



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

**VALÉRIA MACIEL CORDEIRO**

---

---

**PREVALÊNCIA DA INFECÇÃO PELO VÍRUS DA HEPATITE C  
EM HEMODIALISADOS NO ESTADO DO TOCANTINS**

---

---

**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: Valéria Maciel Cordeiro

Título do trabalho: PREVALÊNCIA DA INFECÇÃO PELO VÍRUS DA HEPATITE C EM HEMODIALISADOS NO ESTADO DO TOCANTINS

3. Informações de acesso ao documento:

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

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

Valéria Maciel Cordeiro de Oliveira  
Assinatura do(a) autor(a)<sup>2</sup>

Ciente e de acordo:

[Assinatura]  
Assinatura do(a) orientador(a)<sup>2</sup>

Data: 29 / 11 / 2017

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

- 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

<sup>2</sup>A assinatura deve ser escaneada.

**VALÉRIA MACIEL CORDEIRO**

---

---

**PREVALÊNCIA DA INFECÇÃO PELO VÍRUS DA HEPATITE C  
EM HEMODIALISADOS NO ESTADO DO TOCANTINS**

---

---

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

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

**Goiânia  
2015**

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

CORDEIRO, VALÉRIA MACIEL  
PREVALÊNCIA DA INFECÇÃO PELO VÍRUS DA HEPATITE C EM  
HEMODIALISADOS NO ESTADO DO TOCANTINS [manuscrito] /  
VALÉRIA MACIEL CORDEIRO, MEGMAR APARECIDA DOS  
SANTOS CARNEIRO. - 2015.  
xix, 80 f.

Orientador: Profa. 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 lista de figuras, lista de tabelas.

1. Hepatite C. 2. Hemodiálise. 3. Tocantins. I. APARECIDA DOS  
SANTOS CARNEIRO, MEGMAR . II. dos Santos Carneiro, Megmar  
Aparecida , orient. III. Título.

CDU 579



**ATA DA REUNIÃO DA BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE VALÉRIA MACIEL CORDEIRO** - Aos onze dias do mês de dezembro do ano de 2015 (11/12/2015), às 14:30 horas, reuniram-se os componentes da Banca Examinadora: Profas. Dras. MEGMAR APARECIDA DOS SANTOS CARNEIRO, FABIOLA SOUZA FIACCADORI e REGINA MARIA BRINGEL MARTINS, para, sob a presidência da primeira, e em sessão pública realizada no INSTITUTO DE PATOLOGIA TROPICAL E SAÚDE PÚBLICA - UFG, procederem à avaliação da defesa de dissertação intitulada: **"PREVALÊNCIA DA INFECÇÃO PELO VÍRUS DA HEPATITE C EM HEMODIALISADOS NO ESTADO DO TOCANTINS"**, em nível de MESTRADO, área de concentração em MICROBIOLOGIA, de autoria de VALÉRIA MACIEL CORDEIRO, 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 nº. 1304/2014 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. Regina Maria Bringel Martins

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 17 h 30 min, a presidência da mesa encerrou esta sessão de defesa de dissertação e para constar eu, KARINY VIEIRA SOARES E SILVA, secretária do Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical e Saúde Pública lavrei a presente Ata que depois de lida e aprovada, será assinada pelos membros da Banca Examinadora e por mim em duas vias de igual teor.

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

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

Profa. Dra. Megmar Aparecida dos Santos Carneiro (IPTSP/UFG)  
Profa. Dra. Fabiola Souza Fiaccadori (IPTSP/UFG)  
Profa. Dra. Regina Maria Bringel Martins (IPTSP/UFG)  
Secretário da Pós-Graduação:

Assinatura

Megmar  
Fiaccadori  
Regina  
Kariny Soares e Silva

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

**BANCA EXAMINADORA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**Aluno (a): Valéria Maciel Cordeiro**

---

**Orientador (a): Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Megmar Aparecida dos Santos Carneiro**

---

**Membros:**

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

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

**3. Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Fabíola Fiacadori**

**Data: 11/12/2015**

## ***DEDICATÓRIA***

***À Isabella e Gabriella, filhas queridas, presentes de Deus para alegrar nossas vidas e motivos maiores do meu esforço. Ao meu esposo Alexandre, que me ensinou que todo trabalho é árduo se feito sozinho.***

***Aos meus amados pais, Pedro e Maria Ester, que, mesmo na sua simplicidade me ensinaram o valor do estudo, do trabalho, da honestidade e do temor à Deus.***

## AGRADECIMENTOS

---

*Agradeço em primeiro lugar à Deus por esse sonho concretizado, pois foram muitas as dificuldades; portanto, Ele me sustentou, me amparou, me fortaleceu em toda essa caminhada.*

*À minha orientadora, Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Megmar Aparecida dos Santos Carneiro, um grande exemplo de profissional, como docente e pesquisadora. Obrigada pelo apoio e oportunidade de realizar esse sonho, pelos valiosos ensinamentos e esforços para a concretização deste trabalho.*

*À Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Regina Bringel que me apoiou e me recebeu de braços abertos no Laboratório de Virologia. Foi uma pessoa fundamental em todas as etapas desse meu trabalho, a oportunidade e permissão de realizar os testes no Laboratório, as sugestões de correções na banca de qualificação. Obrigada por tudo professora. Deus te proteja sempre...*

*À Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Márcia Alves Dias de Matos e Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Menira Borges de Lima Dias e Souza, pela contribuição durante as correções do exame de qualificação, e Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Fabíola Fiacadori, por participar da banca de defesa.*

*À Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Sheila Araújo Teles, pelo auxílio e apoio demonstrados, principalmente, durante a construção do banco de dados.*

*Ao Ágabo Macêdo da Costa e Silva, por todas as vezes que me incentivou e que não permitiu que eu desistisse. Por ter tanta paciência e realizar todos os testes para mim.*

*À Juliana Menara de Souza Marques, que esteve bastante ao meu lado, me apoiado e junto com o Ágabo foram responsáveis pelos testes sorológicos.*

*À Nativa Helena Alves Del-Rios, que não mediu esforços em me ajudar. Realizou os testes moleculares com o Ágabo. Vocês são muito importantes.*

*Ao Raphael Henrique Brandão, por ter digitado o banco várias vezes com correções e à Brunna Rodrigues de Oliveira pela ajuda no banco.*

*À Marina Pedroso de Oliveira, que não me conhecia e me ofereceu sua casa pra hospedar, bem como à Edna Braz Rocha de Santana, por me receber extremamente bem e me incentivar a continuar e, sem me conhecer também ofereceu seu apartamento pra eu hospedar. Edna, você é muito especial e Deus te dará a recompensa.*

*À Nara Rúbia de Freitas, pelos abraços de apoio que sempre me deu.*

*À Andreia Alves de Andrade, Gabryella Teixeira dos Santos e Lorena Santana de Mendonça Santos, que me acompanharam e incentivaram a continuar.*

*Aos pacientes da Pró-Rim de Gurupi, Araguaína e Palmas. Todos muito sensíveis, delicados e carentes. Com vocês eu percebi o quanto é importante nossa vida.*

*Aos funcionários da Pró-Rim que me apoiaram e permitiram que eu realizasse minha pesquisa, em especial ao Dr. Marcos e Dr. Amadeu. Ao Arnaldo Oliveira e Ítalo, pelo apoio que me deram. E a toda a equipe de enfermagem, médicos e assistentes, pelo apoio a mim concedido.*

*À grande responsável pela realização deste grande sonho, querida Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Fátima Dias, Coordenadora do MINTER – Mestrado Interinstitucional UFG/UNIRG do Programa de Pós-graduação em Medicina Tropical e Saúde Pública (PPGMTSP), do Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública/UFG e Centro Universitário UnirG, que sempre esteve feliz a cada etapa que eu finalizava e ao Prof<sup>º</sup> Msc. Alexandre Ribeiro Dias e Prof<sup>º</sup> Msc. Vitor Oliveira, grandes Reitor e Vice-Reitor, que em suas gestões foram quem nos forneceu a oportunidade dessa ligação com a UFG, associados à Prof<sup>ª</sup> Fátima Dias. Sem vocês nada disso teria acontecido.*

*Ao meu esposo, Alexandre Rosa de Oliveira, que esteve sempre ao meu lado, me apoiando e me incentivando a continuar.*

*Às minhas lindas e adoradas filhas, Isabella Maciel de Oliveira e Gabriella Maciel de Oliveira, que amo tanto e que estiveram sempre comigo ou às vezes distantes, mas sempre presentes no meu coração. Motivos maiores da continuação desse trabalho.*

*Aos meus pais Pedro e Maria Ester, que são minhas maiores inspirações.*

*Às minhas irmãs Wagna e Walquíria e meu irmão Raimundo Nonato, que compartilharam toda a minha trajetória de trabalho e torceram por mim.*

*À minha sogra Carmen Lúcia, meu sogro Altenísio, por terem recebido minha família. À minha cunhada Ana Lúcia e cunhado Sandro que me receberam em sua casa todas as vezes que precisei e todos que participaram dessa caminhada, Alessandro, Ânderson, Domingos, Fabiana, Ludmilla e Yasmin, pelo apoio.*

*À minha querida amiga do coração, Andreisa Prieb, que me viu chorar inúmeras vezes, e não me deixou abandonar o mestrado. Obrigada por tudo, minha amiga.*

## SUMÁRIO

---

<b>ÍNDICE DE FIGURAS.....</b>	<b>xii</b>
<b>ÍNDICE DE QUADROS E TABELAS.....</b>	<b>xiii</b>
<b>LISTA DE SIGLAS, SÍMBOLOS E ABREVIATURAS.....</b>	<b>xiv</b>
<b>RESUMO.....</b>	<b>xviii</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>xix</b>
<b>1 INTRODUÇÃO/REVISÃO DA LITERATURA.....</b>	<b>1</b>
1.1 Considerações Iniciais.....	1
1.2 Estrutura e Classificação do HCV.....	2
1.2.1 Regiões Não Codificantes.....	3
1.2.2 Região Codificante.....	4
1.2.2.1 Proteínas Estruturais.....	4
1.2.2.2 Proteínas Não Estruturais.....	6
1.3 Variabilidade do HCV.....	7
1.4 Aspectos Clínicos e Tratamento da Hepatite C.....	9
1.5 Diagnóstico Laboratorial da Infecção pelo HCV.....	13
1.6 Aspectos Epidemiológicos da Infecção pelo HCV.....	17
1.6.1 Transmissão do HCV.....	17
1.6.2 Prevalência de HCV.....	18
1.6.3 Distribuição Geográfica dos Genótipos do HCV.....	20
1.7 Prevenção e Controle da Infecção pelo HCV.....	22
1.8 Infecção pelo HCV e Hemodiálise.....	23
<b>2 JUSTIFICATIVA.....</b>	<b>28</b>
<b>3 OBJETIVOS.....</b>	<b>29</b>
3.1 Objetivo Geral.....	29

3.2 Objetivos Específicos.....	29
<b>4 MATERIAL E MÉTODOS.....</b>	<b>30</b>
4.1 Delineamento.....	30
4.2 População e Local do Estudo.....	30
4.3 Coleta de Dados e Amostras Sanguíneas.....	32
4.4 Testes Sorológicos.....	33
4.5 Testes Moleculares.....	33
4.5.1 Extração do RNA HCV e RT-PCR.....	33
4.5.2 Reação em Cadeia pela Polimerase pós Transcrição Reversa (RT-PCR).....	34
4.5.3 Eletroforese em Gel de Agarose.....	34
4.6 Genotipagem do HCV.....	35
4.7 Processamento e Análise dos Dados.....	35
4.8 Aspectos Éticos.....	36
<b>5 RESULTADOS.....</b>	<b>37</b>
5.1 Características da População Estudada.....	37
5.2 Prevalência do Marcador Sorológico da Infecção pelo Vírus da Hepatite C na população estudada.....	39
5.3 Detecção do RNA viral nas amostras anti-HCV positivas.....	40
5.4 Fatores de Risco Associados à Infecção pelo HCV em Indivíduos em Tratamento Hemodialítico no Estado do Tocantins-TO.....	41
5.5 Potenciais Variáveis Contínuas Associadas à Positividade ao HCV em Indivíduos Renais Crônicos do Estado do Tocantins.....	44
5.6 Características dos Indivíduos em Tratamento Hemodialítico no Estado do Tocantins positivos para anti-HCV/RNA HCV.....	45
<b>6 DISCUSSÃO.....</b>	<b>47</b>
<b>7 CONCLUSÕES.....</b>	<b>53</b>
<b>8 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>54</b>

**REFERÊNCIAS.....**

**APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)**

**ANEXO A - Carta de Aprovação da Fundação Pró-Rim**

**ANEXO B - Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética**

## ÍNDICE DE FIGURAS

---

Figura 1 - Representação esquemática do vírus da hepatite C (modificada).....	2
Figura 2 - Representação esquemática do genoma do vírus da hepatite C (modificada).....	3
Figura 3 - Representação esquemática das estruturas 5' e 3' NCs (modificada).....	4
Figura 4 - Árvore filogenética dos tipos do HCV (modificada).....	9
Figura 5 - Perfil sorológico da hepatite C aguda (modificado).....	13
Figura 6 - Perfil sorológico da hepatite C crônica (modificado).....	14
Figura 7 - Prevalência mundial da infecção pelo HCV (modificada).....	19
Figura 8 - Distribuição geográfica dos genótipos do HCV (modificada).....	21
Figura 9A - Mapa do Brasil–Localização do Estado do Tocantins.....	31
Figura 9B - Mapa do Estado do Tocantins–Localização das Cidades onde se encontram os Centros de Hemodiálise.....	31
Figura 10 - Detecção do RNA viral nas amostras anti-HCV positivas em pacientes com doença renal crônica no Estado do Tocantins.....	40

## ÍNDICE DE QUADROS E TABELAS

---

Quadro 1 - Estudos de prevalência para o anti-HCV em pacientes submetidos à hemodiálise no Brasil, no período de 2001 a 2015.....	26
Quadro 2 - Características dos pacientes anti-HCV/RNA HCV positivos em tratamento hemodialítico no Estado do Tocantins.....	46
Tabela 1 - Características de 394 pacientes em tratamento hemodialítico no Estado do Tocantins.....	38
Tabela 2 - Prevalência do marcador sorológico para o HCV por centro de doença renal crônica no Estado do Tocantins.....	39
Tabela 3 - Análise univariada dos fatores de risco associados à infecção pelo HCV em 39 indivíduos renais crônicos do Estado do Tocantins.....	42
Tabela 4 - Análise multivariada dos fatores de risco associados à infecção pelo HCV em 39 indivíduos renais crônicos do Estado do Tocantins.....	44
Tabela 5 – Características clínicas dos pacientes HCV positivos e negativos renais crônicos do Estado do Tocantins.....	44

## LISTA DE SIGLAS, SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

---

a.C.: antes de Cristo

aa: Aminoácido

ALT: Alanina Aminotransferase

ARF: Alternative Reading Frame

bDNA: branchedDNA

BRV: Boceprevir

CDC: Centers for Disease Control and Prevention

cDNA: DNA Complementar

CHC: Carcinoma Hepatocelular

CM: Crioglobulinemia Mista

DAAS: Medicamento Antiviral de Ação Direta

DRC: Doença Renal Crônica

DNA: Ácido Desoxirribonucleico

dNTP: Desoxirribonucleotídeos Fosfatados

dp: Desvio Padrão

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

eIF2: Eukaryotic Translation Initiation Factor 2

ELISA: Ensaio Imunoenzimático

EUA: Estados Unidos da América

EV: Endovenosa

F: Feminino

HAV: Vírus da Hepatite A

HBV: Vírus da Hepatite B

HCV: Vírus da Hepatite C

HD: Hemodiálise

HDV: Vírus da Hepatite D ou Delta

HDE: Vírus da Hepatite E

HIV: Vírus da Imunodeficiência Adquirida

HVR: Região Hipervariável

IBGE: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IC: Intervalo de Confiança

ICTV: Comitê Internacional de Taxonomia do Vírus

IgG: Imunoglobulina G

IgM: Imunoglobulina M

INCA: Instituto Nacional do Câncer no Brasil

INF: Interferon

INF- $\alpha$ : Interferon Alfa

IPTSP: Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública

IRES: Internal Ribosome Entry Site

ISDR: Interferon Sensitive Determining Region

IST: Infecções Sexualmente Transmissíveis

kg: Quilograma

Km<sup>2</sup>: Quilômetro Quadrado

LIA: Line Immunoassay

LIPA: Line Probe Assay

M: Masculino

mg: Miligrama

MgCl<sub>2</sub>: Cloreto de Magnésio

mL: Mililitro

mM: Milímetro

mm<sup>3</sup>: Milímetro Cúbico

MUI: Milhões Unidades Internacionais

NAT: Teste de Amplificação e Detecção do Ácido Nucleico Viral

NBT: Nitro Blue Tetrazolium

NC: Não Codificante

nm: Nanômetro

NS: Não Estrutural

nt: Nucleotídeo

OMS: Organização Mundial da Saúde

ORF: Sequência Aberta de Leitura

pb: Pares de Bases

PCR: Reação em Cadeia da Polimerase

PEG INF- $\alpha$ : Polietilenoglicol interferon Alfa

PEG: Polietilenoglicol

PKR: Proteína Quinase R

poli U/UC: Polipirimidina

RBV: Ribavirina

RFLP: Restriction Fragment Length Polymorphism

RIBA: Recombinant Immunoblot

RNA: Ácido Ribonucleico

RNA-HCV: Ácido Ribonucleico do Vírus da Hepatite C

rpm: Rotação por Minuto

RpRd: RNA polimerase RNA dependente

RT-PCR: Transcrição Reversa - Reação em Cadeia da Polimerase

RVS: Resposta Viroológica Sustentada

SC: Subcutânea

SL: Stem-loops

Sm: Salário Mínimo

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

TCLE: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TMA: Transcription - Mediated amplification

TMB: Tetrametilbenzidina

TR: Transcrição Reversa

TRV: Telaprevir

U: Unidade

UFG: Universidade Federal de Goiás

USA: United States of América

V3: Variable Region 3

µg: Micrograma

µl: Microlitro

## RESUMO

---

A infecção pelo o vírus da hepatite C (HCV) é um importante problema de saúde pública, que acomete cronicamente 130-150 milhões de pessoas em todo o mundo. Essa infecção é altamente prevalente entre os indivíduos com doença renal crônica (DRC). Os objetivos deste estudo foram estimar a prevalência da infecção pelo vírus da hepatite C nos pacientes em hemodiálise do Estado do Tocantins, analisar os fatores de risco associados à infecção pelo HCV e caracterizar os genótipos circulantes nesta população. O estudo foi conduzido em 394 pacientes que estavam em tratamento nos centros de hemodiálise do Estado do Tocantins, de outubro de 2014 a fevereiro de 2015. Os pacientes foram entrevistados sobre características sociodemográficas e fatores de risco para a infecção pelo HCV e amostras de sangue foram coletadas. Todas as amostras foram testadas para detecção de anticorpos específicos (anti-HCV), por meio do ensaio imunoenzimático (ELISA). As amostras anti-HCV reagentes foram submetidas à detecção do RNA viral pela reação em cadeia pela polimerase por transcrição reversa (RT-PCR) e genotipadas pelo método *line probe assay* (LiPA). A prevalência da infecção pelo HCV em pacientes em tratamento hemodialítico foi de 2,8% (IC 95%: 1,47-5,09). O RNA viral foi detectado em duas, das 11 amostras anti-HCV positivas, e identificado o genótipo 1, subtipo 1a nestas amostras. O tempo de tratamento dos pacientes soropositivos foi em média 105,91 meses, e dos negativos de 61,23 meses. Na análise univariada, antecedentes de prisão e história de infecções sexualmente transmissíveis (IST) foram estatisticamente associados à infecção pelo HCV. Após análise multivariada, somente IST permaneceu associada. Os resultados deste estudo mostraram uma redução significativa da infecção pelo HCV nos centros de hemodiálise do Estado do Tocantins, mas a prevalência encontrada (2,8%) é quase o dobro da verificada na população geral do Brasil (1,38%). Portanto, estratégias de controle e prevenção da hepatite C em pacientes em hemodiálise são importantes para prevenir essa infecção dentro do ambiente dialítico.

## ABSTRACT

---

The infection of hepatitis C virus (HCV) is a major public health problem that affects 130-150 million people, chronically, worldwide. HCV infection is highly prevalent among individuals with chronic renal disease (CKD). The objectives of this study were estimate the prevalence of the infection with hepatitis C in hemodialysis patients of the State of Tocantins, analyze the risk factors associated with HCV infection and characterize circulating genotypes in this population. The study was conducted in 394 patients who were being treated in the hemodialysis centers of the State of Tocantins, from October 2014 to February 2015. The patients were interviewed, the questions were about sociodemographic characteristics and risk factors for HCV infection and blood samples were collected. All samples were tested for antibodies to HCV (anti-HCV) by means of enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The anti-HCV reagents samples were submitted to the detection of viral RNA by reverse transcription polymerase chain reaction (RT\_PCR) and genotyped by line probe assay method (LiPA). The prevalence of HCV infection in hemodialysis patients was 2.8% (95% CI: 1.47 to 5.09). The viral RNA was detected in two of the eleven anti-HCV positive samples and identified the genotype 1, subtype 1a in these samples. The treatment time of seropositive patients was on average 105.19 months, and the negatives of 61.23 months. In univariate analysis, prison records and history of sexually transmitted disease were significantly associated with HCV infection. After the multivariate analysis, only the history of STDs remained associated. The results of this study showed a significant reduction of HCV infection in hemodialysis centers of the State of Tocantins, but the prevalence that was found (2.8%) is almost double that seen in the general population of Brazil (1.38%). Therefore, control strategies and prevention of hepatitis C in hemodialysis patients are extremely important to prevent that infection in the sector of dialysis.

# **1 INTRODUÇÃO / REVISÃO DA LITERATURA**

---

## **1.1 Considerações Iniciais**

As hepatites virais são doenças causadas por cinco agentes que possuem tropismo primário pelo tecido hepático: vírus da hepatite A (HAV) (FEINSTONE et al., 1973), vírus da hepatite B (HBV) (DANE et al., 1970), vírus da hepatite C (HCV) (CHOO et al., 1989), vírus da hepatite D ou Delta (HDV) (RIZZETO et al., 1977) e vírus da hepatite E (HEV) (BALAYAN et al., 1983).

A história das hepatites virais data 300 a 400 anos a.C., quando Hipócrates relatava, em seus escritos, surtos de icterícia, possivelmente crônica e de origem infecciosa, com comprometimento hepático e acúmulo de líquido na região do abdômen ou ascite (FONSECA, 2010).

O primeiro relato de uma forma de hepatite aparentemente transmitida por via parenteral ocorreu em 1885, na Alemanha, onde foi relatado cerca de 200 casos de icterícia em trabalhadores que receberam a vacina contra varíola. Durante a Primeira Guerra Mundial, entre 1917 e 1919, milhares de soldados apresentaram quadros clínicos semelhantes ao do vírus da hepatite A (REUBEN, 2002).

Após a identificação do vírus da hepatite B, em 1965, por Blumberg, e do vírus da hepatite A, em 1973, por Feinstone, e com o desenvolvimento de testes de diagnósticos específicos para essas viroses, na década de 1970, constatou-se que havia outro agente causando hepatites pós-transfusionais, denominado esses casos de hepatites não-A e não-B (BLUMBERG et al., 1965). Com o avanço da biologia molecular, em 1989, Choo e cols identificaram o genoma do vírus da hepatite C (HCV).

Em um estudo retrospectivo do National Institutes of Health (NIH), foram avaliadas amostras estocadas de casos de hepatites pós-transfusionais denominadas de hepatites não A e não B e, 70-90% dos casos foram relacionados com o vírus da hepatite C recentemente descoberto (CHOO et al., 1989, PÉREZ, 2007).

A infecção pelo vírus da hepatite C pode causar doenças graves no fígado, como cirrose e carcinoma hepático. A hepatite C constitui um problema de saúde pública em todo o mundo, com elevado índice de morbidade e mortalidade, especialmente nos países em desenvolvimento. Estima-se que 130-150 milhões de pessoas em todo o mundo estão cronicamente infectados e aproximadamente 500.000 pessoas morrem a cada ano por doenças

relacionadas com a hepatite C (MOHD HANAFIAH et al., 2013, NARCISO-SCHIAVON; SCHIAVON, 2015, WHO, 2015).

## 1.2 Estrutura e Classificação do HCV

O HCV é classificado na família *Flaviviridae* e gênero *Hepacivirus* (ICTV, 2014), mede cerca de 60 nm de diâmetro, possui envelope lipídico envolvendo o capsídeo proteico de simetria icosaédrica (BRADLEY et al., 1985, KHALIQ; JAHAN; PERVAIZ, 2011) (Figura 1). O material genético é constituído por um ácido ribonucleico (RNA) de fita simples, com polaridade positiva com aproximadamente 9.500 nucleotídeos (CHOO et al., 1989, LI et al., 2014).

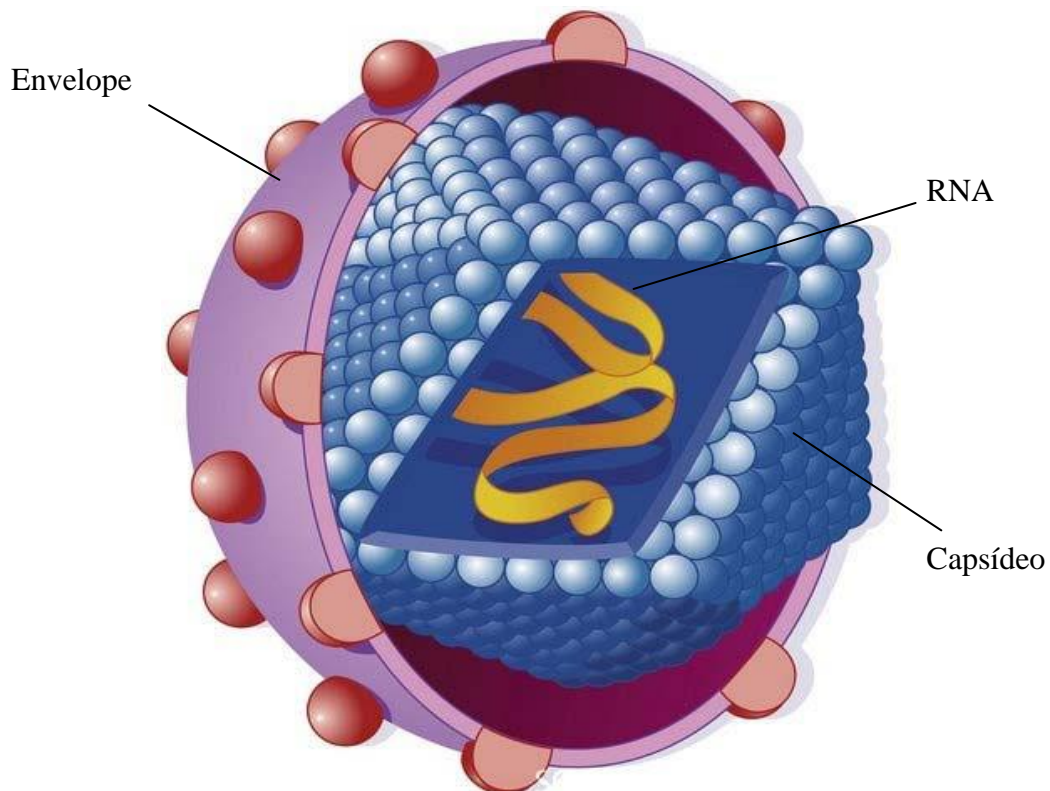


Figura 1: Representação esquemática do vírus da hepatite C (modificada)

Fonte: [www.hivandhepatitis.com](http://www.hivandhepatitis.com)

A estrutura genômica apresenta regiões não codificantes (NC) em suas extremidades 5' e 3' e, entre essas, uma longa região aberta de leitura (*ORF* – “*open reading frame*”). A *ORF* codifica uma poliproteína com aproximadamente 3.000 aminoácidos (aa), que é clivada

por proteases celulares e virais originando as proteínas estruturais (*core*/proteína C e do envelope/E1 e E2) e não estruturais (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A e NS5B) (SIMMONDS 2004, SUZUKI et al., 2007), além da proteína P7, uma pequena proteína localizada entre as proteínas E2 e NS2 (HAQSHENAS et al., 2007; SHARMA, 2010) (Figura 2). As proteínas estruturais (*core*, E1 e E2) estão localizadas na região amino ou N-terminal, e as proteínas não estruturais na região carboxi ou C-terminal (TANG; GRISÉ, 2009).

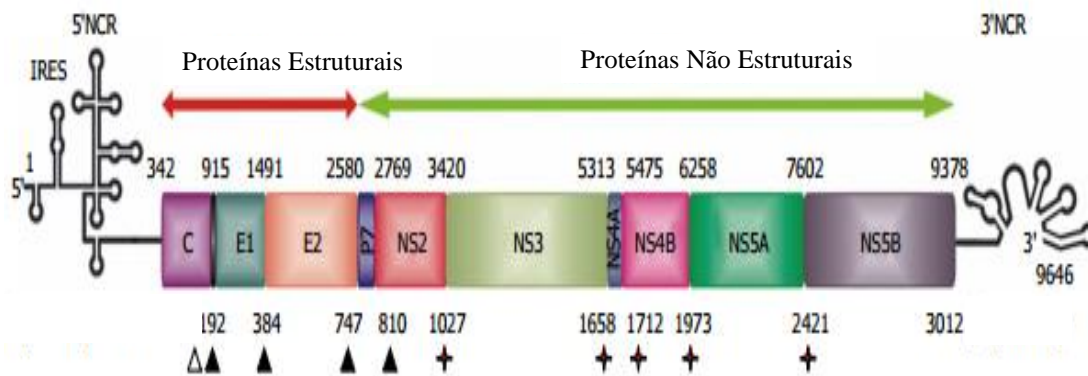


Figura 2: Representação esquemática do genoma do vírus da hepatite C (modificada)  
Fonte: ECHEVERRÍA et al. (2015)

### 1.2.1 Regiões Não Codificantes

A região não codificante 5' (5' NC), com 341 nucleotídeos, é altamente conservada. Essa região possui seis domínios de estrutura secundária denominados SLs (*stem-loops*) enumerados de I-VI (Figura 1B). Os domínios SLII, III e IV formam um sítio de entrada interno para ribossomos (*IRES - Internal ribosome entry site*) que inicia o processo de tradução do RNA viral (TANG; GRISÉ, 2009, STRAHOTIN; BABICH, 2012).

A região 3' não codificante (3' NC) é altamente conservada, e contém aproximadamente 200 nucleotídeos, estando envolvida na replicação do RNA viral. Essa região possui três domínios: um domínio inicial variável e curto, constituído por 40 nucleotídeos, seguido por um domínio de sequência variável, compreendendo os resíduos unicamente de pirimidina (poli U/UC), e o terceiro domínio, altamente conservado, com 98 nucleotídeos é chamado de cauda X ou 3'X (FOSTER et al., 2010, FRIEBE; BARTENSCHLAGER, 2002, TANG; GRISÉ, 2009).



Estudos mostram, ainda, que outra proteína chamada *ARF* “*Alternative Reading Frame*” ou proteína F “*Frameshift*” é codificada por uma fase de leitura alternativa na região do *core*. Essa proteína possui cerca de 160 aa, é expressa durante a replicação viral do HCV e tem a capacidade de estimular a resposta imune específica (BRASS et al., 2006, SHARMA, 2010). Algumas das funções atribuídas à proteína do *core*, como a indução da carcinogênese e da resposta imune do hospedeiro, podem estar relacionadas à *ARF*, embora seu papel na replicação viral e na patogênese da infecção ainda não esteja totalmente elucidado (SHARMA, 2010).

As proteínas estruturais E1 e E2 são proteínas do envelope e possuem 65 aa e 335 aa, respectivamente. São glicosiladas, transmembranas tipo I e, quando sintetizadas, sofrem clivagem enzimática pela sinal-peptidase da célula hospedeira. Possuem um longo ectodomínio amino ou N-terminal e um curto domínio de caráter hidrofóbico C-terminal utilizado para ancoragem na membrana celular (SHARMA, 2010). E1 e E2 são alvos das respostas imunes celular e humoral e vários epítomos específicos têm sido descritos nas proteínas E1 e E2 (JEULIN et al., 2013). A função da glicoproteína E1 ainda não está bem elucidada, parece ser importante na fusão do vírus à membrana citoplasmática (SAMREEN, 2012).

A glicoproteína E2 forma um heterodímero com a glicoproteína E1, para mediar à entrada e fusão do vírus na célula. Essa proteína vem sendo considerada como a possível candidata para o desenvolvimento de uma vacina contra HCV, pois se observa a produção de anticorpos (anti-E2) neutralizantes do vírus e anticorpos específicos para epítomos da região HVR1 (KONG et al., 2013). A proteína E2 é fundamental na adsorção do vírus a célula do hospedeiro, liga-se ao receptor CD81 presente nos hepatócitos, linfócitos B e T, macrófagos, monócitos, células dendríticas, *natural killer*, endoteliais e epiteliais (BRASS et al., 2006, SHARMA, 2010).

Essa proteína (E2) contém três regiões hipervariáveis, chamadas de HVR1, HVR2 e HVR3. A primeira região (HVR1) contém 27 aa e está relacionada à indução de anticorpos neutralizantes importantes no escape do vírus em relação ao sistema imunológico (DUBUISSON, 2007, LYRA; FAN; DI BISCEGLIE, 2004). HVR2 tem a função de modular a ligação ao receptor celular de E2, e a região HVR3 possui funções semelhantes a HVR1 e HVR2, podendo atuar como sítio antigênico ou nos mecanismos de entrada na célula. A variabilidade genética encontrada nas três regiões hipervariáveis pode favorecer o surgimento de mutações, causando escape da resposta imune (ALHAMMAD et al., 2015, TORRES-PUENTE et al., 2008).

E ainda, a glicoproteína E2 é capaz de interagir com a proteína quinase R (PKR - *protein kinase R*), importante reguladora da tradução, cuja expressão é induzida pelo IFN. Na síntese proteica, a PKR interage ao fator de iniciação da tradução 2 (eIF2 $\alpha$  - *eukaryotic translation initiation factor 2*), no entanto, a proteína E2 possui um domínio com 12 aa com homologia para sítios de fosforilação na PKR e no eIF2 (E2-PePHD - *PKR/eIF2alpha phosphorylation homology domain region*), podendo bloquear a atividade inibitória da proteína quinase R, desativando-a e, permitindo ao HCV escapar da ação do IFN (MALTA et al., 2010, TAYLOR et al., 1999).

A P7 é uma proteína pequena, transmembrana, com caráter hidrofóbico, possui 63 aa e localiza na junção entre as proteínas estruturais e não estruturais. Pertence a uma família de proteínas virais denominadas virosporinas que formam canais iônicos, desempenhando função relacionada à permeabilidade da membrana celular. A função exata da p7 no ciclo replicativo do HCV ainda é incerta; entretanto, evidências indicam sua participação na montagem e/ou liberação das partículas virais (HAQSHENAS et al., 2007, SHARMA, 2010, WOZNIAK et al., 2010).

### **1.2.2.2 Proteínas Não Estruturais**

As proteínas não estruturais estão localizadas na região C-terminal e participam no processo de replicação viral (SHARMA, 2010, SUZUKI et al., 2007). A proteína NS2 (217 aa) é transmembrana, e associa-se à região amino-terminal de NS3, formando uma metaloprotease dependente de zinco, enzima responsável pela autoclivagem na junção NS2-NS3. Além disso, NS2 parece auxiliar na montagem de partículas infecciosas interagindo com proteínas estruturais e não estruturais (RICE, 2011, SHARMA, 2010).

A proteína NS3, constituída por 631 aa, é multifuncional. Juntamente com NS2, realiza a função de clivagem na junção NS2-NS3. NS3 atua como serinaprotease, clivando as junções NS3-NS4A, NS4A-NS4B, NS4B-NS5A e NS5A-NS5B, originando as proteínas NS3, NS4A, NS4B, NS5A e NS5B, respectivamente. A NS3 é uma molécula bifuncional, na extremidade amino-terminal, tem atividade de serina protease e, na extremidade C-terminal, como NTPase (fornecendo energia) e helicase, que age desenrolando a hélice do material genético durante a replicação viral (BARTENSCHLAGER et al., 2011; SHARMA, 2010). As atividades da proteína NS3 são necessárias para a tradução e a replicação do HCV (SALAM; AKIMITSU et al., 2013).

A proteína NS4A, com 54 aa, atua como cofator da protease NS3, sendo importante na replicação do material genético (JANARDHAN; REAU, 2015, TANG; GRISÉ, 2009). A proteína NS4B com 261 aa possui característica bastante hidrofóbica e apresenta quatro domínios transmembrana. Tem a função de alterar a membrana celular com a formação de redes membranosas, para sustentar o complexo de replicação do RNA viral. Acredita-se que a proteína NS4B tem um papel importante na montagem da partícula viral (SHARMA, 2010, THOMPSON et al., 2009).

A proteína NS5A, com 447 aa, é uma fosfoproteína multifuncional, e possui três domínios, de I a III. O domínio I apresenta dobra única e forma ligação com o zinco e o ácido nucléico, sendo necessário para a replicação do material genético viral. O domínio II é flexível e desordenado, e tem sido associado também à replicação do RNA. O domínio III parece ter importância na montagem viral (BARTENSCHLAGER et al., 2011, NAKAMOTO et al., 2014).

A proteína NS5A atua na inibição da apoptose e promoção da tumorigênese, que podem ser importantes no desencadeamento do processo hepatocarcinogênico. É a proteína mais extensivamente estudada entre todas as demais, devido sua capacidade de resposta de IFN (PAWLOTSKY, 2013, HUNDT; LI; LIU, 2013, NAKAMOTO et al., 2014, JANARDHAN; REAU, 2015). A sequência dos aa da NS5A sofrem mutações podendo interferir na eficácia da resposta ao tratamento do HCV pelo IFN. Essas substituições específicas de aminoácidos ocorrem na região chamada de determinante da sensibilidade ao IFN (ISDR - *Interferon Sensitivity Determining Region*) (EL-SHAMY; HOTTA, 2014, MUÑOZ DE RUEDA et al., 2008).

A proteína NS5B (591 aa), codifica a enzima RNA polimerase RNA dependente (RpRd), necessária para replicação viral. Essa atua na transcrição catalisando a síntese do RNA complementar de polaridade negativa e as fitas de RNA de polaridade positiva. A NS5B é um alvo terapêutico importante no desenvolvimento de medicamentos antivirais de ação direta (DAAS), tendo alcançado uma RVS significativa em pacientes infectados pelo HCV, oferecendo uma nova esperança para a cura de pacientes infectados (HUNDT; LI; LIU, 2013, TANG; GRISÉ, 2009).

### **1.3 Variabilidade do HCV**

O HCV evolui-se de uma maneira bastante dinâmica. A principal causa dessa variabilidade parece ser a mutação em nível dos nucleotídeos. O genoma do HCV apresenta

extensa heterogeneidade, relacionadas principalmente por mutações durante a replicação viral, podendo ser explicada pela alta taxa de erro da RNA polimerase RNA dependente e a pressão exercida pelo sistema imune do hospedeiro. O índice de mutações de nucleotídeos foi estimado em  $10^{-4}$  substituições de nucleotídeos por sítio/ano (ECHEVERRÍA et al., 2015, ROSSI; ESCOBAR-GUTIERREZ; RAHAL, 2015).

A variabilidade genética do HCV não é uniformemente distribuída em todo o genoma viral. A região 5' NC é a mais conservada do genoma, com identidade de 90% entre as sequências de isolados (BUKH et al, 1992). A proteína do *core* é também bastante conservada, com 81 a 88% de identidade entre as sequências em diferentes isolados. Por outro lado, as regiões mais variáveis são as que codificam as glicoproteínas E1 e E2. As sequências pertencentes às regiões hipervariáveis HVR1 e HVR2 do gene E2 são as que apresentam menor homologia, com apenas 50% de identidade entre diferentes isolados (ECHEVERRÍA et al., 2015, LE GUILLOU-GUILLEMETTE et al., 2007).

Devido à grande variabilidade genética, permitiu-se a caracterização genotípica do HCV em genótipos, subtipos, isolados e *quasispecies* (SIMMONDS et al.,1993, 2005). Em 2005, o HCV foi classificando em seis genótipos principais, representados por números arábicos (1 a 6), que são subdivididos em inúmeros subtipos designados por letras minúsculas, exemplo 1a, 1b, 1c, etc (ARGENTINI et al., 2009, ECHEVERRÍA et al., 2015, SIMMONDS et al., 2005). Em 2007, Murphy et al. identificaram três isolados de pacientes residentes no Canadá e Bélgica, originados da República Democrática do Congo, que formavam um cluster distintos dos seis genótipos já existentes, e propuseram classificá-los como genótipo 7 do HCV (GOTTWEIN et al., 2009, MURPHY et al., 2007) (Figura 4).

As análises das sequências nucleotídicas das regiões do genoma mostraram que os genótipos diferem uns dos outros em 31 a 33%, e os subtipos em 20 a 25% (SIMMONDS et al., 2005). Durante a replicação do genoma do HCV, pode ocorrer o acúmulo de mutações, ou seja, uma grande quantidade de variantes relacionadas a um mesmo paciente, sendo denominada de *quasispecies*. Isso implica em evasão viral pelo sistema imunológico do hospedeiro, e essas mutações podem ser responsáveis por mecanismos de resistência aos antivirais e pela dificuldade no desenvolvimento de uma vacina contra o HCV (JOYCE; TYRRELL, 2010).

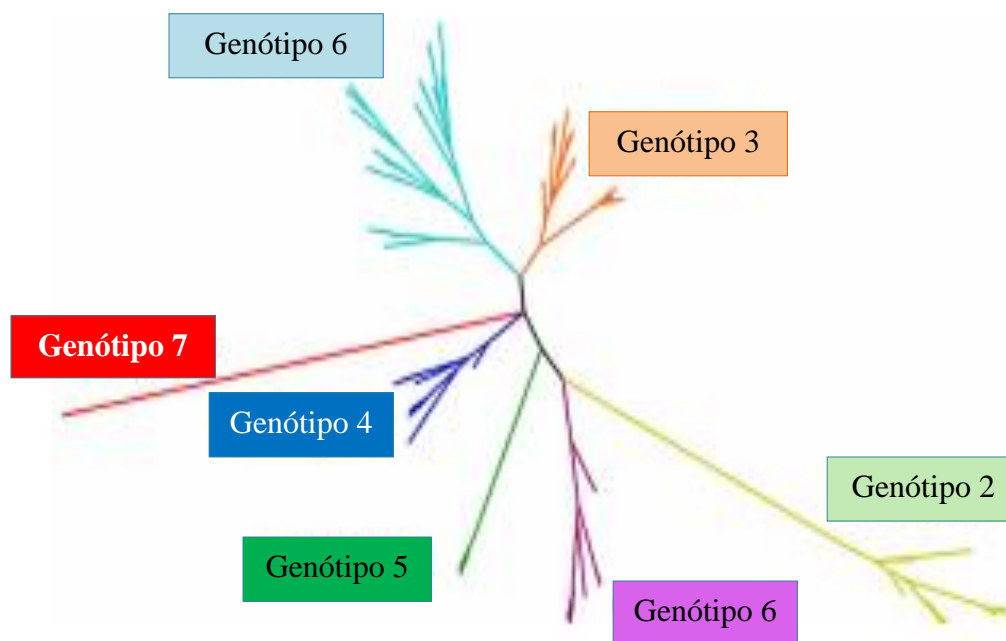


Figura 4: Árvore filogenética dos tipos do HCV (modificada)  
 Fonte: ECHEVERRÍA et al. (2015)

#### 1.4 Aspectos Clínicos e Tratamento da Hepatite C

Após exposição ao vírus, o período de incubação pode variar de seis a oito semanas. A hepatite C pode manifestar-se na forma aguda ou crônica (GUPTA et al., 2014). Na fase aguda, a avaliação do curso natural da doença é difícil, pois é uma patologia silenciosa. A maioria das pessoas (60-75%) infectadas pelo HCV é assintomática (WESTBROOK; DUSHEIKO, 2014, WONG; LEE, 2006).

Na infecção aguda, os sintomas, quando presentes, são semelhantes a outras hepatopatias, tais como: mal-estar, fadiga, letargia, anorexia, dor abdominal, icterícia, hepatoesplenomegalia leve, erupção cutânea maculopapular e artralgia, podendo durar 2-12 semanas (WONG; LEE, 2006). O nível das aminotransferases no soro pode elevar-se mais de 10 vezes em relação ao valor normal (MAHESHWARI et al., 2008, NGUYEN; HU, 2014). Aproximadamente 25% dos indivíduos com infecção aguda pelo HCV podem apresentar icterícia e, em cerca de 20-50% dos pacientes, pode ocorrer clareamento da infecção, ou seja, eliminação espontânea do vírus. A hepatite fulminante é rara (CHO; KIM; SONG, 2014, GUPTA et al., 2014, MODI; LIANG, 2008).

A infecção aguda pelo HCV pode progredir para hepatite crônica em mais de metade dos pacientes (60-70%). Cerca de 10% a 20% dos pacientes com hepatite C crônica podem desenvolver cirrose após 20-30 anos de infecção e esses apresentam um risco em torno de 1% a 5% ao ano de evoluir para carcinoma hepatocelular (MODI; LIANG, 2008, TOSONE et al., 2014, WHO, 2014). A incidência de carcinoma hepatocelular em pacientes cirróticos é de 3% ao ano, e de morte devido às complicações da cirrose é de 4% ao ano. Alguns fatores podem acelerar a progressão da fibrose como consumo de álcool, tabagismo, síndrome metabólica, co-infecção com o HIV ou outros vírus hepatotrópicos (MARINAKI et al., 2015).

Pacientes com cirrose hepática podem se descompensar e desenvolver hipertensão portal, podendo levar a ascite, peritonite bacteriana espontânea, varizes esofágicas, complicações neurológicas, como a encefalopatia hepática (coma hepático) e síndrome hepatorenal levando à insuficiência renal. A infecção crônica pode estar ligada a manifestações extra-hepáticas, como crioglobulinemia, porfiria cutânea tardia, artralgia, glomerulonefrite membranoproliferativa, síndrome de Sjogren's, síndrome de Raynaud's, púrpura trombocitopênica idiopática e linfoma não-Hodgkin's (MODI; LIANG, 2008). A crioglobulinemia mista é a manifestação mais comumente encontrada nos pacientes cronicamente infectados pelo HCV. Caracteriza-se por uma vasculite sistêmica causada pela deposição de imunocomplexos (imunoglobulinas IgG e IGM) circulantes em pequenos e médios vasos sanguíneos, que pode apresentar-se com fadiga, mialgia, artralgia, vasculite, complicações renais, neuropatias, inflamação na pele, rim e outros tecidos (BARTH, 2015, JACOBSON et al., 2010, THOMAS, 2013).

O tratamento da hepatite C na fase aguda tem como objetivo reduzir o risco de progressão para hepatite crônica. A infecção, quando tratada precocemente, apresenta RVS satisfatória, entre 80% e 98%, evidenciando a importância de um diagnóstico prévio, tanto da infecção assintomática ou não, portanto, é bem tolerada em pacientes monoinfectados com tratamento iniciado em 24 semanas. Os pacientes sintomáticos tinham que aguardar 12 semanas após o início dos sintomas, caso não tivesse ocorrido eliminação viral espontânea (RNA HCV negativos). E para os assintomáticos, é recomendado iniciar o tratamento imediatamente após o diagnóstico, em média quatro semanas após a exposição. O esquema terapêutico recomendado, independentemente do genótipo, era a monoterapia com IFN convencional em dose diária de indução (alfa-2a na dose de 6 MUI ou alfa-2b na dose de 5 MUI), nas primeiras quatro semanas, seguido de 3 MUI por 20 semanas, ou seja, até completar 24 semanas de tratamento; ou IFN convencional alfa-2a ou alfa-2b, 3 MUI,

associado a RBV 15 mg/kg/dia, por 24 semanas, para pacientes com maior risco de intolerância e/ou má adesão a doses mais elevadas de IFN convencional (BRASIL, 2011).

O tratamento da infecção crônica pelo HCV tem como objetivo erradicar o vírus, diminuir a incidência de complicações da doença hepática crônica (ex: cirrose, carcinoma hepatocelular) e reduzir a transmissão viral (BRASIL, 2015). De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C (PCDT) no Brasil, do Ministério da Saúde (2011), a terapêutica da hepatite C crônica era realizada com base no tipo de genótipo. Inicialmente, o esquema recomendado para tratamento dos pacientes portadores de hepatite crônica C com genótipo 1 era o interferon peguilado alfa 2a, 180 mcg, ou interferon peguilado alfa 2b, 1,5 mcg/kg, associados à ribavirina 15 mg/kg/dia, durante 48 a 72 semanas (BRASIL, 2011).

Em 2013, o Ministério da Saúde publicou a Portaria nº 20, incorporando os inibidores da protease telaprevir (TVR) e boceprevir (BVR) ao tratamento da hepatite C crônica no Sistema Único de Saúde (SUS) (BRASIL, 2012b), bem como o suplemento 2 do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C no Brasil (BRASIL, 2013), condicionando seus usos à monoinfecção pelo genótipo 1 do HCV; fibrose hepática avançada (Metavir = F3 ou F4) ou evidência menos invasiva de cirrose; doença hepática compensada (*Child-Pugh* ≤ 6, classe A), sem histórico de descompensação prévia e ausência de tratamento prévio com os inibidores TVR e BVR. A posologia recomendada para o TVR é 750 mg e para BVR é 800 mg, sempre associado ao PEG IFN e RBV (BRASIL, 2013).

Para os pacientes com genótipos 2 e 3, o tratamento vinha sendo realizado com INF convencional alfa-2a ou alfa-2b, 3 MUI, associado a RBV 15 mg/kg/dia, durante 24 semanas. Portanto, os indivíduos que possuíam fatores preditores de baixa RVS (carga viral superior a 600.000UI/mL e/ou METAVIR ≥ F3 e/ou manifestações clínicas de cirrose hepática) ao tratamento com INF convencional, utilizavam PEG-INF alfa-2a ou alfa-2b, 3 MUI, associado a RBV 15 mg/kg/dia, durante 24 semanas. Ao passo que, os pacientes que possuíam manifestações clínicas de cirrose ou METAVIR = F4, independente da carga viral, utilizavam PEG-INF alfa-2a ou alfa-2b, 3 MUI, associado a RBV 15 mg/kg/dia, durante 48 semanas (BRASIL, 2011).

E, para os genótipos 4 e 5, cuja a estimativa no Brasil da ocorrência desses genótipos seja muito baixa, atualmente, ainda existem poucas informações sobre o tratamento; portanto, recomendava-se o mesmo utilizado para portadores do genótipo 1 (BRASIL, 2011). Os pacientes que apresentam o genótipo 6 eram tratados com PEG-INF alfa-2a ou alfa-2b, 3

MUI, associado a RBV 15 mg/kg/dia, durante 48 semanas (SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOLOGIA, 2014).

Diante dos novos avanços da medicina na assistência à hepatite C e de questões relacionadas à segurança do paciente crônico, posologia, custo, abrangência de pacientes tratados e efetividade, o novo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções (PCDT), do Ministério da Saúde de 2015, opta por descontinuar o uso dos medicamentos de ação direta de primeira geração (boceprevir e telaprevir). Portanto, os pacientes em uso de boceprevir e telaprevir ainda farão tratamento com estes, de acordo com os critérios do Protocolo prévio. Por outro lado, adiciona-se ao arsenal terapêutico do SUS o sofosbuvir, um análogo nucleotídeo que inibe a polimerase do HCV; o simeprevir, um inibidor de protease de segunda geração; e o daclatasvir, um inibidor da NS5A. Essas medicações atuam diretamente no HCV, interrompendo a sua replicação, e constituem avanços recentes no tratamento da hepatite C crônica (BRASIL, 2015).

Desta forma, a posologia recomendada pelo PCDT é: alfapeguinterferona 2a 40 KDa – 180 mcg/semana ou alfapeguinterferona 2b 12 KDa – 1,5 mcg/kg/semana, associados a ribavirina 250 mg – 11 mg/kg/dia ou 1g (<75 kg) e 1,2g (>75 kg), sofosbuvir 400 mg/dia, daclatasvir 60 mg/dia e a simeprevir 150mg/dia (BRASIL, 2015).

Na fase aguda da infecção pelo HCV, o tratamento tem como objetivo reduzir o risco de progressão para hepatite crônica (BRASIL, 2015, WEDEMEYER et al., 2004). Para os pacientes assintomáticos, a terapêutica deve ser iniciada imediatamente após o diagnóstico, em média quatro semanas após a exposição, principalmente em pacientes considerados em risco, como pessoas expostas a acidentes com instrumentos perfurocortantes, pacientes em tratamento de hemodiálise e usuários de drogas injetáveis. Aos pacientes sintomáticos, recomenda-se aguardar 12 semanas após o início dos sintomas, caso não ocorra eliminação viral espontânea (RNA HCV negativo) (BRASIL, 2015, MODI; LIANG, 2008).

O tratamento indicado para a fase aguda é a monoterapia com  $\alpha$ -interferona (IFN convencional), em dose diária de indução (alfa-2a na dose de 6 MUI ou alfa-2b na dose de 5 MUI), nas primeiras quatro semanas, seguido de 3 MUI, por 20 semanas, isto é, até completar 24 semanas de tratamento; ou IFN convencional alfa-2a ou alfa-2b, 3 MUI, associado à RBV 15 mg/kg/dia, por 24 semanas, para os pacientes com maior risco de intolerância e/ou má adesão a doses mais elevadas de IFN convencional (BRASIL, 2015).

## 1.5 Diagnóstico Laboratorial da Infecção pelo HCV

A infecção pelo HCV é diagnosticada por meio de testes sorológicos, para pesquisa de anticorpo específico (anti-HCV), e testes moleculares, os quais detectam e quantificam o RNA viral. Os ensaios moleculares são importantes para monitorizar a resposta virológica à terapia antiviral, bem como, o tempo de tratamento e a identificação dos genótipos (CHEVALIEZ; PAWLITSKY, 2006, KEMMER; SHERMAN, 2010, PEREIRA et al., 2014, ULIANA; RICCARDI; YAMANAKA, 2014, YAO; FU, 2014).

Após exposição viral, o primeiro marcador de infecção que surge é o RNA viral, podendo ser detectado em uma a duas semanas (CHEVALIEZ, 2011, PIERCE; WANGH, 2013), e desaparece até o sexto mês de infecção, caracterizando um perfil de uma infecção aguda com resolução. A partir da sétima semana, surgem os anticorpos contra o HCV, que, na maioria das vezes, permanecem por toda a vida do indivíduo, significando exposição prévia ao vírus. O índice da alanina aminotransferase (ALT) também pode elevar no intervalo de 4 a 12 semanas após o contato com o vírus, voltando aos níveis normais até o sexto mês de infecção (BLACKARD et al., 2008, MAHESHWARI et al., 2008, MAHESHWARI; THULUVATH, 2010, SANTANTÔNIO et al., 2008) (Figura 5).

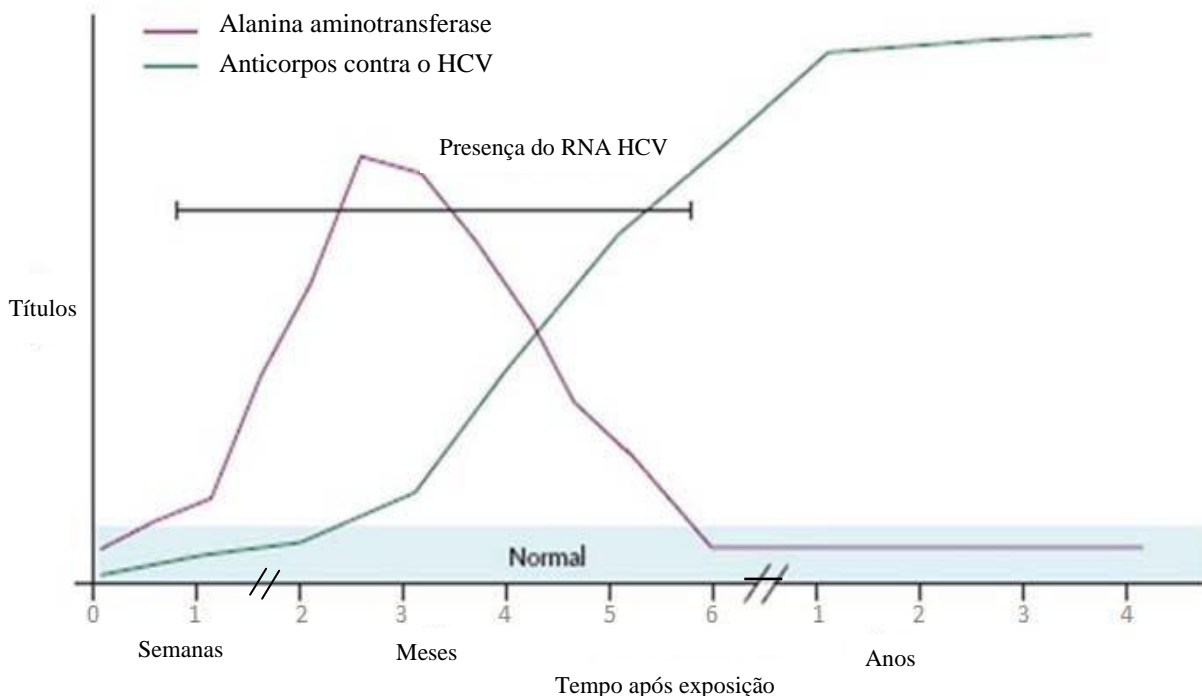


Figura 5: Perfil sorológico da hepatite C aguda (modificado)  
Fonte: MAHESHWARI et al. (2008)

A infecção crônica é caracterizada pela persistência do RNA HCV por mais de seis meses. Seus níveis permanecem relativamente estáveis ao longo do tempo e são detectáveis em portadores cronicamente infectados (CHEVALIEZ, 2011). Os anticorpos anti-HCV permanecem no soro do paciente e continuam ser detectáveis também (LI; LO, 2015), enquanto o nível de ALT pode apresentar flutuações (MAHESHWARI et al., 2008) (Figura 6).

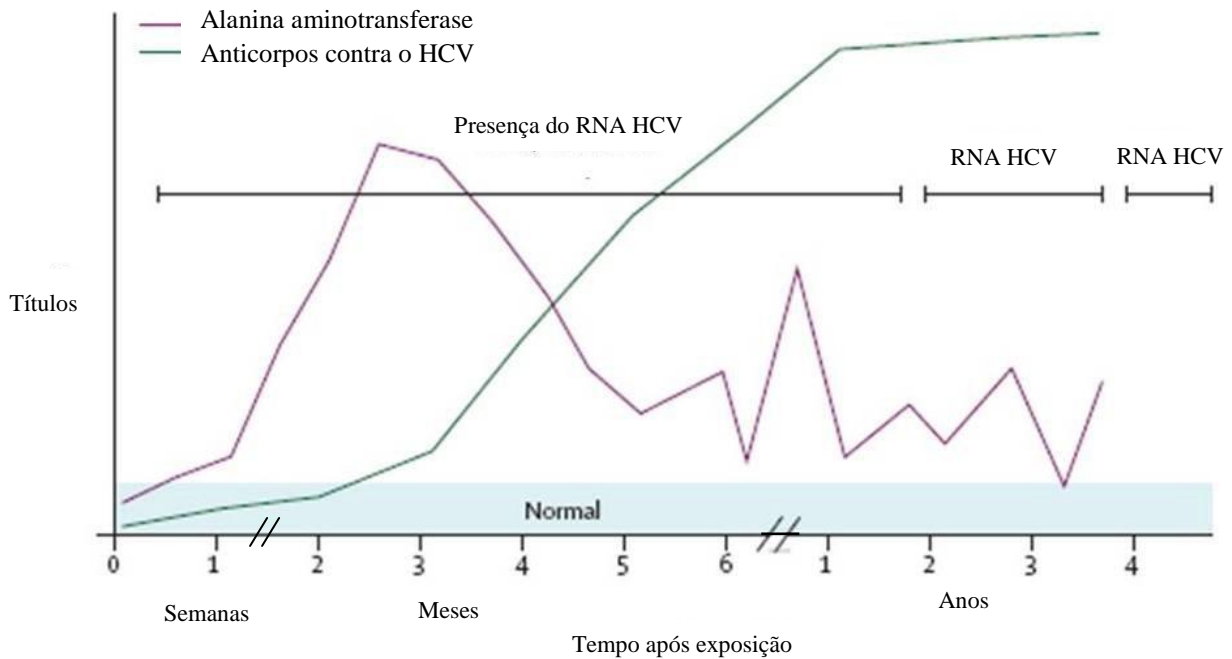


Figura 6: Perfil sorológico da hepatite C crônica (modificado)  
 Fonte: MAHESHWARI et al. (2008)

O teste mais comumente utilizado para o diagnóstico da hepatite C é o ensaio imunoenzimático (ELISA). Desde 1989, quando Choo et al. identificaram o HCV utilizando técnicas de biologia molecular, foram desenvolvidos quatro gerações de ELISA para a pesquisa do anti-HCV. Todas baseadas em proteínas recombinantes ou peptídeos sintéticos correspondentes ao genoma viral e utilizados para capturar anti-HCV (KUO et al., 1989, ULIANA; RICCARDI; YAMANAKA, 2014).

A primeira geração desses ensaios foi produzida em 1989, na qual utilizavam proteína recombinante correspondente à região NS4 do genoma viral, o epítipo c100-3. Esse teste possuía sensibilidade e especificidade limitada (KUO et al., 1989, RICCARDI; YAMANAKA, 2014, ULIANA PAWLOTSKY, 2002). Em 1992, surgiu o ensaio de segunda geração, com adição de mais epítipos, c22-3 e c33-c, recombinantes para as regiões do *core* e NS3, respectivamente. O teste de terceira geração contém os antígenos do *core*, NS3 e NS4,

além de NS5 (GUPTA; BAJPAI; CHOUDHARY, 2014). Por último, foram desenvolvidos os testes imunoenzimáticos de quarta geração possibilitando a detecção do antígeno do *core* e anticorpos do HCV (regiões do *core*, NS3, NS4 e NS5) (GUPTA; BAJPAI; CHOUDHARY, 2014).

Com a criação de novas gerações de ensaios imunoenzimáticos, o período de janela imunológica reduziu-se em aproximadamente cinco semanas de uma geração para outra, ou seja, o ELISA de primeira geração detectava anticorpos após 16 semanas de exposição; o de segunda geração a partir de 10 semanas e, o de terceira geração, em aproximadamente oito semanas (COLIN et al., 2001, GHANY et al., 2009, KAMILI et al., 2012). Nos testes imunoenzimáticos de quarta geração a janela imunológica passou para 17 dias (GUPTA; BAJPAI; CHOUDHARY, 2014).

Os ensaios imunoenzimáticos podem fornecer resultados falso-positivos. Portanto, testes confirmatórios, como o *recombinant immunoblot* (RIBA) ou *line immunoassay* (LIA) são utilizados para confirmar a positividade para o marcador anti-HCV do teste de ELISA. Esses testes confirmatórios são altamente específicos e identificam anticorpos para antígenos recombinantes individuais ou peptídeos sintéticos do HCV (LI; LO, 2015, SALUDES et al., 2014).

Os testes rápidos utilizados para diagnóstico do HCV pela detecção de anticorpos têm sido amplamente utilizados, pois não exigem equipamentos para realização, e possuem as vantagens de tempo de execução curto, simplicidade e baixo custo, além de serem favoráveis em populações de difícil acesso e de alto risco, como usuários de drogas injetáveis ou pessoas que vivem em locais de difícil acesso. Esses ensaios são baseados em antígenos recombinantes derivados de proteínas do *core*, NS3, NS4 e NS5 num formato imunocromatográfico, apresentando especificidade de 99%, com sensibilidade que varia entre 86% a 99% (KAMILI et al., 2012, SMITH et al., 2011, VILLAR et al., 2015).

Os testes imunoenzimáticos detectam a presença de anticorpos anti-HCV, indicando exposição ao vírus, não necessariamente uma infecção ativa. Ao passo que, os ensaios moleculares caracterizam o RNA HCV, marcador imprescindível para distinguir a infecção ativa pelo HCV de uma infecção passada com resolução (ALTER; KUHNERT; FINELLI, 2003, IRSHAD; MANKOTIA; IRSHAD, 2013, LEE et al., 2013).

As técnicas de biologia molecular são rotineiramente utilizadas para diagnosticar e monitorar o tratamento de pacientes infectados pelo HCV. Esses testes têm a finalidade de detectar e quantificar o RNA viral e caracterizar o genótipo ou subtipo, além de identificar nucleotídeos ou substituições de aminoácidos associados com resistência aos antivirais. O

RNA HCV é detectado através de métodos de amplificação do RNA e de sequenciamento, além de serem utilizadas outras técnicas (CHEVALIEZ et al., 2012).

O método molecular qualitativo mais utilizado é a reação em cadeia pela polimerase-pós transcrição reversa (RT-PCR) que detecta a presença do RNA viral com limites inferiores de detecção da ordem de 10-15 UI/mL. A sensibilidade deste ensaio é superior a 96% e a especificidade é de 99%. Outro teste qualitativo que pode ser usado para identificar a presença do RNA viral é o TMA (*Transcription-Mediated Amplification*), que possui limite de detecção menor que 5 UI/mL e sensibilidade maior que a RT-PCR, ou seja, acima de 98% (CHEVALIEZ, 2011, SCOTT, GRETCH, 2007).

Os testes moleculares quantitativos são importantes para determinar a carga viral, monitorando assim a infecção pelo HCV. A PCR em tempo real é reconhecida como o método de diagnóstico mais eficaz, pois quantifica com precisão níveis de RNA HCV em uma faixa linear de 10 a 100 milhões UI/mL para fins de monitorização terapêutica, além de ser um teste na qual o risco de contaminação é baixo por ser realizado em sistema fechado com utilização de pequenas quantidades de amostras (CHEVALIEZ; PAWLOTSKY, 2012, SCOTT; GRETCH, 2007).

Outro teste quantitativo é o *branched* DNA (bDNA). O bDNA é um ensaio baseado no DNA ramificado e que não é necessário a extração do ácido nucleico. Ele apresenta um baixo limite de detecção entre 615 UI/mL e 7,7 milhões de UI/mL, sendo altamente reprodutível, com especificidade variando de 96 a 98,8% (KAMILI et al., 2012, SALUDES et al., 2014, SCOTT; GRETCH, 2007).

A genotipagem é essencial para tomadas de decisões terapêuticas. Vários ensaios podem ser utilizados na prática clínica, tais como: hibridização reversa com sondas de oligonucleotídeos genótipo- específicas (LiPA - *line probe assay*), análise do polimorfismo de comprimento dos fragmentos de restrição (RFLP - *restriction fragment length polymorphism*), amplificação com iniciadores tipo específicos para a região do *core* (CHEVALIEZ; PAWLOTSKY, 2007, ERENZOY, 2001). O sequenciamento de nucleotídeos e análise filogenética é considerado um teste padrão para a genotipagem, realizado por meio da análise do genoma completo do HCV ou das regiões 5' NC, *core*, E1 ou NS5B (CHEVALIEZ; PAWLOTSKY, 2007, SIMMONDS et al., 2005).

O LiPA baseia-se na utilização de sondas oligonucleotídicas específicas para as regiões 5' NC e seis genótipos da região do *core* do HCV e tem um limite inferior de detecção de 3700 UI/mL (VILLAR et al., 2015).

## 1.6 Aspectos Epidemiológicos da Infecção pelo HCV

### 1.6.1 Transmissão do HCV

A transmissão do HCV ocorre predominante pela via parenteral, por meio da exposição direta a sangue e/ou derivados. Alguns grupos populacionais podem apresentar um risco mais elevado para aquisição desta infecção, tais como: usuários de drogas injetáveis, profissionais da saúde, indivíduos hemotransfundidos, hemodialisados, transplantados e pessoas submetidas a processos invasivos (CDC, 2013, GHANY et al., 2009, NG; WU, 2012, ULIANA; RICCARDI; YAMANAKA, 2014).

Anteriormente às triagens sanguíneas para o marcador anti-HCV nos bancos de sangue, a principal via de transmissão do HCV era a parenteral por meio das hemotransfusões. A triagem é realizada por testes sorológicos para a pesquisa do anti-HCV e tornou-se obrigatória no Brasil em 1993 pela Portaria nº 1376 do Ministério da Saúde (BRASIL, 1993). Atualmente, o principal mecanismo de transmissão do HCV é uso de droga injetável devido o compartilhamento de agulhas e seringas. Nos países desenvolvidos, 50-80% das infecções pelo HCV ocorrem em pessoas que usam ou usaram drogas injetáveis (ARAIN; ROBAEYS, 2014).

Outros fatores de risco associados à transmissão do HCV por exposições percutâneas incluem história de cirurgias e tratamento odontológico, práticas de tatuagem e acupuntura, injeções terapêuticas sem normas de controle de infecção e de biossegurança, e outras maneiras biologicamente possíveis de transmissão, como colocação de *piercing*, escoriações e manicure. O compartilhamento de objetos cortantes de higiene pessoal como escova de dente, lâmina de barbear, alicate de cutícula e outros (LEE et al., 2014, PÉREZ et al., 2005, SHEPARD; FINELLI; ALTER, 2005, SHIN et al., 2000).

A transmissão nosocomial do HCV é importante no ambiente dialítico, apesar das recomendações da adoção de medidas de controle de infecção para reduzir o risco de transmissão de doenças infecciosas entre pacientes em hemodiálise, surtos esporádicos em unidades de diálise ainda ocorrem (DA SILVA et al., 2013, HINRICHSEN et al., 2002). A prevalência da infecção por HCV em pacientes em tratamento dialítico é maior do que na população em geral, demonstrando que esses pacientes possuem risco elevado de contrair a infecção por HCV, devido a permanente exposição a fluidos, como derramamentos de sangue. Esse tipo de transmissão, que ocorre em ambientes hospitalares, principalmente em unidades de diálise, pode estar associado com os procedimentos de hemodiálise, como a formação de

aerossóis durante a canulação de fístula para acesso venoso, acidentes com sangue contaminado e contato direto com materiais usados por pacientes infectados (DA SILVA et al., 2013, MONSALVE-CASTILLO et al., 2012).

O índice aproximado da transmissão vertical do HCV é de 4,3% em mulheres que apresentam RNA-HCV detectável: Gestantes com carga viral de 600.000 UI/mL ou superior possuem um risco elevado de transmissão do vírus por essa via. Na coinfeção do HCV com o vírus da imunodeficiência humana (HIV), o risco de transmissão vertical aumenta de duas a três vezes em relação às soronegativas (KHADERI et al., 2014). Além desses, outros fatores contribuem para a transmissão perinatal do HCV, como uso de drogas injetáveis, parto prematuro e ruptura prolongada de membranas. Em relação ao tipo de parto, ainda não está bem elucidado se existe algum risco de transmissão vertical, apesar da maioria dos trabalhos publicados mostrarem que não é um fator que influencia a transmissão do HCV (EUROPEAN PAEDIATRIC HEPATITIS C VIRUS NETWORK, 2005, YEUNG et al., 2014).

A transmissão do HCV por contato sexual não é frequente. Pessoas com relação monogâmicas de longa duração possuem risco baixo de aquisição do HCV, entre 0% e 0,6% ao ano, ao passo que, indivíduos com múltiplos parceiros ou aqueles com risco para infecções sexualmente transmissíveis (IST) apresentam taxa entre 0,4% e 1,8% por ano (SHAHEEN; IDREES, 2015, TERRAULT, 2002). A transmissão por essa via ocorre, principalmente, em pessoas com múltiplos parceiros e com práticas sexuais desprotegidas. Alguns fatores podem contribuir para aquisição dessa infecção, tais como: doenças ulcerativas na genitália, traumatismo na mucosa durante relação sexual e viremia elevada (CAVALHEIRO et al., 2010, INDOLFI et al., 2013).

### **1.6.2 Prevalência de HCV**

A infecção pelo HCV constitui um problema de saúde pública em todo o mundo e representa uma enorme causa de morbidade e mortalidade, principalmente nos países em desenvolvimento. Estima-se que, mundialmente, existem cerca de 150 milhões de portadores cronicamente infectados pelo vírus da hepatite C, correspondendo entre 2 a 3% da população mundial (WHO, 2012, ZHOU et al., 2015).

A epidemiologia da infecção pelo HCV pode ser diversificada mundialmente entre diferentes grupos étnicos ou mesmo grupo étnico residente em diferentes áreas geográficas (MAAN; HUSSAIN; JAMIL, 2014). Estima-se que aproximadamente 10 milhões dos

usuários de drogas injetáveis sejam anti-HCV positivos, com índice de positividade de aproximadamente 67% nessa população (NELSON et al., 2011, SHAHEEN; IDREES, 2015).

A África e o Oriente Médio apresentam prevalência elevada para o HCV, com 3,2% e 4,7%, respectivamente. Dos países africanos, o Egito apresenta a endemicidade mais elevada para essa infecção (14,7%) (BENOVA, 2015, EL-ZANATY; WAY, 2009), Camarões (13,8%), Burundi (11,3%), Mongólia (10,7%), Gabão (9,2%), Malawi (6,8%), Uganda (6,6%), República Democrática do Congo (6,4%), Burkina Faso (5,2%) e Angola (5%). Dos países asiáticos, Mongólia (10,7%), Uzbequistão (6,5%) e Paquistão (4,8%) são os de maior prevalência (CHAABNA et al., 2014, LAVANCHY, 2011, WHO, 2012).

Alguns países possuem endemicidade moderada. Na Europa, a positividade varia entre 2,4% para a Europa Ocidental e Central e 2,9% para a Europa Oriental (NEGRO, 2014). A Itália apresenta índice de 3,2%, Japão 2,4%, China 2,2%, Espanha 2% e nos Estados Unidos, o índice é de aproximadamente 2% (CHAK et al., 2011, LAVANCHY, 2011). Endemicidade relativamente baixa ocorre em Portugal e Espanha (1,5%), Austrália (1,3%) e Canadá (1,0%) (BRUGGMANN et al., 2014). Outros países da Europa Ocidental possuem endemicidade baixa, tais como: França (0,7%), Suécia e Dinamarca (0,6%), Áustria e Alemanha (0,5%), Inglaterra (0,4%) (BRUGGMANN et al., 2014) (Figura 7).

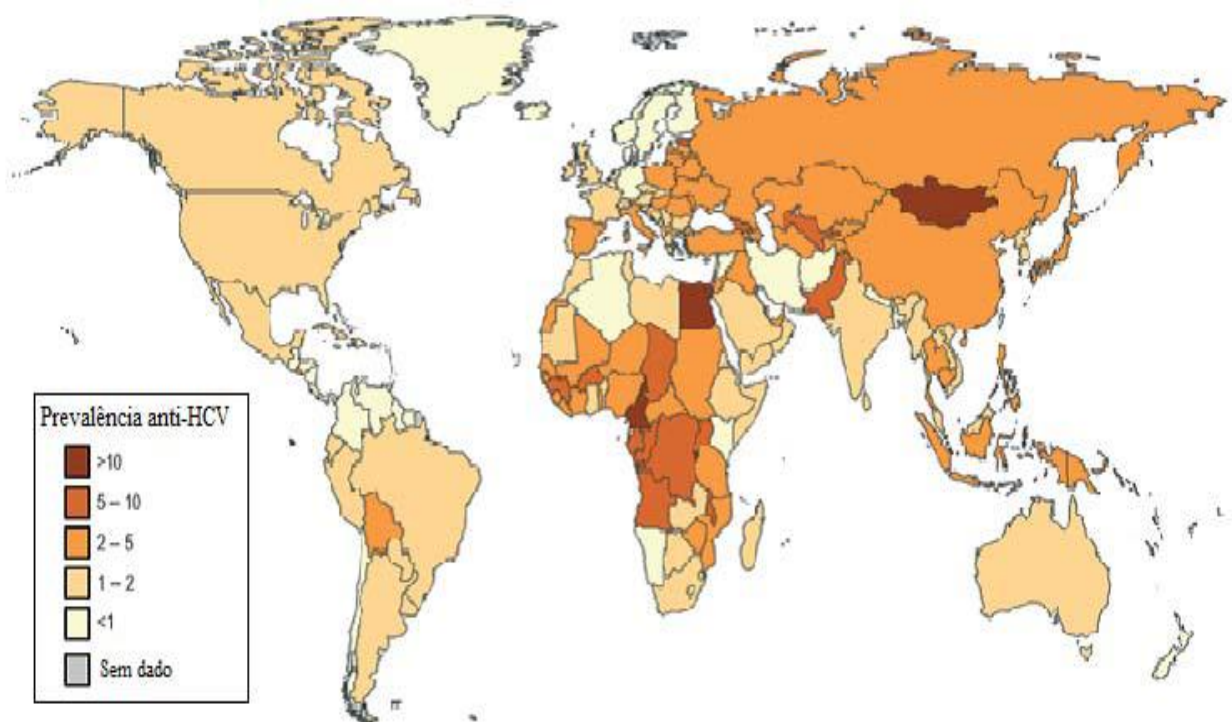


Figura 7: Prevalência mundial da infecção pelo HCV (modificada)  
Fonte: LAVANCHY, 2011

As Américas possuem prevalência variável. Na América Latina, a prevalência global do HCV varia de 0,35 a 4,7%, na região central: (0,35%) na Nicarágua, (0,75%) na Costa Rica, (0,94%) na Venezuela, (0,97%) na Colômbia, (1,0%) no México, (1,8%) em Cuba e (2,5%) em El Salvador; na região andina: (1,0%) no Peru, (1,4%) no Equador e (4,7%) na Bolívia; e na região Sul: (0,85%) no Chile, (1,0%) no Uruguai, (1,23%) no Paraguai e (1,9%) na Argentina (LAVANCHY, 2011) (Figura 7).

O Brasil é considerado um país de baixa endemicidade para o HCV. Um estudo multicêntrico de base populacional realizado em 26 capitais brasileiras e no Distrito Federal, incluindo 19.503 indivíduos, com idade variando entre 10 e 69 anos, a prevalência global estimada foi de 1,38% (IC 95%: 1,12-1,64) (PEREIRA et al. 2013). Segundo o Boletim Epidemiológico sobre as hepatites virais, o percentual de expostos ao HCV na faixa etária de 10 a 69 anos nas Regiões Norte foi de 2,1%, no Sudeste e Centro-Oeste de 1,3%, no Sul de 1,2%, no Distrito Federal de 0,9% e no Nordeste de 0,7% (BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO, 2012). Em diversas localidades do Brasil, estudos realizados na população geral, foram encontradas taxas de prevalência de 2,4% em Mato Grosso (DA FONSECA; BRASIL, 2004), de 1,7% em Santa Catarina (MARTINS et al., 2013), de 1,5% em Salvador (ZARIFE et al., 2006) e de 0,3% no Paraná (RODRIGUES NETO et al., 2012). Em doadores de sangue, um estudo realizado no Rio de Janeiro mostrou prevalência de 0,9% (ANDRADE et al., 2006) e outro de 2004 a 2006, no Estado do Pará, foi encontrada uma prevalência de 0,22% para o HCV (OLIVEIRA-FILHO et al., 2010).

De acordo com o Boletim Epidemiológico sobre as hepatites virais, o percentual de expostos ao HCV na faixa etária de 10 a 69 anos na Região Norte foi de 2,1% (BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO, 2012). Em relação ao estado do Tocantins, somente um estudo foi realizado em hemodializados, em 100 pacientes em um único centro de diálise há mais de uma década. Nesta investigação a prevalência estimada foi de 13% (anti-HCV) (SOUZA et al., 2003).

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

A distribuição dos genótipos do HCV é variável. Os genótipos de 1 a 3 têm distribuição mundial, enquanto que os demais possuem uma circulação geográfica mais restrita (KHODABANDEHLOO; ROSHANI, 2014, PENG et al., 2015). Globalmente, o genótipo 1 é o mais comum, representando 46% de todas as infecções, seguido pelos

genótipos 3 (22%) e 2 e 4 (13% cada). O genótipo 2 é predominante na África ocidental. O genótipo 4 é encontrado, principalmente, no norte da África mais frequentemente no Egito e Oriente Médio. O genótipo 5 é restrito a África do Sul, enquanto o genótipo 6 é prevalente no Sudeste da Ásia (KHODABANDEHLOO; ROSHANI, 2014). O genótipo 7 foi identificado, em 2007, em indivíduos africanos que residiam no Canadá e Bélgica (MESSINA et al., 2015, MURPHY et al., 2007) (Figura 8).

O subtipo 1b é responsável por 22% de todas as infecções pelo HCV em todo mundo (GOWER et al., 2014). Nos Estados Unidos e Europa, os subtipos predominantes são 1a e 1b (BOKHARAEI-SALIM et al., 2013, KHODABANDEHLOO; ROSHANI, 2014). O genótipo 3a é o segundo mais comum, na Europa (CANDOTTI et al., 2003, ESTEBAN; SAULEDA; QUER, 2008, MELO et al., 2014, MESSINA et al., 2015) (Figura 8).

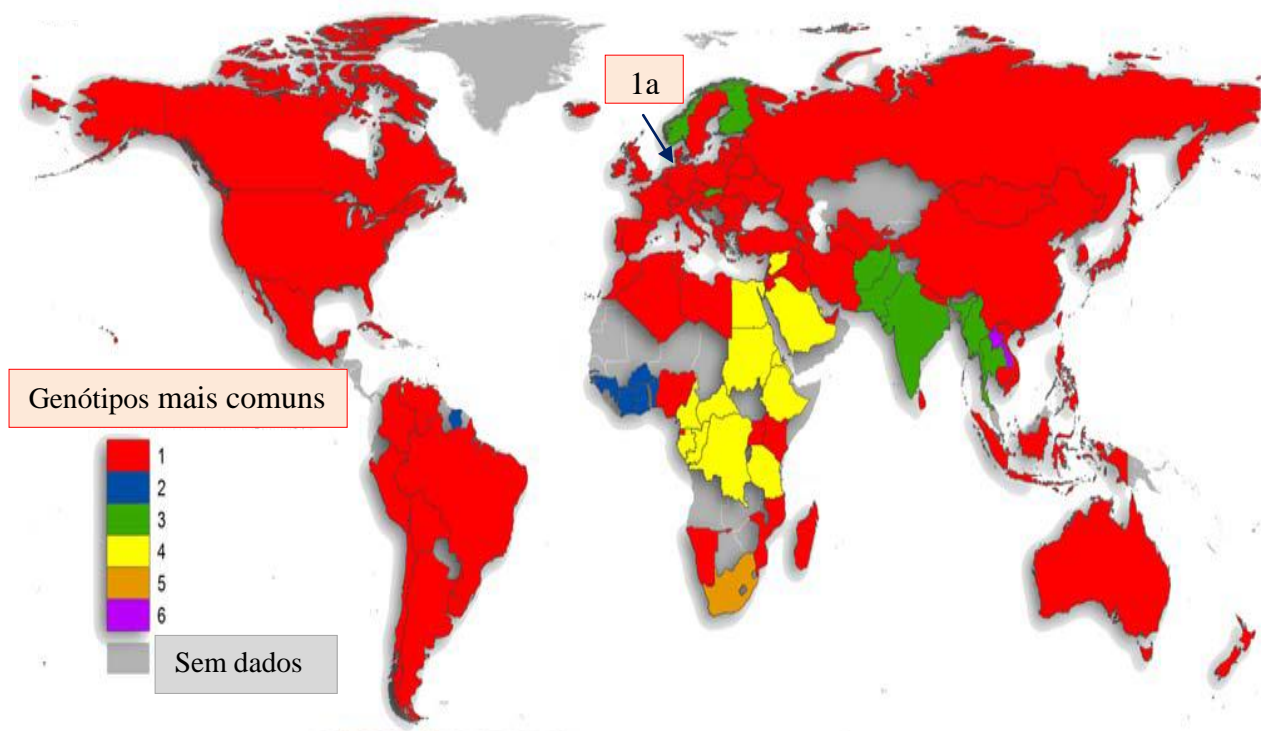


Figura 8: Distribuição geográfica dos genótipos do HCV (modificada)  
Fonte: MESSINA et al., 2015

No Brasil, um estudo de base populacional, conduzido nas 26 capitais brasileiras e Distrito Federal, verificou a circulação dos genótipos 1, 2 e 3 com predomínio do genótipo 1 (PEREIRA et al., 2013) e, em um estudo realizado por Campiotto et al. (2005) em pacientes cronicamente infectados pelo HCV foram encontrados os genótipos 1, 2, 3, 4 e 5. Em outro

estudo realizado por Vigani et al. (2008) em São Paulo foram verificados os genótipos 1, 2, 3 e 4.

No Centro-Oeste, em um estudo realizado por Martins et al. (2006), em doadores de sangue, foram encontrados os genótipos 1 (67,9%), 2 (29,1%) e 3 (3%), com predomínio dos subtipos 1a, 1b e 3a.

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

Apesar do HCV ter sido identificado a mais de uma década, até o momento não existe vacina para prevenir a infecção provocada por esse vírus. A dificuldade para seu desenvolvimento está relacionada à grande diversidade genética e antigênica do vírus, causada principalmente pelo índice elevado de mutação dentro do indivíduo (CUYPERS et al., 2015, LE GUILLOU-GUILLEMETTE et al., 2007, SHAHEEN; IDREES , 2015).

A redução da infecção pelo HCV e suas complicações requer a realização de atividades de prevenção primárias, secundárias e terciárias. A prevenção primária tem como objetivo reduzir o risco de disseminação e incidência do vírus, sendo alcançada com a realização de ações que possibilitem a proteção e promoção à saúde, ao passo que, a prevenção secundária e terciária visam estabelecer medidas de controle relacionadas ao diagnóstico e tratamento dos pacientes infectados, reduzindo a progressão para a doença crônica (WHO, 2015).

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), recomendam-se as seguintes medidas de intervenções primárias à infecção pelo HCV: higienização das mãos e uso de luvas; manuseio seguro e descarte correto de resíduos infectantes; prestação de serviços apoiando e buscando reduzir danos abrangentes para pessoas que injetam drogas, como doação de equipamento de injeção esterilizado; avaliação sanguínea dos vírus nos bancos de sangue; formação adequada dos trabalhadores da saúde; promoção do uso correto e permanente de preservativos (WHO, 2015).

A Organização Mundial de Saúde preconiza também medidas de prevenção secundárias e terciárias: para as pessoas infectadas com o vírus da hepatite C, recomenda-se, educação e aconselhamento a respeito das opções para o cuidado e tratamento; a imunização com as vacinas contra hepatites A e B para evitar a coinfeção com esses vírus protegendo o fígado; tratamento médico precoce e adequado, incluindo a terapia antiviral, quando necessário; e acompanhamento regular para o diagnóstico precoce da doença hepática crônica (POZZETTO et al., 2014, WHO, 2015).

Uma medida de impacto para prevenção da hepatite C foi à introdução da triagem sorológica para o marcador anti-HCV em bancos de sangue, reduzindo significativamente o risco de aquisição de hepatite C pós-transfusional (CDC, 2001). No Brasil, foi instituída pela Portaria nº 1.376, de 19 de novembro de 1993, do Ministério da Saúde (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1993), que entrou em vigor em dezembro do mesmo ano. Em 2004, o Ministério da Saúde decretou a Portaria nº 112, de 29 de janeiro de 2004 que dispõe sobre a implantação gradativa dos testes de amplificação e detecção de ácidos nucleicos (NAT) para o HCV em doadores de sangue (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2004). No entanto, a partir de 2014, por meio da Portaria nº 2.265, de 16 de outubro de 2014, tornou-se obrigatória a realização do teste NAT em todas as bolsas de sangue coletadas pelos bancos de sangue públicos e privados do país (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

### **1.8 Infecção pelo HCV e Hemodiálise**

Pacientes com doenças renais crônicas (DRC) em hemodiálise apresentam um elevado risco de aquisição de infecções, principalmente as de transmissões parenterais, como a hepatite C (CDC, 2001, OZER ETIK et al., 2015). Os procedimentos de hemodiálise requerem acesso vascular por períodos prolongados, punções venosas frequentes e uso comum de equipamentos e instrumentos médicos/hospitalares. Esses fatores podem favorecer a transmissão de agentes infecciosos (ENGEL et al., 2007, MOREIRA et al., 2003). Além disso, os pacientes em hemodiálise são imunocomprometidos e demandam constantes hospitalizações e cirurgias (fistulas), podendo aumentar o risco de aquisição do vírus da hepatite C em DRC (FABRIZI; MESSA, 2015).

Historicamente, a vigilância para o controle e prevenção das hepatites virais B e C em centros de hemodiálise tem sido publicada desde a década de 70 (CDC, 1977). Desde então, esses protocolos têm sido elaborados e recomendados nos serviços de hemodiálise visando diminuir ou eliminar a transmissão do HBV e HCV (BRASIL, 1993, 2004, 2014, CDC, 2001, 2008).

No Brasil, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) é o órgão responsável em editar as resoluções de normatização dos serviços de hemodiálise e estabelecer as diretrizes para prevenir a propagação do HCV em unidades de diálise (BRASIL, 2004, 2014). Essas ações incluem a aplicação rigorosa das precauções universais e procedimentos de biossegurança, a triagem para anti-HCV dos pacientes, a esterilização de máquinas de diálise e todos os instrumentos utilizados e treinamento de profissionais de saúde (BRASIL,

2004). Em 2014, foi publicada uma complementação das resoluções anteriores, onde é vedada o reuso de dialisadores para pacientes infectados pelo HBV, HCV e HIV, bem como para pacientes com sorologias desconhecidas. Essa medida visa a diminuição da transmissão nosocomial do HCV em centros de diálises (BRASIL, 2014).

Outro aspecto importante na prevenção é conhecer o *status* sorológico de todos os pacientes em tratamento dialítico, para que medidas possam ser aplicadas com êxito. As dificuldades no diagnóstico precoce da infecção pelo HCV em pacientes com insuficiência renal crônica constituem uma das principais limitações para evitar a transmissão nosocomial em unidades de diálise, pois o comprometimento imunológico pode ocasionar a soroconversão tardia, ou a quantidade de anticorpos estarem muito reduzidas nesses pacientes. Esses eventos podem contribuir para ocorrência de resultados falsos negativos no teste sorológico para anti-HCV (CARNEIRO et al., 2001, PINHO et al., 2003).

Apesar da adoção rigorosa de medidas de precauções universais para controle e prevenção da hepatite C, ainda é elevada a prevalência dessa infecção em DRC (FABRIZI et al., 2002, MARINAKI et al., 2015, MEYERS et al., 2003, VIDALES-BRAZ et al., 2015). A prevalência da infecção pelo HCV nos centros de HD difere conforme a região em estudo, variando de 1% a 70% (FABRIZI, 2013, KDIGO, 2008). Em geral, a prevalência dessa infecção é menor que 5% na maioria dos países do norte da Europa, e de aproximadamente 10% no sul da Europa e nos EUA (FABRIZI, 2013, KDIGO, 2008, OZER ETIK et al., 2015). Em Senegal, a prevalência é de 5,6% (SECK et al., 2014), no Vietnã de 6% (DUONG et al., 2015), no Irã de 7,6% (ALAVIAN et al., 2010), em Roma 27,3% (SCHILLER et al., 2015), no sul da Ásia de 40,2% (AMAN et al., 2015) e na China de 41,1% (SUN et al., 2009).

A soroprevalência elevada da hepatite C em pacientes com insuficiência renal terminal é preocupante, pois a infecção crônica, normalmente, leva um curso clínico insidioso, sendo uma das principais doenças hepáticas entre pacientes com DRC, com elevado índice de morbimortalidade (AGUIRRE VALADEZ et al., 2015)

Após a implantação dos testes sorológicos de detecção de anticorpos contra o vírus da hepatite C nos bancos de sangue (VALTUILLE et al., 2002), da redução no número de transfusões sanguíneas após o advento da eritropoietina (DONAHUE et al., 1992) e adoção de rigorosas medidas de controle e prevenção dessa virose, ainda é a elevada taxa de persistência da infecção pelo HCV em pacientes em HD (CARNEIRO et al., 2007, FABRIZI et al., 2004, MARINAKI et al., 2015). Pressupõem que a transmissão da infecção da hepatite C, na ausência de fatores de risco parenterais, esteja associada à transmissão nosocomial (FABRIZI et al., 2004; FABRIZI; MESSA, 2015).

Atualmente, os fatores de risco específicos mais importantes para aquisição da hepatite C em ambiente dialítico, segundo a literatura, é a modalidade de terapia renal substitutiva (hemodiálise ou diálise peritoneal) e o tempo em diálise, independente de histórico de transfusão (CARVALHO-FILHO et al., 2015, FABRIZI et al., 2015, ZAHEDI et al., 2012). Estudos epidemiológicos têm mostrado que a principal forma de transmissão do HCV nas unidades de HD é a nosocomial (CARNEIRO et al., 2007, DA SILVA et al., 2013, VIDALES-BRAZ et al. 2015). Os principais mecanismos envolvidos nesse modo de transmissão são os procedimentos relacionados às punções venosas frequentes, o uso de equipamentos comuns por pacientes em hemodiálise, bem como o reuso de dialisadores e a contaminação interna das máquinas de HD, das mãos dos trabalhadores da saúde e de objetos compartilhados entre os pacientes (CARNEIRO et al., 2007, FABRIZI et al., 2007, MARINAKI et al., 2015).

O risco de transmissão e disseminação nosocomial do HCV é muito elevado em unidades de HD (CARNEIRO et al. 2007, FABRIZI et al., 2004). Os surtos epidêmicos de infecção pelo HCV em pacientes em HD têm sido atribuídos à violação das medidas universais de prevenção e controle de infecções (CDC, 2001, FABRIZI et al., 2002),

De acordo com o Censo 2012 da Sociedade Brasileira de Nefrologia, o Brasil tem um número estimado de 97.586 pacientes submetidos a tratamentos de diálise. A taxa de prevalência da infecção pelo HCV nessa população em diferentes regiões brasileiras variou de 8,4% a 52%, segundo os estudos publicados entre 2001 e 2015 (ALBUQUERQUE et al., 2005, MEDEIROS et al., 2004) (Quadro 1).

Estudos anteriores e atuais mostraram que a prevalência do HCV em pacientes em tratamento hemodialítico no Brasil e no mundo que o índice de positividade tem diminuído. Entre os anos de 2001 a 2007, a prevalência variou de 8,4% a 52% no Brasil (ALBUQUERQUE et al., 2005, MEDEIROS et al., 2004) e apresentou taxa de 7%, 18% e 30% na Alemanha, Espanha e Itália, respectivamente (BARRIL; TRAVER, 2003, HINRICHSEN et al., 2002, PETROSILLO et al., 2001). Atualmente, nos anos de 2008 a 2015 é verificada uma prevalência variando de 8,4% a 23,3% no Brasil (DA SILVA et al., 2013, DE JESUS et al., 2013) e de 5,6% em Senegal a 41,1% na China (SECK et al., 2014, SUN et al., 2009).

Quadro 1: Estudos de prevalência para o anti-HCV em pacientes submetidos à hemodiálise no Brasil, no período de 2001 a 2015

<b>Local</b>	<b>Ano da Coleta das amostras</b>	<b>N</b>	<b>Prevalência</b>	<b>Referências</b>
Goiânia-GO	1998	428	46,7%	Carneiro et al., 2001
Salvador-BA	1992 a 1994	395	23,8%	Santana et al., 2001
Tocantins-TO	2001	100	13%	Souza et al., 2003
Fortaleza-CE	1997	752	52%	Medeiros et al., 2004
Recife-PE	2002	250	8,4%	Albuquerque et al., 2005
Salvador-BA	2002	1243	10,5%	Silva et al., 2006
Cuiabá-MT	2002 a 2005	433	16,9%	Santos; Souto, 2007
Goiás-GO	2002	1.095	16,4%	Carneiro et al., 2007
Recife-PE	2002	258	8,4%	Mello et al., 2007
Campo Grande-MS	2003	163	11%	Freitas et al., 2008
Juiz de Fora-MG	2007	236	14,8%	Leão et al., 2010
Brasília-DF	2002	761	8,7%	Amorim et al., 2010
Rio Grande-RS	2009 a 2010	159	23,3%	Da Silva et al., 2013
Belém-PA	2011	798	8,4%	De Jesus et al., 2013
Pelotas-RS	2012 a 2013	318	18,24%	Vidales-Braz et al., 2015

No estudo conduzido no estado do Tocantins, no período de janeiro a março de 2001, em no único centro de hemodiálise do estado com 100 pacientes em tratamento hemodialítico, a prevalência da infecção pelo HCV encontrada foi de 16% (IC 95%: 9,7 – 24,1), o genótipo 1 (subtipo 1a) foi predominante (85%), seguido do genótipo 3 (subtipo 3a), identificado em 15% dos pacientes em hemodiálise (SOUZA et al., 2003).

A melhor forma de prevenir a infecção por esse vírus no ambiente dialítico é por meio da adoção de medidas específicas para o controle dessa infecção. Devem existir protocolos específicos nesses centros que precisam ser cumpridos e adotados pelos profissionais de saúde, além da realização de testes sorológicos periodicamente para diagnósticos dessa infecção e cursos de formação continuada para as equipes dos centros. Os procedimentos a serem efetuados nos centros incluem a correta limpeza das salas e área de pacientes, desinfecção e esterilização de instrumentos médicos de uso comum entre pacientes, salas separadas para pacientes positivos (HBV/HCV) e seus dialisadores não devem ser

reutilizados, (só é permitido o reuso para pacientes negativos), trocas de luvas para manipulação/punção dos paciente e constante higiene das mãos (BRASIL, 2014, DARVISH MOGHADDAM et al., 2012, GORDON et al., 2008, LIOUSSFI et al., 2014, MALTA et al., 2011).

Os principais procedimentos para prevenir a transmissão nosocomial do HCV incluem a adoção dos protocolos para fluidos corporais, políticas de isolamento e utilização de eritropoietina para minimizar transfusões de sangue (DA SILVA et al., 2013, HINRICHSEN et al., 2002).

## 2 JUSTIFICATIVA

---

Identificado em 1989, o vírus da hepatite C representa um dos mais relevantes problemas de saúde pública nos dias atuais. Essa infecção está associada ao elevado índice de morbidade e mortalidade, principalmente em países em desenvolvimento, podendo causar aproximadamente 500.000 mortes a cada ano relacionadas às doenças hepáticas (TAHERKHANI; FARSHADPOUR, 2015, WHO, 2015). A infecção por esse vírus pode causar doença hepática aguda e crônica, podendo evoluir para cirrose, insuficiência hepática ou carcinoma hepatocelular (KÁZMIERCZAK et al., 2014).

Considerando a importância clínica dessa infecção, estudos epidemiológicos são de extrema importância para dimensionar o impacto dessa infecção na população, principalmente, em hemodialisados, porque são indivíduos imunocomprometidos. A infecção crônica pelo HCV nessa população normalmente leva a um curso clínico insidioso.

O diagnóstico precoce e a identificação de indivíduos com maior risco de progressão da fibrose, cirrose e hepatocarcinoma devem ser as principais preocupações para os profissionais da área da saúde.

Apesar de medidas de controles e prevenção da infecção pelo HCV adotadas visando diminuir a transmissão dessa infecção nos pacientes em tratamento hemodialítico, como procedimentos de esterilização do ambiente de hemodiálise, além da inclusão do rastreio de anti-HCV nos bancos de sangue, utilização de eritropoietina para evitar a anemia e possíveis transfusões sanguíneas nesses pacientes, as taxas de soroprevalência dessa infecção ainda são preocupantes.

Em 2003, foi realizado um estudo para estimar a prevalência do HCV em hemodialisados no Estado do Tocantins. Nesse período só existia uma única clínica no Estado, que comportava 100 pacientes. Essa investigação estimou uma prevalência de 13% (IC 95%: 7,4 – 20,6) para anti-HCV (SOUZA et al., 2003). Este estudo foi realizado a mais de uma década e, após esse período, outros centros de hemodiálise foram abertos. Atualmente, o estado tem 4 unidades de hemodiálises que atendem 425 pacientes. Assim, é importante conhecer a soroprevalência da infecção pelo HCV nessa população, por isso esta investigação foi proposta. Acredita-se que este estudo epidemiológico fornecerá dados e subsídios sobre a referida infecção nessa população, os quais poderão estes contribuir para delinear estratégias de prevenção e controle da hepatite viral neste Estado.

## **3 OBJETIVOS**

---

### **3.1 OBJETIVO GERAL:**

Investigar o perfil epidemiológico da infecção pelo vírus da hepatite C em hemodiálise do estado do TO, bem como conhecer a distribuição genotípica nesta população.

### **3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

- Estimar a prevalência da infecção pelo vírus da hepatite C nos pacientes em pacientes em hemodiálise do Estado no Tocantins;
- Analisar os fatores de risco associados à infecção pelo HCV na população em estudo;
- Caracterizar os genótipos virais circulantes nesta população.

## **4 MATERIAL E MÉTODOS**

---

### **4.1 Delineamento**

Estudo observacional, analítico, de corte transversal.

### **4.2 Local do Estudo e População**

No Estado do Tocantins, o serviço de hemodiálise é de responsabilidade da FUNDAÇÃO PRÓ-RIM. Atualmente, possui quatro centros de diálise que ficam localizados em três cidades: Gurupi (1 centro); Araguaína (1 centro) e Palmas (2 centros). Todos os centros funcionavam nos três turnos (matutino, vespertino e noturno). Tocantins é um estado localizado ao sudeste da Região Norte do Brasil (Figura 9A). Ocupa uma área de 277.720,569 km<sup>2</sup>, sendo o mais novo estado do Brasil (IBGE, 2015).

Gurupi é uma das microrregiões do Estado do Tocantins, localizada na região sul do estado, é considerada a terceira cidade que apresenta maior população neste estado (IBGE, 2015). O seu centro de diálise atende todos os pacientes residentes em Gurupi e outras cidades vizinhas, sendo responsável pela assistência a região sul do Tocantins. Este centro possui quatro salas de hemodiálises, sendo que uma sala é totalmente separada, destinada para pacientes portadores de hepatite B, no período da pesquisa não estava sendo usada, pois não tinha pacientes com diagnóstico para o HBV (Figura 9B).

Araguaína situa-se na região norte do Tocantins, sendo a segunda cidade com o maior número de habitantes do estado (IBGE, 2015) (Figura 9B). O centro de hemodiálise dessa cidade presta serviço a todos os pacientes da região norte do estado, este possui quatro salas, uma delas destinadas a pacientes com sorologia positiva para o HCV e a outra para portadores do HBV.

Palmas é a capital do Estado do Tocantins, localizada na região central, é a cidade mais populosa do estado (IBGE, 2015) (Figura 9B). Os centros de hemodiálise de Palmas atendem os pacientes da região central do Estado. Apesar de possuir dois centros, no período da coleta, um estava em reforma e não foi incluído no estudo. O centro que estava em funcionamento, possui cinco salas, duas grandes unidas por um corredor onde fica a maioria dos pacientes, duas pequenas, na qual uma dessas são dialisados os pacientes com hepatite C e uma sala separada, destinada aos pacientes com hepatite B (FUNDAÇÃO PRÓ-RIM, 2015).

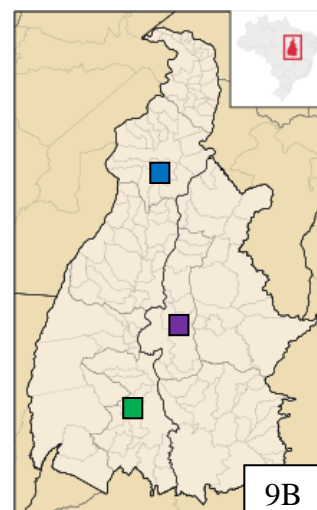
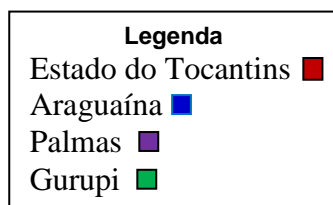


Figura 9A: Mapa do Brasil–Localização do Estado do Tocantins

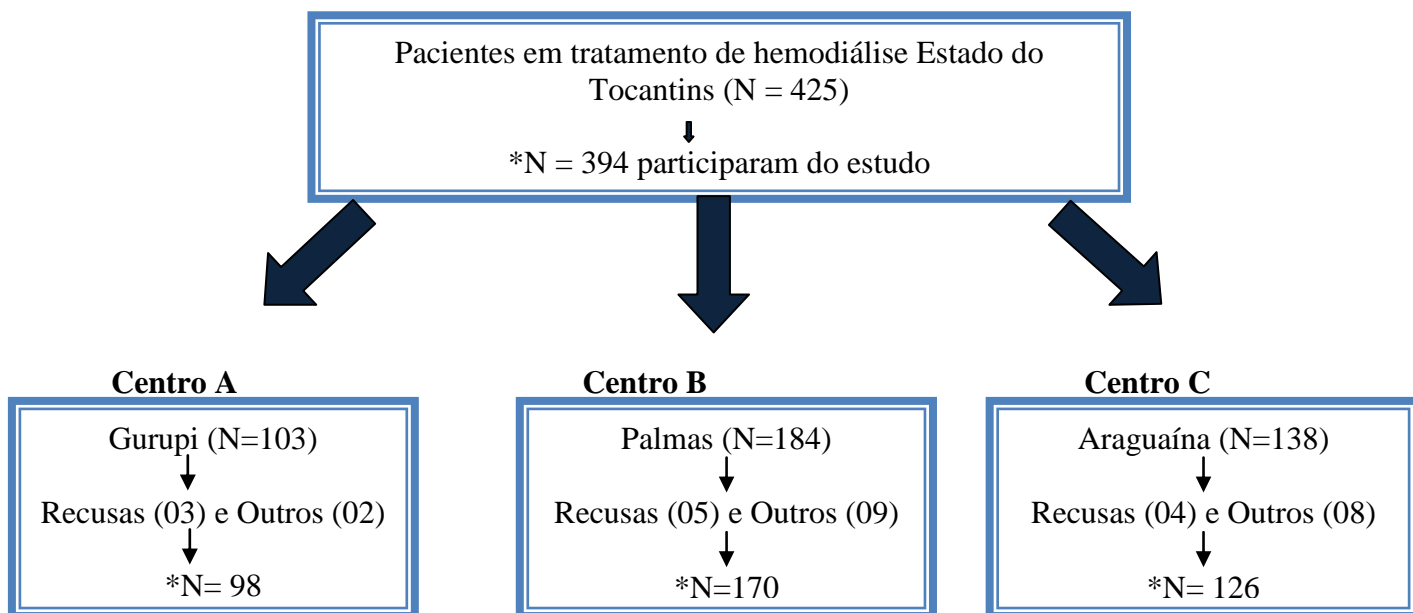
Fonte: [www.cidade-brasil.com.br](http://www.cidade-brasil.com.br)

Figura 9B: Mapa do Estado do Tocantins–Localização das Cidades onde se encontram os Centros de Hemodiálise

Fonte: [http://www.achetudoeregiao.com.br/to/mapa\\_de\\_tocantins.htm](http://www.achetudoeregiao.com.br/to/mapa_de_tocantins.htm)

O estudo foi conduzido em todos os centros de tratamento de diálise do Estado do Tocantins. No momento da coleta, segundo as informações dos responsáveis por essas unidades. O atendimento era prestado a 425 pacientes renais crônicos, distribuídos nos respectivos centros de cada cidade, conforme descrito anteriormente. Destes, 394 pacientes foram incluídos no estudo, correspondendo a 92,7% de todos os indivíduos submetidos à hemodiálise no Estado. Foram incluídos na pesquisa os pacientes que eram submetidos à hemodiálise no Estado do Tocantins, de ambos os sexos, com idade acima de 18 anos e que aceitaram assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (APÊNDICE A).

Todos os indivíduos elegíveis que faziam hemodiálise nestes centros, e que estavam presentes nos momentos da pesquisa (outubro de 2014 a fevereiro de 2015) foram convidados a participar do estudo (Fluxograma 1). No centro A, 103 pacientes faziam hemodiálise; destes, 98 participaram da pesquisa, três recusaram (havia realizado estes exames recentemente) e dois estavam viajando. No centro B, 184 pacientes realizaram tratamento, portanto, 170 participaram do estudo. Nesta unidade, teve cinco recusas e nove hemodialisados não participaram por motivo de viagem. No centro C, com 138 pacientes em tratamento, 126 participaram da pesquisa, neste centro, foram quatro recusas. As recusas dos participantes se limitavam a algumas justificativas como: não queriam responder o questionário ou haviam feito os testes de diagnósticos recentemente.



N: número de pacientes em tratamento hemodialítico de cada centro; \*N: número de pacientes que aceitaram participar do estudo

Fluxograma 1: Fluxograma do recrutamento dos pacientes em hemodiálise do Estado do Tocantins (amostragem do estudo)

### 4.3 Coleta de Dados e Amostras Sanguíneas

Todos os pacientes em tratamento dialítico nas unidades de hemodiálise do estado foram convidados a participar da pesquisa. Após informação prévia sobre os objetivos e metodologia da pesquisa, os indivíduos que consentiram em participar da investigação, mediante a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (APÊNDICE A), ou coleta de impressão digital dos analfabetos, foram entrevistados sobre características sociodemográficas e possíveis fatores de risco para infecção pelo HCV, conforme questionário padronizado.

Em seguida, coletou-se uma amostra de sangue (10 mL), por punção venosa, utilizando agulha e seringa descartáveis. As amostras sanguíneas foram transportadas até o laboratório referente a cada cidade e centrifugadas. Os soros foram separados em duas alíquotas e estocados a  $-20^{\circ}\text{C}$  até o transporte de forma adequada para o Laboratório de Virologia do Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública da Universidade Federal de Goiás (IPTSP/UFG), para a realização dos ensaios sorológicos e moleculares.

## 4.4 Testes Sorológicos

Todas as amostras foram testadas para a detecção de anti-HCV pelo ensaio imunoenzimático (ELISA) de quarta geração, empregando-se reagentes comerciais (MUREX anti-HCV, Versão 4.0, ABBOTT, África do Sul). A técnica foi realizada conforme o protocolo do kit, descrito abaixo.

Inicialmente, incubou-se os soros e os controles positivos e negativos em uma microplaca previamente sensibilizada com peptídeos sintéticos específicos correspondente às regiões *core*, NS3, NS4 e NS5 do genoma do HCV, por uma hora a 37°C. Em seguida, foi realizada a lavagem da placa com tampão fosfato por seis vezes. Depois, adicionou-se o conjugado (anti-imunoglobulina humana marcada com peroxidase) e incubou por 30 minutos a 37°C. A placa foi novamente lavada e adicionou-se o substrato (peróxido de uréia) e solução cromógena (tetrametilbenzidina – TMB), com nova incubação por 30 minutos em temperatura de 37°C. Após isso, a reação foi interrompida adicionando-se 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: média dos controles negativos + 0,6. Assim, foram consideradas amostras positivas ou negativas, aquelas que apresentaram absorbância superior ou inferior ao valor do *cut-off*, respectivamente. As amostras que apresentavam valores 10% acima ou abaixo do *cut-off* foram consideradas indeterminadas e foram repetidas. Todas as amostras positivas e indeterminadas foram testadas em duplicata, além das confirmadas com nova amostra.

## 4.5 Testes Moleculares

### 4.5.1 Extração do RNA VIRAL e RT-PCR

As amostras reagentes para anti-HCV foram testadas para a verificação da presença do RNA viral por RT-PCR. A extração do RNA foi realizada pelo método trizol/clorofórmio. A técnica consistiu na utilização de 200 µL de soro, centrifugado a 16.000 rpm a 4°C por 90 minutos. Do centrifugado, foi retirado 150 µL e dos 50 µL restantes (concentrado) foi adicionado 150 µL de trizol (*Invitrogen®* Life Technologies, USA). Homogeneizou-se em vórtex, e foram acrescentados 40 µL de clorofórmio para separação das fases. Novamente, homogeneizou-se, por inversão. Em seguida, foi incubado e centrifugado a 12.000 rpm durante 15 minutos. Após isso, a parte superior e incolor (sobrenadante) foi transferida para

tubo contendo 20  $\mu\text{L}$  de dextran (1  $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ ) e 100  $\mu\text{L}$  de isopropanol. Foi realizada nova centrifugação. O sobrenadante foi desprezado e adicionou-se 200  $\mu\text{L}$  de etanol para purificação e formação do sedimento (*pellet*). O sobrenadante foi novamente desprezado e os tubos foram secos cuidadosamente com bomba à vácuo. Ressuspendeu-se o RNA com 12  $\mu\text{L}$  de água tratada com dietilpirocarbonato (inativador da ribonuclease).

Para a transcrição reversa, foi preparada uma solução contendo o iniciador randômico (*Invitrogen*® Life Technologies, USA), 200 U da transcriptase reversa do vírus de leucemia murina de Moloney (*Invitrogen*® life technologies, USA) e 0,2 mM de cada dNTP (*GE Healthcare Life Sciences*), adicionada a um volume final de 24  $\mu\text{L}$  (12  $\mu\text{L}$  da mistura da reação de transcrição + 12  $\mu\text{L}$  do RNA) e incubada a 42°C, durante 90 minutos.

#### **4.5.2. Reação em Cadeia pela Polimerase pós Transcrição Reversa (RT-PCR)**

A reação de amplificação utilizando 8  $\mu\text{L}$  do cDNA foi realizada por *nested* PCR com iniciadores específicos para a região 5' NC. Na primeira PCR (PCR-1), foram utilizados iniciadores externos {(CACTCCCCTGTGAGGAACTACTGTC) homólogo à posição -305 e (ATGGTGCACGGTCTACGAAGACCTCC) homólogo à posição 2}, com volume final de 50  $\mu\text{L}$ , na presença de 0,2 mM de cada dNTP (*Life Technologies*), 3 mM de  $\text{MgCl}_2$  e 1 U da enzima Taq DNA polimerase (*Invitrogen*® Life Technologies, USA). Os tubos foram colocados em termociclador, no qual o DNA foi desnaturado por aquecimento a 94°C durante 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 por um alongamento por sete minutos a 72°C.

Na PCR-2 (segunda PCR), 2  $\mu\text{L}$  do produto obtido foi amplificado novamente utilizando iniciadores internos {(TTCACGCAGAAAGCGTCTAGCC) homólogo à posição -279 e (GGGCACTCGCAAGCACCCCTATCAGG) homólogo à posição-26}, com volume final de 50  $\mu\text{L}$ , nas mesmas condições da PCR-1, descritas no parágrafo anterior, exceto pelo aumento da concentração do  $\text{MgCl}_2$  para 5 mM, de acordo com Ginabreda et al. (1997).

#### **4.5.3. Eletroforese em Gel de Agarose**

Os produtos obtidos da PCR-2, equivalente a 253 pb, foram submetidos à eletroforese em gel de agarose a 1,5% (*Life Technologies*) em TBE (tampão tris-borato-EDTA), contendo brometo de etídio (*GE Healthcare Life Sciences*). Foram misturados ao azul de bromofenol

(GE Healthcare Life Sciences), aplicados no gel e submetidos à eletroforese, e posteriormente, visualizados sob luz ultravioleta em um transluminador.

Com o objetivo de evitar a contaminação, todos os procedimentos de extração e transcrição reversa do RNA, preparação de reagentes pré-PCR, amplificação do cDNA e eletroforese em gel dos produtos da PCR-2 foram realizados em salas separadas, com os devidos cuidados essenciais à cada etapa.

#### **4.6 Genotipagem do HCV**

O método utilizado para a genotipagem foi o LiPA - *line probe assay* (Versant HCV Genotype Assay, Bayer) e todas as amostras positivas para RNA-HCV foram analisadas. As sequências genômicas de cDNA foram amplificadas novamente 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 com seus respectivos números e, em seguida, incubadas por 5 minutos. Posteriormente, adicionou-se 2 mL da solução de hibridização e as fitas teste, incubando-se em banho-maria a 50°C sob agitação de 80 rpm por uma hora. Após a hibridização, as fitas foram lavadas com solução de lavagem por 30 minutos à temperatura ambiente sob agitação. Em seguida, foram adicionados 2 mL do conjugado (solução de estreptoavidina marcada com fosfatase alcalina), incubando-se por 30 minutos sob agitação em temperatura ambiente. Foram realizadas duas lavagens, cada uma por um minuto, adicionados 2 mL de substrato (5-bromo-4-cloro-3-indolil fosfato/BICP e azul de nitrotetrazólio/NBT) e incubados por 30 minutos. As fitas foram lavadas com água destilada e secas. A identificação dos genótipos e subtipos do HCV foi representada pela reatividade dos fragmentos amplificados visualizados em uma ou mais linhas sobre as tiras, de acordo com as instruções do fabricante.

#### **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 calculadas com intervalo de confiança de 95% (IC 95%). Os fatores de risco com  $p < 0,20$  na análise univariada foram analisados posteriormente por regressão logística, utilizando o programa

SPSS versão 11,0 *for Windows*<sup>®</sup>, para identificar as possíveis variáveis confundidoras. Valores de  $p < 0,05$  foram considerados estatisticamente significantes.

#### **4.8 Aspectos éticos**

A pesquisa foi submetida ao Comitê de Ética da Fundação Pró-Rim, a qual foi analisada e aprovada (ANEXO A). Também foi autorizada a pesquisa nas unidades de hemodiálise do Estado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Humana do Centro Universitário UnirG, protocolo CEP nº 845.445 (ANEXO B).

## 5 RESULTADOS

---

### 5.1 Características da População Estudada

As características dos 394 pacientes em hemodiálise no Estado no Tocantins são apresentadas na Tabela 1. A média de idade desta população foi de 53,39 anos, com desvio padrão de 16,02. Houve predomínio do sexo masculino (58,9%).

Analisando a escolaridade, 39,8% possuíam até quatro anos de estudo, 22,1% dos indivíduos declararam entre cinco a nove anos de instrução e 21,1% relataram mais de nove anos de estudo. Ainda, 17,0% mencionaram ser analfabetos. Quanto ao estado civil, 56,3% dos pacientes eram casados ou relataram união consensual, 23,9% solteiros, 9,9% viúvos e 9,9% separados.

Dos entrevistados, 70,8% referiram renda familiar menor ou igual a um salário mínimo e 29,2% possuíam renda superior a um salário mínimo. Em relação à raça, 58,6% declararam ser pardos, 22,8% pretos, 17,8% brancos, 0,5% eram indígenas e 0,3% amarelos. Considerando a naturalidade dos pacientes, verificou-se que 59,4% eram do Estado do Tocantins e 40,6% provenientes de outros estados.

Em relação ao tempo de hemodiálise, 19,8% dos pacientes declararam tratamento hemodialítico menor ou igual há 12 meses, 15,2% de 13 a 24 meses, 19,5% de 24 a 48 meses e 45,4% há mais de 48 meses.

**Tabela 1 - Características de 394 pacientes em tratamento hemodialítico no Estado do Tocantins**

<b>Características</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Idade</b> (média ± dp: 53,39 ± 16,02)		
18 - 28 anos	30	7,6
29 - 39 anos	53	13,4
40 - 50 anos	79	20,1
≥ 51 anos	232	58,9
<b>Sexo</b>		
Masculino	232	58,9
Feminino	162	41,1
<b>Escolaridade</b>		
> 9 anos	83	21,1
5 - 9 anos	87	22,1
1 - 4 anos	157	39,8
Analfabeto	67	17,0
<b>Estado Civil</b>		
Solteiro	94	23,9
União consensual/Casado	222	56,3
Viúvo	39	9,9
Separado	39	9,9
<b>Renda Familiar</b>		
≤ 1 sm*	279	70,8
> 1 sm	115	29,2
<b>Raça/Etnia</b>		
Branca	70	17,8
Amarela	1	0,3
Parda	231	58,6
Preta	90	22,8
Indígena	2	0,5
<b>Naturalidade</b>		
Tocantins	234	59,4
Outro Estado	160	40,6
<b>Tempo de Hemodiálise</b>		
≤ 12 meses	78	19,8
13 - 24 meses	60	15,2
24 - 48 meses	77	19,5
> 48 meses	179	45,4

dp: desvio-padrão \* Salário mínimo

## 5.2 Prevalência do Marcador Sorológico da Infecção pelo Vírus da Hepatite C na População Estudada

Todas as 394 amostras dos pacientes com doença renal crônica no Tocantins foram triadas para o marcador anti-HCV. A Tabela 2 apresenta a prevalência do marcador sorológico do HCV nos pacientes em hemodiálise, segundo a clínica. Dos 394 pacientes hemodialíticos investigados, 11 foram anti-HCV reagentes, resultando em uma prevalência global de 2,8% (IC 95%: 1,47-5,09). Ao estratificar a prevalência por centro, observou-se que os três apresentaram taxas semelhantes.

**Tabela 2 - Prevalência do marcador sorológico para o HCV por centro de doença renal crônica no Estado do Tocantins**

Centro de Hemodiálise	Positivo/total	Anti-HCV	
		%	IC 95%
A	2/98	2,04	0,35-7,89
B	4/126	3,17	1,02-8,42
C	5/170	2,94	1,09-7,09
Total	11/394	2,80	1,47-5,09

IC: Intervalo de Confiança

### 5.3 Detecção do RNA viral nas amostras anti-HCV positivas

Das onze amostras anti-HCV reagentes que foram submetidas à pesquisa do RNA viral por RT-PCR, duas (2/11) apresentaram RNA viral e foram identificados os genótipos 1 e subtipo 1a nas duas amostras analisadas (Figura 10).

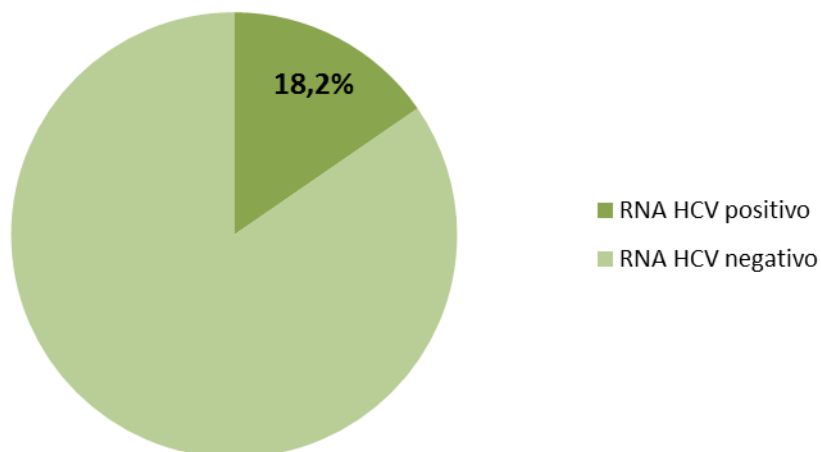


Figura 10 - Detecção do RNA viral nas amostras anti-HCV positivas em pacientes com doença renal crônica no Estado do Tocantins

#### **5.4 Fatores de Risco Associados à Infecção pelo HCV em Indivíduos em Tratamento Hemodialítico no Estado do Tocantins-TO**

A Tabela 3 apresenta a análise univariada dos fatores de risco associados à infecção pelo vírus da hepatite C, com seus respectivos intervalos de confiança a 95%, em pacientes em tratamento hemodialítico do Estado do Tocantins. Das variáveis analisadas, antecedente de prisão (9,3; IC 95%: 1,0-91,6) e história de IST (12,4; IC 95% 1,1-130,5) foram estatisticamente ( $p>0,05$ ) associadas à infecção pelo HCV.

Após a análise multivariada (Tabela 4), somente a história de IST manteve-se associada à infecção pelo vírus da hepatite C na população estudada. Os pacientes que relataram histórico de infecção sexualmente transmissível apresentaram 16,7 (1,50- 189,21) vezes mais chance de infecção pelo HCV quando comparados aos pacientes sem relato de IST.

**Tabela 3 - Análise univariada dos fatores de risco associados à infecção pelo HCV em indivíduos renais crônicos do Estado do Tocantins**

<b>Fator de risco</b>	<b>Anti-HCV Positivo/Total</b>	<b>%</b>	<b>Odds ratio (IC 95%)*</b>	<b>p</b>
<b>Sexo</b>				
Feminino	5/162	3,1	1,0	
Masculino	6/232	2,6	1,1 (0,3-3,8)	0,7
<b>Idade (anos)</b>				
≤ 50	4/162	2,5	1,0	
> 50	7/232	3,0	1,2 (0,3-4,3)	0,7
<b>Grau de instrução (anos)</b>				
> 9 anos	1/83	1,2		
5-9 anos	3/87	3,4		
1-4 anos	7/157	4,5		
Analfabeto	0/67	0,0		
<b>Renda familiar (reais)</b>				
≤ 750	7/279	2,5	1,0	
> 750	4/115	3,5	1,4 (0,4-4,9)	0,6
<b>Transfusão sanguínea</b>				
Não	4/92	4,3	1,0	
Sim	7/297	2,4	0,5 (0,1-1,8)	0,31
Sem informação: 05				
<b>Acupuntura</b>				
Não	11/384	2,9		
Sim	0/5	0,0		0,81
Sem informação: 05				
<b>Tatuagem ou piercing</b>				
Não	11/380	2,9	-	
Sim	0/9	0,0	-	0,6
Sem informação: 05				
<b>Uso de Drogas</b>				
Sim	11/384	2,9		
Não	0/5	0,0		0,7
Sem Informação: 05				

\*IC: Intervalo de Confiança

**Tabela 3 - Análise univariada dos fatores de risco associados à infecção pelo HCV em indivíduos renais crônicos do Estado do Tocantins**

<b>Fator de risco</b>	<b>Anti-HCV Positivo/Total</b>	<b>%</b>	<b>Odds ratio (IC 95%)*</b>	<b>p</b>
<b>Diálise Peritoneal</b>				
Não	10/367	2,7	1,0	
Sim	1/25	4,0	1,4 (0,1-12,1)	0,7
Sem informação: 02				
<b>Turno da Hemodiálise</b>				
Matutino	2/138	1,4		
Vespertino	4/145	2,8		0,34
Noturno	5/111	4,5		
<b>Fez Hemodiálise em outra clínica</b>				
Não	7/310	2,3	1,0	
Sim	4/81	4,9	2,2 (0,6-7,8)	0,19
Sem Informação: 03				
<b>Compartilhamento de objetos de uso pessoal</b>				
Não	11/385	2,9	-	
Sim	0/3	0,0	-	0,7
Sem informação: 06				
<b>Preso</b>				
Não	10/385	2,6	1,0	
Sim	1/5	20,0	9,3 (1,0-91,6)	0,020
Sem Informação: 04				
<b>IST</b>				
Não	10/384	2,6	1,0	
Sim	1/4	25,0	12,4 (1,1-130,5)	0,007
Sem informação: 06				
<b>Uso de preservativo</b>				
Sempre	0/16	0,0	-	
Ocasionalmente	3/86	3,5		
Nunca	8/283	2,8		
Sem Informação: 09				

IC: Intervalo de Confiança; IST: infecção sexualmente transmissível

**Tabela 4 - Análise multivariada dos fatores de risco associados à infecção pelo HCV em indivíduos renais crônicos do Estado do Tocantins**

Fatores de Risco	Estimativa de Risco (IC 95%) <sup>a</sup> Ajustada <sup>b</sup>	P
<b>Preso</b>		
Não	1,0	
Sim	3,4 (0,14-79,30)	0,41
<b>IST</b>		
Não	1,0	
Sim	16,7 (1,50- 189,21)	0,03

<sup>a</sup>IC: Índice de Confiança; <sup>b</sup>Estimativa de risco ajustada por sexo, idade, antecedente de prisão e história de infecção sexualmente transmissível (IST)

### 5.5 Potenciais Variáveis Contínuas Associadas à Positividade ao HCV em Indivíduos Renais Crônicos do Estado do Tocantins

Ao estratificar a população considerando o tempo de tratamento hemodialítico e idade dos pacientes, verificou-se que a média do tempo de tratamento de hemodiálise foi superior (105,91; IC 95%: 50,87-160,95) em pacientes HCV positivos em relação aos pacientes negativos (61,23; IC: 51,91-66,56); entretanto, em relação à média de idade não há diferença entre os grupos analisados (Tabela 5).

**Tabela 5 – Variáveis contínuas (idade e tempo de tratamento) em 394 pacientes renais crônicos do Estado do Tocantins**

Característica	HCV	N	Média	IC 95%	$\rho$
<b>Idade (anos)</b>	Não	383	53,36	51,74-54,98	0,643
	Sim	11	55,64	46,69-62,59	
<b>Tempo de hemodiálise (meses)</b>	Não	383	61,23	51,91-66,56	0,102
	Sim	11	105,91	50,87-160,95	

## **5.6 Características dos Indivíduos em Tratamento Hemodialítico no Estado do Tocantins positivos para anti-HCV/RNA HCV**

A Tabela 6 apresenta as características dos pacientes anti-HCV/RNA HCV positivos em tratamento hemodialítico do Estado do Tocantins. Dos onze pacientes anti-HCV positivos, dois foram RNA HCV positivos (HT-129 e HT-163). Ambos realizaram hemodiálise em Araguaína e, em relação ao tempo de tratamento hemodialítico, apresentaram 18 e 20 anos e referiram 5 e 10 episódios transfusionais, respectivamente.

A idade dos pacientes positivos variou de 42 a 67 anos. Dos onze, seis eram do sexo masculino e cinco do feminino. O tempo de tratamento hemodialítico variou de 1 (um) mês a 20 anos. Quanto aos episódios transfusionais, sete pacientes relataram hemotransfusão e quatro referiram ter sido antes de 1994 (sangue não triado). O número de episódios transfusionais variou de três a 10. A maioria dos pacientes (seis) afirmou ter somente um parceiro e cinco relataram dois parceiros sexuais. Ainda, oito pacientes informaram o não uso de preservativos e três usavam ocasionalmente. Seis pacientes (6/11) fizeram tratamento em outra clínica de hemodiálise. E, quanto a data de soroconversão ao anti-HCV, seis referiram que eram positivos antes de iniciar o tratamento hemodialítico, três não souberam informar a data da soroconversão e dois referiram ter soroconvertido durante o tratamento dialítico. Em relação ao tratamento para a hepatite C, sete (7/11) pacientes não fizeram o referido tratamento, dois já tinham realizado tratamento para hepatite C e dois não souberam informar.

**Quadro 2 - Características dos pacientes Anti-HCV/RNA HCV positivos em tratamento hemodialítico no Estado do Tocantins**

<b>Pacientes em Hemodiálise no Tocantins</b>											
<b>CARACTERÍSTICAS</b>	<b>HT-42</b>	<b>HT-73</b>	<b>HT-129</b>	<b>HT-131</b>	<b>HT-163</b>	<b>HT-164</b>	<b>HT-382</b>	<b>HT-385</b>	<b>HT-398</b>	<b>HT-399</b>	<b>HT-404</b>
<b>Centro de hemodiálise</b>	Gurupi	Gurupi	Araguaína	Araguaína	Araguaína	Araguaína	Palmas	Palmas	Palmas	Palmas	Palmas
<b>Idade</b>	67 anos	64 anos	51 anos	66 anos	44 anos	66 anos	45 anos	67 anos	42 anos	48 anos	52 anos
<b>Sexo</b>	F	F	M	F	F	M	F	M	M	M	M
<b>Tempo de hemodiálise</b>	5 anos	6 anos	20 anos	3 anos	18 anos	7 anos	6 anos	5 anos	10 anos	18 anos	1 mês
<b>Hemotrasfusão</b>	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não
<b>Número de episódios transfusionais</b>	-	3	5	2	10	10	-	2	-	5	-
<b>Hemotransfusão antes de 1994</b>	-	Não	Sim	Sim	Não	Sim	-	Não	-	Sim	-
<b>Número de parceiros</b>	2	1	2	2	2	1	1	1	1	1	2
<b>Uso de preservativo</b>	Nunca	Nunca	Nunca	Nunca	Às vezes	Nunca	Às vezes	Nunca	Nunca	Nunca	Às vezes
<b>Hemodiálise em outra Clínica</b>	Não	Sim	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim
<b>Tratamento</b>	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim	S/Inf	S/Inf	Não	Não	Não

## 6 DISCUSSÃO

---

Atualmente, a infecção pelo vírus da hepatite C constitui-se a principal causa de doença hepática entre os doentes com DRC em tratamento dialítico (FREITAS et al., 2008, VIDALES-BRAZ et al., 2015). Estudos epidemiológicos são essenciais, para conhecer a prevalência dessa infecção e subsidiar informações para desenvolvimento de estratégias de prevenção e controle da hepatite C na referida população. O presente estudo representa a segunda investigação sobre a epidemiologia da hepatite C em hemodialisados do Estado do Tocantins.

Nesta investigação, ao analisar as características dos 394 pacientes em tratamento hemodialítico no Estado do Tocantins, observou-se que a média de idade foi de 53,39 anos, com desvio padrão de 16,02, e que a maioria dos pacientes era do sexo masculino (58,6%). Estes dados foram semelhantes aos observados por Souza et al. (2003) em hemodialisados no mesmo estado e por Carneiro et al. (2005) em Goiás. Estas características sociodemográficas também foram verificadas em hemodialisados de outros estados brasileiros, tais como: Pará, Mato Grosso do Sul, Rio Grande do Sul (na cidade de Rio Grande) e Minas Gerais (em Juiz de Fora) (DA SILVA et al., 2013, DE JESUS et al. 2013, FREITAS et al. 2008, LEÃO; PACE; CHEBLI, 2010, SAWADA et al., 2011).

De acordo com os resultados obtidos, a média do rendimento familiar dos participantes foi na grande maioria menor ou igual a um salário mínimo e 61,9% tinham até nove anos de estudos. Esses resultados foram semelhantes aos de Freitas et al. (2008), nos quais a maior parte dos participantes possuía níveis de educação menor que oito anos e 80% apresentaram nível socioeconômico baixo.

Em relação à identificação das características étnico/raciais, a maioria dos pacientes desta pesquisa se autodeclarou como pardo (58,6%). Segundo os dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (2010), a distribuição por cor/raça/etnia nas Unidades Federativas apresenta padrões históricos de ocupação e movimentos relacionados à dinâmica econômica. A maior proporção de raça/cor parda se concentra nas Regiões Norte e Nordeste. No Estado do Tocantins, 63,1% se consideram pardos (IBGE, 2010), refletindo os resultados encontrados no presente estudo.

A prevalência da infecção pelo vírus da hepatite C em 394 pacientes em tratamento hemodialítico no Estado do Tocantins foi de 2,8% (IC 95%: 1,47-5,09). Observou-se que houve um declínio significativo no índice de positividade dessa infecção, comparando com o estimado no estudo realizado no mesmo estado em pacientes em hemodiálise, por Souza et al. (2003), há mais de uma década, onde a prevalência dessa infecção foi de 13% (IC 95%: 7,4 - 20,6). Essa redução de mais de quatro vezes na positividade pode ser reflexo da adoção rigorosa de medidas de prevenção e controle dessa infecção nas unidades de diálise da região investigada. Esta prevalência foi semelhante às verificadas na Região Norte do Brasil (3,22; IC 95%: 2,02-4,41) e, globalmente, no Brasil (1,38%; IC 95%: 1,12%-1,64%), conforme o dado do inquérito populacional realizado por Pereira et al. (2013).

Entretanto, esse índice de positividade para o HCV observado em hemodialisados do Tocantins foi inferior aos mostrados nessa população em outras regiões brasileiras, tais como: Recife (8,4%; IC 95%: 5,5-12,5), Fortaleza (5,2%; IC 95%: 4,8-5,8), Pelotas-RS (18,24%; IC 95%: 14,24-23,02), Brasília (8,7%; IC 95%: 6,8-10,9), Goiás (16,4%; IC 95%: 14,3-18,7) (ALBUQUERQUE et al., 2005, AMORIM et al., 2010, CARNEIRO et al., 2007, MEDEIROS et al., 2004, VIDALES-BRAZ e al., 2015).

Estudos realizados em hemodialisados em outros países também mostraram índices de positividade superiores aos encontrados nessa pesquisa (AMAN et al., 2015; DUONG et al., 2015; SECK et al., 2014). No entanto, observa-se uma redução significativa na taxa de positividade do HCV em vários países da Europa, como na Bélgica (de 13,5% em 1991 para 6,8% em 2000) ( $p < 0,001$ ), na Suécia (de 16% para 9%), na França (de 42% para 30%) e na Itália (de 28% para 16%) (JADOUL et al., 2004, MANGIA et al., 2008, OZER ETIK et al., 2015). Além de que, nos Estados Unidos, a prevalência do HCV reduziu de 10,4% em 1995 para 7,8% em 2002 (FINELLI, 2005, MANGIA et al., 2008, OZER ETIK et al., 2015), e na Espanha houve um declínio de 24% em 1992 para 9,2% em 2002 (ESPINOSA et al., 2004, OZER ETIK et al., 2015). No Brasil, observa-se uma redução do HCV no Estado de Goiás (de 46,7% em 1998 para 16,4% em 2002) (CARNEIRO et al., 2001, 2007), assim como na Bahia (de 23,8% em 1992-1994 para 10,5% em 2002) (SANTANA et al., 2001, SILVA et al., 2006).

Neste estudo, acredita-se que a prevalência baixa da infecção pelo HCV nos centros de diálise do Tocantins está diretamente relacionada à adoção rigorosa de

medidas de prevenção e controle dessa infecção. Apesar do Centro para Controle e Prevenção de Doenças (CDC) (CDC, 2001) não recomendar o isolamento de pacientes anti-HCV positivos, nos centros de hemodiálise do presente estudo, todos os pacientes positivos para esse marcador eram dialisados em sala separada, seus instrumentos e materiais para curativo eram individualizados (esfigmomanômetros, termômetros, esparadrapos, pinças, tesouras e outros) e, nessa sala, tinha uma enfermeira exclusiva para atendimento destes pacientes. Além disso, não eram reutilizados os dialisadores dos pacientes anti-HCV positivos. Adicionalmente, a equipe de trabalho era altamente treinada e se mantinha atualizada por meio de palestras, cursos e aperfeiçoamentos de suas funções, bem como das precauções universais contra agentes transmissíveis pelo sangue. A adoção rigorosa dessas medidas pode diminuir a transmissão nosocomial do HCV no ambiente dialítico.

A literatura publicada tem mostrado que em unidades de diálise, onde os profissionais são extremamente exigentes e disciplinados com adoção das normas de controle e prevenção, a transmissão nosocomial do HCV tem reduzido significativamente. Atualmente, este é o principal mecanismo de disseminação desse vírus nessa população. De fato, em um estudo multicêntrico realizado na Europa, observou-se uma redução significativa na taxa de positividade do HCV em vários países, na Bélgica (13,5% em 1991 para 6,8% em 2000) ( $p < 0,001$ ), na Suécia (16% para 9%), na França (42% para 30%) e na Itália (28% para 16%) (JADOUL et al., 2004, MANGIA et al., 2008, OZER ETIK et al., 2015). Nos Estados Unidos, a prevalência do HCV reduziu de 10,4% em 1995 para 7,8% em 2002 (FINELLI, 2005, MANGIA et al., 2008, OZER ETIK et al., 2015), e na Espanha houve um declínio de 24% em 1992 para 9,2% em 2002 (ESPINOSA et al., 2004, OZER ETIK et al., 2015).

Um dos fatores que podem contribuir substancialmente para a transmissão nosocomial do HCV entre pacientes em tratamento hemodialítico é a reutilização dos dialisadores (FABRIZI et al., 2002). Recentemente, a última norma instituída pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), a RDC nº 11, de 13 de março de 2014, que Dispõe sobre os Requisitos de Boas Práticas de Funcionamento para os Serviços de Diálise no Brasil, art. 27, determina que seja vedado o reuso de dialisadores de paciente com sorologia positiva para hepatites B e C (tratados ou não) e HIV, bem como, os pacientes com sorologia desconhecida para essas viroses. Apesar desta publicação ser recente (2014), segundo, o corpo clínico responsável das unidades de diálise do Tocantins, desde 2010, já não eram mais realizados o reuso dos dialisadores

dos pacientes positivos para HCV, HBV e HIV, bem como dos pacientes recém-admitidos e os visitantes.

Outro fato que pode ter influenciado neste índice de positividade é a baixa circulação do vírus no Estado, pois, segundo os dados do Boletim Epidemiológico das hepatites virais publicado em 2012, a prevalência do HCV no Tocantins é em torno de 0,1%, sendo baixa, quando comparada às de outras localidades da Região Norte (BRASIL, 2012).

O diagnóstico da infecção ativa pelo vírus da hepatite C em pacientes com DRC é muito importante, para iniciar a terapêutica o mais rápido possível e evitar comprometimentos hepáticos (FABRIZI et al., 2014). No presente estudo, dos onze pacientes anti-HCV reagentes, dois apresentaram o RNA viral e foi identificado o genótipos 1 e subtipos 1a nestes pacientes. No artigo publicado por Souza et al. (2003), em hemodialisados no Tocantins, também verificou-se o predomínio do genótipo/subtipo 1a (85%), assim como outros estudos brasileiros em hemodialisados e outros grupos populacionais (AMORIM et al., 2010, DE JESUS et al., 2013, FREITAS et al., 2008, MARTINS et al., 2006, SAWADA et al., 2011, VIDALES-BRAZ et al., 2015). A detecção e quantificação viral, bem como a caracterização genotípica são úteis na prática clínica para a tomada de decisões terapêuticas e no monitoramento da eficácia do tratamento antiviral (VILLAR et al., 2015).

No presente estudo, a análise univariada dos fatores de risco mostrou que antecedente de prisão e história de IST foram estatisticamente associados a infecção pelo HCV. Após multivariada, somente a variável antecedente de IST manteve significativamente associada a essa infecção. Indivíduos com história de IST apresentaram 16,7 (1,50-189,21) vezes mais chance de infecção pelo HCV quando comparados aos sem história de IST. Essa variável também foi associada à infecção pelo vírus da hepatite C em um estudo conduzido na mesma população por Leão et al. (2010). Apesar dessa não ser considerada uma via eficaz para disseminação do vírus da hepatite C, comportamentos sexuais, como múltiplos parceiros e relação sexual desprotegida podem aumentar o risco de transmissão dessa virose pela via sexual (LEÃO et al., 2010). De fato, observou-se, que 72,7% (8/11) dos pacientes anti-HCV reagentes em HD, do presente estudo, relataram o não uso de preservativos e 27,3% (3/11) relataram usar ocasionalmente. Quanto ao número de parceiros, os pacientes positivos referiram ter tido um a dois parceiros, mas essa variável deve ser analisada com cautela, pois pode apresentar viés de resposta.

O tempo de tratamento hemodialítico é considerado um dos principais fatores de risco relacionados à infecção pelo HCV, independente do histórico de episódio transfusional (FISSEL et al., 2004, FREITAS et al., 2008, LEÃO et al., 2010, SOUZA et al., 2003). Carneiro et al. (2007), em um estudo realizado nos centros de hemodiálises do Estado de Goiás, demonstraram que pacientes em HD por mais de cinco anos apresentaram risco de aquisição da infecção pelo HCV de 21,5 (10,4-44,2) vezes maior quando comparados com os que possuíam menos de um ano de tratamento hemodialítico.

A análise do tempo de tratamento dos pacientes em HD no Estado do Tocantins mostrou que a média do tempo de tratamento dos pacientes HCV positivos foi superior (105,91; IC 95%: 50,87-160,95) a dos pacientes negativos (61,23; IC 95%: 51,91-66,56). O estudo anterior realizado no Tocantins nessa população evidenciou que pacientes em tratamento há mais de três anos apresentaram 19,25 (IC 95%: 2,17-436,58) vezes mais chance de aquisição dessa infecção do que os indivíduos com tempo de hemodiálise inferior a um ano (SOUZA et al., 2003). Realmente, o tempo de tratamento ainda continua sendo um fator muito importante na disseminação do HCV em ambientes dialíticos, mesmo na ausência de antecedente de episódios transfusionais (DA SILVA et al., 2013, FABRIZI et al., 2002, LEÃO et al., 2010, VIDALES-BRAZ et al., 2015). O tempo em HD, no presente estudo, foi um fator importante para a aquisição da infecção pelo HCV. De fato, em 90,9% dos pacientes anti-HCV positivos do presente estudo, o tempo de tratamento hemodialítico variou de três a vinte anos, somente um paciente positivo relatou um mês de tratamento, provavelmente, este paciente já era positivo quando iniciou a terapia. E ainda, nos dois pacientes RNA-HCV positivos (HT-129 e HT-136), o tempo de tratamento foi 20 anos e 18 anos, respectivamente.

Nas unidades de hemodiálise, a transmissão nosocomial ainda é um mecanismo de disseminação viral comum, principalmente quando não há adoção das medidas de prevenção e controle dos agentes infecciosos, pois no ambiente dialítico podem ocorrer acidentes durante os procedimentos rotineiros de hemodiálise com exposição de sangue no ambiente, formação de aerossol ou gotículas durante a canulação da fístula no acesso venoso. Além disso, há compartilhamento de equipamentos, dispositivos ou frascos multidoses entre pacientes (CARNEIRO et al., 2005, DA SILVA et al., 2013, VIDALES-BRAZ et al., 2015).

A transfusão de sangue era considerada um dos principais fatores de risco para aquisição da infecção pelo HCV em hemodialisados, com o advento da triagem sorológica nos doadores de sangue no início dos anos 90 e o uso rotineiro da eritropoetina humana para tratamento da anemia do paciente com DRC, observou-se uma redução no índice de positividade desta infecção por via transfusional (VIDALES-BRAZ et al., 2015). No presente estudo, essa variável não foi estatisticamente associada à infecção pelo HCV, apesar do relato que dos onze pacientes positivos, sete referiam hemotransfusão e quatro receberam sangue não triado para o HCV. Entretanto, essa variável é importante e outros estudos conduzidos na mesma população evidenciaram que o número de episódios transfusionais e hemotransfusão antes de 1994 foram associados à hepatite C (CARNEIRO et al., 2001, 2007; DUONG et al., 2015, VALTUILLE et al., 2002). Por outro lado, Leão et al. (2010) verificaram que o número de hemotransfusões não foi associado à infecção pelo HCV em hemodialisados de Minas Gerais.

Apesar dos pacientes em tratamento hemodialítico apresentarem um risco considerável para aquisição da infecção pelo HCV (FABRIZI et al., 2014), devido a numerosos procedimentos de acesso vascular, frequente punções e possibilidade de transmissão nosocomial do HCV nesse ambiente, a identificação dos pacientes positivos para o HCV permite a adoção de medidas de prevenção dentro das unidades de hemodiálise, podendo diminuir a transmissão nosocomial da hepatite C dentro do ambiente dialítico. Este fato foi observado no presente estudo, que mostrou uma redução significativa na positividade do HCV (13,0% para 2,8%) em pacientes em hemodiálise do Estado do Tocantins. Portanto, espera-se que as informações obtidas nesta dissertação possam fornecer adoções de estratégias de prevenção e promoção de saúde aos pacientes em tratamento hemodialítico e melhorar sua qualidade de vida.

## **7 CONCLUSÕES**

---

- A prevalência da infecção pelo HCV em pacientes em tratamento hemodialítico no Estado do Tocantins foi de 2,8% (IC 95%: 1,47-5,09).

- O genótipo 1 e subtipo 1a do vírus da hepatite C foi identificado nesta população.

- Após análise multivariada, somente antecedente de IST manteve-se associado à infecção pelo HCV na população estudada. A média do tempo de tratamento hemodialítico nos pacientes positivos foi superior aos pacientes negativos.

## **8 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

---

Ao finalizar os exames laboratoriais sorológicos e moleculares no Laboratório de Virologia do IPTSP/UFG, os resultados foram entregues aos diretores de cada Unidade de Hemodiálise do Estado do Tocantins, a fim de que conhecessem e avaliassem se os mesmos correspondiam com os resultados das Unidades. Os pacientes que apresentaram resultados positivos e que não eram do conhecimento da Unidade passaram a fazer hemodiálise nas salas destinadas aos pacientes HCV positivos e foram orientados pela equipe da Unidade.

Feito isto, foi realizado palestras educativas sobre a prevalência da infecção pelo HCV em pacientes em tratamento hemodialítico no mundo, no país e no Estado e entregues panfletos educativos a respeito do modo de transmissão da hepatite C e modo de prevenção e cuidados que paciente necessita.

O presente estudo despertou a necessidade da realização de testes mais confiáveis e mais precisos para a detecção do anti-HCV nas Unidades de Hemodiálise, mas mostrou ainda que as Clínicas de Hemodiálise do Estado têm sido Centros de Referências para todo o país, pois por ser o Estado do Tocantins, um estado da região Norte do Brasil, demonstrou índices pequenos na positividade do HCV comparados às demais localidades do país e do mundo.

## REFERÊNCIAS

---

ALBUQUERQUE, A. C. et al. Prevalence and risk factors of hepatitis C virus infection in hemodialysis patients from one center in Recife, Brazil. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, 100 (5): 467-70, 2005.

ALEXOPOULOU, A.; PAPTAEODORIDIS, G. V. Current progress in the treatment of chronic hepatitis C. **World J Gastroenterol**, 14; 18 (42): 6060-9, 2012.

ALHAMMAD, Y. M. et al. Longitudinal Sequence and Functional Evolution within Glycoprotein E2 in Hepatitis C Virus Genotype 3a Infection. **PLoS One**, 13; 10 (5): e0126397, 2015.

ALTER, H. J. et al. Clinical and serological analysis of transfusion-associated hepatitis. **Lancet**, 2: 838-41, 1975.

ALTER, M. J.; KUHNERT, W. L.; FINELLI, L. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for laboratory testing and result reporting of antibody to hepatitis C virus. Centers for Disease Control and Prevention. **MMWR Recom Rep**, 7; 52 (RR-3): 1-13, 15; quiz CE1-4, 2003.

ALTER, M. J. Epidemiology of hepatitis C virus infection. **World J Gastroenterol**, 7; 13 (17): 2436-41, 2007.

AGUIRRE VALADEZ, J. et al. Management of chronic hepatitis C virus infection in patients with end-stage renal disease: a review. **Ther Clin Risk Manag**, 11: 329-38, 2015.

AMAN, K. et al. Prevalence and associated factors of hepatitis C virus infection among renal disease patients on maintenance hemodialysis in three health centers in Aden, Yemen: a cross sectional study. **Saudi J Kidney Dis Transpl**, 26 (2): 380-5, 2015.

AMORIM, R. M. et al. Hepatitis C virus genotypes in hemodialysis patients in the Federal District, Brazil. **Rev Inst Med Trop Sao Paulo**, 52 (1): 57-60, 2010.

ANDRADE, A. F. Seroprevalence of hepatitis B and C virus markers among blood donors in Rio de Janeiro, Brazil, 1998-2005. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, 101 (6): 673-6, 2006.

ARAIN, A.; ROBAEYS, G. Eligibility of persons who inject drugs for treatment of hepatitis C virus infection. **World J Gastroenterol**, 28; 20 (36): 12722-33, 2014.

ARGENTINI, C. et al. HCV genetic variability: from quasispecies evolution to genotype classification. **Future Microbiol**, 4 (3): 359-73, 2009.

BALAYAN, M. S. et al. Evidence for a virus in non-A, non-B hepatitis transmitted via the fecal-oral route. **Intervirology**, 20: 23-31, 1983.

BARRIL, G.; TRAVER, J. A. Decrease in the hepatitis C virus (HCV) prevalence in hemodialysis patients in Spain: effect of time, initiating HCV prevalence studies and adoption of isolation measures. **Antiviral Res.** 60 (2): 129-34, 2003.

BARTENSCHLAGER R. et al. Assembly of infectious hepatitis C virus particles. **Trends Microbiol**, 19 (2): 95-103, 2011.

BARTH, H. Hepatitis C virus: Is it time to say goodbye yet? Perspectives and challenges for the next decade. **World J Hepatol**, 18; 7 (5): 725-37, 2015.

BENOVA, L. Estimation of hepatitis C virus infections resulting from vertical transmission in Egypt. **Hepatology**, 61 (3): 834-42, 2015.

BLACKARD, J. T. et al. Acute hepatitis C virus infection: a chronic problem. **Hepatology**, 47 (1): 321-31, 2008.

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

BOKHARAEI-SALIM, F. et al. Distribution of hepatitis C virus genotypes among azerbaijani patients in capital city of iran-tehran. **Hepat Mon**, 1; 13 (9): e13699, 2013.

BRADLEY, D. W. et al. Posttransfusion non-A, non-B hepatitis in chimpanzees. Physicochemical evidence that the tubule-forming agent is a small, enveloped virus. **Gastroenterol**, 88: 773-779, 1985.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria n. 1.376, de 19 de novembro de 1993. **Diário Oficial da União**. Brasília-DF, 1993. Disponível em: <[sna.saude.gov.br/legisla/legisla/hemo/GM\\_P1376\\_93hemo.doc](http://sna.saude.gov.br/legisla/legisla/hemo/GM_P1376_93hemo.doc)>. Acesso em: 07/09/2015, às 19:21.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria N° 2.042, de 11 de outubro de 1996. Ministério da Saúde. **Diário Oficial da União**. Brasília-DF, 1996.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Portaria MS N° 82, de 03 de Janeiro de 2000. Estabelece o regulamento técnico para o funcionamento dos serviços de diálise e as normas para cadastramento destes junto ao Sistema Único de Saúde. **Diário Oficial da União**. Brasília-DF, 2000. Disponível em: <[http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/22672f004745871990e3d43fbc4c6735/POR\\_TARIA+MS+N%C2%BA+82-2000.pdf?MOD=AJPERES](http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/22672f004745871990e3d43fbc4c6735/POR_TARIA+MS+N%C2%BA+82-2000.pdf?MOD=AJPERES)>. Acesso em: 25/05/2015, às 11:56.

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

BRASIL. Portaria n° 154, de 15 de junho de 2004. Ministério da Saúde. **Diário Oficial da União**. Brasília-DF, 2004.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Segurança do paciente em serviços de saúde: limpeza e desinfecção de superfícies/Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: **Anvisa**, 2010.116 p. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/4ec6a200474592fa9b32df3fbc4c6735/M anual+Limpeza+e+Desinfeccao+WEB.pdf?MOD=AJPERES>>. Acesso em: 25/05/2015, às 11:20.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico Hepatites Virais. Ano III n° 1. **Ministério da Saúde**, Brasília-DF, 2012a. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/publicacao/2012/boletim-epidemiologico-de-hepatites-virais-2012>>. Acesso em: 22/05/2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria n° 20, 25 de julho de 2012. Torna pública a decisão de incorporar os inibidores de protease telaprevir e boceprevir para tratamento da hepatite crônica C no SUS. **Diário Oficial da União**. Brasília-DF, 2012b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Suplemento 2. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C e Coinfecções (Genótipo 1 do HCV e fibrose avançada). Série A. Normas e Manuais Técnicos. **Diário Oficial da União**. Brasília-DF, 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC N° 11, DE 13 DE MARÇO DE 2014. **Diário Oficial da União**, Brasília-DF, 2014. Disponível em: <[http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/32cb310043da93a4969197937783f3a1/rd\\_c0011\\_13\\_03\\_2014.pdf?MOD=AJPERES](http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/32cb310043da93a4969197937783f3a1/rd_c0011_13_03_2014.pdf?MOD=AJPERES)>. Acesso em: 25/05/2015, às 16:33.

BRASIL. Portaria nº 2.265, de 16 de outubro de 2014. Ministério da Saúde. **Diário Oficial da União**. Brasília-DF, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções. Brasília: Ministério da Saúde, 2015. 101p. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2015/julho/29/PCDT-FINAL-HEPATITE-C-FINAL-01.pdf>>. Acesso em: 29/07/2015, às 20:28.

BRASS, V.; MORADPOUR, D.; BLUM, H. E. Molecular virology of hepatitis C virus (HCV): 2006 update. **Int J Med Sci**, 3 (2): 29-34, 2006.

BRUGGMANN, P. et al. Historical epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in selected countries. **J Viral Hepat**, 21 Suppl 1: 5-33, 2014.

BUSEK, S. U. et al. Hepatitis C and hepatitis B virus infection in different hemodialysis units in Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, 97: 775-8, 2002.

CAMPIOTTO, S. et al. Geographic distribution of hepatitis C virus genotypes in Brazil. **Braz J Med Biol Res**, 38 (1): 41-9, 2005.

CANDOTTI, D. et al. Frequent recovery and broad genotype 2 diversity characterize hepatitis C virus infection in Ghana, West Africa. **J Virol**, 77:7914-7923, 2003.

CARNEIRO, M. A. et al. Hepatitis C prevalence and risk factors in hemodialysis patients in Central Brazil: a survey by polymerase chain reaction and serological methods. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, 96 (6): 765-9, 2001.

CARNEIRO, M. A. et al. Decline of hepatitis C infection in hemodialysis patients in Central Brazil: a ten years of surveillance. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, 100 (4): 345-9, 2005.

CARNEIRO, M. A. et al. Molecular and epidemiological study on nosocomial transmission of HCV in hemodialysis patients in Brazil. **J Med Virol**, 79 (9): 1325-33, 2007.

CARRILHO F. J. et al. Hepatitis B virus infection in Haemodialysis Centres from Santa Catarina State, Southern Brazil. Predictive risk factors for infection and molecular epidemiology. **BMC Public Health**, 27; 4:13, 2004.

CAVALCANTE, L. N.; LYRA, A. C. Predictive factors associated with hepatitis C antiviral therapy response. **World J Hepatol**, 28; 7 (12): 1617–1631, 2015.

CAVALHEIRO, N. de P. et al. Hepatitis C virus: molecular and epidemiological evidence of male-to-female transmission. **Braz J Infect Dis**, 14 (5): 427-32, 2010.

CDC - Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for preventing transmission of infections among chronic haemodialysis patients. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep**, 50: 1-43, 2001.

CDC – Centers for Disease Control and Prevention. Hepatitis C Information for Health Professionals, 2014. Disponível em: <<http://www.cdc.gov/hepatitis/HCV/index.htm>>. Acesso em: 22/05/2014, às 15:42.

CHAABNA, K. et al. Protocol for a systematic review and meta-analysis of hepatitis C virus (HCV) prevalence and incidence in the Horn of Africa sub-region of the Middle East and North Africa. **Syst Rev**, 16; 3:146, 2014.

CHAK E. et al. Hepatitis C virus infection in USA: an estimate of true prevalence. **Liver Int**, 31 (8): 1090-101, 2011.

CHAYAMA, K.; HAYES, C. N. Hepatitis C virus: How genetic variability affects pathobiology of disease. **J Gastroenterol Hepatol**, 26 Suppl 1: 83-95, 2011.

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

CHEVALIEZ, S.; PAWLOTSKY, J. M. Hepatitis C virus serologic and virologic tests and clinical diagnosis of HCV-related liver disease. **Int J Med Sci**, 3 (2): 35-40, 2006.

CHEVALIEZ, S.; PAWLOTSKY, J. M. Hepatitis C virus: virology, diagnosis and management of antiviral therapy. **World J Gastroenterol**, 7; 13 (17): 2461-6, 2007.

CHEVALIEZ, S.; PAWLOTSKY, J. M. Virology of hepatitis C virus infection. **Best Pract Res Clin Gastroenterol**, 26 (4): 381-9, 2012.

CHEVALIEZ, S.; RODRIGUEZ, C.; PAWLITSKY, J. M. New virologic tools for management of chronic hepatitis B and C. **Gastroenterology**, 142 (6): 1303-1313, 2012.

CHO, Y. K.; KIM, Y. N.; SONG, B. C. Predictors of spontaneous viral clearance and outcomes of acute hepatitis C infection. **Clin Mol Hepatol**, 20 (4): 368-75, 2014.

CHOO, Q. L. et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. **Science**, 244: 359-362, 1989.

COLIN C. et al. Sensitivity and specificity of third-generation hepatitis C virus antibody detection assays: an analysis of the literature. **J Viral Hepat**, 8 (2): 87-95, 2001.

DA FONSECA, J. C.; BRASIL, L. M. Hepatitis C virus infection in the Amazon Brazilian region. **Rev Soc Bras Med Trop**, 37 Suppl 2:1-8, 2004.

DA SILVA, N. M. et al. Evidence of association between hepatitis C virus genotype 2b and nosocomial transmissions in hemodialysis centers from southern Brazil. **Virol J**, 29; 10: 167, 2013.

DANE, D. S. et al. Virus-like particules in serum of patients with Australia antigen-associated hepatitis. **Lancet**, 1: 695-698, 1970.

DARVISH MOGHADDAM, S. et al. Compliance of healthcare professionals with safety measures for control of hepatitis viruses in hemodialysis centers: an experience from southeast Iran. **Hepat Res Treat**, 2012: 415841, 2012.

DE JESUS, R. F. M. et al. Prevalence of hepatitis C virus infection and genotypes in patient with chronic kidney disease undergoing hemodialysis. **J Med Virol**, 85 (10): 1741-5, 2013.

DUBUISSON, J. Hepatitis C virus proteins. **World J Gastroenterol**, 7; 13 (17): 2406-2415, 2007.

DUONG, C. M.; OLSZYNA, D.P.; MCLAWS, M. L. Hepatitis B and C virus infections among patients with end stage renal disease in a low-resourced hemodialysis center in Vietnam: a cross-sectional study. **BMC Public Health**, 27; 15:192, 2015.

ECHEVERRÍA, N. et al. Hepatitis C virus genetic variability and evolution. **World J Hepatol**, 28; 7(6): 831-45, 2015.

EL-ZANATY, F.; WAY, A. Egypt Demographic and Health Survey 2008. **Cairo: Ministry of Health**, El-Zanaty and Associates, and Macro International; 2009.

EL-SHAMY, A.; HOTTA, H. Impact of hepatitis C virus heterogeneity on interferon sensitivity: an overview. **World J Gastroenterol**, 28; 20 (24): 7555-69, 2014.

ERENSOY, S. Diagnosis of hepatitis C virus (HCV) infection and laboratory monitoring of its therapy. **J Clin Virol**, 21 (3): 271-81, 2001.

ESPÍRITO-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**, 40 (4): 545-50, 2007.

ESTEBAN, J. I.; SAULEDA, S.; QUER, J. The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe. **J Hepatol**, 48: 148-162, 2008.

EUROPEAN PAEDIATRIC HEPATITIS C VIRUS NETWORK. A significant sex--but not elective cesarean section--effect on mother-to-child transmission of hepatitis C virus infection. **J Infect Dis**, 1; 192 (11): 1872-9, 2005.

FABRIZI, F.; POORDAD, F. F.; MARTIN, P. Hepatitis C infection and the patient with end-stage renal disease. **Hepatology**, 36 (1): 3-10, 2002.

FABRIZI, F. Hepatitis C virus infection and dialysis: 2012 update. **ISRN Nephrol**, 17; 2013:159760, 2012.

FABRIZI, F; MESSA, P. Transmission of hepatitis C virus in dialysis units: a systematic review of reports on outbreaks. **Int J Artif Organs**, 19; 38 (9): 471-80, 2015.

FEINSTONE, S. M. et al. Hepatitis A: Detection by immune electron microscopy of a virus like antigen associated with acute illness. **Science**, 182: 1026-1028, 1973.

FEINSTONE, S. M. et al. Transfusion-associated hepatitis not due to viral hepatitis type A or B. **N Engl J Med**, 292: 767-70, 1975.

FERREIRA, C. T.; SILVEIRA, T. R. Viral hepatitis: epidemiological and preventive aspects. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, 7 (4): 473-87, 2004.

FINELLI, L. et al. National surveillance of dialysis-associated diseases in the United States, 2002. **Semin Dial**, 18: 52-61, 2005.

FISSELL, R. B. et al. Patterns of hepatitis C prevalence and seroconversion in hemodialysis units from three continents: the DOPPS. **Kidney Int**, 65 (6): 2335-42, 2004.

FLOREANI, A. Hepatitis C and pregnancy. **World J Gastroenterol**, 28; 19 (40): 6714-20, 2013.

FONSECA, J. C. F. Histórico das hepatites virais. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop**, 43: 322-330, 2010.

FOSTER, T. L. et al. All Three Domains of the Hepatitis C Virus Nonstructural NS5A Protein Contribute to RNA Binding. **J Virol**, 84 (18): 9267–9277, 2010.

FRIEBE, P.; BARTENSCHLAGER, R. Genetic analysis of sequences in the 3' nontranslated region of hepatitis C virus that are important for RNA replication. **J Virol**, 76 (11): 5326-38, 2002.

FUNDAÇÃO PRÓ-RIM. Disponível em: <<http://www.prorim.org.br/site/>>. Acesso em: 30/09/2015, às 22:28.

GHAMAR CHEHREH, M. E. et al. Effect of cesarean section on the risk of perinatal transmission of hepatitis C virus from HCV-RNA+/HIV- mothers: a meta-analysis. **Arch Gynecol Obstet**, 283 (2): 255-60, 2011.

GHANY, M. G. et al. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. **Hepatology**, 49: 1335–1374, 2009.

GOTTWEIN, J. M. et al. Development and characterization of hepatitis C virus genotype 1-7 cell culture systems: role of CD81 and scavenger receptor class B type I and effect of antiviral drugs. **Hepatology**, 49 (2): 364-77, 2009.

GOWER, E. et al. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. **J Hepatol**, 61 (1 Suppl): S45-57, 2014.

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

HAQSHENAS, G. et al. Hepatitis C virus p7 protein is localized in the endoplasmic reticulum when it is encoded by a replication-competent \genome. **J Gen Virol**, 88 (Pt 1): 134-42, 2007.

HINRICHSEN, H. et al. Prevalence and risk factors of hepatitis C virus infection in haemodialysis patients: a multicentre study in 2796 patients. **Gut**, 51 (3): 429-33, 2002.

HUNDT, J.; LI, Z.; LIU, Q. Post-translational modifications of hepatitis C viral proteins and their biological significance. **World J Gastroenterol**, 21; 19 (47): 8929-39, 2013.

HURAIB, S. et al. High prevalence of and risk factors for hepatitis C in haemodialysis patients in Saudi Arabia: a need for new dialysis strategies. **Nephrol Dial Transplant**, 10 (4): 470-4, 1995.

IBGE 2010. Censo Demográfico: Características da População e dos Domicílios, Resultados do Universo. Rio de Janeiro, 2011. Disponível em: <[http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/censo2010/sinopse/default\\_sinopse.shtm](http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/censo2010/sinopse/default_sinopse.shtm)>. Acesso em: 24/05/2015, às 09:46.

IBGE 2015. Canais. Estados. Disponível em: <[www.ibge.gov.br/estadosat/perfil.php?sigla=to](http://www.ibge.gov.br/estadosat/perfil.php?sigla=to)>. Acesso em: 30/09/2015, às 22:10.

ICTV 2011. International Committee on Taxonomy of Viruses. Disponível em: <<http://ictvonline.org/virusTaxonomy.asp?version=2011>> . Acesso em: 21/12/2012.

INDOLFI, G.; AZZARI, C.; RESTI, M. Perinatal transmission of hepatitis C virus. **J Pediatr**, 163 (6): 1549-1552, 2013.

IRSHAD, M.; MANKOTIA, D. S.; IRSHAD, K. An insight into the diagnosis and pathogenesis of hepatitis C virus infection. **World J Gastroenterol**, 28; 19 (44): 7896-909, 2013.

JACOBSON, I. M. et al. Manifestations of chronic hepatitis C virus infection beyond the liver. **Clin Gastroenterol Hepatol**, 8 (12): 1017-29, 2010.

JADOUL, M. et al. The changing epidemiology of hepatitis C virus (HCV) infection in haemodialysis: European multicentre study. **Nephrol Dial Transplant**, 19 (4): 904-9, 2004.

JANARDHAN, S. V.; REAU, N. S. Should NS5A inhibitors serve as the scaffold for all-oral anti-HCV combination therapies? **Hepat Med**, 7: 11–20, 2015.

JEULIN, H. et al. Clinical impact of hepatitis B and C virus envelope glycoproteins. **World J Gastroenterol**, 7; 19 (5): 654-64, 2013.

KAMILI, S. et al. Laboratory diagnostics for hepatitis C virus infection. **Clin Infect Dis**, 55 Suppl 1: S43-8, 2012.

KAŹMIERCZAK, J. et al. Seronegative hepatitis C virus infection. **Arch Immunol Ther Exp (Warsz)**, 62 (2): 145-51, 2014.

KEMMER, N. M.; SHERMAN, K. E. Hepatitis C-related arthropathy: Diagnostic and treatment considerations. **J Musculoskelet Med**, 27 (9): 351-354, 2010.

KESLI, R. An Overview of the Laboratory Assay Systems and Reactives Used in the Diagnosis of Hepatitis C Virus (HCV) Infections. In: Abuelzein E, editor. Trends in Immunolabelled and Related Techniques. **Rijeka: InTech**; pp. 340–350, 2012.

KEW, M. et al. Prevention of hepatitis C virus infection. **J Viral Hepat**, 11 (3): 198-205, 2004.

KHADERI, S. et al. Hepatitis C in the pediatric population: transmission, natural history, treatment and liver transplantation. **World J Gastroenterol**, 28; 20 (32): 11281-6, 2014.

KHALIQ, S.; JAHAN, S.; PERVAIZ, A. Sequence variability of HCV Core region: important predictors of HCV induced pathogenesis and viral production. **Infect Genet Evol**, 11 (3): 543-56, 2011.

KHODABANDEHLOO, M.; ROSHANI, D. Prevalence of hepatitis C virus genotypes in Iranian patients: a systematic review and meta-analysis. **Hepat Mon**, 24; 14 (12): e 22915, 2014.

KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES (KDIGO). KDIGO clinical practice guidelines for the prevention, diagnosis, evaluation, and treatment of hepatitis C in chronic kidney disease. **Kidney Int Suppl**, (109): S1-99, 2008.

KONG, L. et al. Hepatitis C virus E2 envelope glycoprotein core structure. **Science**, 29; 342 (6162): 1090-4, 2013.

KUO, G. et al. An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. **Science**, 244: 362-364, 1989.

LAVANCHY, D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. **Clin Microbiol Infect**, 17(2): 107-15, 2011.

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**, vol.47 no.1 São Paulo Jan./Mar., 2010.

LE GUILLOU-GUILLEMETTE, H. et al. Genetic diversity of the hepatitis C virus: impact and issues in the antiviral therapy. **World J Gastroenterol**, 7; 13 (17): 2416-26, 2007.

LEE, C. H. et al. Predicting factors of present hepatitis C virus infection among patients positive for the hepatitis C virus antibody. **Clin Mol Hepatol**, 19 (4): 376-81, 2013.

LEE, M. H. et al. Epidemiology and natural history of hepatitis C virus infection. **World J Gastroenterol**, 28; 20 (28): 9270-80, 2014.

LI, H. C.; LO, S. Y. Hepatitis C virus: Virology, diagnosis and treatment. **World J Hepatol**, 8; 7 (10): 1377-89, 2015.

LIOUSSFI, Z. et al. Viral hepatitis C and B among dialysis patients at the Rabat University Hospital: prevalence and risk factors. **Saudi J Kidney Dis Transpl**, 25 (3): 672-9, 2014.

- LYRA, A. C.; FAN, X.; DI BISCEGLIE, A. M. Molecular biology and clinical implication of hepatitis C virus. **Braz J Med Biol Res**, 37 (5): 691-5, 2004.
- MAAN, M. A.; HUSSAIN, F.; JAMIL, M. Epidemiology of hepatitis C viral infection in Faisalabad, Pakistan: a retrospective study (2010-2012). **Afr Health Sci**, 14 (4): 810-5, 2014.
- MAHESHWARI, A.; THULUVATH, P. J. Management of acute hepatitis C. **Clin Liver Dis**, 14 (1): 169-76, 2010.
- MAHESHWARI, A.; RAY, S.; THULUVATH, P. J. Acute hepatitis C. **Lancet**, 26; 372 (9635): 321-32, 2008.
- MALTA, F. de M. et al. Sequencing of E2 and NS5A regions of HCV genotype 3a in Brazilian patients with chronic hepatitis. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, 105 (1): 92-8, 2010.
- MALTA, M. et al. Behavior and major barriers faced by non-injectable drug users with HBV/HCV seeking treatment for hepatitis and drug addiction in Rio de Janeiro, Brazil. **Cien Saude Colet**, 16 (12): 4777-86, 2011.
- MANGIA, A. et al. Hepatitis C infection in patients with chronic kidney disease. **Int J Artif Organs**, 31 (1): 15-33, 2008.
- MARINAKI, S. et al. Hepatitis C in hemodialysis patients. **World J Hepatol**, 27; 7(3): 548-58, 2015.
- MARTINS, R. M. et al. Distribution of hepatitis C virus genotypes among blood donors from mid-west region of Brazil. **Rev Inst Med Trop Sao Paulo**, 48 (1): 53-5, 2006.
- MARTINS, T. et al. Prevalence and factors associated with HCV infection among elderly individuals in a southern Brazilian city. **Rev Soc Bras Med Trop**, 46 (3): 281-7, 2013.
- MEDEIROS, M. T. et al. Prevalence and associated factors to hepatitis C in hemodialysis patients in Brazil. **Rev Saude Publica**, 38 (2): 187-93, 2004.
- MELO, I. C. et al. Do differences exist between chronic hepatitis C genotypes 2 and 3? **Rev Soc Bras Med Trop**, 47 (2): 143-8, 2014.

- MELLO, L. de A. et al. Hepatitis C serum prevalence in hemodialyzed patients. **Rev Soc Bras Med Trop**, 40 (3): 290-4, 2007.
- MESSINA, J. P. et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. **Hepatology**, 61 (1): 77-87, 2015.
- MODI, A. A.; LIANG, T. J. Hepatitis C: a clinical review. **Oral Dis**, 14 (1): 10-4, 2008.
- MOHD HANAFIAH, K. et al. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. **Hepatology**, 57 (4): 1333-42, 2013.
- MONSALVE-CASTILLO, F. et al. Baja prevalencia de la infección por el virus de la hepatitis C en una población de reclusos, Maracaibo, Venezuela. **Biomédica**, 29: 647-52, 2009.
- MOREIRA, R. et al. Prospective study of hepatitis C virus infection in hemodialysis patients by monthly analysis of HCV RNA and antibodies. **Can J Microbiol**, 49 (8): 503-7, 2003.
- MUÑOZ DE RUEDA, P. et al. Mutations in E2-PePHD, NS5A-PKRBD, NS5A-ISDR, and NS5A-V3 of hepatitis C virus genotype 1 and their relationships to pegylated interferon-ribavirin treatment responses. **J Virol**, 82 (13): 6644-53, 2008.
- MURPHY, D. et al. A new genotype of hepatitis C virus originating from central Africa. **HEPATOLOGY**, 46: 623A, 2007.
- MURPHY, D. G. et al. Use of sequence analysis of the NS5B region for routine genotyping of hepatitis C virus with reference to C/E1 and 5' untranslated region sequences. **J Clin Microbiol**, 45 (4): 1102-12, 2007.
- NARCISO-SCHIAVON, J. L.; SCHIAVON, L. de L. Autoantibodies in chronic hepatitis C: A clinical perspective. **World J Hepatol**, 18; 7(8): 1074-85, 2015.
- NEGRO, F. Epidemiology of hepatitis C in Europe. **Dig Liver Dis**, 15; 46 Suppl 5: S158-64, 2014.
- NELSON, P. K. et al. Global epidemiology of hepatitis B and hepatitis C in people who inject drugs: results of systematic reviews. **Lancet**, 378: 571-583, 2011.

NG, J.; WU, J. Hepatitis B- and Hepatitis C-Related Hepatocellular Carcinomas in the United States: Similarities and Differences. **Hepat Mon**, 12: 7635, 2012.

NGUYEN, D. L.; HU, K. Q. Clinical Monitoring of Chronic Hepatitis C Based on its Natural History and Therapy. **N Am J Med Sci (Boston)**, 7(1): 21-27, 2014.

OLIVEIRA-FILHO, A. B. et al. Prevalence and genotyping of hepatitis C virus in blood donors in the state of Pará, Northern Brazil. **Mem Inst Oswaldo Cruz**. 105 (1): 103-6, 2010.

OZER ETIK, D; OCAL, S.; BOYACIOGLU, A. S. Hepatitis C infection in hemodialysis patients: A review. **World J Hepatol**, 28; 7 (6): 885-95, 2015.

PATEL, P. et al. Epidemiology, surveillance, and prevention of hepatitis C virus infections in hemodialysis patients. **Am J Kidney Dis**, 56: 371–378, 2010.

PAWLOTSKY, J. M. Molecular diagnosis of viral hepatitis. **Gastroenterology**, 122 (6): 1554-68, 2002.

PAWLOTSKY, J. M. Hepatitis C virus genetic variability: pathogenic and clinical implications. **Clin Liver Dis**, 7 (1): 45-66, 2003.

PAWLOTSKY, J. M. NS5A inhibitors in the treatment of hepatitis C. **J Hepatol**, 59 (2): 375-82, 2013.

PEREIRA, et al. Prevalence and risk factors of Hepatitis C virus infection in Brazil, 2005 through 2009: a cross-sectional study. **BMC Infect Dis**, 1; 13:60, 2013.

PEREIRA, F. M. et al. Indeterminate RIBA results were associated with the absence of hepatitis C virus RNA (HCV-RNA) in blood donors. **Rev Soc Bras Med Trop**, 47 (1): 12-7, 2014.

PÉREZ, C. M. et al. Seroprevalence of hepatitis C virus and associated risk behaviours: a population-based study in San Juan, Puerto Rico. **Int J Epidemiol**, 34: 593-599, 2005.

PÉREZ, V. Viral hepatitis: historical perspectives from the 20th to the 21st century. **Arch Med Res**, 38 (6): 593-605, 2007.

PETROSILLO, N. et al. Prevalence of infected patients and understaffing have a role in hepatitis C virus transmission in dialysis. **Am J Kidney Dis.** 37 (5): 1004-10, 2001.

POZZETTO, B. et al. Health care-associated hepatitis C virus infection. **World J Gastroenterol**, 14; 20 (46): 17265-78, 2014.

REUBEN, A. Landmarks in hepatology: the thin red line. **Hepatology**, 36: 770–773, 2002.

RICE, C. M. New insights into HCV replication: potential antiviral targets. **Top Antivir Med**, 19 (3): 117-20, 2011.

RIZZETO, M. et al. Immunofluorescence detection of a new antigen/antibody system (delta/antidelta) associated with hepatitis B virus in liver and serum of HBsAg carriers. **Gut**, 18: 998-1003, 1977.

RODRIGUES NETO, J. et al. Prevalence of hepatitis C in adult users of the public health service of São José dos Pinhais--Paraná. **Rev Bras Epidemiol**, 15 (3): 627-38, 2012.

ROINGEARD, P.; HOURIOUX, C. Hepatitis C virus core protein, lipid droplets and steatosis. **J Viral Hepat**, 15: 157-161, 2008.

ROSSI, L. M.; ESCOBAR-GUTIERREZ, A.; RAHAL, P. Advanced molecular surveillance of hepatitis C virus. **Viruses**, 13; 7 (3): 1153-88, 2015.

SALAM, K. A.; AKIMITSU, N. Hepatitis C virus NS3 inhibitors: current and future perspectives. **Biomed Res Int**, 2013: 467869, 2013.

SALUDES, V. et al. Tools for the diagnosis of hepatitis C virus infection and hepatic fibrosis staging. **World J Gastroenterol**, 7; 20 (13): 3431-42, 2014.

SAMREEN, B. et al. Hepatitis C virus entry: role of host and viral factors. **Infect Genet Evol**, 12 (8): 1699-709, 2012.

SANTANA, G. O. et al. Antibodies to hepatitis C virus in patients undergoing hemodialysis in Salvador, BA, Brazil. **Arq Gastroenterol**, 38 (1): 24-31, 2001.

SANTANTONIO, T.; FASANO, M. Therapy of acute hepatitis C: a review of literature. **Curr Pharm Des**, 14 (17): 1686-9, 2008.

SANTOS, M. A.; SOUTO, F. J. Infection by the hepatitis C virus in chronic renal failure patients undergoing hemodialysis in Mato Grosso state, central Brazil: a cohort study. **BMC Public Health**, 12; 7:32, 2007.

SAWADA, L. et al. Distribution of hepatitis C virus genotypes among different exposure categories in the State of Pará, Brazilian Amazon. **Rev Soc Bras Med Trop**, 44 (1): 8-12, 2011.

SCHILLER, A. et al. Hepatitis B and C virus infection in the hemodialysis population from three romanian regions. **Nephron.**; 129 (3): 202-8, 2015.

SCOTT, J. D.; GRETCH, D. R. Molecular diagnostics of hepatitis C virus infection: a systematic review. **JAMA**, 21; 297 (7): 724-32, 2007.

SECK, S. M. et al. Trends in hepatitis C infection among hemodialysis patients in Senegal: results of a decade of prevention. **Saudi J Kidney Dis Transpl**, 25 (6): 1341-5, 2014.

SHAHEEN, M. A.; IDREES, M. Evidence-based consensus on the diagnosis, prevention and management of hepatitis C virus disease. **World J Hepatol**, 27; 7 (3): 616-27, 2015.

SHARMA, S. D. Hepatitis C virus: Molecular biology & current therapeutic options. **Indian J Med Res**, 131: 17-34, 2010.

SHEPARD, C. W.; FINELLI, L.; ALTER, M. J. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. **Lancet Infect Dis**, 5: 558-567, 2005.

SHIN, H. R. et al. Prevalence and risk factors of hepatitis C virus infection among Koreans in rural area of Korea. **Hepatol Res**, 17: 185-196, 2000.

SILVA, L. K. et al. Prevalence of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV genotypes of hemodialysis patients in Salvador, Northeastern Brazil. **Braz J Med Biol Res**, 39 (5): 595-602, 2006.

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

SMITH, B. D. et al. Performance of premarket rapid hepatitis C virus antibody assays in 4 national human immunodeficiency virus behavioral surveillance system sites. **Clin Infect Dis**, 53: 780-6, 2011.

SOUZA, K. P. et al. Hepatitis B and C in the hemodialysis unit of Tocantins, Brazil: serological and molecular profiles. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, 98: 599-603, 2003.

SUZUKI, T. et al. Molecular biology of hepatitis C virus. **J Gastroenterol**, 42: 411-423, 2007.

SZABO, S. M. et al. The epidemiologic burden of hepatitis C virus infection in Latin America. **Ann Hepatol**, 11 (5): 623-35, 2012.

TAHERKHANI R.; FARSHADPOUR, F. Epidemiology of hepatitis C virus in Iran. **World J Gastroenterol**, 14; 21 (38): 10790-810, 2015.

TANG, H; GRISÉ, H. Cellular and molecular biology of HCV infection and hepatitis. **Clin Sci (Lond)**, 15; 117 (2): 49-65, 2009.

TERRAULT, N. A. Sexual activity as a risk factor for hepatitis C. **Hepatology**, 36 (5 Suppl 1): S99-105, 2002.

THOMAS, D. L. Global control of hepatitis C: where challenge meets opportunity. **Nat Med**, 19 (7): 850-8, 2013.

THOMPSON, A. A. et al. Biochemical characterization of recombinant hepatitis C virus nonstructural protein 4B: evidence for ATP/GTP hydrolysis and adenylate kinase activity. **Biochemistry**, 10; 48 (5): 906-16, 2009.

TOSONE, G. et al. Vertical hepatitis C virus transmission: Main questions and answers. **World J Hepatol**, 27; 6 (8): 538-48, 2014.

ULIANA, C. V.; RICCARDI, C. S; YAMANAKA, H. Diagnostic tests for hepatitis C: recent trends in electrochemical immunosensor and genosensor analysis. **World J Gastroenterol**, 14; 20 (42): 15476-91, 2014.

VIDALES-BRAZ, B. M. et al. Detection of hepatitis C virus in patients with terminal renal disease undergoing dialysis in southern Brazil: prevalence, risk factors, genotypes, and viral load dynamics in hemodialysis patients. **Virol J**, 3; 12 (1): 8, 2015.

VIGANI, A. G. et al. Comparative study of patients with chronic hepatitis C virus infection due to genotypes 1 and 3 referred for treatment in southeast Brazil. **BMC Infect Dis**, 4; 8:164, 2008.

VILLAR, L. M. et al. Update on hepatitis B and C virus diagnosis. **World J Virol**, 12; 4 (4): 323-42, 2015.

YAO, C. Y.; FU, W. L. Biosensors for hepatitis B virus detection. **World J Gastroenterol**, 21; 20 (35): 12485-12492, 2014.

YEUNG, C. Y. et al. Vertical transmission of hepatitis C virus: Current knowledge and perspectives. **World J Hepatol**, 27; 6 (9): 643-51, 2014.

WASITTHANKASEM, R. et al. Genotypic distribution of hepatitis C virus in Thailand and southeast Asia. **PLoS One**, 11; 10 (5): e0126764, 2015.

WORD HEALTH ORGANIZATION, Media Centre, Hepatitis C, Fact Sheet N° 164, April 2014. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/>>. Acesso em: 18/05/2015, às 11:15.

WORD HEALTH ORGANIZATION, Media Centre, Hepatitis C, Fact Sheet N° 164, July 2015. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/>>. Acesso em: 20/09/2015, às 17:34.

WONG, T.; LEE, S. S. Hepatitis C: a review for primary care physicians. **CMAJ**, 28; 174 (5): 649-59, 2006.

ZAHEDI, M. J. et al. Seroprevalence of Hepatitis Viruses B, C, D and HIV Infection Among Hemodialysis Patients in Kerman Province, South-East Iran. **Hepat Mon**, 12: 339-43, 2012.

ZAMPIERON, A. et al. European study on epidemiology and management of hepatitis C virus (HCV) infection in the haemodialysis population. Part 3: prevalence and incidence. **EDTNA ERCA J**, 32 (1): 42-4, 2006.

ZHOU, M. et al. Hepatitis C virus infection in the general population: A large community-based study in Mianyang, West China. **Biosci Trends**, 9 (2): 97-103, 2015.

ZIDAN, A. et al. Epidemiological pattern of hepatitis B and hepatitis C as etiological agents for hepatocellular carcinoma in iran and worldwide. **Hepat Mon**, 12 (10 HCC): e6894, 2012.

## Apêndice A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL  
MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS

### **INSTITUTO DE PATOLOGIA TROPICAL E SAÚDE PÚBLICA**

Rua 235, S/N – Setor Universitário – Goiânia – GO – CEP 74605-050 – Fone (62) 3209-6109 – FAX (62) 3209-6363

---

### **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Prezado Senhor (a)

Você está sendo convidado (a) a participar, como voluntário (a), de uma pesquisa sobre Hepatites B e C. Este documento irá lhe fornecer informações importantes sobre o estudo. Por favor, leia as instruções abaixo atentamente e esclareça suas dúvidas junto à pesquisadora para decidir se deseja, ou não, participar do mesmo. 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 da pesquisadora responsável. Caso recuse, você não será penalizado de forma alguma. Informamos que este estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Pró-Rim.

**TÍTULO:** Vírus da Hepatite B e Vírus da Hepatite C em Pacientes em Hemodiálise no Estado do Tocantins: Prevalência e Fatores de Risco associados.

**PESQUISADOR RESPONSÁVEL:** MEGMAR APARECIDA DOS SANTOS  
CARNEIRO (IPTSP/UFG).  
TELEFONE PARA CONTATO: (62) 3209-  
6129

**PESQUISADOR PARTICIPANTE:** VALÉRIA MACIEL CORDEIRO DE  
OLIVEIRA – UNIRG/TO – 63-8405-  
7637

#### 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 verificar a prevalência de infecções por vírus da hepatite B (HBV) e vírus da hepatite C (HCV) em pacientes submetidos à hemodiálise em Clínicas de Hemodiálise no estado do Tocantins, Brasil.

### CONDUÇÃO DO ESTUDO:

Será realizada entrevista pelas pesquisadoras, 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.

### RISCOS:

Os possíveis riscos e desconfortos que a pesquisa poderá trazer ao (a) senhor (a) são mínimos, pois as perguntas que serão feitas ao (a) senhor (a), serão simples e rápidas, sendo garantida sua segurança, e às informações obtidas com a busca, serão confidencializadas, protegendo, desta forma, a integridade física, psíquica, moral, intelectual, social (estigmatização), cultural ou espiritual, conforme item II.8, da Res. CNS nº196/96 das mesmas. Para proteção ou minimização de quaisquer riscos ou constrangimento para o (a) senhor (a), as perguntas serão realizadas em uma sala reservada, garantindo, assim, o sigilo das respostas.

### BENEFÍCIOS:

Os benefícios diretos com sua participação no 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. Se durante o percurso desta pesquisa o senhor (a) considerar-se lesado (a), terá possibilidade de conceder judicialmente indenização mediante a confirmação de danos devido a sua contribuição no projeto.

### 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, preservando sua privacidade. Portanto, seu nome não constará nos formulários ou em qualquer outro registro ou em resultados que serão publicados ou apresentados em eventos científicos.

Ainda, você tem liberdade de retirar o consentimento a qualquer tempo, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado. Esta pesquisa é sem ônus e/ou gratificação aos participantes.

---

Pesquisador (Entrevistador)

## 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 “Vírus da Hepatite B e Vírus da Hepatite C em Pacientes em Hemodiálise no Estado do Tocantins: Prevalência e Fatores de Risco associados”, como sujeito. Fui devidamente informado (a) e esclarecido (a) pela pesquisadora Valéria Maciel Cordeiro de Oliveira 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: \_\_\_\_\_

Assinatura Dactiloscópica:



**Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa a aceite do sujeito em participar**

Testemunhas (não ligadas à equipe de pesquisadores):

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

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

## Anexo A: Carta de Aprovação da Fundação Pró-Rim

	<b>Fundação Pró-Rim</b>	Data: 21/05/2014
	<b>Comitê de Ética da Fundação Pró-Rim</b>	

Joinville, 21 de maio de 2014.

Ilma. Sra.  
Valéria Maciel Cordeiro  
Gurupi - TO

Referência:

Estudo sobre "**Estudo epidemiológico das infecções pelos vírus das hepatites B (HBV) e C (HCV) em pacientes em hemodiálise no estado do Tocantins**". Registro no Comitê: 054/2014

Documentação Avaliada:

- Projeto apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical e Saúde Pública do Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública da Universidade Federal de Goiás.
- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido TCLE
- Formulário de Perguntas
- Ofício nº 001/13 – Autorização para Realização da Pesquisa
- Declaração de Financiamento Próprio para Pesquisa

Após análise do Comitê de Ética da Fundação Pró-Rim, declaro estarem **APROVADAS** as documentações acima referidas, conforme registro na ata de reunião deste comitê da data de 21 de maio de 2014.

Atenciosamente

  
\_\_\_\_\_  
**Karjan Helena Moisés Mazzoleni**  
Coordenadora de Estudos  
Fundação Pró-Rim  
Coordenadora do Comitê de Ética

## Anexo B: Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética

FUNDAÇÃO UNIRG/  
FACULDADE UNIRG



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO DAS INFECÇÕES PELOS VÍRUS DAS HEPATITE B E C EM PACIENTES EM HEMODIÁLISE NO ESTADO DO TOCANTINS

**Pesquisador:** VALÉRIA MACIEL CORDEIRO

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 36407314.7.0000.5518

**Instituição Proponente:** Fundação UNIRG/ Faculdade UNIRG

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 845.445

**Data da Relatoria:** 23/10/2014

#### Apresentação do Projeto:

Um estudo observacional, analítico e de corte transversal, sendo entretanto, um trabalho epidemiológico da prevalência das infecções pelos vírus das hepatites B e C em pacientes que estão em hemodiálise no estado do Tocantins.

#### Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Estimar a prevalência das infecções pelos vírus das hepatites B (HBV) e C (HCV) em pacientes submetidos a tratamento em hemodiálise em Clínicas no estado do Tocantins, Brasil.

Objetivo Secundário:

- Investigar o perfil soroprevalência e molecular das infecções pelos vírus das hepatites B e C nos pacientes em hemodiálise.
- Identificar os genótipos predominantes na população estudada.
- Descrever os fatores de risco associados às enfermidades.- Verificar a cobertura vacinal contra hepatite B dos pacientes.

**Endereço:** Rua Deputado José de Assis Qd 278 Lt 01/10

**Bairro:** Centro

**CEP:** 77.402-050

**UF:** TO

**Município:** GURUPI

**Telefone:** (633)612.-7670

**Fax:** (633)612.-7670

**E-mail:** cep@unirg.edu.br

Página 01 de 03

Continuação do Parecer: 845.445

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Riscos:

Os riscos que a pesquisa poderá causar são mínimos, os participantes apenas poderão ter um desconforto em responder as questões, e que serão minimizados, pois as mesmas são simples e rápidas, sendo garantida sua segurança, e às informações obtidas com a busca, serão confidenciais, protegendo, desta forma, a integridade física, psíquica, moral, intelectual, social (estigmatização), cultural ou espiritual, conforme Resolução CNS nº 466/12, do Conselho Nacional de Saúde - CONEP. Os riscos serão mínimos também em relação a coleta de sangue que será realizada em cada participante, pois trata-se de apenas 10 mL e que será minimizada devido a coleta ser feita pelo pesquisador, profissional farmacêutico-bioquímico e com a ajuda dos enfermeiros da Pró-Rim.

Benefícios:

Os pacientes se beneficiarão com o estudo, pois terão dados referentes à epidemiologia em sua região e, com isso, será possível a elaboração de métodos profiláticos da patologia em questão.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

A pesquisa apresenta relevância e o procedimento metodológico alcança os objetivos propostos.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Todos os termos de apresentação obrigatória estão de acordo com o que rege a Resolução CNS 466/2012.

**Recomendações:**

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Conclui-se pelos pontos assinalados acima que este projeto encontra-se aprovado .

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Endereço:** Rua Deputado José de Assis Qd 278 Lt 01/10  
**Bairro:** Centro **CEP:** 77.402-050  
**UF:** TO **Município:** GURUPI  
**Telefone:** (633)612.-7670 **Fax:** (633)612.-7670 **E-mail:** cep@unirg.edu.br



Continuação do Parecer: 845.445

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Os pontos e questionamentos assinalados no processo de relatoria foram descritos suficientemente, discutidos e votados pelos membros deste comitê. O projeto segue as normas da resolução 466, sendo assim está aprovado para a sua execução.

GURUPI, 25 de Outubro de 2014.

Assinado por:  
Rise Consolação Luata Costa Rank  
(Coordenador)

*R. Costa*  
*Rise Rank*  
Coordenadora do Programa  
"Boquinha do Bebê"  
CRO - TO 127

**Endereço:** Rua Deputado José de Assis Qd 278 Lt 01/10

**Bairro:** Centro

**CEP:** 77.402-050

**UF:** TO

**Município:** GURUPI

**Telefone:** (633)612.-7670

**Fax:** (633)612.-7670

**E-mail:** cep@unirg.edu.br