

**MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO E DESPORTOS
UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
INSTITUTO DE PATOLOGIA TROPICAL E SAÚDE PÚBLICA**

JONIO ARRUDA LUZ

**ESTUDO DA INFECÇÃO PELO VÍRUS DA HEPATITE C EM PACIENTES E
PROFISSIONAIS DA UNIDADE DE HEMODIÁLISE DO ESTADO DO
TOCANTINS**

Orientadora:

Profa. Dra. Regina Maria Bringel Martins

Dissertação de Mestrado

Goiânia-GO, 2003

**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:

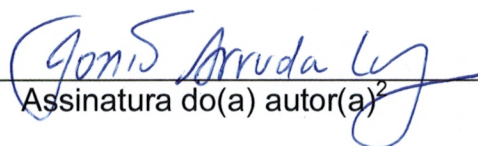
Nome completo do autor: JONIO ARRUDA LUZ

Título do trabalho: ESTUDO DA INFECÇÃO PELO VIRUS DA HEPATITE C EM PACIENTES E PROFISSIONAIS DA UNIDADE DE HEMODIALISE DO ESTADO DO TOCANTINS

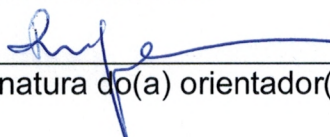
3. Informações de acesso ao documento:

Concorda com a liberação total do documento SIM NÃO¹

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


Assinatura do(a) autor(a)²

Ciente e de acordo:


Assinatura do(a) orientador(a)²

Data: 17 / 12 / 18

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

Casos de embargo:

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

² A assinatura deve ser escaneada.

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

JONIO ARRUDA LUZ

**ESTUDO DA INFECÇÃO PELO VÍRUS DA HEPATITE C EM PACIENTES E
PROFISSIONAIS DA UNIDADE DE HEMODIÁLISE DO ESTADO DO
TOCANTINS**

Orientadora:

Profa. Dra. Regina Maria Bringel Martins

Dissertação apresentada a
CPGMT/IPTESP/UFG como requisito parcial
para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina Tropical na área de concentração
de Doenças Infeciosas e Parasitárias.

Goiânia-GO, 2003

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

Luz, Jonio Arruda
L979e **Estudo da infecção pelo vírus da Hepatite C em pacientes e profissionais da unidade de hemodiálise do Estado do Tocantins / Jonio Arruda Luz. – Goiânia, 2003.**
57 f. : il., grafs., tabs.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Goiás, Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública, 2003

Bibliografia: f. 47-57
Inclui anexos

1. Hepatite C – Transmissão – Pessoal da área médica (Hemodiálise) – Pacientes (Hemodiálise) – Tocantins (TO) 2. Hepatite por vírus – Transmissão - Pessoal da área médica (Hemodiálise) – Pacientes (Hemodiálise) – Tocantins (TO) 3. Hemodiálise – Contaminação – Hepatite C - Pessoal da área médica – Pacientes – Tocantins (TO) I. Universidade Federal de Goiás. Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública II. Título.

CDU: 616.36-002:616.61-051/-052(811.7)



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

Área de Concentração: Doenças Infecciosas e Parasitárias

Aos vinte e cinco dias do mês de abril do ano de dois mil e três realizou-se nas dependências do IPTSP/UFG, a sessão pública de defesa da Dissertação: **“Estudo da infecção pelo vírus da hepatite C em pacientes e profissionais de hemodiálise no Estado do Tocantins”**, apresentada pelo Mestrando: **Jônio Arruda Luz**, que concluiu os créditos e demais quesitos exigidos para obtenção do grau de Mestre. Os trabalhos foram instalados às 8 horas e 30 minutos pela Professora **Divina das Dôres de Paula Cardoso**, Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical, que apresentou a banca examinadora composta pelas professoras: **Dr^a. Clara Fumiko Tachibana Yoshida** – FIOCRUZ/RJ, **Dr^a. Sheila Araújo Teles** – FEN/UFG e **Dr^a. Regina Maria Bringel Martins** - IPTSP/ UFG – Orientadora e Presidente da Banca Examinadora. A Professora **Divina das Dôres de Paula Cardoso** orientou o mestrando sobre como utilizar o tempo durante a apresentação de seu trabalho passando em seguida, a presidência da sessão a orientadora do mestrando. Após a apreciação e arguição, os examinadores reuniram-se e deram o parecer final sobre a dissertação, tendo sido atribuídas ao candidato as seguintes notas: **Dr^a. Clara Fumiko Tachibana Yoshida** – FIOCRUZ/RJ, Nota/Conceito: 10,0 / A **Dr^a. Sheila Araújo Teles** – FEN/UFG, Nota/Conceito: 10,0 / A e **Dr^a. Regina Maria Bringel Martins** - IPTSP/UFG, Nota/conceito: 10,0 / A, obtendo média igual a 10,0 / A. A presidente da Banca Examinadora ao proclamar o resultado, declarou ao candidato aprovado. Nada mais havendo a ser tratado, encerrou-se a sessão às 10 horas e — minutos e para constar, eu Maria do Socorro Pereira Lima lavrei a presente ata que será assinada pelos membros da Banca Examinadora e por mim.

Goiânia, 25 de abril de 2003.

Dr^a. Clara Fumiko Tachibana Yoshida – FIOCRUZ/RJ

Dr^a. Sheila Araújo Teles – FEN/UFG:

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

Secretário Pós-Graduação:

Maria do Socorro Pereira Lima

DEDICATÓRIA

A Deus.

Ao meu pai, José Arruda de Aguiar.

À minha mãe, Raimunda Pereira de Aguiar.

Aos meus irmãos.

Ao velho amigo Delfino (*in memoriam*).

A Araújo.

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela presença e pelo auxílio constante em todos os momentos da nossa jornada.

À professora Regina Maria Bringel Martins, pela orientação, pelo apoio, pela amizade, pela confiança e pela dedicação, imprescindíveis neste trabalho.

Aos pacientes do Instituto de Doenças Renais do Tocantins, que na sua lida expressaram ideais elevados ao concordarem em participar deste estudo.

Ao Instituto de Doenças Renais do Tocantins, em especial as pessoas do Dr. Marcos Galvão e a enfermeira Cristiane que nos concederam o uso da instituição para realização deste trabalho.

À Universidade Federal de Goiás e ao Instituto de Patologia Tropical de Saúde Pública, pela acolhida.

Ao Banco de Sangue de Araguaína, pela concessão de equipamentos para o desenvolvimento do trabalho.

Ao CNPq, pelo apoio financeiro para a condução deste trabalho.

Ao Hospital de Doenças Tropicais (HDT) na pessoa da Dra. Sandra Deotti, pela concessão de materiais e equipamentos utilizados neste trabalho, também pelo incentivo.

À professora Dra. Sheila Araújo Teles, pela colaboração na análise dos dados.

À mestre Megmar Aparecida Santos, pela colaboração e amizade.

Às professoras Mariane e Fabiana, pelo auxílio, pelas valiosas sugestões e pelas informações técnicas sempre oportunas.

Às amigas Karla, Luciana, Márcia e Adriane, pelo grande auxílio na realização deste trabalho. Também às amigas Renata, Nara e Nádia, pela amizade.

À Araída, e ao amigo Jayrson, Alessandra, pelo incentivo, conselhos e ajuda na digitação deste trabalho.

Aos amigos Dr. Rodrigo, Valdir, Flávia, Vanor, Vanessa, Gláucia, Ana Lúcia, Paula, Ana Emília, pelo companheirismo e pelos bons momentos partilhados.

Aos meus queridos pais e irmãos, cuja confiança sem limites depositada em minha pessoa foi um incentivo em todos os aspectos de minha vida, além do amor, da compreensão, da ajuda, do apoio e da presença constante.

Aos meus queridos familiares, Joana Karla e Santina, que me apoiaram em mais uma jornada de minha vida.

Ao velho amigo Delfino (*in memorian*), pela companhia nas viagens e na solidão do apartamento.

A todos os professores, funcionários, colegas e amigos do Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública que, direta ou indiretamente, contribuíram para a execução deste trabalho.

SUMÁRIO

| | |
|---|------|
| ÍNDICE DE TABELAS E FIGURAS | viii |
| RESUMO | ix |
| SUMMARY | x |
| 1. INTRODUÇÃO | 11 |
| 1.1. Histórico..... | 11 |
| 1.2. O vírus da hepatite C | 12 |
| 1.3. Transmissão do vírus C..... | 14 |
| 1.4. Aspectos clínicos da infecção pelo VHC | 17 |
| 1.5. Soroprevalência da infecção pelo vírus C | 20 |
| 1.6. Diagnóstico da hepatite C | 22 |
| 1.7. Tratamento da hepatite C | 24 |
| 1.8. Prevenção e controle da hepatite C..... | 26 |
| 1.9. Justificativa..... | 28 |
| 2. OBJETIVOS | 29 |
| 3. MATERIAL E MÉTODOS | 30 |
| 3.1. População estudada | 30 |
| 3.2. Entrevista e coleta de sangue | 30 |
| 3.3. Detecção do marcador anti-VHC..... | 31 |
| 3.4. Detecção do RNA-VHC e Genotipagem..... | 32 |
| 3.5. Processamento e análise dos dados..... | 33 |
| 4. RESULTADOS | 34 |
| 4.1. Características das populações estudadas | 34 |
| 4.2. Marcadores da infecção pelo vírus C | 37 |
| 4.3. Fatores de risco associados à infecção pelo VHC..... | 38 |

| | |
|---|----|
| 4.4. Genótipos do vírus da hepatite C | 40 |
| 5- DISCUSSÃO | 41 |
| 6. CONCLUSÕES | 46 |
| REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 47 |
| ANEXOS | |

ÍNDICE DE FIGURAS E TABELAS

| | |
|---|-----------|
| Figura 1 - Representação esquemática do genoma do VHC e da poliproteína resultante..... | 12 |
| Figura 2 - Genótipos do VHC em hemodialisados no Tocantins, 2001..... | 40 |
| Tabela 1- Características dos 100 pacientes em hemodiálise no Estado do Tocantins, 2001..... | 36 |
| Tabela 2 - Características dos 20 profissionais da unidade de hemodiálise do Tocantins, 2001..... | 37 |
| Tabela 3- Prevalência dos marcadores sorológico e molecular para a infecção pelo vírus da hepatite C nos pacientes e profissionais da unidade de hemodiálise do Tocantins, 2001..... | 38 |
| Tabela 4- Análise univariada dos fatores de risco associados à infecção pelo VHC em pacientes em hemodiálise no Tocantins, 2001..... | 39 |

RESUMO

A infecção pelo vírus da hepatite C (VHC) é a principal causa de hepatite em pacientes em hemodiálise. Com o objetivo de investigar o perfil da infecção pelo VHC na unidade de hemodiálise do Estado do Tocantins, 100 pacientes e 20 profissionais foram estudados, no período de janeiro a março de 2001. Após entrevista, as amostras de sangue foram coletadas, os soros obtidos e testados para a detecção de anticorpos anti-VHC pelo ensaio imunoenzimático (ELISA). Todos foram submetidos também à detecção do RNA-VHC pela reação da polimerase em cadeia (PCR). As amostras RNA-VHC positivas foram genotipadas por INNO-LiPA. Uma prevalência global de 16% (IC 95%: 9,7- 24,1) foi encontrada. Dos 100 pacientes, 13 (13%) foram anti-VHC positivos. A viremia pelo VHC foi observada em 14% dos pacientes: 11 anti-VHC positivos e 3 negativos. A genotipagem das amostras RNA-VHC positivas revelou a presença dos genótipos 1(subtipo 1a) e 3(subtipo 3a). A análise dos fatores de risco estudados mostrou que apenas o tempo de hemodiálise estava associado à soropositividade. Estes dados sugerem a transmissão nosocomial do VHC no centro de hemodiálise estudado, ressaltando a necessidade de reavaliação das medidas de controle e prevenção adotadas. Além do mais, a detecção do RNA-VHC é necessária no diagnóstico da infecção pelo VHC em pacientes em hemodiálise. A genotipagem das amostras RNA-VHC positivas revelou a presença dos genótipos 1 (subtipo1a) e 3 (subtipo 3a).

SUMMARY

Hepatitis C virus (HCV) infection is the main cause of hepatitis in hemodialysis patients. In order to investigate the HCV infection profile in the hemodialysis unit of the Tocantins state, 100 patients and 20 staff were studied, from January to March 2001. After interview, blood samples were collected, sera obtained and tested for anti-HCV antibodies by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). All samples were also tested for RNA-HCV detection by polymerase chain reaction (PCR). HCV-RNA positive samples were genotyped by INNO-LiPA. An overall prevalence of 16% (CI 95%: 9.7 – 24.1) was found. Of the 100 patients, 13 (13%) were anti-HCV positive. HCV viremia was present in 14% of patients: 11 anti-HCV positive and 3 anti-HCV negative. Genotyping of HCV RNA positive samples revealed the presence of genotypes 1 (subtype 1a) and 3 (subtype 3a). Analysis of risk factors studied showed that only length of time on hemodialysis was associated with seropositivity. These data suggest the nosocomial transmission of HCV in the dialysis unit studied, emphasizing the need to evaluate strategies of control and prevention followed in this unit. Additionally, HCV RNA detection is necessary for the diagnosis of HCV infection in hemodialysis patients. Genotyping of HCV-RNA positive samples revealed the presence of genotypes 1 (subtype 1a) and 3 (subtype 3a).

1. INTRODUÇÃO

1.1. Histórico

As hepatites virais representam um importante problema de saúde pública. Com o desenvolvimento de ensaios diagnósticos específicos para as infecções pelos vírus das hepatites A e B nos anos 70, tornou-se claro que a maioria dos casos de hepatite associados à transfusão sanguínea não era causada por estes vírus, sendo os mesmos denominados de hepatite não-A, não-B (HNANB) de transmissão parenteral (Alter et al. 1975, Dienstag 1983).

O vírus da hepatite C (VHC) foi identificado por Choo et al. (1989) e, a partir de 1991, uma variedade de ensaios diagnósticos foram desenvolvidos, permitindo estudos mais detalhados sobre sua epidemiologia, deixando claro que este é o agente primário da HNANB de transmissão parenteral e uma importante causa de hepatite aguda e crônica (Esteban et al. 1990, Genesca et al. 1991, Bukh et al. 1995).

A característica mais importante da infecção pelo VHC é a sua propensão de evoluir para cronicidade, o que ocorre em cerca de 85% dos casos (Lanford & Bigger 2002). Embora esta evolução seja freqüentemente lenta e usualmente assintomática, uma proporção de indivíduos infectados está em risco de desenvolver hepatite crônica, cirrose e carcinoma hepatocelular (Lauer & Walker 2001, Hu et al. 2001).

1.2. O vírus da hepatite C

O vírus C é classificado no gênero *Hepacivirus*, da família *Flaviviridae*. O genoma viral é constituído de uma molécula de RNA, de fita simples, com polaridade positiva, constituída por cerca de 9400 nucleotídeos (nt), que codificam uma poliproteína com aproximadamente 3000 aminoácidos (aa). Esta poliproteína, por sua vez, dá origem a três proteínas estruturais (C, E1 e E2) e sete proteínas não estruturais (P7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A e NS5B) (Major & Feinstone 1997, Suzuki et al. 1999, De Beeck et al. 2001).

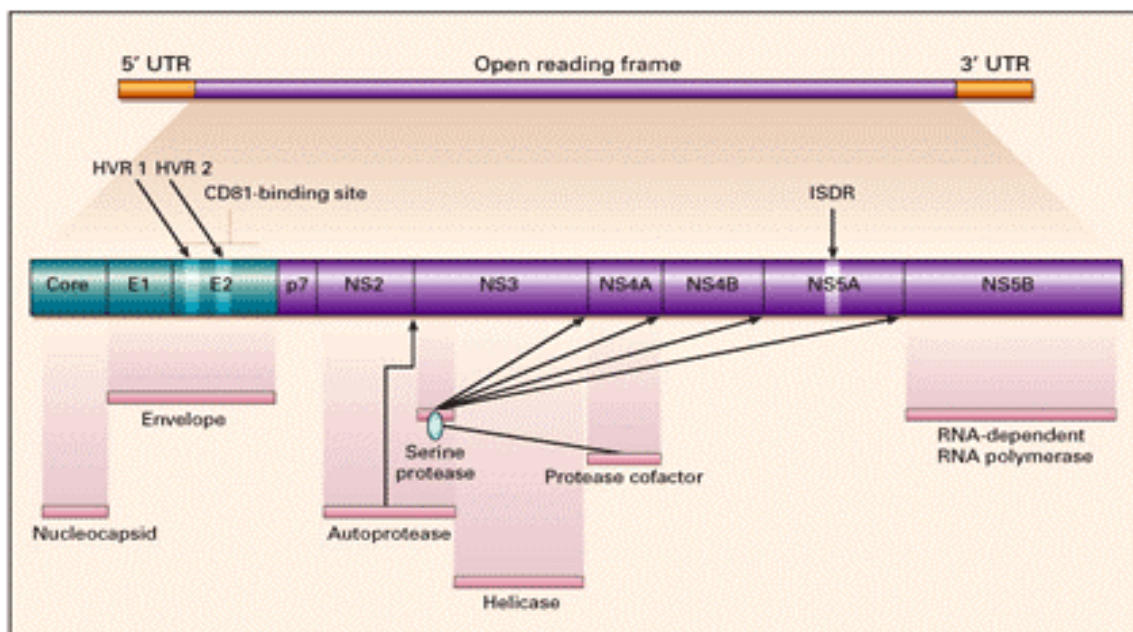


Figura 1. Representação esquemática do genoma do VHC e da poliproteína resultante (Lauer & Walker 2001).

A região terminal 5' não codificante (5'NC) é constituída por cerca de 340 nt, sendo altamente conservada, propriedade que tem permitido o desenvolvimento de testes sensíveis para detecção do RNA-VHC (Zein 2000). Esta região apresenta uma estrutura secundária complexa, com formação de alças ("stem-loops"), sendo um importante sítio de entrada nos ribossomos. Imediatamente após a região 5'NC, inicia-se uma ampla região aberta de leitura (ORF "open reading frame"), que codifica uma poliproteína de

aproximadamente 3000 aa e, quando clivada proteoliticamente, dá origem às proteínas estruturais, que formam a partícula viral, e não estruturais, com papel enzimático na replicação viral (Major & Feinstone 1997, Zein 2000).

Como referido, as proteínas estruturais incluem a do nucleocapsídeo ou *core* (proteína c) e duas glicoproteínas do envelope (E1 e E2), formadas pela clivagem na região amino-terminal da poliproteína precursora, por ação de uma protease celular (sinal peptidase). A proteína c é altamente conservada e imunogênica. A glicoproteína E2 é possivelmente responsável pela adsorção do vírus ao receptor celular, CD81 (Suzuki 1999, Lauer & Walker 2001).

A análise de seqüências genômicas de diferentes isolados do VHC revelou uma ampla variabilidade nas seqüências E1 e E2. A maior variação é encontrada na porção amino-terminal de E2, nas chamadas regiões hipervariáveis 1 (HVR1) e 2 (HVR2). Esta variabilidade tem sido responsável pelo escape viral à resposta imune do hospedeiro e, parece ser um importante sítio de neutralização do VHC (Suzuki et al. 1999, Cheney et al. 2000).

As proteínas não-estruturais estão localizadas na extremidade carboxi-terminal da poliproteína. Embora suas funções sejam menos definidas, sabe-se que estas proteínas exercem funções na replicação viral. É conhecido que a proteína NS3 atua como serinaprotease clivando as junções NS3/NS4A, NS4A/NS4B, NS4B/NS5A e NS5A/NS5B. A NS4A é um co-fator para a serinaprotease. A proteína NS5B tem atividade de RNA polimerase RNA dependente. Embora NS4B e NS5A não tenham funções conhecidas na replicação viral, esta última está associada a resistência ao interferon quando apresenta uma mutação na região determinante de sensibilidade ao mesmo (Gretch 2001, Hu et al. 2001, Lanford & Bigger 2002).

A região 3'NC consiste de um segmento curto de aproximadamente 30 nt (poli U) e uma seqüência de 98 nt, designada de cauda 3'X. O segmento curto é variável entre os genótipos, enquanto a cauda 3'X é conservada e, parece ser essencial para a replicação viral (Major & Feinstone 1997, Suzuki et al. 1999).

O genoma do VHC exibe uma significativa heterogeneidade, como resultado de mutações que ocorrem durante a replicação viral (Bukh et al. 1995). Esta variabilidade tem sido classificada em genótipos (tipos), subtipos e *quasispecies*, dependendo do grau de homologia entre os isolados virais. A homologia entre as seqüências de genótipos diferentes varia de 66 a 69% e, de um mesmo subtipo de 77 a 80% (Simmonds 1995). Já *quasispecies* apresentam aproximadamente 98% de similaridade e referem-se à heterogeneidade genética da população do VHC em um mesmo indivíduo (Bukh et al. 1995, Zein 2000).

Admite-se que o escape que o vírus apresenta, tanto à resposta imune como aos antivirais, decorre da capacidade do VHC de gerar esses variantes e de se multiplicar também fora do fígado (Castellano 2000). Atualmente, com base no sequenciamento e subsequente análise filogenética das regiões *core* /E1 e/ou NS5B de amostras do VHC, o mesmo tem sido classificado em seis tipos genômicos principais (1-6) e múltiplos subtipos distintos. O conhecimento destes genótipos tem importantes implicações profiláticas, prognósticas e terapêuticas (Simmonds et al. 1995, Suzuki et al. 1999, Zein 2000).

1.3. Transmissão do vírus C

O VHC é transmitido primariamente por exposição parenteral (Alter 1995). Grupos com repetidas exposições a produtos sangüíneos, como pacientes com hemofilia e em hemodiálise, têm altas prevalências de infecção pelo VHC. Com a implantação da triagem para o VHC em bancos de sangue, associada a um melhor conhecimento do agente, o risco de infecção pós-transfusional tem diminuído drasticamente (Alter 1995). Nos Estados Unidos, o risco de infecção pelo VHC associada à transfusão é estimado em 0,001% a 0,01% por unidade transfundida (CDC 1998).

Por outro lado, o uso compartilhado de seringas e agulhas é um eficiente meio de transmissão do VHC entre usuários de drogas injetáveis, sendo responsável por aproximadamente 60% dos casos novos de hepatite C nos Estados Unidos (Alter 1994). Outros fatores de risco associados à infecção pelo VHC incluem tratamento em hemodiálise e transplante de órgãos de doadores VHC positivos (Terrault & Wright 1995, Pereira 1999b). Os profissionais da área de saúde são considerados como grupo de risco pela atividade intrínseca que exercem, facilidade de contágio e acidentes com instrumentos pérfuro-cortantes. Entretanto, a magnitude do risco ocupacional permanece controversa (Alter 1995, Marino et al. 2001). Considera-se, ainda, que determinados procedimentos como tatuagem, acupuntura e uso de *piercing* propiciam a transmissão do VHC (Cheney et al. 2000).

As rotas de transmissão não parenteral, como a sexual e a perinatal, são relativamente ineficientes para o VHC. O risco da transmissão sexual deste vírus não foi bem estabelecido até o momento. Em indivíduos heterossexuais não usuários de drogas, taxas de prevalência de anti-VHC de 1 a 10% foram registradas. Os fatores de risco associados à soropositividade incluem múltiplos parceiros sexuais, não uso de preservativos, história de DST e relacionamento sexual com parceiro soropositivo para o vírus da imunodeficiência humana (HIV) (Alter 1995, Gish & Lau 1996). Além dessas observações, outros estudos sugerem que a mesma ocorre em baixa frequência (Dienstag 1997, Memom & Memom 2002).

A avaliação do risco de transmissão do VHC de mães infectadas para seus neonatos é particularmente difícil, uma vez que o número de casos estudados tem sido pequeno, bem como a duração do seguimento, além da variação nos ensaios sorológicos utilizados (Alter 1994, 1995). Segundo Hershov et al. (1997), em recém-natos não infectados filhos de mães portadoras do VHC, os anticorpos específicos podem ser detectados até um ano. Nos infectados, 70% já possuem viremia após um mês de idade e 90% após três meses. Admite-se que somente quando a mãe tem níveis altos de viremia, como na infecção aguda pelo VHC ou co-infecção com o HIV, esta via

de transmissão pode desempenhar um papel significativo (Alter 1995, Gish & Lau 1996, Dienstag 1997, Cheney et al. 2000).

A infecção pelo VHC é relativamente comum nos pacientes renais crônicos em tratamento em hemodiálise, pois a maioria deles já foi hemotransfundida, sendo, portanto, considerados como grupo de risco. Apesar da implantação de diversas medidas de controle da transmissão do VHC, a doença hepática viral continua como um problema importante nas unidades de hemodiálise. Atualmente, a hepatite C é considerada a principal causa de hepatite nos pacientes em hemodiálise. Adicionalmente, vários estudos têm mostrado que esta infecção é a principal causa de doença hepática crônica nos pacientes receptores de transplante renal (Natov & Pereira 1996, Fabrizi et al. 2001, Saab et al. 2001).

As elevadas taxas de incidência e prevalência de anti-VHC em pacientes em hemodiálise podem ser atribuídas a vários fatores de risco, como o número de hemotransfusão, tempo de tratamento hemodialítico e o tipo de diálise a que são submetidos estes pacientes (Pereira & Levey 1997, Pereira 1999a). Em alguns estudos, os hemodialisados anti-VHC positivos receberam significativamente mais unidades de sangue do que os anti-VHC negativos (Pujol et al. 1996). De fato, Simon et al. (1994) mostraram redução na prevalência de anti-VHC de 43,6% para 29,2% em pacientes em um centro de diálise na França, após a introdução do uso de eritropoetina recombinante humana e da triagem para anti-VHC nos bancos de sangue daquele país.

O tempo de tratamento hemodialítico é um fator de risco independente para infecção pelo VHC e, o risco de infecção aumenta consideravelmente após uma década de tratamento (Natov & Pereira 1996, Pereira & Levey 1997). O tipo de terapia dialítica é outro fator relevante, pois taxas de prevalência menores têm sido encontradas nos pacientes em diálise peritoneal, quando comparadas àquelas mostradas em hemodiálise. Além disso, outros fatores de risco associados à infecção pelo VHC nestes indivíduos são os transplantes de órgãos e o uso de medicação endovenosa em multidoses (Pereira 1999a).

Uma vez que a transmissibilidade do VHC nas unidades de diálise não acontece apenas pelo uso de sangue e hemoderivados, vários estudos sorológicos e moleculares mostraram evidências de transmissão nosocomial, embora os mecanismos exatos de disseminação viral ainda não sejam bem conhecidos (Natov & Pereira 1996). O uso compartilhado de máquinas, a proximidade física entre os pacientes soronegativos e soropositivos, além de falhas nas medidas de controle de infecção, têm sido identificados como potenciais modos de transmissão nosocomial (Calabrese et al. 1991, Pereira & Levey 1997).

1.4. Aspectos clínicos da infecção pelo VHC

Esta infecção é uma importante causa de hepatite aguda e crônica. O espectro da doença hepática e as taxas de progressão são extremamente variáveis. Embora a hepatite crônica, cirrose e carcinoma hepatocelular (CHC) sejam complicações, suas freqüências e graus os quais elas contribuem para mortalidade não estão bem estabelecidos, uma vez que a maioria dos dados é proveniente de estudos retrospectivos (Hoofnagle 1997, Lauer & Walker 2001).

A infecção aguda pelo VHC é tipicamente assintomática ou subclínica, tornando difícil o diagnóstico nessa fase. Nos casos em que os sintomas têm sido documentados, usualmente ocorrem dentro de 7 a 8 semanas (variando de 2 a 26) após a exposição ao VHC, com manifestações como náuseas, mal-estar e icterícia. Na maioria dos pacientes, os sintomas se resolvem, mas os níveis de aminotransferases se mantêm freqüentemente elevados e com persistência do RNA viral (Lauer & Walker 2001). Ainda alguns indivíduos com viremia persistente apresentam níveis normais de aminotransferases, sugerindo recuperação, entretanto, grande parte destes indivíduos mostra alterações anormais na biópsia hepática, incluindo cirrose (Seef et al.1992, Koziel 1997).

A infecção pelo VHC, de forma isolada, raramente está envolvida na gênese da hepatite fulminante, porém quando associada ao VHB, pode determinar estado de falência hepática (Liang et al. 1993, Booth 1998). A característica mais marcante do VHC é a sua grande capacidade de persistir cronicamente nos indivíduos, ocorrendo em pelo menos 85% dos casos após infecção aguda (Hoofnagle 1997).

Embora a evolução da doença hepática pelo VHC seja freqüentemente insidiosa e usualmente assintomática, cerca de 10 a 20% dos pacientes desenvolvem doença grave durante os primeiros 20 anos da infecção (Alter & Seeff 2000). Estudos de seguimento de pacientes com hepatite NANB que foram subseqüentemente diagnosticados como portadores do VHC mostraram que 20 a 30% desenvolvem cirrose (Tong et al. 1995, Dienstag 1997). Em pacientes com cirrose, a taxa de evolução para (CHC) varia entre 1 e 7% ao ano (Nishiguchi et al. 1995, Booth 1998). Di Bisceglie (1995) estimou que de 1,9% a 6,7% dos pacientes com cirrose pelo VHC desenvolvem CHC num período aproximado de 10 anos. As taxa de prevalência de anti-VHC em pacientes com CHC têm sido registradas variando de 13 a 74%, embora alguns destes pacientes tivessem etiologias múltiplas, incluindo o VHB e doença hepática alcoólica (Alter 1995). A doença hepática terminal associada ao VHC tem se tornado na principal causa de transplante hepático (Lauer & Walker 2001, Fabrizi et al. 2001).

A infecção pelo VHC tem sido associada com várias desordens imunológicas incluindo hepatite auto-imune, mas o papel do VHC na patogênese destas condições permanece obscuro (Booth 1998). A presença de imunocomplexos (anticorpos anti-VHC e antígenos virais), predispõe às manifestações extra-hepáticas. A doença mais freqüentemente associada com o VHC é a crioglobulinemia mista, uma síndrome marcada por combinação variável de fadiga, dor muscular, artralgia, artrite, *rash* cutâneo, neuropatia e glomerulonefrite (Hadziyannis 1997). Outras condições associadas incluem líquen-plano, Síndrome de Sjogren's, tiroidite auto-imune e poliarterite nodosa (Koff & Dienstag 1995, Morales & Campistol 2000).

Por compartilhar a via parenteral como modo de transmissão, os vírus das hepatites B e C podem, com freqüência, co-infectar pacientes transfundidos, dialisados e usuários de drogas endovenosas (Liaw 1995). A prevalência desta co-infecção foi de 2,8% nos Estados Unidos (Kaur et al. 1996). Vários autores têm observado que a combinação desses dois vírus produz doença hepática mais grave, com elevação do risco de desenvolvimento de CHC em relação a uma infecção isolada (Gish & Lau 1996). Em geral, ocorre que um dos vírus passa a ser dominante (mais comum o VHC), apresentando intensa replicação, enquanto o outro permanece oculto (Fong et al. 1991, Liaw 1995, Zarski et al. 1998, Idilman et al. 1998).

A superinfecção com o vírus da hepatite A (VHA) em pessoas infectadas pelo VHC pode resultar em hepatite aguda grave ou hepatite fulminante. A vacinação contra o VHA em pacientes com hepatite C parece segura e eficaz, sendo, portanto recomendada (Vento et al. 1998, Lauer & Walker 2001).

As taxas de prevalência da co-infecção VHC/HIV variam amplamente (4-94%), dependendo dos fatores de risco envolvidos e dos métodos de diagnóstico utilizados (Soriano et al. 1999). Em particular, a co-infecção tem sido relatada mais comumente entre usuários de drogas injetáveis (Dorrucci et al. 1995, Soriano et al. 1999). Alguns estudos têm sugerido que o VHC não interfere significativamente no curso da história natural da infecção pelo HIV. Já este vírus parece acelerar a evolução da doença hepática pelo VHC e aumentar o risco de transmissão perinatal e sexual (Dorrucci et al. 1995, Eyster 1998). De fato, Bonacini et al. (1999) demonstraram níveis séricos mais elevados de RNA-VHC em pacientes co-infectados por estes dois vírus, do que em pacientes com o VHC isoladamente. Assim, o VHC tem sido considerado um outro patógeno oportunista na infecção pelo HIV (Lesens et al. 1999).

1.5. Soroprevalência da infecção pelo vírus C

A infecção pelo VHC é relativamente comum, estima-se que cerca de 3% da população mundial, ou aproximadamente 170 milhões de pessoas, estejam infectados por este agente (Lauer & Walker 2001, Memom 2002). A infecção tem sido responsável por 70% e 30% dos casos de hepatite crônica e de doença hepática terminal nos Estados Unidos, respectivamente (Hoofnagle 1997).

Uma prevalência de 1,8% foi estimada na população geral nos Estados Unidos (Alter et al. 1994, Alter 1995). Contudo, a maioria dos estudos de prevalência da infecção pelo VHC tem sido limitada à população de doadores de sangue, com a utilização de ensaios imunoenzimáticos, rotineiramente empregados na triagem em bancos de sangue. Uma prevalência muito baixa foi mostrada no Reino Unido (0,06%) (Garson et al. 1992). Nos Estados Unidos um índice baixo foi encontrado (0,36%) (Murphy et al 1996). As mais altas prevalências foram encontradas em países da África Central como o Gabão e Camarões, assim como no Egito, onde cerca de 14% da população tem anti-corpos anti-VHC (Delaporte et al 1993).

Na América Latina, são poucos os estudos de prevalência da infecção pelo VHC. Diferentes taxas de prevalência têm sido observadas em função dos aspectos raciais e geográficos. A prevalência mais baixa (0,7%) foi encontrada em La T (Equador) e Las Majadas (Venezuela) e a mais alta (2,3%) foi verificada em Tumaco (Colômbia) (Robinson et al. 1996, Tanno & Fay 1999).

No Brasil, uma prevalência global de 1,23% foi estimada em 1.173.406 doadores de sangue (Fonseca 1997). Foccacia et al. (1998) encontraram, em estudo estratificado numa amostra obtida por sorteio aleatório e coleta domiciliar, uma soroprevalência de 1,42% no município de São Paulo, sendo que, nas faixas etárias acima de 30 anos, as taxas foram superiores (2,2% até os 40 anos e 3,2% acima de 60 anos).

Em Goiânia, Martins et al. (1994) avaliaram 2350 doadores de sangue e, obtiveram um percentual de positividade de 1,4%. Os índices para anti-VHC em outros grupos populacionais de Goiânia variaram da seguinte forma: 0,9% em gestantes (Martins et al., 1995b); 3,0% e 1,0% em meninos de/na rua, respectivamente, 0,2% em escolares e 0% em crianças provenientes de creches (Martins et al. 1995a).

As taxas de prevalência de anti-VHC encontradas em pacientes em hemodiálise têm sido maiores que às observadas na população geral, representando um grave problema nas unidades de diálise. Vários estudos mostraram índices variáveis de acordo com a região e com os métodos de detecção empregados. As taxas de prevalência podem variar de 2 a 76% nos centros de diálise em todo o mundo (Soetijpto et al. 1996, Scheneberger et al. 1998).

Diferentes taxas de soropositividade têm sido observadas em unidades de hemodiálise na Europa, tais como: índice de 2,6% na Holanda (Scheneberger et al. 1998), 8,2% na Dinamarca (Bukh et al. 1993) e 18,6% na Itália (Gilli et al. 1990). Já na América do Sul, investigações realizadas na Argentina e Venezuela mostraram taxas de 50,8% e 71,0%, respectivamente (Pujol et al. 1996, Valtuille et al. 1997).

No Brasil, Busek et al. (2002) determinaram uma prevalência de 20,3% em hemodialisados em Belo Horizonte. Um índice de 23,8% foi observado em Salvador (Santana et al. 2001) . Em Porto Alegre, Karhol et al. (1995) verificaram uma prevalência de 29,8%. Moraes (2001) encontrou em Santa Catarina uma taxa de 33,4%. Em Goiânia, Naghettini et al. (1997) e Carneiro et al. (2001) apresentaram taxas de 29,4% e 39%, respectivamente. Já em São Paulo, Góngora (1998) observou um índice de 42,5%. Uma prevalência ainda maior (64,7%) foi estimada no Rio de Janeiro por Vanderborgh et al. (1995) .

1.6. Diagnóstico da hepatite C

Logo após a identificação do VHC, por Choo *et al.* (1989), foram desenvolvidos os primeiros testes para diagnóstico desta infecção. Os testes iniciais, ensaios imunoenzimáticos de primeira geração (ELISA I), apresentavam o antígeno C-100-3 correspondente à região NS4 (Kuo *et al.* 1989). Estes testes apresentavam sensibilidade de 70 a 80%, com uma alta proporção de resultados falso-positivos em doadores de sangue, sendo substituídos, em 1992, por testes de segunda geração, que possuíam antígenos correspondentes às regiões *core*, NS3 e NS4, obtendo-se um aumento da sensibilidade e especificidade, bem como uma redução no período de soroconversão de 16 para 10 semanas em relação aos ensaios de primeira geração (Younossi & Mchutchison 1996, Gretch 1997, Cheney *et al.* 2000).

Atualmente, têm sido utilizados os ensaios de terceira geração, que incluem um antígeno adicional da região não-estrutural NS5, além dos correspondentes às regiões citadas acima (Younossi *et al.* 1996, Gretch 1997). Estes apresentam um aumento da sensibilidade e especificidade, chegando a mais de 99% em indivíduos imunocompetentes. Entretanto, resultados falso-negativos têm sido observados em indivíduos imunocomprometidos que são incapazes de suscitar uma resposta imune humoral adequada, como transplantados de órgãos, hemodialisados e portadores do HIV (Gretch 1997, Cheney *et al.* 2000).

Apesar das modificações nos testes sorológicos, resultados falso-positivos continuam a ser notados em indivíduos com baixo risco de infecção, como os doadores de sangue. Assim sendo, os ensaios suplementares ou confirmatórios foram desenvolvidos em três gerações para auxiliar na eliminação dos mesmos (Roggendorf *et al.* 1996, Gretch 1997). O ensaio mais comumente empregado tipo *immunoblot* contém antígenos semelhantes ao ELISA III. Os resultados do teste dependem do *status* de risco do paciente. Assim, nos grupos de baixo risco, como os doadores de sangue,

aproximadamente 40 a 50% das amostras ELISA III positivas, são negativas no *recombinant immunoblot assay* (RIBA). Por outro lado, em grupos de risco, aproximadamente 93% dos soros reagentes no ELISA III são também positivos nos ensaios confirmatórios (Gretch 1997).

A presença de anti-VHC não implica necessariamente em viremia (Pereira & Levey 1997), a confirmação da mesma tem sido feita pela detecção do RNA viral (De Medina & Shiff 1995, Lok & Gunaratnam 1997). Dois métodos têm sido amplamente empregados na detecção do RNA-VHC: a PCR (*polimerase chain reaction*) e o DNA ramificado (“branched DNA” ou bDNA). Apesar do teste bDNA ser tecnicamente mais simples e apresentar baixo índice de contaminação, a PCR é mais usada para confirmação da infecção pelo VHC, por apresentar maior sensibilidade (Gish & Lau 1996, Lok & Gunaratnam 1997). A detecção do RNA-VHC no soro de indivíduos infectados tem se tornado o padrão-ouro no diagnóstico da hepatite C, sendo especialmente importante em indivíduos imunocomprometidos, bem como na avaliação da resposta terapêutica (Roggendorf et al. 1996, Cheney et al. 2000).

Apesar de constituírem inegável avanço tecnológico, os testes de detecção do RNA-VHC apresentam problemas comuns a todos os métodos que envolvem a detecção de RNA, relacionados à extrema facilidade com que este ácido nucléico degrada-se no soro. Outros fatores podem influenciar na sensibilidade e especificidade destes testes, como as condições inadequadas de estocagem dos soros, a escolha dos *primers* e a contaminação por produtos de DNA. Com base nisso, quando tais ensaios são empregados no diagnóstico laboratorial, rigorosos procedimentos de controle devem ser adotados para assegurar a confiabilidade dos resultados (Gretch 1997).

1.7. Tratamento da hepatite C

O único tratamento disponível para a hepatite C era o interferon-alfa (IFN- α), o qual foi primeiramente descrito como efetivo no tratamento de pacientes com HNANB (Katkov & Dienstag 1991). Os objetivos principais

dessa terapêutica são inibir a replicação viral, com conseqüente diminuição da atividade da doença e, provavelmente, da ocorrência de cirrose e de carcinoma hepatocelular. A resposta ao tratamento é avaliada ao final do mesmo e do seguimento de 24 semanas pós-tratamento. Os que não apresentam RNA-VHC detectável no soro ao final do seguimento são considerados como tendo resposta virológica sustentada (Lindsay 1997).

Após a publicação de um trabalho preliminar sobre IFN- α na hepatite C o esquema de administração de 3 milhões de unidades (3 MU), três vezes por semana durante seis meses, foi utilizado durante alguns anos. Contudo, vários estudos prospectivos mostraram baixa freqüência de resposta sustentada (5 a 15%). Com o prolongamento do tratamento por 12 meses, a resposta bioquímica e viral aumentou (15 a 25%). Essa melhor resposta foi confirmada por meta-análise dos resultados de 33 estudos prospectivos (Poynard et al. 1996).

Tendo em vista os baixos índices de resposta terapêutica, realizaram-se outros estudos baseados na associação do IFN com a ribavirina (RB), um antiviral análogo da guanosina, com largo espectro de atividade contra os vírus. Em pacientes sem cirrose, a resposta sustentada à associação IFN-RB mostrou-se cerca de duas a três vezes superior à obtida com monoterapia com IFN. O tratamento consiste de 3 MU de IFN- α administrados por via subcutânea três vezes por semana e ribavirina 1200 mg via oral por dia (Poynard et al. 1998, Davis et al. 1998).

Inicialmente, em todos os estudos prospectivos controlados os critérios de resposta foram baseados na normalização da ALT ao final do tratamento, o que os autores chamaram de resposta completa. Posteriormente, com o seguimento dos pacientes, verificou-se que, após a suspensão do tratamento, a grande maioria desses apresentava recidiva, com a elevação das enzimas para níveis pré-tratamento. Atualmente, com os avanços da biologia molecular, os critérios de resposta tornaram-se mais rígidos e mais definidos

utilizando-se a ausência do RNA-VHC como parâmetro de resposta (Fried & Hoofnagle 1995, Umlauft et al 1997, Lauer & Walker 2001).

Para superar as limitações do tratamento padrão em pacientes com hepatite crônica pelo VHC, novas abordagens estão sendo pesquisadas. O emprego de um novo tipo de IFN, denominado peguilado, é uma formulação que resulta da ligação covalente de IFN- α recombinante com uma molécula ramificada de polietilenoglicol (PEG), que forma um escudo protetor impedindo a degradação enzimática do IFN, diminuindo sua taxa de eliminação, além de determinar liberação lenta e progressiva do mesmo. Dessa forma, aumenta a vida média da droga, pois mantém seu nível sérico por tempo prolongado, permitindo um intervalo maior entre as aplicações (semanal), o que resulta em vantagens, como diminuição de efeitos colaterais e ampliação da eficácia terapêutica do fármaco (Lindsay et al. 1999, Heathcote et al. 1999, Zeuzem et al. 2000).

O PEG-IFN- α foi significativamente mais eficaz que o IFN α em pacientes com hepatite crônica C não tratados previamente. A resposta virológica foi observada em 44 a 69% dos pacientes com ou sem cirrose depois de 48 semanas de tratamento com PEG-IFN 180 μ g/sem. A resposta virológica sustentada após 24 semanas do final do tratamento ocorreu em 30 a 39% dos pacientes. Outros estudos clínicos estão sendo conduzidos para avaliar a combinação de PEG-IFN e RB, e os resultados irão determinar o papel destes agentes no tratamento da infecção pelo VHC (Bisceglie et al. 2000, Heathcote et al. 2000, Lauer & Walker 2001, Foster 2002).

A monoterapia com IFN- α é o único tratamento disponível para pacientes com doença renal terminal, uma vez que a RB está contra-indicada para esses pacientes (Zacks & Frie 2001). A resposta virológica sustentada após monoterapia com IFN- α é variável, de 27% a mais de 70%. A maioria dos pacientes mostra um decréscimo nos níveis de ALT e uma melhora histológica. Entretanto, como nos casos de pacientes sem doença renal, a recidiva é comum após a interrupção do tratamento e os resultados a longo prazo ainda

não são adequadamente definidos (Izopet et al. 1997, Pereira 1999). Melhor resposta sustentada pode também ser possível com terapias mais novas, como o PEG-IFN, que apresenta eficácia semelhante à da terapia combinada de IFN-RB, mas sem alguns dos efeitos colaterais associados ao uso da RB (Zacks & Frie 2001).

1.8- Prevenção e Controle da infecção pelo VHC

A infecção pelo VHC continuará a ter um impacto global na saúde pública em um futuro próximo, considerando altas taxas de progressão para infecção crônica e falhas nas medidas efetivas para sua prevenção. A vacinação seria a melhor estratégia para a prevenção desta infecção, contudo não é provável que ela esteja disponível num futuro próximo (Lauer & Walker 2001). A profilaxia pós-exposição com imunoglobulina parece não ser eficiente, não sendo, portanto, recomendada. Não há informação quanto ao uso de agentes antivirais na profilaxia pós-exposição (CDC 2001).

Nos centros de hemodiálise, além das altas taxas de prevalência da infecção pelo VHC, as limitações dos testes atuais em diagnosticar os pacientes infectados e a incerteza quanto às formas de transmissão do vírus dentro desses centros têm dificultado a implantação de medidas eficazes para prevenção e controle da hepatite C em hemodialisados (Pereira 1998, Natov & Pereira 1996). No entanto, vários autores, ao relatarem a transmissão do VHC nos centros de diálise, enfatizam a adoção de algumas medidas para o controle desta infecção, como testes rotineiros para detecção de anti-VHC, isolamento de pacientes, máquinas exclusivas e a não reutilização dos dialisadores (Sampietro et al. 1995, Pereira 1998, Saab et al. 2001).

Entretanto, há um forte questionamento em relação ao isolamento dos pacientes anti-VHC positivos, pois os títulos do RNA-VHC no sangue dos pacientes infectados são variáveis e o mesmo não permanece infeccioso em temperatura ambiente por períodos longos. Além disso, um teste negativo para

anti-VHC não exclui a presença desta infecção, especialmente em pacientes em hemodiálise (Natov & Pereira 1996). Portanto, o isolamento de pacientes anti-VHC positivos não eliminaria totalmente o risco de transmissão do vírus nos centros de diálise. Quanto à detecção do RNA-VHC pela PCR, o alto custo e a necessidade de laboratório especializado ainda constituem limitações para implantação deste método como diagnóstico rotineiro. Muito embora o isolamento possa proteger os pacientes não infectados, este pode, por outro lado, aumentar o risco de reinfecções com múltiplos genótipos nos pacientes VHC positivos (Pereira 1999).

O *Centers for Diseases Control and Prevention* (CDC), dos Estados Unidos, não recomenda máquinas exclusivas, isolamento de pacientes e a proibição na reutilização de dialisadores de pacientes anti-VHC positivos (CDC 2001), mas sim, a implantação de medidas rígidas de precauções para sangue e fluidos corpóreos em centro de hemodiálise, com atenção cuidadosa para a desinfecção ambiental e esterilização dos materiais e equipamentos de diálise. Falhas nestas medidas estão associadas com surtos de hepatite C nos centros de diálise e, como exemplos, têm-se o compartilhamento do frasco de heparina com multidoses entre pacientes infectados e os não infectados pelo VHC, assim como o atendimento dos mesmos durante o tratamento dialítico sem a troca de luvas (Okuda et al. 1995, Jadoul 2000). Rigorosas medidas no controle de infecções, como lavagem e desinfecção de todos os instrumentos e superfícies do ambiente, que são rotineiramente tocados, bem como a proibição do compartilhamento de artigos entre pacientes, têm resultado em declínio da prevalência da infecção pelo VHC nos centros de diálise (Jadoul et al. 1998, Le Pogam et al. 1998, Pereira 1999).

1.9. Justificativa

Como vimos, a hepatite C é um importante problema de saúde pública mundial com um amplo impacto pessoal, social e econômico. Vários estudos resultaram em informações importantes sobre o agente, sua

transmissão, diagnóstico e soroprevalência da infecção pelo VHC. Apesar desses avanços, somente o conhecimento global da epidemiologia da hepatite C em hemodialisados proporcionará fundamentos para implantação de medidas preventivas e estratégias de controle desta infecção no ambiente dialítico.

A infecção pelo vírus C é uma causa importante de morbidade e mortalidade em pacientes em tratamento hemodialítico e, embora o curso desta infecção nestes pacientes não seja bem conhecido, uma parcela considerável destes evolui para doença hepática terminal. No Brasil, as taxas de prevalência da infecção pelo vírus C em pacientes em programa de hemodiálise são variáveis. Entretanto, na Região Norte, não há estudo soropidemiológico sobre esta infecção em unidades de diálise.

Desde a implantação do Estado do Tocantins, a cidade de Araguína, por sua situação geográfica, vem se tornando num pólo de saúde para uma população de uma área de abrangência de cerca de um milhão e meio de habitantes, que inclui o sul do Pará e do Maranhão. Este estudo foi realizado visando o conhecimento da infecção pelo vírus C em profissionais e pacientes de hemodiálise naquela região, que possa oferecer subsídios para avaliação das medidas de controle de infecção adotadas no Instituto de Doenças Renais do Tocantins, que desempenha um grande papel médico e social naquela região.

2. OBJETIVOS

- ◆ Determinar a prevalência da infecção pelo VHC em pacientes e profissionais de hemodiálise no Estado do Tocantins, através da detecção de anticorpos anti-VHC e do RNA viral.
- ◆ Analisar os fatores de risco associados à infecção pelo vírus C.
- ◆ Identificar os genótipos circulantes nesta unidade de hemodiálise.
- ◆ Fornecer informações que possam contribuir na adoção de medidas de controle e prevenção da hepatite C nos centros de diálise.

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1. Populações estudadas

Esta investigação foi realizada no Instituto de Doenças Renais do Tocantins, situado na cidade de Araguaína, Estado do Tocantins, no período de janeiro a março de 2001. A população constituiu-se de todos os pacientes (n=100) com insuficiência renal crônica submetidos a tratamento hemodialítico e de 95% dos profissionais (n=20) da única unidade daquele Estado, na época do estudo. Esta unidade é constituída de seis salas, sendo uma exclusiva para os pacientes anti-VHC reagentes e outra para os pacientes HbSAg positivos.

3.2. Entrevista e coleta de sangue

A entrevista foi realizada após informação e consentimento dos responsáveis técnico-administrativos pela unidade, bem como dos pacientes e profissionais que participaram da investigação. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFG.

Os questionários empregados na entrevista (em anexo), constituíram-se de duas partes, sendo a primeira relacionada aos dados

peçoais dos pacientes e profissionais incluídos no estudo, e a segunda, aos fatores de risco associados à infecção pelo VHC.

Após a entrevista, foram coletados, com seringa e agulha descartáveis, 10 mL de sangue não heparinizado através de punção de fístula artério-venosa (pacientes) ou veia cubital (profissionais) e, em seguida, colocados em tubos de ensaio identificados com os números dos protocolos empregados na entrevista. As amostras sangüíneas foram centrifugadas, os soros separados em duas alíquotas e estocados a -20°C , sendo posteriormente transportados para o Laboratório de Virologia do IPTSP/UFG para a realização dos ensaios.

3.3. Detecção do marcador anti-VHC

Os soros foram testados para detecção de anticorpos para o VHC pelo ensaio imunoenzimático (ELISA) de 3ª geração (Innotest HCV III, Innogenetics, Bélgica). Resumidamente, os soros-testes e os controles negativos e positivos foram incubados em placa sensibilizada com uma mistura dos antígenos *core*, NS3, NS4 e NS5 do VHC. Após a lavagem da placa, adicionou-se o conjugado (anti-imunoglobulina humana marcada com peroxidase). A placa foi incubada e, posteriormente, submetida a lavagem. Em seguida, foi adicionada a solução cromógena de tetrametilbenzidina (TMB) juntamente com o substrato da enzima (peróxido de hidrogênio). Após a incubação, a reação foi interrompida pela adição de uma solução de ácido sulfúrico 2 M. A leitura espectrofotométrica em densidade ótica (D.O.) foi obtida a 450 nm, sendo consideradas positivas as amostras que apresentaram D.O. iguais ou superiores ao valor do ponto de corte, definido pela soma da média dos controles negativos e da média dos controles positivos dividida por cinco.

3.4. Detecção do RNA-VHC e Genotipagem

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

Após a realização da primeira PCR, 1 µl do produto obtido foi novamente amplificado utilizando *primers* internos [(TTCACGCAGAAAGCGTCTAGCC) na posição -279 e (GGGCACTCGCAAGCACCTATCAGG) na posição -26], nas mesmas condições descritas acima, exceto pelo aumento da concentração do MgCl₂ para 5 mM.

Os produtos da PCR foram submetidos a eletroforese em gel de agarose a 1,5% contendo brometo de etídeo e, visualizados sob luz ultravioleta em um transiluminador.

Para evitar contaminação, a extração e a transcrição do RNA, a preparação dos reagentes pré-PCR, a amplificação do DNA e a eletroforese em gel dos produtos da PCR foram realizadas em salas separadas.

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

3.5. Processamento e análise dos dados

Os dados das entrevistas, e os resultados dos testes sorológicos e moleculares foram analisados no programa “Epi-Info 6” versão 6.04 (Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA).

As estimativas de risco foram calculadas com intervalo de confiança de 95% para os fatores de risco associados à exposição do VHC (positividade ao anti-VHC e RNA-VHC).

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

4. RESULTADOS

4.1. Características das populações estudadas

A Tabela 1 mostra as características da população de pacientes em hemodiálise no Estado do Tocantins. A idade variou de 13 a 82 anos (média 47,6 anos). Em relação ao sexo, observou-se predominância do masculino (62%).

Quanto à naturalidade, somente 30% dos indivíduos eram procedentes do Estado do Tocantins.

Com relação ao estado civil, 50% dos pacientes eram casados, 28% solteiros e 22% eram amasiados, viúvos ou separados.

A escolaridade mostrou-se baixa, sendo que 28,3% da população era analfabeta, 59,6% cursaram o primeiro grau, 4% o segundo grau e 8,1% o terceiro grau.

Quanto à renda familiar, 15,6% dos entrevistados recebiam até um salário mínimo (sm), 26% de um a cinco, 41,7% de seis a 10 e 16,7% informaram uma renda familiar de mais de 10 sm. Esta informação não foi fornecida por quatro pacientes.

Quanto ao tempo de tratamento, 29% dos pacientes tinham menos de um ano, 44% de um a três e 27% mais que três anos de tratamento.

A Tabela 2 apresenta as características dos 20 profissionais estudados. As idades variaram de 21 a 40 anos (média de 29,5 anos), sendo a grande maioria pertencente ao sexo feminino (85%).

Com relação à categoria profissional, 85% dos funcionários eram auxiliares ou técnicos de enfermagem, 10% médicos e 5% enfermeiras.

Quanto ao tempo de profissão, 45% dos profissionais exerciam atividades na área de saúde por um período de até cinco anos, 45% de seis a 10 anos e 10% por mais de 10 anos.

Quanto ao tempo de trabalho em hemodiálise, 5% tinham menos de um ano, 80% entre um e cinco anos e 15% mais de 10 anos.

Com relação ao uso de equipamentos de proteção individual (EPI), 90% relataram que os usavam sempre e 10% ocasionalmente.

Tabela 1. Características dos 100 pacientes em hemodiálise no Estado do Tocantins, 2001

| Características | N | % |
|--|----|------|
| Média de idade 47,6 anos (13-82 anos) | | |
| Sexo | | |
| Feminino | 38 | 38,0 |
| Masculino | 62 | 62,0 |
| Naturalidade | | |
| Tocantins | 30 | 30,0 |
| Outros estados | 70 | 70,0 |
| Estado civil | | |
| Solteiro | 28 | 28,0 |
| Casado | 50 | 50,0 |
| Outro | 22 | 22,0 |
| Escolaridade | | |
| Nenhuma | 28 | 28,3 |
| 1º grau | 59 | 59,6 |
| 2º grau | 4 | 4,0 |
| 3º grau | 8 | 8,1 |
| Sem informação 1 | | |
| Renda familiar (salário mínimo) | | |
| < 1 | 15 | 15,6 |
| 1 a 5 | 25 | 26,0 |
| 6 a 10 | 40 | 41,7 |
| > 10 | 16 | 16,7 |
| Sem informação 4 | | |
| Tempo de tratamento (anos) | | |
| < 1 | 29 | 29,0 |
| 1 a 3 | 44 | 44,0 |
| >3 | 27 | 27,0 |

Tabela 2. Características dos 20 profissionais da unidade de hemodiálise do Estado do Tocantins, 2001.

| Características | N | % |
|--------------------------------------|----|----|
| Média de idade 29,5 anos (21-40anos) | | |
| Sexo | | |
| Feminino | 17 | 85 |
| Masculino | 3 | 15 |
| Categoria | | |
| Enfermeiro | 1 | 5 |
| Médico | 2 | 10 |
| Técnico de enfermagem | 12 | 60 |
| Auxiliar de enfermagem | 5 | 25 |
| Tempo de profissão (anos) | | |
| 1 a 5 | 9 | 45 |
| 6 a 10 | 9 | 45 |
| > 10 | 2 | 10 |
| Tempo em hemodiálise (anos) | | |
| < 1 | 1 | 5 |
| 1 a 5 | 16 | 80 |
| > 5 | 3 | 15 |
| Uso de EPI | | |
| Sempre | 18 | 90 |
| Ocasionalmente | 2 | 10 |

EPI – equipamentos de proteção individual

4.2. Marcadores da infecção pelo vírus C

Das 100 amostras dos pacientes testadas para a detecção de anti-VHC pelo ensaio imunoenzimático (ELISA), 13% foram reagentes (Tabela 3). Todos os soros foram submetidos também à detecção do RNA viral pela PCR,

sendo que 14% foram positivos, destes três foram anti-VHC negativos. Por outro lado, dois pacientes apresentaram apenas o marcador anti-VHC. A prevalência global da infecção pelo VHC na população de hemodialisados no Estado do Tocantins foi de 16% (IC 95%: 9,7 - 24,1).

Todos os soros dos profissionais (n=20) foram anti-VHC negativos (Tabela 3).

Tabela 3. Prevalência dos marcadores sorológico e molecular para a infecção pelo vírus da hepatite C nos pacientes e profissionais da unidade de hemodiálise do Tocantins, 2001.

| Categoria | Marcadores | Positivo | | |
|---------------|-----------------------|----------|----|------------|
| | | N | % | IC 95% |
| Pacientes | Anti-VHC | 13 | 13 | (7,4-20,6) |
| | RNA-VHC | 14 | 14 | (8,2-21,8) |
| | Anti-VHC e/ou RNA-VHC | 16 | 16 | (9,7-24,1) |
| Profissionais | Anti-VHC e/ou RNA-VHC | 0 | 0 | |

4.3. Fatores de risco associados à infecção pelo VHC

Dentre os fatores de risco analisados, somente o tempo de tratamento mostrou-se estatisticamente associado à infecção pelo vírus C na população de pacientes estudada (Tabela 4). Os pacientes que estavam em hemodiálise por um período de 4 a 6 anos e por mais de 6 anos apresentaram, respectivamente, risco de 16,8 (IC 95%: 1,83-389,0) e 56 (IC 95%: 1,62-105,46) vezes maior em relação aqueles com menos de um ano de tratamento.

Em relação à história de hemotransfusão, observou-se uma maior positividade para infecção pelo VHC nos pacientes hemotransfundidos. Além disso, em relação ao período de transfusão, observou-se também uma maior

soropositividade para hepatite C nos pacientes transfundidos antes de 1994, quando o sangue ainda não era triado para anti-VHC nos bancos de sangue.

Tabela 4. Análise univariada dos fatores de riscos associados à infecção pelo VHC em pacientes em hemodiálise no Tocantins, 2001.

| Fator de risco | VHC | | Estimativa de risco (IC 95%) |
|-----------------------------------|-----------|--------|------------------------------|
| | Pos/Total | (%) | |
| Hemotransfusão | | | |
| Não | 0/4 | (0,0) | Indefinido |
| Sim | 16/96 | (16,8) | |
| Período da hemotransfusão | | | |
| Após 1994 | 13/88 | (14,7) | 1 |
| Antes 1994 | 3/8 | (37,5) | 3,8 (0,61-22,43) |
| Número de hemotransfusão | | | |
| 1 | 3/14 | (21,4) | 1 |
| 2 a 5 | 6/47 | (12,7) | 0,88 (0,13-7,26) |
| 6-10 | 3/19 | (15,8) | 1,13 (0,12-11,70) |
| >10 | 4/16 | (25,0) | 2,0 (0,24-19,75) |
| Tempo de tratamento (anos) | | | |
| < 1 | 1/29 | (3,4) | 1,0 |
| 1 a 3 | 4/44 | (2,2) | 2,8 (0,27-69,45) |
| 4 a 6 | 9/24 | (37,5) | 16,8 (1,83-389,00) |
| > 6 | 2/3 | (66,6) | 56,0 (1,62-105,46) |

4.4. Genótipos do vírus da hepatite C

Uma vez realizada a genotipagem das amostras RNA-VHC positivas, foram encontrados os genótipos 1 (85%) e 3 (15%). Os resultados são mostrados na Figura 2. Em relação aos subtipos, as amostras foram caracterizadas como dos subtipos 1a e 3a, respectivamente.

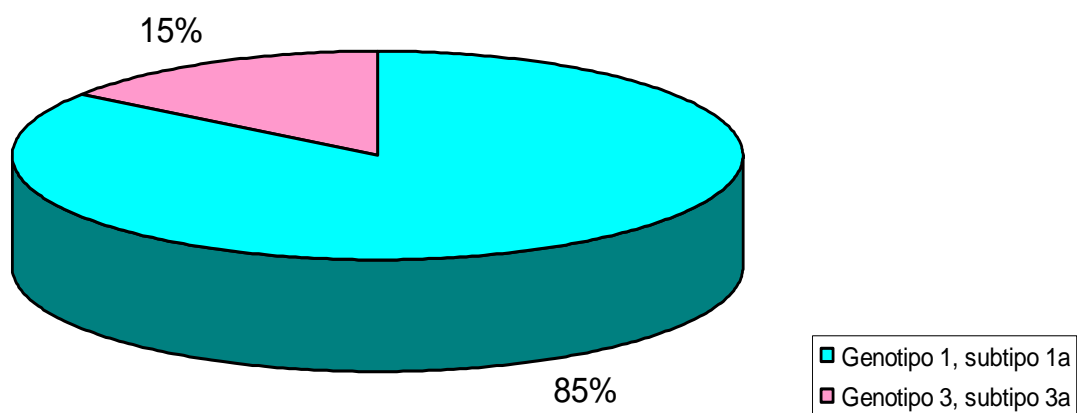


Figura 2. Genótipos do VHC em hemodialisados do Tocantins, 2001

5. DISCUSSÃO

Os pacientes e profissionais de hemodiálise são considerados como grupos de risco para infecção pelo VHC. Estudos realizados no Brasil mostraram taxas variando de 20,3% a 64,7% em hemodialisados (Karohl et al. 1995, Naghettini et al. 1997, Vanderborght et al. 1997, Góngora 1998, Carneiro et al. 2001, Moraes 2001, Santana et al. 2001, Busek et al. 2002). Na Região Norte, este é o primeiro trabalho realizado sobre a prevalência da infecção pelo VHC em pacientes e profissionais de hemodialise e os fatores de risco a ela associados, bem como os genótipos circulantes na unidade estudada, proporcionando, assim, subsídios para ações de prevenção, controle, diagnóstico e tratamento da hepatite C nestes grupos de risco.

Na análise das características da população de pacientes estudada, observou-se que a média de idade foi de 47,6 anos, semelhante à encontrada em Goiânia por Carneiro et al. (2001) (46,1 anos). Houve predomínio do sexo masculino (62%). Quanto à naturalidade, 30% eram provenientes do Tocantins e 70% de outros estados, o que reflete a carência de outros centros de tratamento especializado na região, bem como a migração que vem ocorrendo para este Estado.

Com relação aos 20 profissionais estudados, verificou-se que a média de idade foi de 29,5 anos, com predomínio do sexo feminino (85%). Com relação a profissão, a maioria (85%) era constituída de auxiliares ou técnicos de enfermagem que trabalhavam em hemodiálise por um período de

um a cinco anos. Destes, 90% relataram fazer uso sempre dos equipamentos de proteção individual. Características semelhantes foram observadas por Lopes et al. (2002) em profissionais de hemodiálise de Goiânia.

No presente estudo, a prevalência de anti-VHC na população de pacientes foi de 13%, sendo elevada quando comparada à encontrada em doadores de sangue do mesmo local, estimada em 1,0% (Santos, comunicação pessoal).

Em hemodialisados de alguns países, taxas menores foram mostradas, tais como: Holanda (2,6%) (Schneeberger et al. 1998), Dinamarca (8,2%) (Bukh et al. 1993), Bélgica (9,4%) (Jadoul et al. 1998) e Austrália (10%) (Vosnides 1997). Por outro lado, índice semelhante foi encontrado na Suécia (12%) (Nordenfelt et al. 1993). No entanto, prevalências maiores foram verificadas em pacientes em hemodiálise na Itália (18,6%) (Gilli et al. 1990), Espanha e Portugal (29%) (Barril & Traver 1995, Vosnides 1997), França (37%) (Simon et al. 1994). Percentuais ainda mais elevados foram apresentados na Argentina (50,8%) (Valtuille et al. 1998), Venezuela (70%) (Pujol et al. 1996), Moldávia (75%) (Covic et al. 1999) e Indonésia (76,5%) (Soetjipo et al. 1996).

No Brasil, as taxas de anti-VHC encontradas em pacientes em hemodiálise de outras regiões foram mais elevadas que a detectada neste estudo. Em Belo Horizonte, Busek et al. (2002) mostraram uma prevalência de 20,3%; em Salvador, Santana et al. (2001) determinaram um índice de 23,8% e em Porto Alegre, Karhol et al. (1995) verificaram uma prevalência de 29,8%. Moraes (2001) encontrou em Santa Catarina uma taxa de 33,4%. Em Goiânia, Naghettini et al. (1997) e Carneiro et al. (2001) apresentaram taxas de prevalência de 29,4% e 39%, respectivamente. Já em São Paulo, Góngora (1998) observou um índice de 42,5%. Uma prevalência de 64,7% foi estimada no Rio de Janeiro por Vanderborght et al (1995).

Nesta investigação, todos os soros foram submetidos a RT-PCR para verificar a presença do RNA-VHC, sendo 14 positivos. Destes, 11 (78,6%)

também foram anti-VHC reagentes e 3 (21,4%) negativos. A ausência de anticorpos anti-VHC em pacientes infectados pode ser uma consequência da imunodeficiência associada à uremia, bem como destes pacientes se encontrarem na fase de soroconversão (Caramelo et al. 1996, Lok & Gunaratnam 1997, CDC 2001, Kocabas et al. 2002). Baseados nisto, vários autores têm relatado taxas variáveis (0-28%) de pacientes RNA-VHC positivos que são anti-VHC negativos (Natov & Pereira 1996, Sampietro et al. 1998, Carneiro et al. 2001, CDC 2001).

Já no grupo de profissionais, a prevalência encontrada foi 0%. Lopes et al. (2002) mostraram uma positividade baixa para o VHC em profissionais de hemodiálise de Goiânia (0,7%). No entanto, mesmo sendo baixa a prevalência desta infecção nesses profissionais, o risco ocupacional existe e, na ausência de uma profilaxia pós-exposição para o vírus C, é de fundamental importância a adesão rigorosa às recomendações para o controle de infecção em unidades de hemodiálise (CDC 2001), visando tanto à prevenção das infecções ocupacionais quanto à das nosocomiais nessas unidades.

A positividade para o VHC mostrou-se associada à transfusão de sangue em vários estudos (Dentico et al. 1992, Jadoul et al. 1993, Coelho et al. 1998). Dos 100 pacientes deste estudo, história de hemotransfusão foi observada em 96% e a positividade para o VHC foi de 16,8%, enquanto os quatro pacientes que não receberam transfusão foram soronegativos. Em relação ao período de hemotransfusão, observou-se também uma maior soropositividade para o VHC nos pacientes transfundidos antes de 1994, em relação aqueles com história de transfusão após 1994, que receberam sangue já triado para anti-VHC. Portanto, a introdução da triagem para anti-VHC em bancos de sangue, instituída pela portaria nº 1376 de 19 de novembro de 1993, proporcionou uma redução da transmissão do VHC através de transfusão, conforme demonstrado por outros autores (Carneiro et al. 2001, Barbosa et al. 2002).

O tempo de hemodiálise mostrou-se associado à soropositividade para hepatite C. Os pacientes que estavam fazendo hemodiálise por um

período de quatro a seis anos e por mais de seis anos apresentaram, respectivamente, risco relativo de 16,8 (IC 95%: 1,83-389,0) e 56 (IC 95%: 1,62-105,46) vezes maior de infecção pelo VHC do que aqueles com menos de um ano de tratamento. Portanto, os resultados deste estudo estão de acordo com outros da literatura, reforçando a importância da duração do tratamento hemodialítico na transmissão do vírus C. Embora as fontes de infecção ainda não tenham sido bem definidas, o tratamento prolongado implica na realização de repetidos procedimentos invasivos, com riscos de transmissão do VHC (Simon et al. 1994, Natov & Pereira 1994, Olmer et al. 1996, Pereira & Levey 1997, Naguetinni et al. 1997, Carneiro et al. 2001).

Considerando que a transmissão do VHC por hemotransusão tenha se tornado um evento raro, os estudos chamam a atenção para outras formas de disseminação no ambiente de diálise. Jadoul et al. (1993) mostraram a soroconversão em pacientes que nunca receberam hemotransusão e que não tinham nenhum fator de risco aparente para infecção pelo vírus C. Estes dados sugerem a transmissão do VHC associada ao procedimento hemodialítico, como proximidade física a um paciente infectado, compartilhamento de máquinas de diálise e o reuso de dialisadores.

Além disso, vários surtos de hepatite C em unidades de hemodiálise têm sido associados às falhas na adesão às medidas de controle de infecção, tais como: o compartilhamento de medicamento multidoso e a não troca de luvas entre os pacientes durante a realização do tratamento (Jadoul 2000). Apesar disso, o CDC não preconiza a separação dos hemodialisados infectados em salas exclusivas, mas recomenda estrita aderência às medidas de controle de infecção, principalmente cuidadosa atenção na higiene e esterilização de equipamentos de diálise (CDC 2001).

Na genotipagem das amostras RNA-VHC positivas foram encontrados os genótipos 1 (85%) e 3 (15%). Estes resultados são concordantes com os de outros estudos realizados no Brasil que também mostraram predomínio do genótipo 1 (Stuyver et al. 1993, Bassit et al. 1994, Krug et al. 1996, Martins et al. 2000, Busek et al. 2002). O conhecimento

destes genótipos tem importantes implicações terapêuticas, pois vários estudos mostraram menor resposta ao tratamento com interferon e ribavirina em pacientes infectados pelo genótipo 1 em relação aos portadores do genótipo 3 (Zein et al. 1996, Zein 2000, Erensoy 2001, Hu et al. 2001).

Em relação aos subtipos do VHC, as amostras foram caracterizadas como dos subtipos 1a (85%) e 3a (15%). Resultado similar foi verificado por Martins et al (2000) que ao genotiparem amostras de doadores de sangue de Goiânia observaram que o subtipo 1a (54,6%) é o mais prevalente.

Os dados do presente estudo mostraram que a infecção pelo VHC continua a ter um impacto relevante na população de hemodialisados. Com o objetivo de minimizar os riscos de transmissão do VHC neste grupo de pacientes, atenção rigorosa deve ser tomada para medidas de controle de infecção, como a troca de luvas entre os procedimentos de cada paciente e a descontaminação de equipamentos após cada procedimento. Além disso, no Brasil, a Portaria 2.042 de 11 de outubro de 1996, que regulamenta o funcionamento dos serviços de diálise, inclui a obrigatoriedade da monitorização mensal da alanina aminotransferase (ALT) e de anti-VHC, além de uma sala específica para o reprocessamento dos dialisadores dos pacientes infectados pelo vírus C.

Na unidade de hemodiálise do Tocantins, pôde-se observar durante o desenvolvimento deste estudo, grande esforço dos profissionais em seguir rigorosamente as medidas de controle de infecção, e até mesmo práticas próprias, como sala separada para os pacientes anti-VHC positivos e com funcionários exclusivos. Observou-se ainda grande incentivo e apoio por parte dos responsáveis pela unidade em conscientizar os profissionais envolvidos para o aperfeiçoamento do seu trabalho no ambiente de diálise.

6. CONCLUSÕES

- ◆ As taxas de prevalência da infecção pelo vírus C em pacientes e profissionais de hemodiálise no Tocantins foram de 16% e 0%, respectivamente, evidenciando-se, assim, índices menores que os observados nas demais regiões do País.
- ◆ Em relação aos fatores de risco analisados, somente o tempo de tratamento hemodialítico mostrou-se significativamente associado à infecção pelo vírus C, o que sugere a transmissão nosocomial deste vírus.
- ◆ Os genótipos 1 (subtipos 1a) e 3 (subtipos 3a) foram encontrados nos pacientes infectados pelo VHC, corroborando os dados sobre a circulação destes genótipos no Brasil.
- ◆ Os resultados do presente estudo mostram a importância da estrita adesão às medidas de controle e prevenção de infecção nos centros de diálise, bem como a detecção do RNA viral no diagnóstico dos pacientes infectados pelo vírus C.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alter H, Purcell R, Holland P, Feinstone S, Morrow A, Moritsugu Y 1975. Clinical and serological analysis of transfusion-associated hepatitis. *Lancet* ii: 241-246.
- Alter HJ, Seef LB 2000. Recovery, persistence, and sequelae in hepatitis C virus infection: A prospective on long-term outcomes. *Sem Liver Dis* 20: 17-35.
- Alter MJ 1995. Epidemiology of Hepatitis C in the West. *Sem Liv Dis* 15(1): 5-14.
- Alter MJ 1994. Transmission Of Hepatitis C Virus – Route, Dose, and Titer. *N Engl J Med* 330(11): 784-785.
- Barbosa AP, Martins RMB, Teles AS, Silva AS, Oliveira JM, Yoshida CFT 2002. Prevalence of hepatitis C virus infection among hemophiliacs in central Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 97(5): 643-644.
- Barril G, Traver JÁ 1995. Prevalence of hepatitis C virus in dialysis patients in Spain. *Nephrol Dial Transplant* 10 (suppl 6): 78-80
- Bassit L, Vanderborcht B, Dorlhiac-Llacer PE, Chamone DAF, Alquezar AS 1994. Anti-HCV cPCR positivity and HCV subtypes among screening positive blood donors from São Paulo. *Rev Soc Bras Med Trop* 27(suppl): 98.
- Bonacini M, Govindarajan S, Blatt LM, Schmid P, Conrad A, Lindsay KL 1999. Patients co-infected with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus demonstrate higher levels of hepatic HCV RNA. *Journal of Viral Hepatitis* 6:203-208.
- Booth JCL 1998. Chronic Hepatitis C: The Virus, its discovery and The Natural History of The Disease. *Journal of Viral Hepatitis* 5: 213-222.
- Bukh J, Milier RG, Purcell RH 1995. Genetic Heterogeneity of Hepatitis C Virus: Quasispecies and Genotypes. *Sem Liv Dis* 15(1): 41-60.
- Bukh J, Wantzin P, Krogsgaard K, Knudsen F, Purcell RH, Miller RH and the Copenhagen Dialysis HCV group 1993. High prevalence of hepatitis C virus (HCV) RNA in dialysis patients: failure of commercially available antibody tests to identify a significant number of patients with HCV infection. *J Infect Dis* 168: 1345-1348.
- Busek SU, Babá EH, Filho HAT, Pimenta L, Salomão A, Correa-Oliveira R, Oliveira GO 2002. Hepatitis C and Hepatitis B Virus Infection In Different Hemodialysis Unit In Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 97(6): 775-778.

- Calabrese G, Vagelli G, Gvaschino R, Gonela M 1991. Transmission of anti-HCV within the household of hemodialysis patients. *Lancet* 3338: 1466.
- Caramelo C, Bartolone J, Albalate M, de Sequera P, Navas S, Bermejillo T, Oliva H, Mariotti E, Ortiz A, Ruiz Tunan C, Casado S, Carreno V 1996. Undiagnosed hepatitis C virus infection in hemodialysis patients: value of HCV-RNA and liver enzyme levels. *Kidney Int* 50: 2027-2031 [Medline]
- Carneiro MAS, Martins RMB, Teles SA, Silva SA, Lopes CL, Cardoso DDP, Vanderborght BOM, Yoshida CFT 2001. Hepatitis C Prevalence and Risk Factors in Hemodialysis Patients in Central Brazil: a Survey by Polymerase Chain Reaction and Serological Methods. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 96(6): 765-769.
- Castelano G 2000. The natural history of hepatitis C virus infection. *Nephrol Dial Transplant* 15: 19-23
- Centers for Disease Control 1998. Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV-related chronic disease. *MMWR* 47 (19): 1-39.
- Centers for Disease Control and prevention 2001. Recommendations for preventing transmission of infections among chronic hemodialysis patients. *MMWR* 50 (RR-5): 1-43
- Cheney CP, Chopra S, Graham C 2000. Hepatitis C. *Infection Of The Liver* 14(3): 633-667.
- Coelho HSM, Figueiredo FAF, Segadas AJ, Panaim VL, Nogueira CM, Silva CR, Mussi TJ 1998. Aspectos evolutivos da hepatite C pós-transfusional. Revisão de 175 casos. *Rev Soc Brs Med Trop* 31(3): 295-300.
- Choo QL, Kuo G, Wiener AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M 1989. Isolation Of A cDNA Clone Derived From a Blood-Borne Non-A, Non-B Viral Hepatitis Genome. *Science* 244: 359 -362.
- Covic A, Iancu L, Apetrei C, Scripcaru D, Volovat C, Mititiuc I, Cocvic M 1999. Hepatitis virus infection in haemodialysis patients from Moldavia. *Nephrol Dial Transplant* 14: 40-45.
- Davis GL, Esteban-Mur R, Rustgi V, Hoeps J, Gordon SC, Trepo C, Shiffman ML, Zeuzem S, Craxi A, Ling M-H, Albrecht J 1998. Interferon alpha-2b alone or in combination with ribavirin for the treatment of relapse of chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 339: 1493-1499.
- De Beeck A, O Cocquerel L, Dubuisson J 2001. Biogenesis of hepatitis C virus envelope glycoproteins. *Journal of general Virology* 82: 2589-2595.

- Delaporte E, Thiers V, Dazza MC, Romeo R, Milka-Cabane N, Apter I, Schrijvers D 1993. High level of hepatitis C endemicity in Gabon, Equatorial Africa. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 87:636-637.
- De Medina M, Schiff ER 1995. Hepatitis C: Diagnostic Assays. *Sem Liv Dis* 15(1): 33-40.
- Dentico P, Buongiorno R, Volpe A, Carlone A, Carbone M, Manno M 1992. Hepatitis C in hemodialysis patients. *Nepron* 61:307-308
- Di Bisceglie AM 1995. Hepatitis C and Hepatocellular Carcinoma. *Sem Liv Dis* 15(1): 64-69.
- Di Bisceglie AM, Berstein DE, Rustgi VR 2000. Pegylated (40KDA) interferon alfa-2a (Pegasys TM) in new combination therapies: a preliminary report of a randomized, multicenter efficacy and safety study [abstract]. *Hepatology* 32 (Pt 2): 444
- Dienstag JL 1983. Non-A, non-B hepatitis. I. Recognition, epidemiology, and clinical features. *Gastroenterology* 85: 439-462.
- Dienstag JL 1997. Sexual and Perinatal Transmission of Hepatitis C. *Hepatology* 26(3S): 66-70.
- Dorrucci M, Pezzotti P, Phillips AN, Lepri AC, Rezza G 1995. Coinfection of Hepatitis C Virus with Human Immunodeficiency Virus and Progression to AIDS. *J Infect Dis* 172: 1503-1508.
- Erensoy S 2001. Diagnosis of hepatitis C virus (HCV) infection and laboratory monitoring of its therapy. *Journal of Clinical Virology* 21: 271-281.
- Esteban JI, Gonzalez A, Hernandez JM, Viladomiu L, Sanchez C, Lopez-Talavera JC, Lucea D, Martin-Vega C, Vidal X, Esteban R, Guardia J 1990. Evaluation Of Antibodies to Hepatitis C Virus In A Study of Transfusion-Associated Hepatitis. *N Engl J Med* 323(16): 1107-1112.
- Eyster ME 1998. Effect of HIV on Hepatitis C. *Viral Hepatitis Reviews* 4(3):189-206
- Fabrizi F, Martin P, Ponticelli C 2001. Hepatitis C Virus Infection and Renal Transplantation. *American Journal of Kidney Diseases* 38(5): 919-934.
- Focaccia R 1998. Estimated Prevalence of Viral Hepatitis in the General Population of the municipality of São Paulo, measured by a Sorology Survey of a stratified, Randomized and Residence – Based Population. *Br J Infect Dis* 2: 269 -283.
- Fong T-L, Di Bisceglie AM, Waggoner JG 1991. The Significance of Antibody to Hepatitis C Virus in Patients With Chronic Hepatite B. *Hepatology* 14(1): 64-67.

- Fonseca JCS 1997. Epidemiologia da infecção pelo vírus C no Brasil. In XIV Congresso Brasileiro de Hepatologia, 5-9 outubro de 1997, Pousada do Rio Quente, *Fórum Nacional: Sociedade Brasileira de Hepatologia*, p.18.
- Foster GR 2002. Management of chronic hepatitis C – time for a change? *Journal Viral Hepatitis* 9: 82-83.
- Fried MW, Hoofnagle JH 1995. Therapy of hepatitis C. *Sem Liver Dis* 15(11): 82-90.
- Garson JA, Clewy JP, Simmonds P 1992. Hepatitis C viraemia in United Kingdom blood donors. *Vox Sang* 62: 218-223
- Genesca J, Esteban JI, Alter HJ 1991. Blood-Borne Non-A, Non-B Hepatitis: Hepatitis C. *Sem Liv Dis* 11(2): 147-164.
- Gilli P, Moretti M, Soffritti S, Marchi N, Malacarne F, Bedani PL, De Paoli Vitali E, Fiocchi O, Mencici C 1990. Non-A, non-B hepatitis and anti-VHC antibodies in dialysis patients. *The Int J Art Organs* 13: 737-741.
- Gish RG, Lau JYN 1997. Hepatitis C virus : Eight Years Old. *Viral Hepatitis Reviews* 3(1): 17-37.
- Góngora DVN 1998. Marcadores sorológicos da infecção pelo vírus da hepatite C em trabalhadores e pacientes da unidade de diálise do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. *Rev Soc Brás Méd Trop* 31: 585-586
- Gretch D 2001. Mechanism of Interferon Resistance in Hepatitis C. *Lancet* 358(9294): 1662-1664.
- Gretch DR 1997. Diagnostic Tests for Hepatitis C. *Hepatology* 26(3 S): 43-47.
- Hadziyannis S 1997. Non hepatic manifestations of chronic HCV infection. *J Virol Hep* 4: 1-17.
- Hayashi N, Hagiwara H 1996. Viral Factors Affecting Outcome Of Hepatitis C Virus Infection. *Viral Hepatitis* 2 (3): 187-198.
- Heathcote EJ, James S, Mullen K 1999. Chronic hepatitis C virus patients with breakthroughs during interferon treatment can successfully be retreated with consensus interferon. *Hepatology* 30: 562.
- Heathcote EJ, Shiffman ML, Cooksley WG, Cooksley WGE, Dusheiko GM, Lee SS, Balart L, Reindollar R, Reddy RK, Wright TL, Lin A, Hoffman J, De Pamphilis J 2000. Peginterferon Alfa-2a In Patients With Chronic Hepatitis C And Cirrhosis. *N Engl J Med* 343(23) : 1673-1680.
- Heintges T, Wands JR 1997. Hepatitis C Vírus: Epidemiology and Transmission. *Hepatology* 26(3): 521-526.

- Hershow RC, Riester KA, Lew J, Quinn TC, Mofensons LM, Davenny K, Landesman S, Cotton D, Hanson IC, Hillyer GV, Tang HB, Thomas DL 1997. Increased vertical transmission of Human Immunodeficiency Virus from hepatitis C virus-coinfected mothers. *J Infect Dis* 176: 414-420.
- Hoofnagle JH 1997. Hepatitis C : The Clinical Spectrum of Disease. *Hepatology* 26(3): 15-20S.
- Hu, K-Q, Vierling, JM, Redeker AG 2001. Viral, host and interferon-related factors modulating the effect of interferon therapy for hepatitis C virus infection. *Journal of viral hepatitis* 8: 1-18.
- Idilman R, De Maria N, Colatini A, Van Thiel H 1998. Pathogenesis of Hepatitis B and C-induced Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Viral Hepatitis* 5: 285-299.
- Izopet J, Rostaing L, Moussion F, Alric L, Dubois M, That HT, Payen JL, Duffaut M, Durand D 1997. High rate of hepatitis C virus clearance in hemodialysis patients after interferon-alfa therapy. *The Journal of Infectious Diseases* 176: 1614-1617.
- Jadoul M, Cornu C, van Ypersele de Strilhou C, UCL collaborative group 1993. Incidence and risk factors for hepatitis C seroconversion in hemodialysis: a prospective study. *Kidney* 44: 1322-1326.
- Jadoul M, Cornu C, van Ypersele de Strilhou C, UCL collaborative group 1998. Universal precautions prevent hepatitis C virus transmission: a 54 month follow-up of the Belgium multicenter study. *Kidney Int* 53: 1022-1025.
- Jadoul M 2000. Epidemiology and mechanisms of transmission of the hepatitis C virus in haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 15(S8): 39-41.
- Karohl C, Manfro RC, Senger MB, Thomé FS, Gonçalves LFS, Rigatto M, Prompt CA 1995. Prevalência de Anticorpos Anti-Vírus da Hepatite C em Pacientes em Hemodiálise Crônica de Porto Alegre. *J Bras Nefrol* 17(1): 40-46.
- Katkov WN, Dienstag JL 1991. Prevention and Therapy of Viral Hepatitis. *Sem Liv Dis* 11(2): 165-173.
- Kaur S, Rybicki L, Bacon BR 1996. Performance Characteristics and Results of a Large-Scale Screening Program for Viral Hepatitis and Risk Factors Associated With Exposure to Viral Hepatitis B and C: Results of National Hepatitis Screening survey. *Hepatology* 24 (5): 979-986.
- Koff RS, Dienstag JL 1995. Extrahepatic Manifestations of Hepatitis C and the Association with alcoholic Liver Disease. *Sem Liv Dis* 15 (1): 101-109.

- Kocabas E, Seyrek N, Paydas S, Koksall F, Karayashi J, Aksaray N, Sagliker Y 2002. Detection of hepatitis B and C infection by polymerase chain reaction among hemodialysis patients. *Nephron* 91: 178-180.
- Koziel MJ 1997. The role immune response in the pathogenesis of hepatitis C virus infection. *J Viral Hepatitis* 4 (suppl 2): 31-41
- Krug LP, Lunge VR, Ikuta N, Fonseca ASK, Cheinquer H, Ozaki LS, Barros SGS 1996. Hepatitis C virus genotypes in Southern Brazil. *Braz J Med Biol Res* 29 (12): 1629-1632.
- Kuo G, Choo QL, Alter HJ 1989. An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. *Science* 244: 362-366.
- Lanford RE, Bigger C 2002. Advances in Model Systems for Hepatitis C virus Research. *Virology* 293: 1-9.
- Lauer GM, Walker BD 2001. Medical Progress: Hepatitis C Virus Infection. *N Engl J Med* 345(1) : 41-52.
- Le Pogam S, Le Chapois D, Christen R, Dubois F, Barin F, Goudeua A 1998. Hepatitis C in a Hemodialysis Unit: Molecular Evidence for Nosocomial Transmission. *Journal of Clinical Microbiology* 36(10): 3040-3043.
- Lesens O, Deshenes M, Esteban M 1999. Hepatitis C virus is related to progressive liver disease in human immunodeficiency virus-positive hemophiliacs and should be treated as an opportunistic infection. *J Infect Dis* 179: 1254-1258.
- Liang TJ, Jeffers L., Reddy R.K , Reddy RK, Silva MO, Cheinquer H, Findor A, de Medina M, Yarbough PO, Reyes GR, Shiff E. 1993 Fulminant or subfulminant non-A, non-B viral hepatitis: the role of hepatitis C and E viruses. *Gastroenterology* 104: 556-562.
- Liaw YF 1995. Role of Hepatitis C Virus in Dual and Triple Hepatitis Virus Infection. *Hepatology* 22: 101-1108.
- Lindsay KL 1997. Therapy of Hepatitis C : Overview. *Hepatology* 26 (3) :71-77.
- Lok ASF, Gunaratnam NT 1997. Diagnosis of Hepatitis C. *Hepatology* 26(3): 48-56 .
- Lopes CLR, Martins RMB, Carneiro MAS, Teles SA, Maggi PS, Oliveira LA, Cardoso DDP, Yoshida CFT 2002. Soroprevalência da Infecção pelo Vírus da Hepatite C em profissionais das unidades de hemodiálise de Goiânia. *Rev Pat Trop* 31(1):129-133.
- Major ME, Feinstone SM 1997. The molecular virology of hepatitis C. *Hepatology* 25: 1527-1538.

- Marino CGG, El-Far F, Wey SB, Medeiros EAS 2001. Cut and puncture accidents involving health care workers exposed to biological materials. *BJID* 5(5): 235-242
- Martins RMB, Barbosa AP, Oliveira JM, Vanderborget B, Yoshida CFT 2000. Genotype analysis of hepatitis C vírus in Brazilian hemophiliacs and blood donors. *Vox Sang* 78: 255.
- Martins RMB, Porto SOB, Vanderborght BOM , Rouzere CD, Queiroz DAO, Cardoso DDP, Yoshida CFT.1995. Prevalence of hepatitis C viral antibody among Brazilian children, adolescents, and street youths. *Am. J. Med. Hyg.* 53: 654-655.
- Martins RMB, Vanderborght BOM, Rouzere CD, Santana CL, Santos CO, Mori DN 1994. Anti-HCV Related To HCV PCR and Risk Factors Analysis in a Blood Donor Population Of Central Brazil. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo* 36(6): 501-506.
- Martins RMB, Vanderborgth BOM, Rouzere CD, Santana CL, Santos CO, Mori DN 1995. Anti-HCV prevalence and risk factors analysis in pregnant women in Central Brazil. *Mem Inst. Oswaldo Cruz* 90:11.
- Memom MI, Memom MA 2002. Hepatitis C: an epidemiological review. *Journal of Viral Hepatitis* 9: 84-100.
- Moraes CR 2001. Estudo epidemiológico caso-controle da infecção pelo vírus da hepatite C em pacientes das unidades de hemodiálise do Estado de Santa Catarina. São Paulo. (*Tese de Doutorado – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo*).
- Morales JM, Campistol JM 2000. Transplantations in the Patient with Hepatitis C. *J Am Soc Nephrol* 11: 1343-1353.
- Murphy EL, Bryzman S, Williams AE, Co-Chein H, Schreiber GB, Ownby HE, Gilcher RO, Kleinman SH, Matijas LMS, Than Son RA, Nemo GJ 1996. *JAMA* 275(13): 995-1000.
- Naguettini AV, Daher RR, Martins RMB, Doles J, Vanderborgth B, Yoshida CFT, Rouzere C 1997. Soroprevalência do vírus da hepatite C na população em diálise em Goiânia,Go. *Revista da sociedade Brasileira de Medicina tropical* 30(2): 113-117.
- Natov SN, Pereira BJJ 1996. Hepatitis C in Dialysis Patients. *Advances in Renal Replacement Therapy* 3(4): 275-283.
- Nishiguchi S, Kuroli T, Nakatani S, Morimoto H, Takeda T, Nakajima S, Shiani S, Ski S, Kobayashi K, Otani S 1995. Randomised trial of effects of interferon- α on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis C with cirrhosis. *Lancet* 346: 1051-1055

- Nordenfelt E, Lofgren A, Widell A, Hansson B-G, Zhang YY, Hagstam K-E, Kurkus J 1993. Hepatitis C virus infection in hemodialysis patients in southern Sweden: Epidemiology, clinical and diagnostic aspects. *J Med Virol* 40: 266-270.
- Olmer M, Bouchouareb D, Zandotti C, De Mico P, Lamballerie X 1996. Transmission of the hepatitis C virus in an hemodialysis unit: evidence for nosocomial infection. *Clin Nephrol* 47: 263-270.
- Okuda K, Hayashi H, Kobayashi S, Irie Y 1995. Mode of hepatitis C infection not associated with blood transfusion among chronic hemodialysis patients. *J Hepatol* 23: 28-31.
- Pereira BJJ 1998. Hepatitis C in Dialysis. *Seminars in Dialysis* 11 (2):113-118.
- Pereira BJJ 1999a. Hepatitis C virus infection in renal transplantation. *UpToDate* 7(3): 1-5.
- Pereira BJJ 1999b. Hepatitis C virus infection in patients on maintenance dialysis. *UpToDate* 7(3): 1-7.
- Pereira BJJ, Levey AS 1997. Hepatitis C Virus Infection in Dialysis and Renal Transplantation. *Kidney International* 51: 981-999.
- Pereira BJJ 1999b. Hepatitis C Virus Infection in dialysis: A Continuing Problem. *Artificial Organs* 23(1): 51-60.
- Poynard T, Leroy V, Cohard M 1996. Meta-Analysis of Interferon Randomized Trials in the Treatment of Viral Hepatitis C: Effects of dose and duration. *Hepatology* 24(4):778- 787.
- Poynard T, Marcelin P, Lee SS, Niederau C, Minuk GS, Ideo G, Bain V, Heathcote J, Zeuzem S, Trepo C, Albrecht J 1998. Randomized trial of interferon α 2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon α 2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *Lancet*, 352: 1426-1432.
- Pujol FH, Ponge JG, Lema MG, Capriles F, Devesa M, Sirit F, Salazar M, Vasquez G, Monsalve F, Blitz-Dorfman L 1996. High Incidence of Hepatitis C Virus Infection in Hemodialysis Patients in Units with high Prevalence. *J Clin Microbiol* 34(7): 1633-1636.
- Robinson JW, Rosas M, Guzman F, Patarroyo ME, Moreno A 1996. Comparison of Prevalence of Anti-Hepatitis C Virus Antibodies in Differing south American Populations. *Journal of Medical Virology* 50: 188-192.
- Roggendorf M, Lu M, Meisel H, Riffelmann M, Schreier E, Viazov S 1996. Rational Use of Diagnostic Tools in Hepatitis C. *J Hepatology* 24(S2): 26-34.

- Saab S, Brezina M, Gitnik G, Martin P, Yee HF 2001. Hepatitis C Screening Strategies in Hemodialysis Patients. *American Journal of Kidney Diseases* 38(1): 91-97.
- Sampietro M, Badalamenti S, Salvadori S, Corbetta N, Graziani G, Como G, Fiorelli G, Ponticelli C 1995. High prevalence of a Rare Hepatitis C Virus in Patients Treated in The Same Hemodialysis Unit: Evidence for Nosocomial Transmission of HCV. *Kidney International* 47: 911-917.
- Santana GO, Cotrim HP, Mota E, Paraná R, Santana NP, Lyra L 2001. Anticorpo Contra O Virus C da Hepatite Em Pacientes Sob Programa de Hemodiálise em Salvador-Ba, Brasil. *Arq Gastroenterol* 38(1): 24-31.
- Schneeberger PM, Keur I, Van Der Vliet W, Van Hoek K, Boswijk H, Van Loon AM, Van Dijk WC, Kauffmann RH, Quint W, van Doorm L 1998. Hepatitis C Virus Infections in Dialysis Centers in The Netherlands: a National Survey by Sorological and Molecular Methods. *J Clin Microbiol* 36(6):1711-1715.
- Seef LB, Buskell-Bales Z, Wright EC, Durako SJ, Alter HJ, Iber FL, Hollinger FB, Gitnick G, Knodell RG, Perrillo RP, Stevens CE, Hollingsworth CG 1992. Long-Term Mortality After Transfusion-Associated Non-A, Non-B Hepatitis. *N Engl J Med* 327: 1906-1911.
- Simmonds P 1995. Variability of Hepatitis C Virus. *Hepatology* 21 (2): 570-583.
- Simon N, Coucouce A-M, Lemarrec N, Trepo C, Ducamp S 1994. A twelve year natural history of hepatitis C virus infection in hemodialysed patients. *Kidney International* 46: 504-511.
- Soetjijto HR, Lusida MI, Darmadi S, Adi P Soemarto, Ishido S, Katayama Y, Hotta H 1996. Differential prevalence of hepatitis C virus subtypes in healthy blood donors, patients on maintenance hemodialysis, and patients with hepatocellular carcinoma in Surabaya, Indonesia. *J Clin Microbiol* 34: 2875-2880.
- Soriano V, Garci-Samaniego J, Rodrigues-Rosado R, Gonzalez J, Pedreira J 1999. Hepatitis C and HIV infection ; biological, clinical, and therapeutic implications. *J Hepatology* 31(S1): 119-123.
- Stuyver L, Claeys H, Wyseur A, Van Arnhem W, De Beenhouwer H, Uytendaele S, Beckers J, Matthijs D, Leroux-Roels G, Maertens G, De Paepe M 1996. Hepatitis C Virus in a Hemodialysis Unit: Molecular Evidence for Nosocomial Transmission. *Kidney International* 49: 889-895.
- Stuyver L, Rossau R, Wyseur A, Duhamel M, Vanderborght B, Van Heuverswyn H, Maertens G. 1993. Typing of hepatitis C virus isolates and characterization of new subtypes using a line probe assay. *J Gen Virol* 74: 1093-1102.

- Suzuki R, Suzuki T, Ishii K, Matsuura Y, Miyamura T 1999. Processing and functions of Hepatitis C virus Proteins. *Intervirology* 42: 145-152.
- Tanno H, Fay O 1999. Viral Hepatitis In Latin America. *Viral Hepatitis Reviews* 5(1): 45-61.
- Terrault NA, Wright TL 1995. Hepatitis C virus in the setting transplantation. *Sem Liv Dis* 15 (1): 92-100.
- Tong MJ, El-Farrah N, Reikes A, Co R 1995. Clinical outcomes after transfusion associated hepatitis C virus. *N Engl J Med* 332: 1463-1466
- Umlauff F, Gruenewald K, Weiss G, Kessler H, Urbanek M, Haun M, Santner B, Koenig P, Keeffe EB 1997. Patterns of hepatitis C viremia in Patients Receiving Hemodialysis. *American Journal of Gastroenterology* 92 (1): 73-78.
- Valtuille R, Fernandez JL, Berridi J, Morreto H, del Pino N, Rendo P, Lef L 1998. Evidence of hepatitis C virus passage across dialysis membrana. *Nephron* 80: 194-196.
- Vanderborght BOM, Rouzere C, Ginuino CF, Maertens G, van Heuverswyn H, Yoshida CFT 1998. High prevalence of Hepatitis C Infection Among Brazilian Hemodialysis Patients In Rio de Janeiro: A one-year follow-up study. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 37(1): 75-79.
- Vento S, Garofano T, Renzini C, Cainelli F, Casalli F, Ghironzi G, Ferraro T, Concia E 1998. Fulminant Hepatitis Associated With Hepatitis A Virus Superinfection In Patients With Chronic Hepatitis C. *N Engl J Med* 338(5): 286-290.
- Vosnides GG 1997. Hepatitis C in renal transplantation. *Kidney Int* 52: 843-846.
- Younossi ZM, Mchutchison JG 1996. Serological Tests for HCV Infection. *Viral Hepatitis Reviews* 2(3) :161-173.
- Zacks SL, Frie MW 2001. Hepatitis B and C and Renal Failure. *Infec Dis Clin N America* 15:3: 877-882.
- Zarski JP, Bohn B, Bastie A, Pawlotsky JM, Baud M, Bost-Bezeaux F, Van Nhieu JT, Segneurin JM, Buffet C, Dhumeaux D 1998. Characteristics of patients with dual infection by hepatitis B and C viruses. *J Hepatol* 28: 27-33.
- Zein NN 2000. Clinical Significance of Hepatitis C Virus Genotypes. *Clin Microbiol Rev* 13(2): 223-235.
- Zein NN, Rakela J, Krawitt EL, Reddy KR, Tominaga T, Persing DH and the Collaborative Study Group 1996. Hepatitis C Virus Genotypes in The United

States: Epidemiology, Pathogenicity, and Response to Interferon Therapy. *Ann Intern Med* 125 (8): 634-639.

Zeuzem S, Feinman SV, Rasenack J , Heathcote EJ, Lai M-Y, Gane E, O'Grady J, Reichen J, Diago M, Lin A, Hoffman J, Brunda MJ. 2000. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 343 (23): 1666-1672.

**ESTUDO SOROEPIDEMIOLÓGICO DA INFECÇÃO PELOS VÍRUS DAS
HEPATITES B E C EM UNIDADES DE HEMODIÁLISE**

ENTREVISTA- Unidade: Araguaína-TO/Pacientes

1. Número: HT _____ Data: ____ / ____ / ____ R ()

2. Nome: _____ Prontuário: _____

3. Endereço residencial

Rua _____

Bairro _____ Município _____

Telefone para contato _____

4. Data de nascimento ____ / ____ / ____ Age ()

5. Sexo: Feminino (1) Masculino (2) Sex ()

6. Naturalidade: _____ Nat ()

7. Estado Civil:

Solteiro (1) Casado (2) Amasiado(3) Viuvo (4) Separado (5) E. Civil ()

8. Grau de instrução

Nenhum (1) 1º Grau (2) Inst. ()

2º Grau (3) 3º Grau (4)

9. Renda Familiar:

< 1 salário (1) 1 a 5 salários (2) R. familiar ()

6 a 10 salários (3) >10 salários (4)

10. Profissão: _____

11. Já teve hepatite ou icterícia?

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

12. Algum caso de hepatite ou icterícia na família?

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

Em caso afirmativo, grau de parentesco:

Cônjuge (1) Mãe (2) Pai (3) Irmão (4) Outros (5)

13. Já recebeu transfusão sanguínea ?

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

Em caso afirmativo, número de transfusões: _____

1 vez (1) 1 a 5 vezes (2) N transf ()

6 a 10 vezes (3) > 10 vezes (4)

14. Quando foi a primeira transfusão?

1994 ou após (1) Antes de 1994 (2) Sem informação (9) Y transf ()

15. Já sofreu alguma cirurgia?

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

16. Fez acupuntura?

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

17. Já usou drogas?

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

Tipo: Não injetável (1) Injetável (2) Qual ? _____ T. drog ()

18. Tem alguma tatuagem?

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

19. Tratamento odontológico (dentista/tempo) ?

Sem tratamento (1) Graduado (2) Prático (3) Sem informação (9) T. dent. ()

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

20. Tem ou teve atividade sexual? .
 Não (1) Sim (2) Sem informação (9) Parc. ()
 Número de parceiros? _____ E nos últimos 6 meses? _____ N° parc. ()
21. Uso de preservativo?
 Sempre (1) Ocasionalmente (2) Nunca (3) Presev. ()
22. Já teve alguma DST?
 Não (1) Sim (2) Sem informação (9) DST ()
23. Qual o tempo de tratamento em hemodiálise?
 < 1 ano (1) 1 a 3 anos (2) 4 a 6 anos (3) Y. h dial ()
 7 a 9 anos (4) ≥ 10 anos (5)
24. Já fez tratamento em outra unidade de diálise? Outra HD ()
 Não (1) Sim (2) Qual? _____ Tempo _____
 Caso afirmativo, tipo de tratamento: CAPD () DP () HD ()
25. Já tomou vacina contra hepatite B? Vac B ()
 Sim (1) Não (2) Data da última dose: _____ N° doses? _____
26. Araguaina - Sala: _____ Turno (dia: horário) _____
 Máquina (Marca: nº) _____
27. Sempre dialisa na mesma máquina e/ ou sala? Máq ()
 Sim (1) Não (2)
 Caso negativo, qual? _____
28. Testes laboratoriais:
- | | | | |
|-----------|---------|--------|------------|
| Anti- HCV | () SNR | () SR | HCV () |
| HBsAg | () SNR | () SR | HBsAg () |
| Anti- HBs | () SNR | () SR | A. HBs () |
| Anti- HBc | () SNR | () SR | HBc () |

**ESTUDO SOROEPIDEMIOLÓGICO DA INFECÇÃO PELOS VÍRUS DAS
HEPATITES B E C EM UNIDADES DE HEMODIÁLISE**

ENTREVISTA- Unidade: Araguaína-TO/ Profissionais

I) Identificação:

1. Número: HTP _____ Data: ____ / ____ / ____
2. Unidade: _____
3. Nome: _____
4. Telefone para contato: _____
5. Data de nascimento: ____ / ____ / ____ Age ()
6. Sexo: Feminino (1) Masculino (2) Sex ()
7. Naturalidade _____ Nat ()
8. Estado Civil:
Solteiro (1) Casado (2) Amasiado(3) Viúvo (4) Separado (5) E Civil ()
9. Grau de instrução:
1º Grau (1) 2º Grau (2) Inst ()
3º Grau (3) Nenhum (4)
10. Renda Familiar:
< 1 salário (1) 1 a 5 salários (2) R. familiar ()
6 a 10 salários (3) >10 salários (4)
11. Categoria Profissional:
Enfermeiro (1) Médico (2)
Téc. Enfermagem (3) Aux. Enfermagem (4)
Serviços Gerais (5) Outro (6) Qual: _____

II FATORES ASSOCIADOS E DE RISCO

1. Tempo de profissão:
< 1 ano (1) 1 a 5 anos (2) 6 a 10 anos (3) T. prof. ()
11 a 15 anos (4) 15 a 20 anos (5) > 20 anos (6)
2. Já teve hepatite ou icterícia?
Não (1) Sim (2) Sem informação (9) Hep ()

3. Algum caso de hepatite ou icterícia na família?

Não (1) Sim (2) Sem informação (9)

Fam. hep. ()

Em caso afirmativo, grau de parentesco:

Irmão (1) Pai (2) Mãe (3) Cônjuge (4) Outros (5)

4. Já recebeu transfusão sanguínea ?

Não (1) Sim (2) Sem informação (9)

Transf. ()

Em caso afirmativo, número de transfusões: _____

1 vez (1) 1 a 5 vezes (2)

N transf ()

6 a 10 vezes (3) > 10 vezes (4)

5. Quando foi a primeira transfusão?

1994 ou após (1) Antes de 1994 (2) Sem informação (9)

Y transf ()

6. Tempo de trabalho em hemodiálise:

< 1 ano (1) 1 a 5 anos (2) 6 a 10 anos (3)

T. trab ()

11 a 15 anos (4) 15 a 20 anos (5) ≥ 20 anos (6)

7. Você faz uso de equipamentos de proteção?

Sempre (1) Ocasionalmente (2) Nunca (3)

Prot ()

Em caso afirmativo, quais ?

Luvas (1) Avental (2) Gorro (3)

E. prot ()

Máscara (4) Óculos (5) Outro (6) qual: _____

8. Já ocorreu algum acidente de trabalho com você?

Ac. trab ()

Não (1) Sim (2) Sem informação (9)

Em caso afirmativo:

Nº ac. ()

Número de vezes: _____ Quando? _____

() material era proveniente de paciente com hepatite?

Pcte hep. ()

Não (1) Sim (2) Sem informação (9)

Tipo de acidente:

Tipo ac. ()

Contato de material biológico com a pele (1)

Contato de material biológico com mucosa (2)

Material perfuro - cortante (3)

Outros: _____

9. Já sofreu alguma cirurgia?
 Não (1) Sim (2) Sem informação (9) Cir. ()
10. Fez acupuntura?
 Não (1) Sim (2) Sem informação (9) Acup. ()
11. Já usou drogas?
 Não (1) Sim (2) Sem informação (9) Drog. ()
 Tipo: Não injetável (1) Injetável (2) Qual? _____ T drog()
12. Tem alguma tatuagem?
 Não (1) Sim (2) Sem informação (9) Tat ()
13. Tratamento odontológico (dentista/tempo) ?
 Sem tratamento (1) Graduado (2) Prático(3) Sem informação (9) T dent ()
 < 1 ano (1) 1 a 5 anos (2) 6 a 10 anos (3) > 10 anos (4) Y dent ()
14. Tem ou teve atividade sexual?
 Não (1) Sim (2) Sem informação (9) Parc ()
 Número de parceiros? _____ E nos ultimos 6 meses? _____ N° parc ()
15. Uso de preservativo?
 Sempre (1) Ocasionalmente (2) Nunca (3) Presev ()
16. Já teve alguma DST?
 Não (1) Sim (2) Sem informação (9) DST ()
17. Compartilha objetos cortantes de higiene pessoal ?
 Não (1) Sim (2) Hig ()
18. Já tomou vacina contra hepatite B?
 Sim (1) Não (2) N° doses? _____ Data da última dose _____ Vac. B ()
19. Testes laboratoriais:
 Anti- HCV () SNR () SR HCV ()
 HBsAg () SNR () SR HBsAg ()
 Anti- HBs () SNR () SR A. HBs ()
 Anti- HBc () SNR () SR HBc ()