. C. Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. **Liver Cancer**, v. 2, p. 338-344, 2013.

CHAYAMA, K.; HAYES, C. N. Hepatitis C virus: How genetic variability affects pathobiology of disease. **J Gastroenterol Hepatol**, v. 26, p. 83-95, 2011.

CHEN, H. et al. Seroprevalence of Hepatitis B and C in Type 2 Diabetic Patients. **J Chin Med Assoc**, v. 69, n. 4, 2006.

CHEN, S. L.; MORGAN, T. R. The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection. **Int J Med Sci**, v. 3, n. 2, p. 47-52, 2006.

CHEVALIEZ, S. Virological tools to diagnose and monitor hepatitis C virus infection. **Clin Microbiol Infect**, v. 17, n. 2, p. 116-121, 2011.

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

CHOMCZYNSKI, P.; SACCHI, N. Single-step method of RNA isolation by acid guanidinium thiocyanate-phenol-chloroform extraction. **Anal Biochem**, v. 162, n. 1, p. 156-159, 1987.

CHOO et al. Isolation of a cDNA Clone Derived from a Blood- Borne Non-A, Non-B Viral Hepatitis Genome. **Science**, v. 244, n. 4902, p. 359-362, Apr. 1989.

CIROLIA, L. A. S.; ZANETTA, D. M. T. Hepatite C em profi ssionais da saúde: prevalência e associação com fatores de risco. **Rev Saúde Pública**, v. 41, n. 2, p. 229-35, 2007.

CLARKE, B. Molecular Virology of Hepatitis C Virus. **Journal of General Virology**, v. 78, p. 2397–2410, 1997.

COREY, K. E. et al. Early Treatment Improves Outcomes in Acute Hepatitis C Virus Infection: A Meta-Analysis. **J Viral Hepat**, v. 17, n.3, p. 201-207, 2010.

COSTA, L. M. F. C. et al. Hepatitis C as a Risk Factor for Diabetes Type 2: Lack of Evidence in a Hospital in Central-West Brazil. **Braz J Infect Dis**, v. 12, n. 1, p. 24-26, 2008.

COSTA, Z. B. et al. Prevalence and risk factors for Hepatitis C and HIV-1 infections among pregnant women in Central Brazil. **BMC Infect Dis**, v. 9, p. 116, 2009.

CRAXÌ, A.; LAFFI, G.; ZIGNEGO, A. L. Hepatitis C virus (HCV) infection: A systemic disease. **Mol Aspects Med**, v. 29, n. 1-2, 2008.

CZEPIEL, J.; BIESIADA, G.; MACH, T. Viral hepatitis C. **Pol Arch Med Wewn**, v. 118, n. 12, p. 734-740, 2008.

DEL-RIOS, N. H. **Estudo epidemiológico e molecular da infecção pelo vírus da hepatite C em indivíduos infectados pelo vírus da imunodeficiência humana em Goiânia-Goiás**. 1-87. Dissertação (Mestrado em Medicina Tropical e Saúde Pública) - Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública da Universidade Federal de Goiás, 2011.

DESENCLOS, J. et al. Hepatitis c in a ward for cystic fibrosis and diabetic patients: possible transmission by spring-loaded finger-stick devices for self-monitoring of capillary blood glucose. **Infect Control Hosp Epidemiol**, v. 22, n. 11, p. 701-707, 2001.

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

DONAHUE, J. G. et al. The declining risk of post-transfusion hepatitis c vírus infection. **N Engl J Med**, v. 327, n. 6, p. 369-373, 1992.

DONSKEY, C. J. et al. A case study of a real-time evaluation of the risk of disease transmission associated with a failure to follow recommended sterilization procedures. **Antimicrob Resist Infect Control**, v. 3, n. 1, 2014.

DUBUISSON, J. Hepatitis C vírus proteins. **Gastroenterol**, v. 13, n. 17, p. 2406-2415, May. 2007.

DUMOULIN, F. L. et al. Hepatitis C Virus NS2 Protein Inhibits Gene Expression from Different Cellular and Viral Promoters in Hepatic and Nonhepatic Cell Lines. **Virology**, v. 305, n. 2, p. 206-266, 2003.

EPHRAIM, R. K. D. et al. Seroprevalence of Hepatitis B and C Viral Infections among Type 2 Diabetics: A Cross-sectional Study in the Cape Coast Metropolis. **Ann med Health Sci Res**, v. 4, n. 5, p. 719-22, 2014.

ELHAWAY, E. et al. Association of HCV with diabetes mellitus: an Egyptian case-control study. **Virol J**, v. 8, 2011.

EL-SERAG, H. B.; HAMPEL, H.; JAVADI, F. The Association Between Diabetes and Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review of Epidemiologic Evidence. **Clin Gastroenterol Hepatol**, v. 4, n. 3, p. 369-290, 2006.

ERENSOY, S. Diagnosis of hepatitis C virus (HCV) infection and laboratory monitoring of its therapy. **J Clin Virol**, v. 21, n. 3, p. 271-281, 2001.

EROGLU, Ç; PINARBASI, E. Hepatitis C Virus: Genome Organization, Viral Proteins and Implications in Disease Pathogenesis. **Turk J Biol**, v. 24, p. 253-269, 2000.

ESPIRITO-SANTO, M. P. et al. Genotyping hepatitis C virus from hemodialysis patients in Central Brazil by line probe assay and sequence analysis. **Braz J Med Biol Res**, v. 40, n. 4, p 545-55 2007.

FABRIZI, F. et al. Hepatitis C Virus Infection and the Dialysis Patient. **Int J Artif Organs**, v. 29, n. 7, p. 691-697, 2006.

FARCI, P. et al. Hepatitis c virus–associated fulminant hepatic failure. **N Engl J Med**, v. 335, n. 9, p. 631-4, 1996.

FEINSTONE, S. M.; KAPIKIAN, A.Z.; PURCELL, R. H. Hepatitis A: detection by immune electron microscopy of virus like antigen associated with acute illness. **Science**, v. 182, p. 1026-1028, 1973.

FERREIRA, C. L. R. A.; FERREIRA, M. G. Hepatitis c virus–associated Fulminant hepatic failure. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 53, n. 1, 2009.

FERREIRA, C. T.; SILVEIRA, T. R. Hepatites virais: aspectos da epidemiologia e da prevenção Viral. **Rev Bras Epidemiol**, v. 7, n. 4, p 473-487, 2004.

FERREIRA-GONZALEZ, A.; SHIFFMAN, M. L. Use of diagnostic testing for managing hepatitis C virus infection. **Semin Liver Dis**, v. 24, p. S9-S17, 2004.

FERREIRA, R et al. Hepatite C Crônica, uma doença metabólica. **Rev Med Saúde Brasília**, v. 1, n. 2, p. 80-92, 2012.

FISCHER, B. et al. Hepatitis C virus transmission among oral crack users:viral detection on crack paraphernalia. **Eur J Gastroenterol Hepatol**, v. 20, n. 1, p. 29-32, 2008.

FOCACCIA, R.; VERONESI, R. **Tratado de Infectologia**. 3ª edição. SãoPaulo: Atheneu, 2005.

FRANÇA, D. D. S. **Infecção pelo vírus da hepatite C em mulheres profissionais do sexo em Goiânia, Goiás**. 1-96. Dissertação (Programa de Pós-Graduação em Enfermagem) - Faculdade de Enfermagem da Universidade Federal de Goiás, 2011.

FREITAS, S. Z. et al. Prevalence, genotypes and risk factors associated with hepatitis C virus infection in hemodialysis patients in Campo Grande, MS, Brazil. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 103, n. 4, p. 405-408, 2008.

FRIEDRICH-RUST, M. et al. Comparison of ELF, FibroTest and FibroScan for the non-invasive assessment of liver fibrosis. **BMC Gastroenterol**, v. 10, 2010.

FRIEBE, P. et al. Kissing-Loop interaction in the 3'End of the hepatitis C virus genome essential for RNA replication. **J Virol**, v. 79, n. 1, p. 380-392, 2005.

GINABREDA, M. G. P.; YOSHIDA, C. F. T.; NIEL, C. Genomic characterization of Brazilian hepatitis C virus genotypes 1a and 1b. **Braz J Med and Biol Res**, v. 30, p. 339-345, 1997.

GOUKLANI, H. et al., Identification of specific regions in hepatitis C virus *core*, NS2 and NS5A that genetically interact with p7 and co-ordinate infectious virus production. **J Viral Hepat**, v. 20, n.4, p. 66-71, Apr. 2013.

GRECA, L. F. et al. Clinical features of patients with type 2 diabetes mellitus and hepatitis C infection. **Braz J Med Biol Res**, v. 45, n. 3, p. 284-290, 2012.

GRETCH, D. R. Diagnostic Tests for Hepatitis C. **Hepatol**, v. 26, n. 3, p. 43S-47S, 1997.

GRILLO, M. F. F.; GORINI, M. I. P. C. Caracterização de pessoas com Diabetes mellitus Tipo 2. **Rev Bras Enferm**, v. 60, n. 1, p. 49-54, 2007.

GUARIGUATA, L. et al. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. **Diabetes Res Clin Pract**, v. 103, n. 2, p. 137-49, 2014.

GUILLOU-GUILLEMETTE et al. Genetic diversity of the hepatitis C virus: Impact and issues in the antiviral therapy. **World J Gastroenterol**, v. 13, n. 17, p. 2416-2426, 2007.

GUPTA, E.; BAJPAI, M.; CHOUDHARY, A. Hepatitis C virus: Screening, diagnosis, and interpretation of laboratory assays. **Asian J Transfus Sci**, v. 8, n. 1, p. 19-25, 2014.

GUTIERREZ-GROBE, Y.; PONCIANO-RODRIGUEZ, G.; MENDEZ-SANCHEZ, N. Viral hepatitis infection and insulin resistance: a review of the pathophysiological mechanisms. **Salud pública Méx**, Cuernavaca, v. 53, supl. 1, p 46-51, Jan. 2011.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. **Fisiologia médica**. 11 edição. Philadelphia, 2006.

HALLIDAY, J.; KLENERMAN, P.; BARNES, E. Vaccination for hepatitis C virus: closing in on an evasive target. **Expert Rev Vaccines**, v. 10, n. 5, p. 659-672, 2011.

HANAFIAH, K. M. et al. Global Epidemiology of Hepatitis C Virus Infection: New Estimates of Age-Specific Antibody to HCV Seroprevalence. **Hepatology**, v. 57, n. 4, p. 1333-42, 2013.

HELLER, T.; REHERMANN, B. Acute hepatitis C: a multifaceted disease. **Semin Liver Dis**, v. 25, n. 1, p. 7-17, 2005.

HOFER, H. et al. Spontaneous Viral Clearance in Patients With Acute Hepatitis C Can Be Predicted by Repeated Measurements of Serum Viral Load. **Hepatology**, v. 37, n. 1, 2003.

HOOFNAGLE, J. H. Course and outcome of hepatitis C. **Hepatology**, v. 36, n. 1, p. 21-29, 2002.

HUSSAIN, Z. Genomic Heterogeneity of Hepatitis Viruses (A-E): Role in Clinical Implications and Treatment, Practical Management of Chronic Viral Hepatitis, Prof. Gaetano Serviddio (Ed.), 2013. Available from: <http://www.intechopen.com/books/practical-management-of-chronic-viralhepatitis/genomic-heterogeneity-of-hepatitis-viruses-a-e-role-in-clinical-implications-and-treatment>

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios Síntese de indicadores, 2012.

ICTV 2014. Hepatitis C virus. In: Virus Taxonomy: 2014. **New MSL including all taxa updates since the 2013 release**. Updates approved during EC 46, Montreal, Canada. Disponível em: http://talk.ictvonline.org/files/ictv_documents/m/msl/5208.aspx. Acesso em: 12 de março de 2015.

INDOLFI, G.; AZZARI, C.; RESTI, M. Perinatal Transmission of Hepatitis C Virus. **J Pediatr**, v. 163, n.6, p. 1549-1552, 2013.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. **Annual Report**, 2013.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. **Clinical Guidelines Task Force Global Guideline for Type 2 Diabetes**, 2012.

IRSHAD, M.; MANKOTIA, D. S.; IRSHAD, K. An insight into the diagnosis and pathogenesis of hepatitis C virus infection. **World J Gastroenterol**, v. 19, n. 44, p. 7896-7909, 2013.

JADOON, N. A. et al. Seroprevalence of hepatitis C in type 2 diabetes: evidence for a positive association. **Virology**, v. 5, n. 7, 2010.

JADOUL, M. et al. The changing epidemiology of hepatitis C virus (HCV) infection in haemodialysis: European multicentre study. **Nephrol Dial Transplant**, v. 19, p. 904-909, 2004.

JONES, C. T. et al. Hepatitis C virus p7 and NS2 proteins are essential for production of infectious virus. **J Virol**, v. 81, n.16, p. 8374-8383, 2007.

KAABIA, N. et al. Association of hepatitis C virus infection and diabetes in central Tunisia. **World J Gastroenterol**, v. 15, n. 22, p. 2778-2781, 2009.

KAMILI, S et al. Laboratory diagnostics for hepatitis C virus infection. **Clin Infect Dis**, v. 55, p. 43-48, 2012.

KATO, N. Molecular virology of hepatitis C virus. **Acta Med Okayama**, v. 55, n.3, p. 133-159, 2001.

KAWAGUCHI, Y.; MIZUTA, T. Interaction between hepatitis C virus and metabolic factors. **World J Gastroenterol**, v. 20, n. 11, p. 2888-2901, 2014.

- KAZMIERCZAK, J. et al. Seronegative hepatitis C virus infection. **Arch Immunol Ther Exp**, v. 62, n. 2, p. 145-151, 2014.
- KEW, M. et al. Prevention of hepatitis C virus infection. **J Viral Hepat**, v. 11, n. 3, p. 198-205, 2004.
- KIM, C. W.; CHANG, K. Hepatitis C virus: virology and life cycle. **Clin Mol Hepatol**, v. 19, n. 1, p. 17-25, 2013.
- KOHLI, A. et al. Treatment of Hepatitis C: a systematic review. **JAMA**, v. 312, n. 6, p. 631-640, 2014.
- LALOO, D. et al. Seroprevalence of hepatitis C infection in type 2 diabetes mellitus. **Indian J Endocrinol Metab**, v. 19, n. 2, p. 296-9, 2015.
- LAPERCHE, S. et al. Is an assay for simultaneous detection of hepatitis C virus core antigen and antibody a valuable alternative to nucleic acid testing?. **Transfusion**, v. 45, n. 12, p. 1965-72, 2005.
- LATT, N.; ALACHKAR, N.; GURAKAR, A. Hepatitis C Virus and Its Renal Manifestations: A Review and Update. **Gastroenterol Hepatol**, v. 8, n. 7, p. 434-445, 2012.
- LAUER, G. M.; WALKER, B. D. Hepatitis C Virus Infection. **N Engl Med**, v. 345, p. 41-52, 2001.
- LAVANCHY, D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. **Clin Microbiol Infect**, v. 17, n. 2, p. 107-115, 2011.
- LAVANCHY, D. The global burden of hepatitis C. **Liver International**, v. 29, n. s1, p. 74-81, 2009.
- LEÃO, J. R.; PACE, F. H. L.; CHEBLI, J. M. F. Infecção pelo vírus da hepatite C em pacientes em hemodiálise: prevalência e fatores de risco. **Arq Gastroenterol**, v. 47, n. 1, 2010.
- LEE, M. et al. Epidemiology and natural history of hepatitis C virus infection. **World J Gastroenterol**, v. 20, n. 28, p. 9270-9280, 2014.
- LONARDO, A. et al. Steatosis and hepatitis C virus: mechanisms and significance for hepatic and extra-hepatic disease. **Gastroenterol**, v. 126, p. 586-597, 2004.
- LOPES, C. L. R. et al. Prevalência, fatores de risco e genótipos da hepatite C entre usuários de drogas. **Rev Saúde Pública**, v. 43, p. 43-50, 2009.
- LOPES, C. L. R. et al. Soroprevalência da infecção pelo vírus da hepatite C em profissionais das unidades de hemodiálise de Goiânia. **Rev Pat Trop**, v.31, n. 1, p. 129-133, 2002.

LYRA, A. C.; FAN, X.; BISCEGLIE, A. M. Molecular biology and clinical implication of hepatitis C virus. **Braz J Med Biol Res**, v. 37, n.5, p. 691-695, 2004.

LYRA, R. et al. Prevalence of diabetes and associated factors in an urban adult population of low educational level and income from the Brazilian Northeast wilderness. **Arq Bras Endocrinol Metabol**, v. 54, n. 6, p. 560-566, 2010.

MAASOUMY, B.; WEDEMEYER, H. Natural history of acute and chronic hepatitis C. **Clinical gastroenterol**, v. 26, p. 401-412, 2012.

MACDONALD, A.; HARRIS, M. Hepatitis C virus NS5A: tales of a promiscuous protein. **J Gen Virol**, v. 85, p. 2485-2502, 2004.

MACÍAS, J. et al. High prevalence of hepatitis C virus infection among noninjecting drug users: association with sharing the inhalation implements of crack. **Liver Int**, v. 28, n. 6, p. 781-786, 2008.

MAHESHWARI, A.; RAY, S.; THULUVATH, P. J. Acute hepatitis C. **Lancet**, v. 372, p. 321-332, 2008.

MAIR, R. D. et al. Incidence of Hepatocellular Carcinoma among US Patients with Cirrhosis of Viral or Non-Viral Etiologies. **Clin Gastroenterol Hepatol**, v. 10, n. 12, p. 1412-1417, 2012.

MAJOR, M.; FEINSTONE, S. The Molecular Virology of Hepatitis C. **Hepatology**, v. 25, n. 6, p. 2397-2410, jun. 1997.

MARINHO, T. A. et al. Prevalence of hepatitis C virus infection among recyclable waste collectors in Central-West Brazil. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 108, n. 4, p 519-522, 2013.

MARINHO, T. A. **Prevalência da infecção pelo vírus da hepatite C em indivíduos portadores de doenças oncohematológicas em Goiânia-GO**. 1-108. Dissertação (Mestrado em Medicina Tropical e Saúde Pública) - Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública da Universidade Federal de Goiás, 2013.

MARTÍNEZ. A.; TALAL, H. Noninjection drug use: an under-appreciated risk factor for hepatitis C virus transmission. **Liver Int**, v. 28, n. 6, p. 757-760, 2008.

MARTÍNEZ-REBOLLAR, M. et al. Estado actual de La hepatitis aguda C. **Enferm Infecc Microbiol Clin**, v. 29, n. 3, p. 210-215, 2011.

MARTINS, R. M. B. et al. Anti-HCV prevalence and risk factors analysis in pregnant women in central Brazil. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v.90, p. 11, 1995b.

MARTINS, R. M. B. et al. Anti-HCV related to HCV PCR and risk factors analysis in a blood donor population of Central Brasil. **Rev Inst Med Trop Sao Paulo**, v. 36, n. 6, p. 501-506, 1994.

- MARTINS, R. M. B. et al. Distribution Of Hepatitis C Virus Genotypes Among Blood Donors From Mid-West Region Of Brazil. **Rev Inst Med trop S Paulo**, v. 48, n. 1, p. 53-55, 2006.
- MARTINS, R. M. B. et al. Prevalence of hepatitis C viral antibody among Brazilian children, adolescents, and street youths. **Am J Med Hyg**, v. 53, n. 6, p. 654-655, 1995a.
- MARTINS, T.; NARCISO-SCHIAVON, J. L.; SCHIAVON, L. L. Epidemiologia da infecção pelo vírus da hepatite C. **Rev Assoc Med Bras**, v. 57, n. 1, p. 107-112, 2011.
- MARWAHA, N.; SACHDEV, S. Current testing strategies for hepatitis C virus infection in blood donors and the way forward. **World J Gastroenterol**, v. 20, n. 11, p. 2948-54, 2014.
- MASON, A. L. et al. Association of Diabetes Mellitus and Chronic Hepatitis C Virus Infection. **Hepatology**, v. 29, n. 2, 1999.
- MATOS, M. A.D. et al. Epidemiological study of hepatitis A, B and C in the largest Afro-Brazilian isolated community. **Transac Royal Societ Trop Med Hyg**, v. 103, n. 9, p. 899-905, 2009.
- MAYHOUB, A. S. Hepatitis C RNA-dependent RNA polymerase inhibitors: A review of structure–activity and resistance relationships; different scaffolds and mutations, **Bioorg Med Chem**, v. 20, n. 10, p. 3150-3161, 2012.
- MCLAUHLAN, J. Hepatitis C virus: viral proteins on the move. **Biochem Soc Trans**, v. 37, p. 986-990, 2009.
- MCMAHON, J. M. et al. Detection of hepatitis C virus in the nasal secretions of an intranasal drug-user. **Ann Clin Microbiol Antimicrob**, v. 3, n. 6, 2004.
- MEHTA, S. H. et al. Prevalence of type 2 diabetes mellitus among persons with hepatitis C virus infection in the United States. **Ann Intern Med**, v. 133, n. 8, p. 592-599, 2000.
- MEMON, M. S. et al. Prevalence of Type 2 Diabetes Mellitus in Hepatitis C Virus Infected Population: A Southeast Asian Study. **J Diabetes Res**, 2013.
- MESSINA, P. et al. Global distribution and Prevalence of Hepatitis C virus genotypes. **Hepatology**, v. 61, n. 1, p. 77-87, 2015.
- MODI, A. A.; LIANG, T. J. Hepatitis C: a clinical review. **Oral Dis**, v. 14, n. 1, p. 10-14, 2008.
- MOHAMED, M. K. et al. Transmission of hepatitis c virus between parents and children. **J Trop Med Hyg**, v. 75, n. 1, p. 16-20, 2006.
- MURPHY, D. et al. A New Genotype of hepatic c virus originating from Central Africa. **Hepatol**, v. 46, n. 4, p. 623-624, 2007.

- NDAKO, J. A. et al. Occurrence of Hepatitis C Virus infection in type 2 diabetic patients attending Plateau state specialist hospital Jos Nigeria. **Virol J**, v. 6, n. 98, 2009.
- NEGRO, F.; ALAEI, M. Hepatitis C virus and type 2 diabetes. **World J Gastroenterol**, v. 15, n. 13, p. 1537-1547, 2011.
- NETO, M. A. et al. Risk factors for ulceration and amputation in diabetic foot: study in a cohort of 496 patients. **Endocrine**, v. 44, n. 1, p. 119-24, 2013.
- NGO, Y. et al. A Prospective Analysis of the Prognostic Value of Biomarkers (FibroTest) in Patients with Chronic Hepatitis C. **Clin Chem**, v. 52, n. 10, p. 1887-96, 2006.
- NIH. Consensus Development Program. National Institutes of Health Consensus Conference Statement, 2002.
- NOLTE, F. S. Hepatitis C Virus Genotyping: Clinical Implications and Methods. **Mol Diagn**, v. 6, n. 4, p. 265-277, 2001.
- NOTO, H. et al. Significantly increased risk of câncer in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. **Endocr Pract**, v. 17, n. 4, p. 616-628, 2011.
- NOTO, H.; RASKIN, P. Hepatitis C infection and diabetes. **J Diabetes Complications**, v. 20, n. 2, p. 113-20, 2006.
- NOVAIS, A. C. M. et al. Prevalence of hepatitis C virus infection and associated factors among male illicit drug users in Cuiabá, Mato Grosso, Brazil. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 104, n. 6, p. 892-896, 2009.
- OLIVEIRA-FILHO, A. B. et al. HCV infection among cocaine users in the state of Pará, Brazilian Amazon. **Arch Virol**, v. 158, p. 1555-1560, 2013.
- OLIVEIRA-FILHO, A. B. et al. Prevalence and genotyping of hepatitis C virus blood donors in the state of Pará, Northern Brasil. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, n. 105, v. 1, p. 103-6, 2010.
- Organização Mundial de Saúde. Hepatitis C, 2014. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/index.html>, Acesso em: 20/01/14, às 16:10.
- ONG, K. L. et al. Prevalence, Treatment, and Control of Diagnosed Diabetes in the U.S. National Health and Nutrition Examination Survey 1999–2004. **Ann Epidemiol**, v. 18, n. 3, p. 222-9, 2008.
- PARANÁ, R. et al. 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**, v. 76, n. 1, p. 165-169, 2007.

- PAROLIN, M. B. et al. Prevalência de Infecção pelo vírus da Hepatite C em pacientes com Diabetes Melito tipo 2. **Arq Gastroenterol**, v. 43, n. 2, 2006.
- PAWLOTSKY, J.M. Molecular Diagnosis of Viral Hepatitis. **J Gastroenterol**, v. 122, p. 1554-1568, 2002.
- PENIN, F. et al. Structural biology of hepatitis C virus. **Hepatology**, v. 39, n. 1, p. 5-19, 2004.
- PEREIRA, B. J. et al. Transmission of Hepatitis C virus by organ transplantation. **N Engl J Med**, v. 325, n. 7, p. 454-460, 1991.
- PEREIRA, G. A. S. et al. Human Immunodeficiency Virus Type 1 and Hepatitis C Virus Co-Infection and Viral Subtypes at an HIV Testing Center in Brazil. **J Med Virol**, v. 78, n. 6, p. 719-723, 2006.
- PEREIRA, L. M. M. B. et al. Prevalence and risk factors of Hepatitis C virus infection in Brazil, 2005 through 2009: a cross-sectional study. **BMC Infectious Diseases**, v. 13, n. 60, 2013.
- PETERSEN, K. F.; SHULMAN, G. I. Etiology of Insulin Resistance. **Aim J Med**, v. 119, p. S10-S16, 2006.
- POUGET, E. R.; HAGAN, H.; DES JARLAIS, D. C. Meta-Analysis of Hepatitis C Seroconversion in Relation to Shared Syringes and Drug Preparation Equipment. **Addiction**, v. 107, n. 6, p. 1057-1065, 2012.
- POYNARD, T. et al. Staging chronic hepatitis C in seven categories using fibrosis biomarker (FibroTest) and transient elastography (FibroScan). **J Hepatol**, v. 60, n. 4, p. 706-14, 2014.
- PRECIADO, M. V. et al. Hepatitis C virus molecular evolution: Transmission, disease progression and antiviral therapy. **World J Gastroenterol**, v. 20, n. 43, p. 15992-16013, 2014.
- PURCELL, R. The Hepatitis C Virus:overview. **Hepatology**, v. 26, n. 3, p. 11S-14S, dec. 1997.
- RAUTCH, A. et al. Unsafe Sex and Increased Incidence of Hepatitis C Virus Infection among HIV-Infected Men Who Have Sex with Men: The Swiss HIV Cohort Study. **Clin Infect Dis**, v. 41, n. 3, p. 395-402, 2005.
- RECH, T. H.; RODRIGUES FILHO, E. M. Manuseio do Potencial Doador de Múltiplos Órgãos. **Rev Bras ter intensiva**, v. 19, n. 2, 2007.
- REIS, N. R et al. Hepatitis C virus infection in patients with tuberculosis in Central Brazil. **Int J Tuberc Lung Dis**, v. 15, v. 10, p 1397-1402, 2011.

- REYES G.R. et al. Isolation of a cDNA from the virus responsible for enterically transmitted non-A, non-B hepatitis. **Science**, v. 247, p. 1335-1339, 1990.
- RIBEIRO, R. M. et al. Quantifying the Diversification of Hepatitis C Virus (HCV) during Primary Infection: Estimates of the In Vivo Mutation Rate. **PLoS Pathog**, v. 8, n. 8, 2012.
- RICHTER, S. S. Laboratory Assays for Diagnosis and Management of Hepatitis C Virus Infection. **J Clin Microbiol**, v. 40, n. 12, p. 4407-4412, 2002.
- RIZZETTO M. et al. Immunofluorescence detection of a new antigen/antibody system (Delta/anti- Delta) associated with hepatitis B virus in liver and serum of HBsAg carriers. **GUT**, v. 18, p. 997-1003, 1977.
- ROBERTS, E. A.; YEUNG, L. Maternal-infant transmission of hepatitis C virus infection. **Hepatol**, v. 36, n. 5, p. 106-113, 2002.
- ROCHA-PERUGIN, V. et al. The CD81 partner EWI-2wint inhibits hepatitis C virus entry. **PloS One**, v. 3, n.4, 2008.
- RODÉS, J.; TAPIAS, S. M. J. Nephrology Dialysis Transplantation Hepatitis C. **Nephrol Dial Transplant**, v. 15, n. 8, p. 2-11, 2000.
- ROMERO-GÓMEZ, M. Insulin resistance and hepatitis C. **World J Gastroenterol**, v. 12, n. 44, p. 7075-7080, 2006.
- ROSA, H.; MARTINS, R.; VANDERBORGHT, B. Short report: association between leprosy and hepatitis C infection: a survey in a region of central Brazil. **Am J Trop Med Hyg**, v. 55, n. 1, p. 22-23, 1996.
- ROSA, R. S.; MARTINELLI, A. L. C.; PASSOS, A. D. C. Risk factors for hepatitis C virus transmission in the municipality of Catanduva, State of São Paulo: a case-control study. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 47, n. 3, p. 295-301, 2014.
- ROSENBERG, S. Recent Advances in the Molecular Biology of Hepatitis C Virus. **J. Mol. Biol.**, v. 313, p. 451-464, 2001.
- ROUABHIA, S et al. Prevalence of type 2 diabetes in Algerian patients with hepatitis C virus infection. **World J Gastroenterol**, v. 16, n. 27, p. 3427-3431, 2010.
- RUDONI, S. et al. HCV infection and Diabetes Mellitus: influence of the use of finger stick devices on nosocomial transmission. **Diabetes Metab**, v. 25, n. 6, p. 502-505, 1999.
- ROSSETTI, M. L.; SILVA, C. M. D.; RODRIGUES, J. J. S. **Doenças transmissíveis-Diagnóstico Molecular**. Editora Guanabara Koogan. Rio de Janeiro, 2006.
- SALEH, O. et al. Hepatitis C virus genotype distribution in Egyptian diabetic patients: A preliminary study. **Arab J Gastroenterol**, v. 14, n. 1, p. 14-19, 2013.

SALEHI, A. et al. Prevalence of HIV, HCV, and High-Risk Behaviors for Substance Users in Drop in Centers in Southern Iran. **J Addict Med**, 2015.

SALUDES, V. et al. Tools for the diagnosis of hepatitis C virus infection and hepatic fibrosis staging. **World J Gastroenterol**, v. 20, n. 13, p. 3431-3442, 2014.

SANTOS, J. P. et al. Impact of dialysis room and reuse strategies on the incidence of hepatitis C virus infection in haemodialysis units. **Nephrol Dial Transplant**, v. 11, p. 2017-2011, 1996.

SCHEINMANN, R. et al. Non-Injection drug use and hepatitis C virus: A systematic review. **Drug Alcohol Depend**, v. 89, n. 1, p. 1-12, 2007.

SCHINONI, M. I.; OLIVEIRA, A. Hepatite por virus C e resistência à insulina. **R Ci méd biol**, v. 8, n. 1, p. 67-74, 2009.

SCOTT, J.D.; GRETCH, D.R. Molecular diagnostics of hepatitis C infection. **JAMA**, v. 297, n. 7, p. 724-732, 2007.

SHARMA, S. D. Hepatitis C vírus: Molecular biology e current therapeutic options. **Indian J Med Res**, v. 131, p. 17-34, 2010.

SHEPARD, C. W.; FINELLI, L.; ALTER, M. A. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. **Lancet Infect Dis**, v. 5, n. 9, p. 558-67, 2005.

SIEVERT, W. et al. A systematic review of hepatitis C virus epidemiology in Asia, Australia and Egypt. **Liver International**, p. 61-80, 2011.

SILVA, C. M. D. et al. High proportion of hepatitis C virus genotypes 1 and 3 in a large cohort of patients from Southern Brazil. **Mem inst Oswaldo Cruz**, v. 102, n. 7, p. 867-870, 2007.

SILVA, L. M. C, et al. Aposentados com diabetes tipo 2 na Saúde da Família em Ribeirão Preto, São Paulo – Brasil. **Rev. Esc. Enferm**, v. 44, n. 2, p. 462-8, 2010.

SIMMONDS, P. et al. Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis c virus genotypes. **Hepatol**, v. 42, n. 4, p. 962-973, 2005.

SIMMONDS, P. et al. 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**, v.74, n. 11, p. 2391-2399, 1993.

SJOBERG, K. et al. Prevalence of hepatitis C in Swedish diabetics is low and comparable to that in health care workers. **Eur J Gastroenterol Hepatol**, v. 20, n. 2, p. 135-8, 2008

SMITH, B. D. et al. Evaluation of three rapid screening assays for detection of antibodies to hepatitis C virus. **J Infect Dis**, v. 204, p.825–831, 2011.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Diagnóstico e classificação do Diabetes Mellitus e tratamento do Diabetes Mellitus tipo 2, 2000.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes, 2014.

SORIANO, V.; PETERS, M. G.; ZEUZEM, S. New Therapies for Hepatitis C Virus Infection. **Clin Infect Dis**, v. 48, n. 3, p. 313-20, 2009.

SOUZA, L. J. et al. Prevalência de Diabetes Mellitus e Fatores de risco em Capos dos Goytacazes, RJ. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 47, n. 1, 2003.

SPARVOLI, J. M. H. **Prevalência e fatores associados ao anticorpo contra o vírus da hepatite “c” em pacientes com diabetes Mellitus tipo 2 atendidos no hospital universitário dr. Miguel riet corrêa jr. – Rio Grande, RS.** Dissertação (Programa de Pós-Graduação em Enfermagem da Fundação Universidade Federal do Rio Grande). Universidade Federal do Rio Grande, 2004.

STRAUSS, E. Hepatitis C. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 34, n. 1, p. 69-82, 2001.

SUZUKI, R. et al. Processing and functions of hepatitis C virus proteins. **Intervirology**, v. 42, p. 145-152, 1999.

SUZUKI, T. et al. Molecular Biology of Hepatitis C Virus. **J Gastroenterol**, v. 42, n. 6, p. 411–423, Jun. 2007.

SY, T.; JAMAL, M. M. Epidemiology of Hepatitis C Virus (HCV) Infection. **Int J Med Sci**, v. 3, n. 2, p. 41-46, 2006.

TANG, H.; GRISE, H. Cellular and molecular biology of HCV infection and hepatitis. **Clin Sci**, v. 117, p. 49-65, 2009.

TE, H. S.; JENSEN, D. M. Epidemiology of Hepatitis B and C Viruses: A Global Overview. **Clin Liver Dis**, v. 14, n. 1, p. 1-21, 2010.

THOMSON, B. J.; FINCH, R. G. Hepatitis C virus infection. **Clin Microbiol Infect**, v. 11, n. 2, p. 86-94, 2005.

TORRESI, J.; JOHNSON, D.; WEDEMEYER, H. Progress in the development of preventive and therapeutic vaccines for hepatitis C virus. **J Hepatol**, v. 54, n. 6, p. 1273-1285, 2011.

TORRES-PUENTE, M. et al. Using evolutionary tools to refine the new hypervariable region 3 within the envelope 2 protein of hepatitis C vírus. **Infect Genet Evol**, v. 8, n. 1, p. 74-82, 2008.

VIDALES-BRAZ, et al. Detection of hepatitis C virus in patients with terminal renal disease undergoing dialysis in souther Brasil: prevalence, risk factors, genotypes, and viral load dynamics in hemodialysis patients. **Virol J**, v. 12, n. 8, 2015.

- VIRSEDA, I, et al. Virus de la hepatitis C y diabetes mellitus tipo 2, ¿existe relación? **Enferm Infecc Microbiol Clin**, v. 20, n. 2, p. 92-97, 2002.
- VOGLER, I. H. et al. Serological, Epidemiological And Molecular Aspects Of Hepatitis C Virus Infection In A Population From Londrina, Pr, Brazil. **Rev Inst Med trop S Paulo**, v. 46, n. 6, p. 303-308, 2004.
- WANG, P. et al. Diabetes mellitus and risk of hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. **Diabetes Metab Res Rev**, v. 28, p. 109-122, 2012.
- WESTBROOK, R. H.; DUSHEIKO, G. Natural history of hepatitis c. **J Hepatol**, v. 61, p. S58-S68, 2014.
- WHO (World Health Organization) 2009. Global distribution of HCV genotypes. Disponível em <http://www.who.int/vaccine_research/documents/Viral_Cancers.pdf/> Acesso em: 21 de dezembro de 2014.
- WILMOT, E.; IDRIS, I. Early onset type 2 diabetes: risk factors, clinical impact and management. **Ther Adv Chronic Dis**, v. 5, n. 6, p. 234-244, 2014.
- WOLFF, F. H. et al. Co-infection by hepatitis C virus in HIV-infected patients in southern Brazil: genotype distribution and clinical correlates. **PloS one**, v. 5, n. 5, p. 1-6, 2010.
- WURSTHORN, K.; MANNS, M. P.; WEDEMEYER, H. Natural history: The importance of viral load, liver damage and HCC. **Best Pract Res Clin Gastroenterol**, v. 22, n. 6, p. 1063-1079, 2008.
- XU Z. et al. Synthesis of a novel hepatitis C virus protein by ribosomal frameshift. **EMBO J**, v. 20, p. 3840-3848, 2001.
- YEN, T.; KEEFFE, E. B.; AHMED, A. The Epidemiology of Hepatitis C Virus Infection. **J Clin Gastroenterol**, v. 36, n. 1, p. 47-53, 2003.
- YILMAZ, S. I. et al. Distribution of viral genotypes and extrahepatic manifestations in patients with chronic hepatitis C in Eastern Turkey. **Turk J Med Sci**, v. 45, p. 70-75, 2015
- ZEIN, N. N. Clinical significance of hepatitis C virus genotypes. **Clin Microbiol Rev**, v. 13, n.2, p. 223-235, 2000.
- ZHU, Y.; CHEN, S. Antiviral treatment of hepatitis C virus infection and factors affecting efficacy. **World J Gastroenterol**, v. 19, n. 47, p. 8963-8973, 2013.

ANEXO A – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Goiás – UFG, Protocolo nº 029, 2013.



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



Goiás, 25 de março de 2013.

PARECER CONSUBSTANCIADO
Protocolo nº 029/13

I – Identificação

-Título: *Investigação do perfil sorológico, epidemiológico e analítico de Hepatite B e C em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 em Goiânia – GO.*

-Pesquisadora responsável: *Márcia Alves Dias de Matos*

-Instituição onde será realizado o estudo: *Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública – IPTSP/UFG*

-Data de apresentação ao CEP/UFG: *31/01/2013*

-Área Temática: *grupo III*

Concedido de acordo com a Resolução CNS 196/96 e complementares em 31/01/2013 sobre:

II – Estrutura do Protocolo

Todos os documentos necessários constam no protocolo.

III – Projeto de pesquisa

a) Descrição sucinta dos justificativos e objetivos do projeto.

Existem sobre o HBV e HCV em pacientes com diabetes apresentando uma prevalência elevada, uma vez que a diabetes está associada à Doença Hepática Crônica Não Alérgica (DHCA) que varia com as hepatites variis, altura, os níveis das enzimas hepáticas. O estudo da relevância dos aspectos clínicos e epidemiológicos relacionados à infecção pelas hepatites B e C em pacientes com DM, até o presente momento, são escassos os dados relacionados a essa temática no Brasil. Desta forma, o objetivo geral do presente trabalho é investigar o perfil epidemiológico e molecular da infecção pelas vírus das hepatites B e C em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 em Goiânia-GO. Especificamente pretende-se: Estimar a prevalência dos marcadores sorológicos do HBV e HCV em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 em Goiânia-GO; Analisar os fatores de risco associados à infecção pelo HBV e HCV nesta população; Identificar os genótipos do HBV e HCV circulantes nos pacientes diabéticos, investigar a influência do subtipo étnico-racial dentro do grupo B na população estudada.

b) Análise das questões éticas.

Os sujeitos da pesquisa serão aproximadamente 400 indivíduos com diabetes mellitus tipo 2 de idade de Goiânia-GO. Segundo o pesquisador os pacientes serão recrutados nos pontos de acesso nos pacientes dentro as unidades de atendimento de saúde pública e/ou da Atenção Primária à Saúde de Família (UABSF) onde serão recrutados. As unidades estão sendo contatadas e as agendas revisadas para esclarecimento do projeto de pesquisa, bem como para autorização da realização da pesquisa pelo representante legal da instituição. No entanto o pesquisador ainda precisa a autorização das instituições.

c) Descrição clara do desenho e metodologias do projeto.

Comitê de Ética em Pesquisa/CEP
Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação/PRPPG-UFG, Caixa Postal: 131, 74600-000 (Bela Vista) - Goiânia - Goiás, GO, Brasil. Fone: (51) 3225-1212. E-mail: cep.prppg@ufg.br



A coleta de dados (entrevistas e coleta de amostras de sangue) será realizada de abril/2013 a janeiro de 2014.

A pesquisa consistirá em um estudo observacional, analítico, de coorte, com o período de abril/2013 a abril/2014.

Esta intervenção prevê sobre os objetivos e metodologia da pesquisa voluntários e consentirem em participar da investigação. Serão coletados dados demográficos e fatores de risco associados à infecção pelo HIV/HIV-1. Uma amostra de sangue (10 mL) por pessoa será coletada, utilizando agulha e soro transportado pela equipe, em temperatura adequada, até o Laboratório de Virologia (LAVI) da UFPA, onde ocorrerá a quantificação por métodos de imunofluorescência indireta a 4°C até a realização dos ensaios sorológicos. Os resultados dos testes sorológicos e métodos estatísticos serão analisados nos programas estatísticos "Epi-Info" e "Grapher for Disease Control and Prevention", Estados Unidos da América. Inicialmente, será estimado risco de seroconversão ao HIV-1 (ICV) (ICV) (ICV) nos indivíduos investigados. Os fatores estatisticamente significativos ($p < 0,05$) serão submetidos à análise logística (SPSS versão 11.0 for Windows). Os testes de χ^2 , χ^2 para tendência e teste de Fisher serão utilizados quando apropriados.

em um período de período de 12 meses a ser realizado em

em, os indivíduos que se voluntariam de uma de de características de de em seguida, será coletada e análise descritiva. O Laboratório de Virologia (LAVI) da UFPA, onde ocorrerá a quantificação por métodos de imunofluorescência indireta a 4°C até a realização dos ensaios sorológicos e métodos estatísticos serão analisados nos programas estatísticos "Epi-Info" e "Grapher for Disease Control and Prevention", Estados Unidos da América. Inicialmente, será estimado risco de seroconversão ao HIV-1 (ICV) (ICV) (ICV) nos indivíduos investigados. Os fatores estatisticamente significativos ($p < 0,05$) serão submetidos à análise logística (SPSS versão 11.0 for Windows). Os testes de χ^2 , χ^2 para

d) **Definição dos critérios de inclusão/exclusão, interrupção da pesquisa.**

Os critérios de inclusão dos sujeitos na pesquisa serão o fato de os indivíduos serem do sexo masculino, terem idade superior a 18 anos e consentirem em participar da investigação. Serão excluídos os indivíduos com doenças infecciosas agudas, por serem capazes de 18 anos. O estudo será realizado em unidades de saúde, por uma equipe de pesquisadores em contato com os pacientes com diabetes mellitus tipo 2, serão fornecidos a informação prévia sobre os objetivos e metodologia da pesquisa, será obtido o consentimento livre e esclarecido em participar da investigação, onde será assinado o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

estabelecidos, critérios de

estabelecidos, critérios de inclusão/exclusão, interrupção da pesquisa. Os critérios de inclusão dos sujeitos na pesquisa serão o fato de os indivíduos serem do sexo masculino, terem idade superior a 18 anos e consentirem em participar da investigação. Serão excluídos os indivíduos com doenças infecciosas agudas, por serem capazes de 18 anos. O estudo será realizado em unidades de saúde, por uma equipe de pesquisadores em contato com os pacientes com diabetes mellitus tipo 2, serão fornecidos a informação prévia sobre os objetivos e metodologia da pesquisa, será obtido o consentimento livre e esclarecido em participar da investigação, onde será assinado o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

e) **Identificação dos riscos e possíveis benefícios aos sujeitos.** Em relação aos benefícios, segundo o pesquisador, o projeto contribuirá para a realização de análises sorológicas, epidemiológicas e moleculares em pacientes diabéticos, e também, será o primeiro estudo populacional na região estudada. Ainda segundo o pesquisador, o estudo será relevante para o nosso País e para o Estado de Goiás e visará direções centrais das doenças virais nesta população.

será o primeiro estudo populacional na região estudada. Ainda segundo o pesquisador, o estudo será relevante para o nosso País e para o Estado de Goiás e visará direções centrais das doenças virais nesta população.

f) **Adequação das condições para realização da pesquisa.** Segundo o pesquisador, o Laboratório de Virologia (LAVI) da UFPA possui o equipamento necessário para a realização da pesquisa. Foram apresentados endereços eletrônicos dos circuitos lattes da plataforma pesquisadores participantes.

Segundo o pesquisador, o Laboratório de Virologia (LAVI) da UFPA possui o equipamento necessário para a realização da pesquisa. Foram apresentados endereços eletrônicos dos circuitos lattes da plataforma pesquisadores participantes.

IV - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

a) **Avaliação do processo de obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**

Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal de Goiás (UFPA) - Pró-Reitoria de Pesquisa e Inovação (PRPI) - Rua 209, s/n, Vila de Goiás, Goiânia - Goiás, Goiás, Brasil - CEP: 74091-910, Goiânia - Goiás, Brasil - Fone: (62) 3524-1215. E-mail: cep@ufpa.br



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



O recrutamento dos pacientes será realizado nas unidades de saúde, por uma equipe de pesquisadores envolvidos no estudo, sendo que todos os pacientes com diabetes mellitus tipo 2, serão convidados a participar da pesquisa. Após instrução prévia sobre os objetivos e metodologia da pesquisa, fará parte da pesquisa os indivíduos que se interessarem e consentirem em participar da investigação, mediante a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

b) Análise do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - o TCLE - deverá ser revisado nos seguintes aspectos:

-Informar no TCLE que os sujeitos da pesquisa podem ligar a pesquisadora para esclarecer dúvidas sobre a pesquisa.

c) Verificação das garantias de privacidade e confidencialidade - as previstas no TCLE.

V- Parecer do CEP: consideramos o Parecer CEP 13 Aprobado, em nome do Comitê.

ORIENTAÇÃO: INFORMAR NO TCLE QUE OS SUJEITOS DA PESQUISA PODEM LIGAR A COBRAR PARA A PESQUISADORA RESPONSÁVEL PELA PESQUISA PARA ESCLARECER POSSÍVEIS DÚVIDAS.

VI - Data do reunião: 25/02/13


Prof. João Batista de Souza
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa - CEP
Prof. João Batista de Souza
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa
Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação/UFPA

APÊNDICE A – Questionário

Investigação do perfil sorológico, epidemiológico e molecular da infecção pelo vírus das hepatites B e C em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 em Goiânia - Goiás	
1. PSF: _____ Equipe: _____ ACS: _____ Prontuário: _____ Bairro: _____	
2. Nome: _____	
3. Endereço: _____ Telefone para contato: _____	
4. Filiação (Nome da mãe): _____	
5. Data de nascimento: ___/___/___ Idade: _____	Idade ()
6. Sexo: Fem (1) Masc (2)	Sexo ()
7. Cor/Raça (IBGE): Branca (1) Amarela (2) Parda (3) Preta (4) Indígena (5)	Cor ()
8. Naturalidade: _____	Nat ()
9. Já morou em outra Cidade/Estado? _____ Quanto tempo? _____	Proc ()
10. Estado civil: Solteiro (1) União Consensual/Casado (2) Viúvo (3) Separado (4)	EstCivil ()
11. Grau de Instrução (anos): _____	GrauInstr ()
12. Renda Familiar (reais): _____	RenFam ()
13. Profissão: _____	Prof ()
14. Teve icterícia ou hepatite? Não (0) Sim (1) S/Inf (9)	Ict/Hepatite ()
15. Diabetes na família? Não (0) Sim (1) S/Inf (9) Irmão (1) Pai (2) Mãe (3) Cônjuge (4) Filho(a) (5) Outro (6)	DiabetesFam () FamDiab ()
16. Hepatite na família? Não (0) Sim (1) S/Inf (9) Irmão (1) Pai (2) Mãe (3) Cônjuge (4) Filho(a) (5) Outro (6)	HepatiteFam () Conthep ()
17. Já recebeu transfusão sanguínea? Não (0) Sim (1) S/Inf (9) Número de transfusões? _____ Ano da primeira transfusão: _____	Transf () Ntransf () Periodo ()
18. Já fez cirurgia? Não (0) Sim (1) S/Inf (9)	Cirurg ()
19. Já fez acupuntura? Não (0) Sim (1) S/Inf (9)	Acup ()
20. Tem alguma tatuagem e/ou "piercing"? Não (0) Sim (1) S/Inf (9)	Tat/Pierc ()
21. Tratamento dentário? Prático (1) Graduado (2) S/Trat (3) S/Inf (9)	TratDent ()
22. Já fez ou faz hemodiálise? Não (0) Sim (1) Onde? _____ Quanto tempo? _____	Hem () OndeHemod () TempHemod ()
23. Já usou drogas? Não (0) Sim (1) S/Inf (9) Tipo: Não injetável (1) Injetável (2) Qual? _____	Drog () TDrog ()

24. Já compartilhou objetos uso pessoal? Não (0) Sim (1) S/Inf (9) Qual? licate () Cortador de unhas () Barbeador () Outro_____	ObjPessoal () TipoObj ()
25. Já compartilhou objeto perfuro-cortante? Não (0) Sim (1) S/Inf (9) Seringa (1) Agulha (2) Lanceta (3) () Outro_____	ObjCortDB () TipoObjDB ()
26. Onde você mede a glicose? _____	OndeMedeGli ()
27. Já compartilhou o aparelho de HGT? Não (0) Sim (1) S/Inf (9) Com quem? _____	HGT () CompHGT ()
28. Usa Insulina: Não (0) Sim (1) S/Inf (9)	UsaINSU ()
29. Já compartilhou frasco de insulina? Não (0) Sim (1) S/Inf (9) Com quem? _____	Insulina () CompINSU ()
30. Onde você aplica a insulina? Casa (1) Posto de Saúde (2) Farmácia (3) Outros (4)	OndeAplica ()
31. Nas últimas 4 semanas você tomou alguma bebida alcoólica? Não bebo (1) Bebo todos os dias (2) Bebo pelo menos uma vez na semana (3) Bebo menos de 1 vez por mês (4)	BebAlcoólic ()
32. Já foi preso? Não (0) Sim (1) S/Inf (9) Número de vezes: _____	Preso () VezePreso ()
33. Tem ou teve atividade sexual? Não (0) Sim (1) S/Inf (9) N° de parceiros? _____ últimos seis meses? _____	AtvSex () NParc () NParc6m ()
34. Já teve relação sexual com parceiro do mesmo sexo? Não (0) Sim (1) S/Inf (9)	ParcmtSexo ()
35. Faz uso de preservativo? Sempre (1) Ocasionalmente (2) Nunca (3)	UsoPres ()
36. Fez uso de preservativo na última relação sexual? Não (0) Sim (1) S/Inf (9)	PresUltRel ()
37. Já teve alguma DST? Não (0) Sim (1) S/Inf (9) Qual? _____	DST ()
38. Vacina contra Hepatite B: Não (0) Sim (1) S/Inf (9) Caso afirmativo n° doses _____ Relato (1) Cartão (2)	Vac () Doses () RelCart ()
Resultados dos testes laboratoriais (Realizados antes desta pesquisa) :	
Anti-HIV: Não reagente (0) Reagente (1) S/Inf (9)	AntiHIVSUS ()
HBV: Não reagente (0) Reagente (1) S/Inf (9)	HBVSUS ()
HBsAg: Não reagente (0) Reagente (1) S/Inf (9)	HBsAgSUS ()
Anti-HBc: Não reagente (0) Reagente (1) S/Inf (9)	AntiHBcSUS ()
Anti-HBs: Não reagente (0) Reagente (1) S/Inf (9)	AntiHBsSUS ()
Anti-HCV: Não reagente (0) Reagente (1) S/Inf (9)	AntiHCVSUS ()
TGO: _____	
TGP: _____	
Observações: _____	



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - TCLE

Você está sendo convidado(a) para participar, como voluntário(a), de uma pesquisa. Meu nome é **Márcia Alves Dias de Matos**, sou a pesquisadora responsável, e minha área de atuação é Microbiologia/Virologia.

Após receber os esclarecimentos e as informações a seguir, no caso de aceitar fazer parte do estudo, assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra é do pesquisador responsável. Em caso de recusa, você não será penalizado(a) de forma alguma.

Em caso de dúvida **sobre a pesquisa**, você poderá entrar em contato com os pesquisadores responsáveis, Profa. Márcia Alves Dias de Matos, Profa. Megmar Aparecida dos Santos Carneiro nos telefones: (62) 3209-6129. Em casos de dúvidas **sobre os seus direitos** como participante nesta pesquisa, você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Goiás, nos telefones: 3521-1075 ou 3521-1076.

TÍTULO: Investigação do perfil sorológico, epidemiológico e molecular da infecção pelos vírus das hepatites B e C em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 em Goiânia- Goiás

PESQUISADORES RESPONSÁVEIS: -Márcia Alves Dias de Matos (IPTSP/UFG)

TELEFONE PARA CONTATO: (62) 3209-6129

e-mail: marciaalvesdias@yahoo.com.br

- Megmar Aparecida dos Santos Carneiro (IPTSP/UFG)

TELEFONE PARA CONTATO: (62) 3209-6129

e-mail: megmar242@gmail.com

- Marcos André de Matos (FEN/UFG)

TELEFONE PARA CONTATO: (62) 3209-6280 (RAMAL 208)

e-mail: marcosdeminas@yahoo.com.br

PESQUISADORES PARTICIPANTES: Profª. Dra. Regina Maria Bringel Martins (IPTSP/UFG)
Profª. Dra. Sheila Araujo Teles (FEN/UFG)
Profª. Dra. Carmen Luci Rodrigues Lopes (FEN/UFG)
Ms. Laidilce Teles Zatta (SMS/GO)
Enf. Carmelita Gomes Rosa (SMS/GO)

Dra. Nádia Rúbia da Silva Reis	(IPTSP/UFG)
Doutoranda Marina Pedroso de Oliveira	(IPTSP/UFG)
Mestranda Juliana Menara S. Marques	(IPTSP/UFG)
Mestranda Lorena S. de M. Santos	(IPTSP/UFG)
Biomédica Aline Garcia Kozlowski	(SMS/GO)
Doutoranda Nativa Helena Alves Del-Rios	(IPTSP/UFG)
Mestranda Lyriane Apolinário de Araújo	(IPTSP/UFG)
Biomédico Ágabo Macedo C. Silva	(IPTSP/UFG)
Graduanda Kamilla Nogueira Pimentel	(IPTSP/UFG)
Graduanda Andrea Alves de Andrade	(IPTSP/UFG)

OBJETIVO DO ESTUDO:

Para ampliar o conhecimento sobre as hepatites B e C em nossa região, nos propomos a realizar este estudo cujo objetivo geral é determinar a frequência destas viroses em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e conhecer sobre os vírus circulantes na população estudada.

CONDUÇÃO DO ESTUDO

Será realizada entrevista pela equipe, após consentimento dos participantes. O roteiro a ser utilizado é constituído de duas partes, a primeira se refere aos dados sócio-demográficos e, a segunda parte, sobre possíveis fatores de risco associados às infecções pelos vírus das hepatites B e C.

Após a entrevista, será coletada um pouco de sangue (10 mL), que será transportado para o Laboratório de Virologia do IPTSP/UFG, onde os soros serão congelados a -20 °C até a realização dos exames para diagnóstico das hepatites B e C.

RISCOS

Para a realização dos exames, uma amostra sanguínea será coletada por punção da veia cubital com seringa e agulha descartáveis, procedimento realizado rotineiramente e considerado de baixo risco, podendo ocasionar um ligeiro desconforto ou hematoma, o qual desaparece após poucos dias sem maiores danos.

BENEFÍCIOS

Os benefícios diretos com a participação neste estudo incluem o conhecimento sobre o estado de portador ou não do vírus da hepatite B e/ou vírus da hepatite C, bem como fornecer informações que visem medidas de prevenção e controle para estas infecções, que poderão ser adotadas a partir do desenvolvimento deste projeto. Todos os participantes receberão os resultados dos exames realizados. Os portadores desses vírus serão orientados quanto ao

acompanhamento por médicos especialistas. Informamos, ainda, que este estudo não prevê o oferecimento de transporte ou outro tipo de auxílio financeiro aos participantes.

CONFIDENCIABILIDADE 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 formulários próprios. Os dados e resultados serão armazenados e analisados por computador na forma de códigos, sendo que os seus dados pessoais serão mantidos em segredo o tempo todo. Portanto, o seu nome não constará nos formulários ou em qualquer outro registro ou publicação. Ainda, você tem liberdade de retirar o consentimento a qualquer tempo.

Nome e Assinatura do pesquisador _____

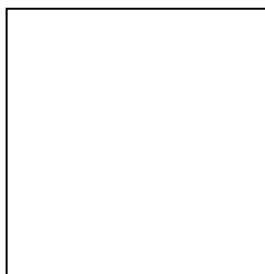
CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO SUJEITO DA PESQUISA

Eu, _____, RG/ CPF/ n.º de prontuário/ n.º de matrícula _____, abaixo assinado, concordo em participar do estudo _____, como sujeito. Fui devidamente informado(a) e esclarecido(a) pelo pesquisador(a) _____ 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, se for o caso).

Local e data: _____

Nome e Assinatura do sujeito: _____

Impressão digital:



ATENÇÃO: para pesquisas envolvendo portadores de perturbação mental ou doença mental e sujeitos em substancial diminuição em suas capacidades de consentimento, cujo Termo de Consentimento será assinado por seus representantes legais:

Eu, _____, RG/ CPF _____, abaixo assinado, responsável por

_____, autorizo sua participação no estudo _____, como sujeito. Fui devidamente informado(a) e esclarecido(a) pelo pesquisador(a) _____ sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes da sua participação. Foi-me garantido que posso retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade ou interrupção do acompanhamento/assistência/tratamento prestado ao sujeito pesquisado.

Local e data: _____

Nome e Assinatura do(a) Responsável: _____

Impressão Digital:

