

KÁTIA DE PAULA FARAH

**HEPATITE C EM PORTADORES DE INSUFICIÊNCIA
RENAL CRÔNICA EM TRATAMENTO HEMODIALÍTICO:
ESTUDO CLÍNICO, EPIDEMIOLÓGICO E
LABORATORIAL.**

Belo Horizonte

Minas Gerais – Brasil

2004

KÁTIA DE PAULA FARAH

**HEPATITE C EM PACIENTES PORTADORES DE
INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA EM TRATAMENTO
HEMODIALÍTICO: ESTUDO CLÍNICO, EPIDEMIOLÓGICO
E LABORATORIAL.**

Faculdade de Medicina da Universidade Federal de
Minas Gerais, para obtenção do grau de Doutor em
Medicina, área de concentração Medicina Tropical.

Orientador: Prof. Dr. José Roberto Lambertucci
Co-Orientadores: Prof. Carlos Maurício F. Antunes
Prof. Dr. José Carlos Serufo

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Belo Horizonte – Minas Gerais

2004

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

REITORA:

Profa. Dra. Ana Lúcia de Almeida Gazzola

PRÓ-REITORA DE PÓS-GRADUAÇÃO:

Profa. Dra. Maria Sueli de Oliveira Pires

DIRETOR DA FACULDADE DE MEDICINA:

Prof. Dr. Geraldo Brasileiro Filho

COORDENADOR DO CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO:

Prof. Dr. Francisco José Penna

COORDENADOR DO CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL:

Prof. Dr. Manoel Otávio da Costa Rocha

COLEGIADO DO CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL:

Prof. Dr. Antônio Luiz Pinho Ribeiro

Prof. Dr. Carlos Maurício Antunes de Figueiredo

Prof. Dr. Dirceu Bartolomeu Greco

Prof. Dr. José Carlos Serufo

Prof. Dr. Manoel Otávio da Costa Rocha

Fernando Otoni Botoni (representante discente)

BELO HORIZONTE – MINAS GERAIS – BRASIL

MAIO 2004



FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 7009
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100
Fone: (031) 248.9641 FAX: (31) 248.9939



DECLARAÇÃO

A Comissão Examinadora abaixo assinada, composta pelos Professores Doutores: José Roberto Lambertucci, Edna Strauss, Marcelo Simão Ferreira, Guilherme Correa de Oliveira, Eduardo Araújo de Oliveira, aprovou a defesa de tese intitulada: **“HEPATITE C EM PORTADORES DE INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA EM TRATAMENTO HEMODIALÍTICO: ESTUDO CLÍNICO, EPIDEMIOLÓGICO E LABORATORIAL”**, apresentada pela doutoranda **KÁTIA DE PAULA FARAH** para obtenção do título de doutora em Medicina, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, realizada em 13 de julho de 2004.

Prof. José Roberto Lambertucci
orientador

Profa. Edna Strauss

Prof. Marcelo Simão Ferreira

Prof. Guilherme Correa de Oliveira

Prof. Eduardo Araújo de Oliveira

Dedico esta Tese

aos portadores de insuficiência renal crônica,
pelo aprendizado que me proporcionaram.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor José Roberto Lambertucci, mestre e amigo, pela orientação, dedicação, entusiasmo, confiança e apoio constante, principalmente, para enfrentar e solucionar as diversas dificuldades na realização deste estudo.

Ao Professor José Carlos Serufo, pelos seus ensinamentos e segurança fundamentais para a conclusão deste trabalho.

Ao Professor Carlos Maurício Figueiredo Antunes pela preciosa orientação na elaboração do Banco de Dados, avaliação epidemiológica e análise estatísticas dos dados.

Ao Dr. Ricardo Andrade Carmo, igualmente mestre e amigo, pelos seus conhecimentos em Hepatites, prestimosa contribuição na elaboração do questionário de atendimento aos pacientes, inúmeras orientações e revisão deste estudo e principalmente pela sua amizade.

Ao Dr. Vandack Alencar Nobre Júnior, pela demonstração de amizade, disponibilidade e contribuição para a elaboração deste estudo.

Ao Dr. Valério Rodrigues Ladeira pelo estímulo para iniciar o curso de pós-graduação e pela contribuição na obtenção de artigos científicos para a revisão literária.

Ao Paulo Dias que soube entender minhas dificuldades e ausências. Ao Víctor Farah Dias, que nasceu no decorrer desta tese, pela sua alegria e carinho constantes.

Aos colegas nefrologistas que gentilmente encaminharam os pacientes portadores de hepatite C para avaliação e que estiveram presentes durante o acompanhamento clínico destes pacientes: José Maria Penido Silva, Eleonora Moreira Lima, Cristiane Nahas Lara Camargos, Eduardo Vinícios Botelho, Eduardo Roberto da Silveira, Aparecida Maria de Paula, Juliana Andrade Filgueiras, Fábio César de Paula, Hamilton Vieira Melo, Roberto Eduardo Salum, Leidson Alquimim, Urutã de Lucena, Maria das Graças Zinato Moreira, Elaine Arantes Greco, Ludmila Mineiro Veloso, Renata Diniz Rabelo Ferreira, Andréa Moreira Gonçalves, Leonardo Pereira, João Carlos de Oliveira, Luís Henrique, Gustavo Mário Capanema Silva, Milton Soares Campos Neto, Cláudia Ribeiro, André Barreto Pereira.

À Dra. Maria Carolina Barbosa Álvares, médica do serviço de radiologia da Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte, pelo seu empenho, profissionalismo e interesse científico em realizar todos os ultra-som e biópsias hepáticas dos pacientes em diálise da Santa Casa e pela maioria dos exames ultra-sonográficos e biópsia hepáticas dos candidatos à doação de sangue.

Agradeço igualmente aos médicos do serviço de radiologia do Hospital das Clínicas pela dedicação e empenho na realização dos exames: Dr. Rogério Augusto Pinto Silva, Dra. Fabiana Paiva, Dr. Francisco Afonso Silveira de Melo, Dra. Letícia Martins Azevedo, Dr. Petrônio Rabelo Costa.

Às professoras de patologia da Faculdade de Medicina da UFMG, Dra. Lúcia Porto e Dra. Virgínia Hora Rios Leite pela solicitude, ao revisarem todas as lâminas de histologia hepática dos pacientes no estudo e também pelos ensinamentos e amizade.

Ao Dr. Guilherme Corrêa Oliveira e Dra. Solange Cristina Uber Busek, biólogos do Centro de Pesquisa René-Rachou e ao Dr. José Carlos Serufo pela realização dos exames de biologia molecular e pelos ensinamentos.

Aos colegas do curso de Pós-Graduação em Medicina Tropical da UFMG: Luciana Cristina dos Santos Silva, René Couland Santos da Costa Cruz, Leonardo Campos Queiroz, Thaís Fanai Batista, Sandra Costa Drumond, Silvana Romano da Silva, Vera Maria de Moraes Miranda, Magda Nancy Aires dos Anjos, Eni Nunes Corrêa, Lílian Coeli Cifuentes Gonçalves, Joana Darc Cardoso Gontijo, Maria das Graças Xavier França e Maria Cristina Dias.

As secretárias e enfermeiras dos serviços de diálise: Leila Chamaum, Tâmara Miguel de Araújo, Ana Giselda Lima Raimundo, Regina Araújo de Souza, Vanise Aparecida Matos da Costa, Analice Fonseca Braga, Lucinete Duarte dos Santos, Rosiane Fidélis dos Santos Pinto, Shirley Cristina Flores, Lúcia Maria Mendes, Denise Ribeiro de Souza, Meline Aparecida Machado, Maísa Alves Pereira Adriana Alves Cordeiro, Maria Christina Gonçalves Pereira da Silva, pelo apoio logístico para a execução do trabalho.

Ao Hospital das Clínicas da UFMG, ao Curso de Pós-Graduação em Medicina Tropical da UFMG, à Fundação Hemominas, ao Centro de Pesquisa René-Rachou, também pelo apoio logístico ao estudo.

Ao meu pai Nagib Galeppe Farah Sobrinho e à minha mãe Maria de Lourdes Paula Farah, a quem muito devo pela educação recebida.

A todos os pacientes que participaram deste estudo e que souberam entender nosso objetivo, aguardando pacientemente os resultados dos exames realizados, o início do tratamento específico quando indicado e colaborando incondicionalmente com a realização deste estudo.

Finalmente, a todos aqueles que, de alguma forma, colaboraram para a realização desta tese, expresso minha sincera gratidão e respeito.

SUMÁRIO

1.0	INTRODUÇÃO.....	1
2.0	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	6
2.1	Epidemiologia.....	7
2.2	Infecção pelo VHC em portadores de Insuficiência renal crônica.....	10
2.3	História natural da infecção pelo VHC em pacientes hemodialisados..	18
2.4	Testes diagnósticos da hepatite C crônica.....	24
2.4.1	Reação em cadeia da polimerase transcriptase reversa.....	24
2.4.2	Genotipagem do vírus da hepatite C.....	26
2.4.3	Biópsia hepática.....	28
2.5	Hemossiderose.....	29
2.6	Hepatite C e transplante.....	31
3.0	OBJETIVOS.....	35
3.1	Objetivo geral.....	36
3.2	Ojetivos específicos.....	36
4.0	PACIENTES E MÉTODOS.....	37
4.1	Desenho.....	38
4.2	Locais de estudo.....	38
4.3	População.....	38
4.3.1	Portadores de insuficiência renal crônica (grupo I).....	39
4.3.2	Candidatos à doação de sangue (grupo II).....	41
4.4	Período do estudo.....	42
4.5	Definições.....	42
4.6	Investigaçãoepidemiológica.....	43
4.7	Coleta de amostras.....	44
4.7.1	Coleta de sangue.....	44
4.7.2	Biópsia hepática.....	45
4.8	Métodos laboratoriais	45
4.8.1	Dosagens de alaninoaminotransferas.....	45

4.9	Investigação diagnóstica da infecção pelo VHC.....	46
4.10	Métodos de diagnóstico sorológico ou triagem sorológica da população.....	46
4.11	Métodos de diagnóstico virológico qualitativo.....	47
4.11.1	Extração do RNA viral, RT-PCR aninhado, eletroforese e genotipagem.....	47
4.11.1.a	Extração do RNA e RT-PCR aninhado no plasma.....	48
4.11.1.b	Extração do RNA e RT-PCR aninhado no tecido hepático (LICM-CPqRR/FIOCRUZ).....	49
4.11.1.c	Genotipagem.....	49
4.11.2	Extração do RNA, RT-PCR e genotipagem pelo seqüenciamento no plasma (NUPAD).....	51
4.11.3	Método virológico quantitativo no plasma.....	52
4.12	Ultra-som.....	54
4.13	Histologia hepática.....	55
4.14	Variáveis analisadas.....	56
4.14.1	Características sócio demográficas.....	56
4.14.2	Características da insuficiência renal crônica.....	57
4.14.3	Características epidemiológicas da transmissão da hepatite C...	57
4.14.4	Características clínicas da hepatite C.....	57
4.14.5	Características virológicas da hepatite C.....	59
4.14.6	Características ultra-sonográficas.....	59
4.14.7	Características histológicas utilizando os critérios do METAVIR.	59
4.14.8	Complicações da biópsia hepática.....	60
4.15	Limitações.....	60
4.16	Análise de dados.....	60
4.17	Normatização da estrutura e referências bibliográficas.....	62
5.0	ÉTICA.....	63
6.0	RESULTADOS.....	64
6.1	Análise descritiva.....	65
6.1.1	Características gerais.....	65
7.0	DISCUSSÃO.....	92
7.1	Prevalência da infecção pelo VHC em centros de hemodiálise...	93

7.2	Perdas.....	95
7.3	Análise descritiva da população portadora de insuficiência renal crônica e candidatos à doação de sangue.....	96
7.3.1	Características sócio-demográficas.....	96
7.3.2	Características epidemiológicas da transmissão do VHC.....	97
7.3.3	Características da insuficiência renal crônica.....	100
7.3.4	Características clínicas da hepatite C.....	100
7.3.5	Marcadores sorológicos para outros patógenos de transmissão parenteral.....	103
7.4	Características laboratoriais (ALT) da infecção pelo VHC.....	104
7.5	Detecção do RNA do VHC.....	105
7.5.1	No plasma.....	105
7.5.2	No tecido hepático.....	109
7.6	Genotipagem do VHC.....	110
7.7	Ultra-sonografia.....	112
7.8	Histologia hepática.....	113
7.8.1	Marcadores histológicos da infecção pelo VHC.....	118
7.8.2	Siderose Kupfferiana e hepatocitária.....	120
7.9	Complicações da biópsia hepática.....	120
8.0	CONCLUSÕES.....	124
9.0	SUMMARY.....	127
10.0	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	130
11.0	ANEXOS.....	157

RESUMO

O interesse em conhecer o comportamento da infecção pelo vírus da hepatite C (VHC) em portadores de insuficiência renal crônica (IRC) é recente e crescente. No presente estudo, avaliou-se: 1) a prevalência da infecção pelo VHC entre os portadores de IRC; 2) as características sócio-demográficas, epidemiológicas e clínicas da infecção pelo VHC; 3) a detecção do RNA do VHC no plasma e no tecido hepático e seu perfil genotípico; 4) as alterações ultra-sonográficas; e, 5) as alterações histopatológicas à biópsia hepática. Realizou-se estudo de corte transversal em portadores de insuficiência renal crônica (IRC) em hemodiálise (grupo I) e candidatos à doação de sangue (grupo II), todos com ELISA anti-VHC-3.0 reativos. Foram avaliados 76 portadores de IRC e 77 pacientes candidatos à doação de sangue. Identificou-se o RNA-VHC no plasma e no fragmento de tecido hepático através da técnica da reação em cadeia da polimerase transcriptase reversa (RT-PCR-aninhado) e por seqüenciamento. Realizou-se a genotipagem para o VHC pela técnica de fragmento de restrição da extensão do polimorfismo (RFLP) e por seqüenciamento. Todos os pacientes submeteram-se à biópsia hepática. A idade média foi de 43 e 40 anos nos grupos I e II, respectivamente. A elevação de alaninoaminotransferase (ALT) ocorreu em 44,7% dos pacientes portadores de IRC e em 63,6% dos candidatos à doação de sangue ($p=0,019$). Houve maior exposição prévia ao vírus da hepatite B (VHB) e ao uso de drogas hepatotóxicas no grupo I, e o alcoolismo mostrou-se mais prevalente no grupo II. Ao ultra-som, a textura ecográfica do parênquima hepático mostrou-se

homogênea em 86,8% e 80,5% dos pacientes do grupo I e II, respectivamente ($p=0,290$). Obteve-se a detecção plasmática do RNA viral em 72 pacientes (94,7%) do grupo I e em 65 pacientes (84,4%) do grupo II ($p=0,022$). Houve predomínio do genótipo 1 nos dois grupos. O genótipo 3 foi o segundo mais prevalente no grupo II ($p=0,001$). Identificou-se o genótipo 2 em oito pacientes (10,5%) do grupo I e em apenas um paciente (1,3%) do grupo II ($p=0,016$). Dentre os 96 pacientes que realizaram a pesquisa do RNA-VHC no plasma e tecido hepático, seis (6,3%) apresentaram RT-PCR negativo no plasma e positivo no tecido hepático. A histologia hepática avaliada pelos critérios do METAVIR não evidenciou diferença estatística significativa com relação à atividade inflamatória e fibrose nos dois grupos avaliados, sendo a esteatose hepática e a siderose mais prevalentes no grupo I. Portanto, no presente estudo, observou-se o predomínio do genótipo 1, seguido pelo genótipo 2, nos portadores de IRC. Não houve diferença significativa com relação à carga viral nos dois grupos. A siderose kupfferiana e hepatocitária observada com maior frequência no grupo I (IRC) pode ter agravado a fibrose hepática neste grupo. As complicações decorrentes da biópsia hepática foram graves e ocorreram apenas nos portadores de IRC.

LISTAS DE TABELAS

TABELA 1	Distribuição da população portadora de IRC, anti-VHC reativo, segundo as características selecionadas de acordo com a concordância em participar do estudo (n=100). Belo Horizonte, MG. Maio de 2000 a dezembro de 2003.....	69
TABELA 2	Distribuição de freqüência de características sócio-demográficas selecionadas da população portadora de IRC e candidatos à doação de sangue com anticorpos anti-VHC reativo, por ocasião da primeira consulta. Belo Horizonte, MG. Maio de 2000 a dezembro de 2003.....	71
TABELA 3	Distribuição de freqüência da população portadora de IRC e anti-VHC positiva, segundo características da IRC. Maio de 2000 a dezembro de 2003.....	72
TABELA 4	Distribuição de freqüência da população portadora de IRC e candidatos à doação de sangue com anticorpos anti-VHC reativo segundo a história de soroconversão para o VHC. Maio de 2000 a dezembro de 2003.....	73
TABELA 5	Distribuição de freqüência da população portadora de IRC e candidatos à doação de sangue com anticorpos anti-VHC reativo segundo a história de hepatite aguda clínica e/ou icterícia e seu diagnóstico específico. Maio de 2000 a dezembro de 2003.....	74
TABELA 6	Distribuição de freqüência da população portadora de IRC e candidatos à doação de sangue com anticorpos anti-VHC reativo de acordo com as características clínicas e epidemiológicas. Maio de 2000 a dezembro de 2003.....	75
TABELA 7	Distribuição da população portadora de IRC e candidatos à doação de sangue com anticorpos anti-VHC reativo segundo a ocorrência e tipo de elevação de ALT sérica. Maio de 2000 a dezembro de 2003.....	76
TABELA 8	Distribuição da população portadora de IRC e candidatos à doação de sangue com anticorpos anti-VHC reativo segundo a história de hemotransfusão. Maio de 2000 a dezembro de 2003.....	77
TABELA 9	Distribuição de freqüência de características indicadoras de possíveis fontes de infecção para o VHC nos pacientes portadores de IRC e candidatos à doação de sangue. Belo Horizonte, MG. Maio de 2000 a dezembro de 2003.....	78

TABELA 10	Distribuição de frequência da população portadora de IRC e candidatos à doação de sangue com anticorpos anti-VHC reativo segundo a detecção plasmática de RNA do VHC pela técnica de nested-RT-PCR e/ou por seqüenciamento da região 5' NT. Belo Horizonte, MG. Maio de 2000 a dezembro de 2003.....	79
TABELA 11	Distribuição de frequência da população portadora de IRC e candidatos à doação de sangue com anticorpos anti-VHC-3.0 reativo com RNA-VHC detectável no plasma segundo a genotipagem viral. Belo Horizonte, MG. Maio de 2000 a dezembro de 2003.....	80
TABELA 12	Distribuição de frequência da população portadora de IRC e candidatos à doação de sangue com anticorpos anti-VHC-3.0 reativo segundo a detecção no tecido hepático de RNA do VHC pela técnica de RT-PCR aninhado. Belo Horizonte, MG. Maio de 2000 a dezembro de 2003.....	81
TABELA 13	Distribuição de frequência da população portadora de IRC e candidatos à doação de sangue com anticorpos anti-VHC reativo segundo a detecção plasmática e no tecido hepático do RNA-VHC pela técnica de nested-RT-PCR e/ou por seqüenciamento da região 5' NT. Belo Horizonte, MG. Maio de 2000 a dezembro de 2003.....	82
TABELA 14	Distribuição de frequência da população portadora de IRC e candidatos à doação de sangue com anticorpos anti-VHC-3.0 reativo de acordo com os critérios ultrasonográficos. Belo Horizonte, MG. Maio de 2000 a dezembro de 2003.....	84
TABELA 15	Distribuição de frequência da população portadora de IRC e candidatos à doação de sangue com anticorpos anti-VHC-3.0 reativo segundo a classificação histológica pelo METAVIR. Belo Horizonte, MG. Maio de 2000 a dezembro de 2003.....	87
TABELA 16	Distribuição de frequência da população portadora de IRC e candidatos à doação de sangue com anticorpos anti-VHC-3.0 reativo segundo a ocorrência de marcadores histológicos de infecção para o VHC no estudo anátomo-patológico. Belo Horizonte, MG. Maio de 2000 a dezembro de 2003.....	88
TABELA 17	Distribuição de frequência da população portadora de IRC e candidatos à doação de sangue com anticorpos anti-VHC-3.0 reativo segundo a ocorrência de siderose Kupfferiana e hepatocitária à biópsia hepática. Belo Horizonte, MG. Maio de 2000 a dezembro 2003.....	89

TABELA 18	Análise multivariada de características selecionadas associadas com atividade inflamatória à biópsia hepática em portadores de IRC (n=76) e candidatos à doação de sangue (n=77), com anti-VHC reativo. Belo Horizonte, MG. Maio de 2000 a dezembro de 2003.....	90
TABELA 19	Análise multivariada de características selecionadas associadas com fibrose à biópsia hepática em portadores de IRC (n=76) e candidatos à doação de sangue (n=77), com anti-VHC reativo. Belo Horizonte, MG. Maio de 2000 a dezembro de 2003.....	91

LISTAS DE FIGURAS

Figura 1	Padrão de bandas geradas pela digestão da região amplificada 5'RNC com as enzimas HaeIII – RsaI (A) e MvaI – HinfI (B), de acordo com os principais genótipos do VHC. A localização relativa dos sítios de corte são indicadas na caixa à esquerda pelas linhas verticais e os números correspondem ao tamanho do fragmento gerado pelo corte. A caixa à direita indica os tipos genéticos associados ao padrão de fragmentos gerados.....	50
Figura 2	Produto do "nested-PCR" para VHC em gel de poliacrilamida 6% corado com brometo de etídio.....	170
Figura 3	Eletroforese em gel de poliacrilamida 10% dos fragmentos de DNA, gerados após digestão com MvaI e HinfI (MH) ou Hae III e RsaI (HR).....	170
Figura 4	Análise histológicas da atividade inflamatória, fibrose, siderose Kupfferiana e hepatocitária em portadores de anti-VHC.....	172

LISTA DE ABREVIATURAS

ALT	alanina aminotransferase
anti-HBc	anticorpo contra o antígeno central (core) do vírus da hepatite B
Anti-VHC	anticorpo contra o vírus da hepatite C
Anti-VIH	anticorpo contra o vírus da imunodeficiência humana
pb	pares de bases
CAPD	diálise peritoneal ambulatorial contínua
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CHC	carcinoma hepatocelular
CPqRR	Centro de Pesquisa René Rachou
CTR	Centro de Treinamento e Referência
DDAVP	acetato de desmopressina
DIP	Doenças Infecciosas e Parasitárias
dNTT	deoxinucleotídeo-trifosfato
DTT	ditiotreitól
EDTA	ácido etileno diaminotetracético
EIA	técnica imunoenzimática
EIA-3.0	técnica imunoenzimática de terceira geração
E1 e E2	proteína do envelope do vírus da hepatite C
et al.	– e outros (et alteri ou et alii)
EUA	Estados Unidos da América
FTA-Abs	teste de absorção de anticorpo fluorescente treponêmico
HBsAg	antígeno de superfície da hepatite B
HD	hemodiálise
HIV –1/2	vírus da imunodeficiência humana – tipos 1 e 2.
HLA	antígeno leucocitário humano
HTLV-I/II	vírus linfotrófico de células T humana – tipos I e II.
HSH	homens que fazem sexo com homens
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IFN	interferon
IRC	insuficiência renal crônica
IST	índice de saturação de transferrina
LICM	Laboratório de Imunologia Celular e Molecular
MG	Minas Gerais
NCR	região não-codificante
NS	não-estrutural
NUPAD	Núcleo de Pesquisa em Apoio Diagnóstico
OMS	Organização Mundial de Saúde
PBH	Prefeitura de Belo Horizonte

RFLP	fragmento de restrição da extensão do polimorfismo
RIBA	técnica de imunoblot recombinante.
RMBH	região metropolitana de Belo Horizonte
RNA-VHC	ácido ribonucléico do vírus da hepatite C
RT-PCR	reação em cadeia da polimerase transcriptase reversa
RT-PCR aninhado	reação em cadeia da polimerase aninhada com transcrição reversa
SBN	Sociedade Brasileira de Nefrologia
T CD4+	linfócito T CD4 positivo
T CD8+	linfócito T CD8 positivo
TAB.	tabela
Th1	citocinas do tipo 1 produzidas pelo linfócito T auxiliar
Th2	citocinas do tipo 2 produzidas pelo linfócito T auxiliar
TSR	terapia de substituição renal
UDI	usuário de drogas ilícitas injetáveis
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
VHB	vírus da hepatite B
VHC	vírus da hepatite C
γGT	gama glutamiltransfera

1 INTRODUÇÃO

O vírus da hepatite C (VHC) é considerado uma das principais causas de doença hepática crônica no mundo e estima-se que 3% da população mundial esteja infectada por este vírus (WHO, 2001; LAUER *et al.*, 2001). É significativo o número de pessoas que desconhece o fato de ser portador do vírus, visto que a doença apresenta evolução assintomática durante anos. De acordo com os dados de 2002 da Organização Mundial de Saúde (OMS), em 2001, as doenças hepáticas crônicas foram responsáveis por 1,4 milhão de mortes, incluindo 796.000 devido à cirrose e 616.000 por câncer primário de fígado. Pelo menos, 20% destas mortes são provavelmente atribuídas à infecção pelo VHC, sendo mais que 280.000 mortes (WHO, 2002; EL-SERAG *et al.*, 2002).

As altas taxas de cronicidade da doença (85%), seu potencial evolutivo para cirrose, hepatocarcinoma e o fato de ser a principal etiologia diagnosticada em casos de transplante hepático tornam esta doença um grave problema de saúde pública no mundo (STRAUSS, 2001).

O VHC foi descoberto por CHOO *et al.* em 1989. É um vírus RNA da família *Flaviviridae*, com genoma em fita simples de polaridade positiva composto por pelo menos seis genótipos principais e vários subtipos (SIMMONDS *et al.*, 1994; PURCEL, 1997). Além dos vários genótipos e subtipos, há também as *quasispecies*, representadas por populações heterogêneas do mesmo vírus, muito semelhantes entre si, infectando um mesmo indivíduo. As *quasispecies* ocorrem devido à replicação imperfeita do vírus, com o surgimento de pequenas e constantes mutações. Através da análise da seqüência genômica, com uma longa fase de leitura aberta, distinguem-se as proteínas estruturais: core, envelope (E1

e E2) e as não estruturais (NS) 1 a 5, essas últimas responsáveis pela replicação viral.

Após o VHC ter sido clonado, tornou-se notório a maior prevalência nos portadores de insuficiência renal crônica (IRC), em hemodiálise, em comparação com indivíduos sem alteração da função renal (POL *et al.*, 1993; FABRIZI *et al.*, 1994; CDC, 1998; FABRIZI *et al.*, 2002; MEMON & MEMON, 2002; SOUZA *et al.*, 2003). Observou-se que a sua transmissão ocorria nas unidades de diálise na ausência de fatores de riscos parenterais comuns como a hemotransfusão ou o uso de drogas ilícitas.

Como a forma de transmissão da hepatite C é predominantemente parenteral (ALTER *et al.*, 1992), todas as pessoas que receberam sangue e hemoderivados, principalmente se isto ocorreu antes de 1992, ocasião em que o exame sorológico para o VHC tornou-se disponível nos Bancos de Sangue, apresentam alto risco para contrair a infecção. São considerados grupos populacionais de maior risco os hemodialisados, os hemofílicos, os usuários de drogas ilícitas e os politransfundidos. Atualmente, a população mais acometida são os usuários de drogas ilícitas, principalmente, injetáveis (WASLEY & ALTER, 2000).

O vírus da hepatite C (VHC) tornou-se causa importante de hepatite entre os pacientes e membros das equipes das unidades de hemodiálise, principalmente após a hepatite B ter sido controlada através da realização de exames de rotina para o vírus da hepatite B (VHB) e a adoção de medidas preventivas (YOSHIDA *et al.*, 1992). Entre essas medidas incluem-se o uso de salas e máquinas separadas e a vacinação específica.

A história natural da infecção pelo VHC nos pacientes em diálise permanece controversa, pois o curso da infecção estende-se durante décadas. Além disso, os pacientes em diálise apresentam taxas maiores de morbidade e mortalidade em comparação à população geral, limitando o acompanhamento por longo tempo (FABRIZI *et al.*, 2002). Atualmente, poucos dados são disponíveis sobre a histologia hepática nos pacientes portadores de IRC em relação aos pacientes com infecção pelo VHC e função renal normal (STERLING *et al.*, 1999).

De acordo com a literatura, é ainda incerto se alguns genótipos levam a evolução clínica e curso histológico mais grave da doença hepática que outros. Os estudos iniciais encontraram prevalência maior do genótipo 1b em hepatite crônica, cirrose hepática e carcinoma hepatocelular, sugerindo associação independente entre genótipo 1b e pior prognóstico, não confirmados quando afastados elementos de confusão, tais como: idade, duração da infecção ou forma de aquisição do VHC.

No nosso meio, há poucos estudos sobre a hepatite C crônica na população em diálise. A biópsia hepática mostra-se importante para avaliação da intensidade do processo inflamatório e do estadiamento (fibrose), definição com relação à necessidade de início de terapêutica anti-viral específica e liberação para o transplante renal. Sabe-se que o uso de Interferon (IFN) α , após o transplante renal, associou-se com elevado risco de rejeição e disfunção do enxerto (CAMPISTOL *et al.*, 1999; POL *et al.*, 2002).

A realização deste estudo justifica-se pela necessidade de determinar a prevalência da infecção pelo VHC nos pacientes em hemodiálise, sua distribuição genotípica, avaliação histológica hepática, início de terapêutica específica quando indicado e comparar os resultados obtidos com aqueles encontrados nos

pacientes candidatos à doação de sangue, com função renal normal. Neste estudo procurar-se-á definir os genótipos e subtipos predominantes, as alterações bioquímicas e histológicas do vírus C em duas comunidades: pacientes submetidos à hemodiálise crônica e candidatos a doadores de sangue de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. Seria a doença hepática menos agressiva na população de pacientes com doença renal em hemodiálise devido à imunossupressão?



2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Epidemiologia

Estima-se que aproximadamente 3% da população mundial esteja infectada pelo vírus da hepatite C (VHC), significando mais de 170 milhões de portadores crônicos (LAUER *et al.*, 2001), com risco de desenvolver cirrose e/ou câncer de fígado (ALTER, 1995; HOOFNAGLE, 1997).

Os Centers for Disease Control and Prevention (CDC, 1998) estimam que o número de novos casos de infecção aguda por este vírus nos Estados Unidos (EUA) tenha diminuído de aproximadamente 230.000 por ano, na década de 80, para seu nível atual de 36.000 casos anuais.

Os dados mais recentes mostraram que a incidência da infecção pelo VHC em doadores de sangue nos EUA situa-se entre 0,17% e 1,4% (MEMON & MEMON, 2002). No Brasil, os dados evidenciaram que entre 1,4% e 2,6% da população esteja infectada pelo VHC (WHO, 1997; FOCACCIA *et al.*, 1998). Em 2001, a prevalência de anticorpos anti-VHC-EIA-3.0 em doadores de sangue da hemorede pública foi de 0,38% em Belo Horizonte (FUNDAÇÃO HEMOMINAS, 2002). A prevalência de positividade das reações sorológicas para o anti-VHC-EIA-3.0 em doadores de sangue da Fundação Hemominas foi de 0,24% em 2003 (FUNDAÇÃO HEMOMINAS, 2004). Entretanto, em outras regiões do mundo a incidência da infecção pelo VHC, tanto na população geral quanto nos doadores de sangue, pode ser muito maior (MEMON & MEMON, 2002).

O teste para a detecção de anticorpos contra o VHC tornou-se obrigatório na triagem sorológica dos bancos de sangue brasileiros em novembro de 1993 (BRASIL, 1993). Entretanto, a Fundação Hemominas já havia adotado o exame em sua rotina laboratorial em 1992. O aperfeiçoamento das técnicas sorológicas e o desenvolvimento do teste anti-VHC de segunda e terceira gerações com maior sensibilidade e especificidade, possibilitaram a detecção cada vez mais precoce da infecção, aumentaram a acurácia da triagem sorológica e diminuíram a taxa de incidência da hepatite C relacionadas às transfusões.

A maior incidência da infecção aguda pelo VHC ocorre entre as idades de 20 e 39 anos, sendo difícil a sua determinação devido ao subdiagnóstico e, conseqüentemente, à subnotificação. A maior prevalência da infecção crônica, nos Estados Unidos, ocorre entre as idades de 30 e 49 anos, predominando nos homens e em afro-americanos (CDC, 1998).

O período de incubação da hepatite C é bastante variável, de três a doze semanas, com média de sete semanas. Logo após a infecção, o melhor marcador diagnóstico é a determinação do RNA-VHC, já que os anticorpos surgem quatro a vinte semanas após a infecção. Nesta fase de janela imunológica, ou seja, da presença do RNA-VHC e ausência de anticorpos, pode ocorrer contaminação parenteral, geralmente por transfusão sanguínea ou pelo uso de drogas ilícitas (STRAUSS, 2001). A infecção crônica pelo vírus é indicada pela presença do anti-VHC reativo ou pela viremia persistente (presença do RNA-VHC no soro) durante pelo menos seis meses (MEYER *et al.*, 2003); a subsequente perda espontânea do vírus é incomum.

A maioria dos casos de hepatite C aguda são anictéricos e assintomáticos, com menos de 25% apresentando sinais clínicos aparentes (MERICAN *et al.*, 1993; MARCELLIN, 1999). A infecção pelo VHC evolui para a cronicidade em até 85% dos casos. Nesta fase, apresenta curso remitente, com períodos de exacerbação e recorrência da hepatite e flutuações periódicas das transaminases séricas. A progressão da doença hepática geralmente é lenta, assintomática durante anos ou décadas e tem apresentação clínica variada, com o desenvolvimento de cirrose, doença hepática terminal e carcinoma hepatocelular em apenas parte dessa população (ALTER & SEEF, 2000; HOOFNAGLE, 2002). A ocorrência de hepatite C fulminante é descrita, porém rara (YANAGI *et al.*, 1991).

O mecanismo responsável pela alta prevalência da infecção crônica não se encontra estabelecido. Acredita-se que possa estar relacionado à diversidade genética do vírus e sua tendência à rápida mutação, permitindo que ele escape do reconhecimento pelo sistema imune (GONZÁLES-PERALTA *et al.*, 1996; FARCI *et al.*, 2000). Alguns fatores do hospedeiro podem estar envolvidos na capacidade de clareamento espontâneo do vírus. Entre eles, cita-se a presença do HLA DRB1 e DQB1 (ALRIC *et al.*, 1997; THURSZ *et al.*, 1999), títulos altos de anticorpos neutralizantes contra proteínas estruturais do VHC (ISHII *et al.*, 1998), a persistência de resposta de célula T CD4 específica para o VHC (GERLACH *et al.*, 1999) e pacientes de raça branca com picos relativamente baixos de viremia pelo VHC durante infecção aguda (VILLANO *et al.*, 1999).

A principal via de transmissão do VHC é a parenteral, através da transfusão de sangue e hemoderivados, uso de drogas ilícitas injetáveis,

nosocomial nos hemodialisados ou através de acidentes com materiais perfurocortantes, especialmente em profissionais de saúde. Os procedimentos odontológicos, médicos, tatuagem ou acupuntura também constituem fatores de risco (STRAUSS, 2001).

Dentre as formas de transmissão não-parenterais da hepatite C, deve-se ressaltar a possibilidade da transmissão sexual, com índices de contaminação do parceiro sexual entre 6% a 10% (STRAUSS, 2001). Aproximadamente 10% dos casos de hepatite C têm sua forma de contágio desconhecida (CDC, 1998).

2.2 Infecção pelo VHC em portadores de insuficiência renal crônica

A infecção pelo VHC é freqüente nos pacientes hemodialisados e relaciona-se, principalmente, a transfusões de sangue ou derivados e à contaminação nosocomial (POL *et al.*, 2002). A prevalência de anticorpos (anti-VHC) nessa população é variável, dependendo da região geográfica, com taxas sempre superiores aquelas encontradas na população geral e mostra-se significativamente associada com a duração da diálise e com o número de hemotransfusões, observando-se dramática redução com a hemovigilância (DONAHUE *et al.*, 1992; CHAN *et al.*, 1993).

Os estudos de prevalência do anti-VHC em hemodialisados nos EUA, utilizando anti-VHC-EIA-3.0, mostraram prevalência de 8% a 22% (NATOV *et al.*, 1998; DE MEDINA *et al.*, 1998; CDC, 1998; CDC, 2001; TOKARS *et al.*, 2002) e incidência anual de novos casos entre 1% e 3% (NIU *et al.*, 1993; FABRIZI *et al.*, 1998) devido, provavelmente, a transmissão nosocomial

(ALLANDER *et al.*, 1994; SAMPIETRO *et al.*, 1995). Entretanto, a prevalência da doença varia amplamente, de centro para centro, situando-se entre 0% e 64% (CDC, 1998). Em 2000, a prevalência nacional do anti-VHC nos Estados Unidos foi 8,4% (TOKARS *et al.*, 2002), porém, com alguns centros relatando prevalências superiores a 40% (CDC, 2001).

As prevalências encontradas em outros países evidenciaram grandes variações, tais como: 9,4% na Bélgica (WHO, 1997); 13,5% a 28% na Itália (FABRIZI *et al.*, 1997; BIAMINO *et al.*, 1999); 23,9% no Japão (FABRIZI *et al.*, 2002); 49% na Síria (OTHMAN & MONEM, 2001); 75% na Moldávia (COVIC *et al.*, 1999) e 80% no Egito (FABRIZI *et al.*, 2002).

A prevalência da infecção pelo VHC entre os pacientes recebendo diálise peritoneal ou hemodiálise domiciliar é muito menor (PASCUAL, 1993; GILLI *et al.*, 1995; ROTH *et al.*, 1995; SCHREIBER *et al.*, 1996; BRUGUERA *et al.*, 2000; BARRIL, 2000). Devido ao alto risco de infecção, recomenda-se testes de rotina para pacientes em hemodiálise crônica que não tenham sido previamente testados (CDC, 1998).

Os resultados do censo realizado pela Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN) em 2002 mostraram que o percentual de pacientes com anti-VHC reativo foi de 15,4% (8.388/54.523) entre os pacientes em diálise. No período de 1999 a 2002, observou-se queda progressiva dos portadores de anti-VHC reativo nas unidades de diálise, de 19,9% em 1999 para 15,4% em 2002. Essa diminuição do percentual de portadores de sorologia anti-VHC reativa, ocorreu em 17 estados brasileiros nos últimos dois anos (ROMÃO JÚNIOR *et al.*, 2003).

No Brasil, prevalências da infecção pelo VHC em centros de diálise de 20,3%, 23,8%, 33,4%, 46,7% e 13% foram encontradas em Belo Horizonte (BUSEK, 2000), Salvador (SANTANA *et al.*, 2001) Santa Catarina (MORAES, 2001), Goiânia (CARNEIRO *et al.*, 2001) e Tocantins (SOUZA *et al.*, 2003), respectivamente.

Entre os pacientes hemodialisados, as altas taxas de incidência e de prevalência da infecção pelo VHC podem ser atribuídas a vários fatores de risco, tais como: o número de hemotransfusões, a duração da diálise, a modalidade da diálise (menor risco em pacientes em diálise peritoneal), a história prévia de transplante ou o uso de drogas ilícitas endovenosas. Todavia, as taxas de infecção estão diminuindo, provavelmente em decorrência da utilização menos freqüente de transfusões sangüíneas e das melhores práticas de controle de infecção nas unidades de diálises.

Até o final da década de 80, a contaminação pelo VHC em pacientes portadores de IRC se dava basicamente pelas transfusões de sangue e hemoderivados (JEFFERS *et al.*, 1990; SIMON *et al.*, 1994; JADOUL *et al.*, 1996). Atualmente, o VHC é raramente transmitido por hemotransfusão. Em 1992, testes mais sensíveis (multi-antígenos) foram implementados, reduzindo o risco de infecção para aproximadamente 0,001% por unidade hemoterápica (SCHREIBER *et al.*, 1996).

Doadores infectados pelo VHC podem não ser identificados pelos testes de triagem pelas seguintes razões: período de janela imunológica; baixa sensibilidade de alguns testes sorológicos; erros técnicos dos profissionais que realizam os exames (HERNÁNDEZ & TUSELL, 1996).

Desde o final dos anos 90, quando iniciou-se o fornecimento pela Secretaria de Estado da Saúde da eritropoetina recombinante para o tratamento da anemia nos pacientes portadores de insuficiência renal, observou-se redução significativa na necessidade de hemotransfusões. Além disso, a partir de 1993, com a obrigatoriedade da pesquisa do anti-VHC em Bancos de Sangue, este mecanismo de transmissão tornou-se menos importante.

Vários estudos, entretanto, realizados nos anos noventa, verificaram que mesmo quando não submetidos a hemotransfusões, os pacientes em programa dialítico apresentavam maior prevalência de anticorpos contra o VHC (JADOUL *et al.*, 1993), indicando que outros mecanismos deveriam estar envolvidos na transmissão do vírus. Atualmente, acredita-se que a maioria das soroconversões para o VHC em pacientes hemodialisados deve-se à transmissão nosocomial (JADOUL, 2000).

Inúmeros investigadores, alguns utilizando técnicas de biologia molecular com seqüenciamento de regiões do genoma viral, conseguiram comprovar a transmissão nosocomial do VHC nas unidades de diálise (ALLANDER *et al.*, 1994; CENDOROGLO-NETO *et al.*, 1995, SAMPIETRO *et al.*, 1995; STUYER *et al.*, 1996; MIZUNO *et al.*, 1998; ZAMIR *et al.*, 1999; FABRIZI *et al.*, 1999; FABRIZI *et al.*, 2000; GRETHE *et al.*, 2000).

Três mecanismos principais poderiam contribuir para a transmissão nosocomial do VHC nos pacientes em hemodiálise (JADOUL, 2000): a reutilização de dialisadores, a contaminação interna das máquinas de hemodiálise e a contaminação das mãos dos membros das equipes de saúde ou de objetos compartilhados pelos pacientes.

Alguns estudos (JADOUL *et al.*, 1993; DOS SANTOS *et al.*, 1996) mostraram que a reutilização do dialisador não foi considerada fator de risco para soroconversão pelo VHC. No último estudo, por exemplo, os autores observaram que quando hemodialisadores não eram reutilizados ou quando eles eram reutilizados em salas separadas para pacientes VHC reativos, houve menor incidência de soroconversão do que quando estes eram reutilizados na mesma sala, para pacientes VHC reativo e não-reativo. Esta associação pode, simplesmente, refletir uma melhor implementação de outras precauções higiênicas nas unidades com uma sala separada para a reutilização dos hemodialisadores de pacientes VHC reativo e não, necessariamente, indicar uma relação causal. Assim, as evidências acumuladas, até o momento, não sugerem que o compartilhamento das máquinas de diálise, o tipo da membrana de diálise usada e o reprocessamento do dialisador sejam fatores de risco. Por essa razão, o CDC (1998) não recomenda máquinas individuais, isolamento dos pacientes ou proibição da reutilização dos hemodialisadores nos pacientes em hemodiálise com anti-VHC reativo.

A despeito disso, desde 1996, ocasião em que tornou-se obrigatória a pesquisa mensal do anti-VHC para os indivíduos susceptíveis em diálise, há determinação do Ministério da Saúde do Brasil para a separação de salas para reprocessamento dos dialisadores de pacientes infectados com o VHC (BRASIL, 1996).

A probabilidade do VHC atravessar a membrana do dialisador parece ser baixa (SAMPIETRO *et al.*, 1994; CAMELO *et al.*, 1994; HUBMANN *et al.*, 1995; LOMBARDI *et al.*, 1995; VALTUILLE *et al.*, 1998; JADOUL, 2000; NOIRI *et al.*, 2001), devido à diferença de tamanho entre o diâmetro do vírus,

que varia de 30 nm a 38 nm (YUASA *et al.*, 1991) e do poro da membrana do dialisador, menor que 10 nm (NOIRI *et al.*, 2001). Para contaminar o próximo paciente a ser dialisado na mesma máquina, além de atravessar a membrana do dialisador, o VHC teria que escapar da desinfecção química realizada entre as sessões de hemodiálise e retornar através da membrana do lado do dialisato para o sangue.

Alguns estudos de biologia molecular, no entanto, confirmam ou sugerem que possa ocorrer a contaminação do dialisato (SAMPIETRO *et al.*, 1994; SIMON *et al.*, 1994; LOMBARDI *et al.*, 1995; LE POGAM *et al.*, 1998; IZOPET *et al.*, 1999; FURUSUYO *et al.*, 2001) e mostraram que pode ocorrer contaminação de indivíduos que compartilham máquinas com pacientes infectados. Enfim, ainda que persistam dúvidas, medidas rigorosas de desinfecção das máquinas de hemodiálise e dos acessórios utilizados pelos pacientes não devem ser negligenciadas.

Outro aspecto a ser apontado é a possibilidade da transmissão da infecção entre pacientes que utilizam a mesma sala de diálise, porém em máquinas diferentes (JADOUL *et al.*, 1993; ALLANDER *et al.*, 1994; STUYER *et al.*, 1996; IZOPET *et al.*, 1999). Várias falhas no controle da infecção pelo VHC nas unidades de diálise associaram-se com práticas inadequadas de controle de infecção, tais como, compartilhamento da via de heparina em doses fracionadas entre os pacientes com e sem infecção e não aderência à necessidade de substituição das luvas no manuseio entre os pacientes enquanto realizam a diálise (OKUDA *et al.*, 1995; CDC, 2001).

ALFURAYH *et al.* (2000) encontraram RNA-VHC nas mãos de algumas pessoas em diálise com aparente aderência às precauções universais,

sugerindo a possibilidade de que os membros das equipes de diálise possam ser fonte potencial para transmissão do VHC entre os pacientes.

Estudo italiano recente envolvendo 58 unidades de diálise (PETROSILLO *et al.*, 2001) forneceu evidência indireta de que a infecção pelo VHC possa resultar das falhas nas práticas de controle de infecção. Neste estudo, maior risco para a infecção pelo VHC associou-se com a realização de diálise em centro com alta prevalência de pacientes infectados e baixa relação funcionários-pacientes.

A adoção de medidas rigorosas para o controle da infecção, como limpeza e desinfecção dos instrumentos e superfícies que possam ser utilizados e a proibição para o compartilhamento de objetos entre os pacientes resultaram em diminuição na incidência da infecção pelo vírus (NIU *et al.*, 1992; JADOUL, 2000).

Devido ao risco de transmissão nosocomial do VHC em diálise, alguns autores (POL *et al.*, 1993; AL-KHADER *et al.*, 1994; STUYVER *et al.*, 1996; AGARWAL *et al.*, 1998; ZAMIR *et al.*, 1999) sugerem o isolamento dos portadores deste vírus, à semelhança do preconizado, atualmente, para os pacientes portadores de hepatite B (VHB).

Outros autores não concordam com essa conduta e afirmam que a transmissão nosocomial ocorre porque as orientações preconizadas pelo CDC para prevenção de doenças transmitidas pelo sangue e derivados não são seguidas adequadamente. Corroborando essa idéia, JADOUL *et al.* (1998) realizaram estudo prospectivo na Bélgica, envolvendo 15 centros de diálise, com acompanhamento durante 54 meses e encontraram incidência zero de contaminação, quando as medidas de prevenção foram rigorosamente

seguidas, sem que os pacientes fossem mantidos em salas ou máquinas separadas.

Outro estudo realizado na Itália (FROIO *et al.*, 2003) avaliou a possível contaminação pelo vírus da hepatite B (VHB) e da hepatite C (VHC) em 64 amostras coletadas em três unidades de diálise. Amostra positiva para o RNA-VHC e HBsAg foram detectadas em 1,6% (1/64) e 1,6% (1/64) das amostras, respectivamente. A única amostra positiva para o RNA-VHC foi encontrada em uma unidade de diálise na superfície externa do conector do dialisato de uma máquina usada para paciente VHC não-reativo. A única amostra positiva para o HBsAg foi encontrada em outra unidade de diálise na superfície interna do *cuff* do monitor de pressão sanguínea de uma máquina de diálise dedicada a pacientes HBsAg reativos. Os autores concluíram que uma política de segregação para os pacientes HBsAg é justificada, apesar de seu alto custo-benefício. No entanto, para os pacientes VHC reativos o isolamento e o uso de máquinas exclusivas não se justificam, devendo ser dada maior atenção à aderência estrita às medidas para controle de infecção.

Até o momento, não há recomendações definitivas para que os pacientes sejam mantidos em salas separadas (CDC, 2001). A maioria dos centros de diálise do Brasil optaram por dialisar os pacientes portadores de hepatite C em turnos diferentes, porém sem a utilização de salas específicas para aqueles com e sem a infecção pelo VHC.

Outro grupo de risco importante para a infecção pelo VHC são os usuários de drogas ilícitas injetáveis, com prevalências entre 50% e 100% (WEST *et al.*, 1993; CROFTS *et al.*, 1997; HAGAN *et al.*, 1999). Acredita-se que essa forma de transmissão do VHC seja comum entre os pacientes em

hemodiálise nos EUA (WALTERS *et al.*, 1999), sendo menos relevante na Europa (JADOUL *et al.*, 1993) e no Brasil.

2.3 HISTÓRIA NATURAL DA INFECÇÃO PELO VHC EM PACIENTES HEMODIALISADOS

O entendimento da história natural da hepatite C é limitado pela escassez de estudos prospectivos, pela freqüente imprecisão dos dados sobre a época da contaminação e pelo curso longo e assintomático da doença. Além disso, existem fatores de confusão, tais como: a) ambientais (etilismo crônico e co-infecções); b) virais (diferentes genótipos e cargas virais do VHC); e, c) relacionados ao hospedeiro (estado imunológico) (STRAUSS, 2001).

Vários fatores se correlacionam com maiores taxas de progressão para fibrose hepática (POYNARD, 2001; MEYER *et al.*, 2003). Os fatores virais, entre eles, nível de RNA-VHC, genótipo ou diversidade entre as *quasispecies*, não parecem ser importantes. O contrário ocorre com os fatores do hospedeiro, incluindo idade mais avançada, idade no início da infecção, sexo masculino, raça branca, coinfeção com HIV ou VHB e comorbidades, como: hemocromatose, esteatohepatite não-alcoólica, obesidade e diabetes. Entre os fatores ambientais, o alcoolismo crônico contribui para a progressão da doença hepática (MEYER *et al.*, 2003).

A infecção pelo VHC nos pacientes em diálise é habitualmente assintomática e tem curso indolente. Não se conhece a história natural da infecção pelo VHC nesta população, embora estes pacientes apresentem taxas maiores de morbidade e mortalidade comparadas àquelas da população geral,

independentemente da infecção pelo VHC. Fatores como idade mais avançada e comorbidades tornam as conseqüências, a longo-prazo da infecção pelo VHC, mais graves nessa população (FABRIZI *et al.*, 2002).

Observou-se que a evolução clínica grave da doença hepática associada ao VHC é incomum nos pacientes em hemodiálise (POL *et al.*, 1993; RAMPINO *et al.*, 1999). A hepatite fulminante revelou-se rara, a cirrose hepática ou o hepatocarcinoma são causas esporádicas de morte (ISHIDA *et al.*, 2001). Entre as substâncias endógenas com propriedades anti-virais, os interferons (IFNs) têm papel importante na defesa natural do hospedeiro. O IFN- α , o qual tem a mais potente influência anti-viral, é induzido por linfócitos B, macrófagos, por produtos bacterianos e virais e vários outros estímulos (BADALAMENTI *et al.*, 2003). Esses autores demonstraram que a hemodiálise se associou com indução da produção de IFN- α e redução intermitente simultânea da carga viral. Embora não haja evidência comprovada da relação direta (causa-efeito) entre os dois fenômenos, essa observação sugere um novo mecanismo para o curso usualmente leve da hepatite C em pacientes hemodialisados.

A possibilidade de evolução para cronicidade da infecção pelo VHC é ainda mais alta nos pacientes em diálise, ocorrendo em até 94% dos pacientes (POL *et al.*, 1993; SIMON *et al.*, 1994; CHAVEAU *et al.*, 1996; OKUDA *et al.*, 1996).

Os valores de aminotransferases mostram-se tipicamente menores nos pacientes em diálise do que na população não urêmica, tornando mais difícil a avaliação da infecção pelo VHC nesses indivíduos (GUH *et al.*, 1995; ONO *et al.*, 1995; YASUDA *et al.*, 1995; HUNG *et al.*, 1997; ESPINOSA *et al.*, 2000;

YUKI *et al.*, 2000; FURUSYO *et al.*, 2000b; FABRIZI *et al.*, 2001; FABRIZI *et al.*, 2002). Por outro lado, os pacientes em diálise e virêmicos para o VHC têm níveis de aminotransferases maiores que aqueles sem viremia, embora os valores permaneçam ainda dentro da variação "normal" (ZAMIR *et al.*, 1999; FABRIZI *et al.*, 2002). Sendo assim, a ALT não deve ser utilizada como sinal de agressão hepática, a não ser que se considere valores de corte mais baixos, como sugerido por alguns pesquisadores (HUNG *et al.*, 1997; ESPINOSA *et al.*, 2000; YUKI *et al.*, 2000). A explicação para esse achado permanece desconhecida, embora alguns o correlacionem à presença de inibidores da atividade das aminotransferase em pacientes com uremia (CRAWFORD *et al.*, 1978; YUKI *et al.*, 2000) ou à diminuição da atividade da vitamina B6, co-fator na atividade periférica das aminotransferases (ONO *et al.*, 1995).

Vários autores avaliaram a histologia hepática nos pacientes portadores de hepatite C com e sem IRC. Estes estudos demonstraram que a gravidade da doença hepática pode variar desde hepatite leve à cirrose, a despeito de enzimas hepáticas persistentemente normais (GILLI *et al.*, 1992; POL *et al.*, 1993; CAMELO *et al.*, 1993; AL-MESHARI *et al.*, 1995; DEMIRHAN *et al.*, 1996; STERLING *et al.*, 1999). Neste último estudo, os autores encontraram que 96% (48/50) dos portadores de IRC infectados pelo VHC apresentavam transaminases séricas normais (ALT), mesmo em vigência de doença hepática avançada.

Os pacientes em hemodiálise apresentam um retardo no aparecimento do anti-VHC, ou seja, maior período da "janela imunológica", dificultando o diagnóstico precoce da infecção nos portadores de IRC. FURUSYO *et al.* (2001) encontraram que o aparecimento do anti-VHC ocorreu mais de cinco

meses após a detecção do RNA-VHC em 72,7% dos pacientes que desenvolveram infecção aguda. Achado semelhante foi descrito por MOREIRA (2003) ao estudar unidades de diálise da cidade de São Paulo, com positividade para o anti-VHC até cinco meses após o RNA-VHC tornar-se detectável no soro.

O aparecimento recente e a utilização rotineira dos testes sorológicos com maior sensibilidade e especificidade, realizados através da técnica imunoenzimática (*enzyme-linked immunosorbent assay*) ou EIA-3.0, reduziu o número de portadores do vírus com resultados falsos negativos (CARAMELO *et al.*, 1996; PUJOL *et al.*, 1996; PEREIRA *et al.*, 1997; DALEKOS *et al.*, 1998; DE MEDINA *et al.*, 1998; SCHENEEBERGER *et al.*, 1998; IZOPET *et al.*, 1999; GARCIA *et al.*, 2000; SALAMA *et al.*, 2000; SCHENEEBERGER *et al.*, 2000). O maior número de pacientes em diálise com infecção pelo VHC não diagnosticada por métodos sorológicos relaciona-se às deficiências imunológicas dessa população (CARAMELO *et al.*, 1996). Todavia, deve-se estar atento para o período mais longo para a soroconversão na população renal crônica, principalmente naqueles com aumento inexplicado de transaminases.

Em 2001, CARNEIRO *et al.* avaliaram todas as unidades de diálise da cidade de Goiânia e observaram que o RNA-VHC foi encontrado em 10,3% (25/243) dos pacientes com anti-VHC-EIA-3.0 não reativo. Esses resultados podem ser atribuídos a períodos de "janela imunológica", por se tratar de estudo transversal ou à resposta inadequada para a produção de anticorpos nos indivíduos portadores de IRC.

Por fim, vários autores recomendam testes baseados na PCR para diagnóstico da infecção pelo VHC nos pacientes com doença renal em estágio terminal (CHAN *et al.*, 1993; POL *et al.*, 1993; HUANG *et al.*, 1993; DRUWE *et al.*, 1994; AL MESHARI *et al.*, 1995; MARTIN *et al.*, 1995; MURTHY, *et al.*, 1997).

Nos pacientes portadores de doença renal, a viremia apresenta tendência a ser intermitente. Acompanhando os pacientes por período variável de tempo, DUSSOL *et al.* (1996), UMLAUFT *et al.* (1997) e GALAN *et al.* (1998) constataram intermitência da positividade do RNA-VHC em 81%, 30% e 67% dos pacientes estudados, respectivamente.

Esses achados são atribuídos à viremia baixa encontrada neste grupo de pacientes (DUSSOL *et al.*, 1996; UMLAUFT *et al.*, 1997; FABRIZI *et al.*, 2000; FURUSYO *et al.*, 2000a), que diminui ainda mais após as sessões de hemodiálise (OKUDA *et al.*, 1996; HAYASHI *et al.*, 1997; FURUSYO *et al.*, 2000a). Alguns autores advogam a possibilidade da presença da heparina interferir nas reações da PCR, pelo fato de a droga ser inibidora da Taq polimerase, enzima responsável pela cópia do DNA nesta reação (VALTUILLE *et al.*, 1998). Outros, sugerem a possibilidade de a síntese endógena de IFN- α , induzida pelas células do hospedeiro durante a hemodiálise, atuar como fator protetor adicional (BADALAMENTI *et al.*, 2003). Além disso, ROSTAING *et al.* (2000) observaram a liberação de citocinas (interleucina-2, interleucina 6, IFN- γ e fator de necrose tumoral) de monócitos e linfócitos T durante a diálise, e MALAPONTE *et al.* (2002) mostraram que os monócitos dos pacientes em hemodiálise secretavam espontaneamente quantidades maiores de citocinas do que aqueles de indivíduos controle.

Há pelo menos três mecanismos pelos quais a hemodiálise pode reduzir a viremia do VHC (BADALAMENTI *et al.*, 2003): passagem de partículas virais para o dialisato, aderência do VHC às superfícies da membrana do dialisador e mecanismo indireto mediado pelo hospedeiro. NOIRI *et al.* (2001) também confirmaram a redução nos níveis de RNA-VHC após hemodiálise e excluíram a passagem do VHC para o dialisato, utilizando membranas de polisulfona.

Há poucos estudos de acompanhamento a longo prazo dos pacientes em diálise infectados com o VHC, devido às dificuldades inerentes a esta condição, especialmente a alta taxa de mortalidade. NAKAYAMA *et al.* (2000) estudaram, prospectivamente, 1.470 pacientes em hemodiálise crônica de 16 centros no Japão, durante um período de seis anos (1993-1999). A soropositividade para anti-VHC foi considerada fator de risco independente para morte. O carcinoma hepatocelular contribuiu para 5,5% de todas as mortes no grupo de pacientes anti-VHC reativos, comparado com nenhum no grupo anti-VHC não-reativos. A cirrose foi documentada em 8,8% e 0,4% dos pacientes que morreram nos grupos anti-VHC reativo e não-reativo, respectivamente. Desta maneira, pelo menos algumas mortes nos pacientes infectados pelo VHC, em hemodiálise, são claramente relacionadas à cirrose (FABRIZI *et al.*, 2002).

Em decorrência da melhora do tratamento dialítico, nos últimos anos, permitindo melhor qualidade de vida e aumento da sobrevida, as doenças hepáticas tornaram-se fatores maiores de morbimortalidade nos doentes renais crônicos. Faz-se necessário melhor entendimento da história natural da infecção pelo VHC nesta população.

2.4 TESTES DIAGNÓSTICOS DA HEPATITE C CRÔNICA

2.4.1 Reação em cadeia da polimerase aninhada com transcriptase reversa (RT-PCR)

Atualmente, a maioria dos estudos epidemiológicos em pacientes hemodialisados utiliza os testes sorológicos que detectam anticorpos anti-VHC de terceira geração (EIA-3.0), devido à alta sensibilidade e especificidade, fácil manipulação, baixa variabilidade, automatização e baixo custo.

Nos últimos anos, a reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa (RT-PCR) tem sido utilizada de forma mais freqüente para o diagnóstico da infecção pelo VHC. Essa técnica mostra-se mais sensível e específica para a confirmação diagnóstica da infecção pelo VHC do que os testes sorológicos, sendo considerada atualmente, a técnica mais acurada (padrão-ouro) para identificar infecção atual (KENNER *et al.*, 1995; DAVID-NETO *et al.*, 1997; VIRELINK *et al.*, 1997; FABRIZI *et al.*, 2001). BUKH *et al.* (1993) foram os primeiros a descreverem a viremia pelo VHC ocorrendo sem a detecção de anticorpos. Isso foi confirmado posteriormente por vários autores em populações de pacientes infectados (BUSEK, 2000; SCHENEEBERGER *et al.*, 2000; CARNEIRO *et al.*, 2001; HINRICHSEN *et al.*, 2002; SOUZA *et al.*, 2003) e pode relacionar-se ao período de janela imunológica prolongada para o VHC ou ao comprometimento da resposta imune.

Para os pacientes em diálise, apenas 83% daqueles que são RNA-VHC positivos apresentam reatividade também para o anti-VHC e 2,5% a 12%

daqueles que são anti-VHC não-reativo por EIA-1.0 ou EIA-2.0 são positivos para o RNA-VHC (NATOV *et al.*, 1996; PEREIRA *et al.*, 1997).

Vários estudos recomendam o uso da RT-PCR para a detecção do VHC na população em diálise, devido ao aumento da especificidade e da sensibilidade na amplificação do RNA viral, diminuindo, assim, o risco de resultado falso-negativo (CHAN *et al.*, 1993; POL *et al.*, 1993; MARTIN *et al.*, 1995; AL MESHARI *et al.*, 1995; MURTHY *et al.*, 1997; BUSEK, 2000; HINRICHSEN *et al.*, 2002). Entretanto, SCHNEEBERGER *et al.* (1998) realizaram estudo envolvendo 2.576 pacientes e seis (0,23%) deles eram soronegativos, com PCR positivo, sugerindo que o diagnóstico da infecção pelo VHC nos pacientes em hemodiálise pode ser feito sem a PCR de rotina.

Os resultados falsos-positivos, usualmente, ocorrem como consequência de contaminação do ácido-nucléico. Precauções rigorosas devem ser usadas, com inclusão de controles negativos em cada passo. Os resultados falsos-negativos geralmente se devem à falta de sensibilidade do método para detectar amostras fracamente positivas, à perda de RNA-VHC durante o processamento da amostra (BUSH *et al.*, 1992) e/ou à existência de viremia intermitente (BARRERA *et al.*, 1995). Desta forma, um único teste RNA-VHC não deveria ser usado para excluir infecção ou indicar resposta ao tratamento (BARRERA, 2000).

A PCR quantitativa ou o DNA ramificado (bDNA) são utilizados para medir a carga viral no sangue (BEARDSLEY *et al.*, 1996; GRETCH *et al.*, 1997). Há evidências de melhor resposta terapêutica ao interferon- α nos indivíduos portadores do VHC com menores títulos de RNA viral, ou seja, carga viral abaixo de dois milhões de cópias por mililitro, aproximadamente, 800.000

UI/ml (MARTINO-PEIGNOUX *et al.*, 1995; ZEUZEM, 2004). Entretanto, a carga viral do VHC não apresenta valor prognóstico quanto à evolução da doença, mas apenas quanto à eficácia do tratamento.

2.4.2 Genotipagem do vírus da hepatite C

A determinação do perfil genotípico é necessária para identificar o tipo do vírus responsável pela infecção e, por conseguinte, definir a duração do tratamento, não tendo valor prognóstico em relação à evolução da doença.

O VHC é uma partícula heterogênea que apresenta grande diversidade genotípica, a qual tem sido confirmada pela observação de similaridade em seqüenciamentos genômicos completos ou a partir de fragmentos amplificados pela reação em cadeia da polimerase (PCR) de diferentes isolamentos virais (OKAMOTO *et al.*, 1992; CHA *et al.*, 1992; BUKH *et al.*, 1992; MÜLLER *et al.*, 1993). A nomenclatura dos genótipos baseia-se na classificação proposta por SIMMONDS *et al.* (1994).

Observa-se maior variação entre os vírus isolados de genótipos diferentes, os quais apresentam mais de 25% de divergência de nucleotídeos dentro do genoma inteiro ou de partes subgenômicas. Esses genótipos são posteriormente divididos em subtipos, os quais apresentam aproximadamente 75% a 86% de homologia nos nucleotídeos. Encontra-se menor divergência entre os vírus de um único tipo, os quais constituem uma *quasispécie*. Embora não exista um sistema de classificação padrão para variantes genéticas do VHC, a maioria dos investigadores concorda que há pelo menos seis genótipos principais (1 a 6) e vários subtipos (CDC, 2001).

A distribuição geográfica dos diferentes genótipos do VHC é variável entre os países e até mesmo entre cidades, mas não parece diferir daquela observada na população geral de uma determinada região (NATOV *et al.*, 1998; ZAMIR *et al.*, 1999; FURUSYO *et al.*, 2000a). O genótipo 1 é o mais encontrado em todo o mundo. Alguns genótipos do VHC, como os tipos 1a, 1b, 2a, 2b, têm distribuição mundial, enquanto que outros tipos, como o 5 e o 6, são encontrados apenas em regiões geográficas específicas. Vários estudos têm demonstrado que os tipos 1a, 1b, 2a, 2b e 3a predominam na Europa e nos EUA (McOMISH *et al.*, 1994; DAVIDSON *et al.*, 1995; LAU *et al.*, 1996), enquanto que os tipos 1b, 2a, 2b são os principais genótipos detectados no Japão e Taiwan (KATO *et al.*, 1991; McOMISH *et al.*, 1994). O tipo 4 é o principal genótipo encontrado no Oriente Médio e nas regiões norte e central da África. O genótipo 5 é mais freqüente no sul do continente africano (McOMISH *et al.*, 1994; JARVIS *et al.*, 1995) e o genótipo 6 em Hong-Kong e Macau (SIMMONDS *et al.*, 1993).

O significado clínico dos genótipos virais não está inteiramente claro, mas esses parecem ser importantes na resposta à terapia com interferon. O mais freqüente deles (1b) é o que apresenta pior resposta terapêutica (DAVIS & LAU, 1997), mas é discutível se ele se correlaciona com lesões hepáticas mais graves. Na população geral, as taxas de resposta ao tratamento com interferon peguilado e ribavirina são de aproximadamente 88% para os genótipos 2 e 3 e 48% para os genótipos 1, 4, 5 e 6 (POYNARD *et al.*, 2003).

No Brasil, a distribuição dos genótipos do VHC assemelha-se àquela observada na Europa onde há o predomínio do genótipo 1, seguido pelo 3 (OLIVEIRA *et al.*, 1999; CARMO, 1999; SOUZA *et al.*, 2003).

CARMO (1999) realizou estudo da genotipagem do VHC nos pacientes hemofílicos em Belo Horizonte e observou predomínio absoluto do genótipo 1, encontrado em 84,5% dos pacientes com RNA viral detectável no plasma, seguido do genótipo 3 em 8,6%, genótipo 4 em 2,6% e genótipo 2 em 0,9%. Os genótipos 5 e 6 não foram detectados.

Entretanto, BUSEK (2000) avaliando três unidades de diálise de Belo Horizonte encontrou 66,3% dos pacientes com infecção pelo genótipo 1, 24,1% pelo genótipo 2 e 7,2% infectados pelo genótipo 3.

2.4.3 BIÓPSIA HEPÁTICA

A biópsia hepática encontra-se indicada para avaliação da infecção pelo VHC, principalmente, nos candidatos ao transplante renal porque os níveis de ALT geralmente estão normais ou levemente aumentados nos portadores de IRC, independentemente do grau de lesão histológica (POL *et al.*, 1993; CAMELO *et al.*, 1993; STERLING *et al.*, 1999; MATHURIN *et al.*, 1999).

Esse procedimento deve ser realizado antes do início do tratamento específico, objetivando-se estabelecer a extensão da lesão, o estágio da doença, o prognóstico, a indicação do tratamento que encontra-se indicado somente se houver fibrose hepática, além de excluir outras doenças hepáticas, tais como, doença hepática alcoólica, hepatite medicamentosa, hepatite auto-imune ou sobrecarga de ferro.

Embora os resultados iniciais das análises das biópsias hepáticas tenham mostrado a infecção pelo VHC como processo histológico benigno (AL-WAKEEL *et al.*, 1996), estudos recentes com seguimentos mais longos

mostraram a presença de diferentes graus de hepatite crônica, incluindo cirrose hepática (GLICKLICH *et al.*, 1999).

O risco de hemorragia nos pacientes dialisados tem limitado a utilização da biópsia hepática nessa população. A realização da biópsia transjugular reduz significativamente este risco (CAMPISTOL *et al.*, 2002), embora no nosso meio seja mais freqüente a biópsia guiada por ultra-som. Atualmente, alguns autores (STERLING *et al.*, 1999; CAMPISTOL *et al.*, 2002) consideram a biópsia hepática mandatória nos pacientes em diálise, com anti-VHC reativo, para avaliar a gravidade da doença hepática e decidir sobre a terapia antiviral, principalmente nos candidatos ao transplante renal.

A partir dos resultados da biópsia hepática, requeridos pelo protocolo do Ministério da Saúde (BRASIL, 2002), indica-se o uso dos antivirais nos casos com estadiamento mostrando fibrose em evolução e atividade inflamatória moderada ou intensa, além da avaliação da curva de transaminases (ALT). Oficialmente, não há indicação para início de tratamento antiviral para os indivíduos com estrutura hepática normal, fibrose mínima ou ausente e atividade inflamatória leve (STRAUSS, 2001).

2.5 Hemossiderose

O conteúdo de ferro corpóreo total em adultos normais é o resultado do balanço entre as perdas de ferro e absorção do ferro pela dieta. A absorção aumentada do ferro pela dieta ou através da administração de medicamentos ou devido a múltiplas hemotransfusões resultará em sobrecarga de ferro (SCHRIER & BACON, 2003).

Os métodos utilizados para o diagnóstico de sobrecarga de ferro incluem os estudos de ferro, como concentração do ferro plasmático, índice de saturação de transferrina (IST) e ferritina. A causa de hemossiderose, na ausência de sobrecarga de ferro transfusional, é quase sempre hemocromatose hereditária (SCHRIER & BACON, 2003). No entanto, para os pacientes portadores de IRC, a causa mais provável é a administração de ferro endovenoso para a correção da anemia.

Determinadas doenças hepáticas como hepatite viral crônica, doença hepática alcoólica e esteatohepatite não-alcoólica podem aumentar as concentrações de ferritina plasmática na ausência de sobrecarga de ferro (DI BISCEGLIE *et al.*, 1992; BACON *et al.*, 1994), assim como algumas citocinas (interleucina-1, fator de necrose tumoral), pois a ferritina é, também, uma proteína de fase aguda (PIPPARD *et al.*, 1997; TRAN *et al.*, 1997).

Independente da causa, o excesso de ferro é tóxico e o fígado é o principal alvo da toxicidade mediada pelo ferro. A sobrecarga de ferro pode causar fibrose hepática, cirrose, descompensação hepática e carcinoma hepatocelular. Quando a sobrecarga de ferro ocorre, ela provavelmente aumenta a morbimortalidade da doença hepática primária (BONKOVSKY, 1999).

O teste definitivo para o diagnóstico de hemossiderose é a biópsia hepática e a sobrecarga de ferro no tecido hepático pode ser demonstrada pela coloração azul da Prússia de Perls.

2.6 Hepatite C e transplante renal

Atualmente, o vírus da hepatite C é reconhecido como a principal causa de doença hepática crônica em pacientes com insuficiência renal terminal que se submetem ao transplante renal (PEREIRA, 1993; PEREIRA & LEVEY, 1997). Devido à falta de informações pré-transplante nos pacientes com infecção pelo vírus C, como biópsia hepática, genotipagem e carga viral, a avaliação da história natural da infecção pelo VHC nos pacientes submetidos ao transplante renal torna-se difícil (MEYER *et al.*, 2003).

A infecção pelo VHC nos receptores de transplantes renais geralmente representa a progressão de uma infecção adquirida na diálise, mas ela pode ter sido adquirida na ocasião do transplante renal através de produtos sanguíneos contaminados (antes de 1992) ou através do órgão de um doador infectado.

A avaliação dos pacientes em terapia renal substitutiva com infecção pelo VHC e candidatos ao transplante renal mostra-se de grande valia no período pré-transplante, visando a detecção dos indivíduos com doença hepática em atividade ou avançada, principalmente através da utilização de parâmetros bioquímicos (ALT) e histológicos. Nesses casos, a evolução a curto prazo após o transplante, nesta população é geralmente boa, exceto, nos casos de hepatopatia grave pré-existente (ROTH *et al.*, 1994; ORLOFF *et al.*, 1995).

A presença de cirrose é considerada contra-indicação para o transplante renal. A infecção pelo VHC associou-se com sobrevida diminuída após o transplante renal, principalmente nos indivíduos com diagnóstico de cirrose

hepática estabelecido na época do transplante (ROTH *et al.*, 1994; LEGENDRE *et al.*, 1998; PEREIRA *et al.*, 1998; MATHURIN *et al.*, 1999).

O transplante renal de um doador RNA-VHC positivo leva a 100% de transmissão da infecção pelo VHC (PEREIRA *et al.*, 1992; PEREIRA *et al.*, 1994), com risco de superinfecção nos receptores infectados por genótipo diferente (MORALES *et al.*, 1995). As organizações de procura de órgãos excluem, na maioria das vezes, os potenciais doadores infectados pelo VHC. Alguns autores (ALI *et al.*, 1998; POL *et al.*, 2002) recomendam restrições no uso de órgãos de doadores anti-VHC reativos para transplantes nos pacientes que não se encontram em condições ameaçadoras à vida. A utilização dos rins para transplante de doadores anti-VHC reativo só pode ser realizado em receptores anti-VHC reativos após consentimento informado do paciente (FABRIZI *et al.*, 2002). No momento, há necessidade de mais estudos para avaliar os resultados a longo prazo da superinfecção na progressão da doença hepática.

Não está estabelecido se o curso da infecção e da doença hepática após o transplante renal difere de acordo com o genótipo do vírus. Nenhuma diferença dos valores de ALT e índice da histologia hepática foi encontrado entre pacientes infectados com diferentes genótipos (ROTH *et al.*, 1996).

O paciente transplantado renal, anti-VHC reativo, apresenta elevação da ALT mais freqüentemente que aqueles em hemodiálise (PEREIRA *et al.*, 1995; PIRSON & GOFFIN, 1996; LEGENDRE *et al.*, 1998), porém, a evolução clínica é semelhante aos pacientes dialisados com curso oligossintomático.

O transplante renal e a terapia imunossupressora facilitam a replicação do vírus, agravando ou acelerando a lesão hepática (KNOLL *et al.*, 1997). Em

relação à viremia, observa-se prevalência do RNA-VHC semelhante à da população não urêmica, em torno de 70% a 80%, mas aproxima-se de 100% quando a contaminação ocorre durante o transplante (PEREIRA *et al.*, 1992). A carga viral nos indivíduos com função renal preservada mostra-se maior que nos pacientes em diálise (PEREIRA *et al.*, 1995; LEGENDRE *et al.*, 1998). Os esquemas de imunossupressão utilizados para prevenir a rejeição do enxerto resultam em replicação aumentada do vírus (MAGRIN *et al.*, 1994) e em freqüente piora histológica na experiência de POL *et al.* (2002).

Os estudos iniciais sugeriam que a infecção pelo VHC não modificava a sobrevida do enxerto ou do paciente (POL *et al.*, 1990; POL *et al.*, 1992; RAO *et al.*, 1993; ROTH *et al.*, 1994), mas estudos recentes indicam sobrevidas do enxerto e do paciente diminuídas nos receptores renais anti-VHC reativos quando comparados com receptores não-reativos (FRITSCHE *et al.*, 1993; PEREIRA *et al.*, 1995; POL *et al.*, 1996; HANAFUSA *et al.*, 1998; LEGENDRE *et al.*, 1998). A diminuição significativa na sobrevida ocorreu após acompanhamento médio de 84 ± 54 meses e isto pode explicar os resultados iniciais, os quais foram baseados, principalmente, em séries limitadas e com acompanhamentos por curto tempo (LEGENDRE *et al.*, 1998).

Devido à importância da infecção pelo VHC na sobrevida do enxerto renal e do paciente, o tratamento antes do transplante renal para erradicar o vírus e diminuir a progressão da infecção crônica tem recebido maior atenção. Além disso, a terapia anti-viral mostrou-se ineficaz ou mesmo deletéria devido ao alto risco de rejeição nos pacientes transplantados renais com hepatite C (POL *et al.*, 1995; CAMPISTOL *et al.*, 1999; POL *et al.*, 2002). O tratamento utilizando interferon- α associado ou não à ribavirina em doses corrigidas antes

do transplante renal permanece a opção mais viável para tentar obter o controle da infecção, traduzido pela resposta virológica sustentada (negativação do RNA-VHC seis meses após o término do tratamento).

PROYECTO

OBJETIVOS

El presente proyecto tiene como objetivo principal el desarrollo de un sistema de gestión de recursos humanos que permita a la empresa optimizar su estructura organizativa y mejorar el rendimiento de sus empleados.

Para ello se han establecido los siguientes objetivos específicos:

1. Analizar el estado actual de los recursos humanos de la empresa.

2. Diseñar un sistema de gestión de recursos humanos que permita la planificación de la fuerza de trabajo.

3. Implementar el sistema de gestión de recursos humanos diseñado.

4. Evaluar el impacto del sistema de gestión de recursos humanos en el rendimiento de la empresa.

5. Mantener el sistema de gestión de recursos humanos actualizado y en constante mejora.

6. Promover la formación y el desarrollo de los recursos humanos de la empresa.

7. Mejorar la comunicación y la colaboración entre los departamentos de la empresa.

8. Reducir los costos de reclutamiento y selección de personal.

9. Aumentar la satisfacción y el compromiso de los empleados.

10. Mejorar la productividad y el rendimiento de la empresa.

11. Reducir el tiempo de contratación de nuevo personal.

12. Mejorar la gestión de las vacaciones y bajas de los empleados.

13. Aumentar la transparencia y la equidad en el proceso de selección de personal.

14. Mejorar la gestión de la formación y el desarrollo de los recursos humanos.

15. Reducir el riesgo de pérdida de talento clave de la empresa.

16. Mejorar la gestión de la nómina y los beneficios de los empleados.

17. Aumentar la eficiencia y la efectividad de los procesos de gestión de recursos humanos.

18. Mejorar la imagen de la empresa como empleadora.

19. Reducir el tiempo de inactividad de los empleados.

20. Mejorar la gestión de la diversidad y la inclusión en la empresa.

OBJETIVOS

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL:

Estudar a hepatite C em portadores de insuficiência renal crônica (IRC), em tratamento hemodialítico (HD), com sorologia positiva para o vírus da hepatite C, em centros de referência de Belo Horizonte, Minas Gerais, no período de maio de 2000 a dezembro de 2003 e comparar aos candidatos à doação de sangue.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- 1- Determinar a prevalência do anti-VHC na população portadora de IRC em 2000.
- 2- Determinar as características sócio-demográficas, clínicas e epidemiológicas dos pacientes portadores de insuficiência renal crônica (IRC).
- 3- Determinar as alterações das dosagens séricas da alaninoaminotransferase nos pacientes portadores de IRC e anti-VHC reativo.
- 4- Determinar a presença do RNA-VHC e seu perfil genotípico no plasma e tecido hepático nos pacientes portadores de IRC e anti-VHC reativo.
- 5- Determinar as alterações ultra-sonográficas nos pacientes portadores de IRC e anti-VHC reativo.
- 6- Determinar as alterações histológicas no fígado de pacientes portadores de IRC e anti-VHC reativo.

4 PACIENTES E MÉTODOS

4.1 Desenho

Trata-se de estudo de corte transversal, analítico.

4.2 Locais do estudo

A) Centro de Treinamento e Referência em Doenças Infecciosas e Parasitárias Orestes Diniz, referência pública do Estado de Minas Gerais no atendimento ambulatorial de infectologia, gerenciado sob convênio entre a Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) e a Secretaria Municipal de Saúde da Prefeitura Municipal de Belo Horizonte (PBH). Utiliza os mesmos prontuários médicos do Hospital das Clínicas da UFMG.

B) Centros de diálise localizados nas cidades de Belo Horizonte e Contagem: Centro de Diálise do Hospital das Clínicas da UFMG, Serviço de diálise da Santa Casa de Misericórdia, Centro Nefrológico do Estado de Minas Gerais (CENEMGE) vinculado ao Hospital Vera Cruz, Serviço de Transplante e Diálise do Hospital Felício Rocho e Nephron vinculado ao Hospital Santa Rita.

4.3 População

Inicialmente, investigou-se o número total de pacientes portadores de IRC em hemodiálise nas cidades de Belo Horizonte e Contagem no ano de 2000, a partir de bancos de dados da Comissão Municipal de Nefrologia e dos

próprios centros de diálise cadastrados no SUS - BH/Contagem, com verificação dos resultados do teste anti-VHC-EIA-3.0 realizados de rotina nesta ocasião. A seguir, selecionou-se os pacientes em hemodiálise nos seis centros citados acima para estudo comparativo com a população candidata à doação de sangue com anti-VHC-EIA-3.0 assistida no Ambulatório de Hepatites Virais do Centro de Treinamento e Referência (CTR) / Orestes Diniz.

4.3.1 Portadores de insuficiência renal crônica (Grupo I)

a) Critérios de inclusão

- pacientes portadores de IRC, em tratamento hemodialítico, por período superior a seis meses, cadastrados nos centros de diálise de Belo Horizonte e Contagem (acima citados) entre maio de 2000 a dezembro de 2003;
- idade variando entre 18 e 65 anos;
- presença de teste anti-VHC-EIA-3.0 reativo por período superior a seis meses, em duas ou mais amostras;
- disponibilidade de pelo menos três dosagens séricas de alaninoaminotransferases (ALT) durante o período do acompanhamento;
- presença de teste não reagente para o antígeno do vírus da hepatite B (HBsAg negativo) no plasma;
- presença de teste anti-HIV- 1/2 EIA não reagente;
- concordância na participação do estudo, com assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido;

- disponibilidade do fragmento de biópsia hepática adequado para exame anátomo-patológico, apresentando no mínimo três tractos-portais, com coloração para hematoxilina-eosina, tricrômio de Masson e impregnação das fibras reticulares pela prata.

b) Critérios de exclusão:

- tratamento prévio ou atual para a hepatite C;
- ingestão de álcool superior a 20g por dia em mulheres e 40g por dia em homens, detectado durante o estudo;
- presença de contra-indicação clínica para realizar a biópsia hepática, tais como: doença cardíaca classe III ou IV, desnutrição grave, ascite, anemia ($Hg < 8g/dl$);
- realização de transplante renal com enxerto funcionante durante o período de acompanhamento do estudo;
- presença de distúrbio de coagulação que impedisse a realização do procedimento: atividade de protrombina inferior a 75%; número de plaquetas inferior a $70.000/mm^3$; hemoglobina inferior a $8g/dl$; história de sangramentos externos freqüentes ou de difícil controle associado a alterações nas provas de coagulação e contagem de plaquetas.

4.3.2 Candidatos à doação de sangue (Grupo II)

a) Critérios de inclusão

- presença de teste anti-VHC-EIA-3.0 reativo por período superior a seis meses, em duas ou mais amostras, sendo um teste realizado fora do banco de sangue;
- idade variando entre 18 e 65 anos;
- pacientes apresentando função renal normal através da dosagem sérica de uréia e creatinina;
- disponibilidade de pelo menos três dosagens séricas de alaninoaminotransferases (ALT) durante o período do acompanhamento;
- presença de teste não reagente para o antígeno do vírus da hepatite B (HBsAg negativo) no plasma;
- presença de teste anti-HIV- 1/2 EIA não reagente;
- concordância na participação do estudo, com assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido;
- disponibilidade do fragmento de biópsia hepática adequado para exame anátomo-patológico, apresentando no mínimo três tractos-portais, com coloração para hematoxilina-eosina, tricrômio de Masson e impregnação das fibras reticulares pela prata.

b) Critérios de exclusão

- tratamento prévio ou atual para hepatite C;
- ingestão de álcool superior a 20g por dia em mulheres e 40g por dia em homens;
- presença de contra-indicação clínica para realizar a biópsia hepática, tais como: doença cardíaca classe III ou IV, desnutrição grave, ascite, anemia (Hg<8g/dl);
- presença de distúrbio de coagulação que impedisse a realização do procedimento: atividade de protrombina inferior a 75%; número de plaquetas inferior a 70.000/mm³; hemoglobina inferior a 8g/dl; história de sangramentos externos freqüentes ou de difícil controle associado a alterações nas provas de coagulação e contagem de plaquetas.

4.4 Período do estudo

A coleta de dados e amostras deste estudo ocorreu no período entre maio de 2000 a dezembro de 2003.

4.5 Definições:

- Função renal normal: nível de creatinina e uréia dentro dos limites normais de referência.
- Infecção pelo vírus C: foram considerados com infecção pelo VHC, os pacientes com no mínimo dois exames positivos para anti-VHC (EIA-3.0)

com intervalo de seis meses, sendo um dos exames realizado, necessariamente, fora de bancos de sangue.

- Tempo de infecção: o tempo de infecção foi calculado em anos, a partir da data definida de soroconversão quando documentada ou a partir do primeiro exame mostrando reatividade para o anti-VHC até a data do preenchimento do questionário. Esta informação, na maioria dos pacientes não é precisa, pois o primeiro fator de risco detectado pode ser anterior à data do exame sorológico positivo para hepatite C.
- Tempo de positividade do primeiro exame anti-VHC: tempo em anos decorridos desde a data do primeiro teste anti-VHC reativo até o preenchimento do questionário;
- Para a investigação da quantidade de álcool ingerida pelo paciente considerou-se que uma garrafa de cerveja equivale a 30 g de etanol, uma cálice de vinho a 15g de etanol e uma dose de bebida destilada (conhaque, brandy, uísque, vodca, cachaça e rum) a 15 g de etanol, aproximadamente.

4.6 Investigação epidemiológica

Todos os pacientes em tratamento dialítico, avaliados inicialmente no centro de diálise, foram convidados a comparecer ao Ambulatório de Hepatites Virais do CTR/ Orestes Diniz para acompanhamento da doença.

Os pacientes foram submetidos inicialmente a anamnese e exame clínico. Preencheu-se a ficha de coleta de dados para cada paciente de acordo com o protocolo (Anexo A).

Os dados sócio-demográficos, as características clínico-laboratoriais da insuficiência renal crônica (IRC) e dos candidatos à doação de sangue, e os dados epidemiológicos da hepatite C foram obtidos pela autora e por outro médico infectologista do Ambulatório de Hepatites Virais.

Para os portadores de IRC, em hemodiálise, fez-se necessário estudo retrospectivo dos prontuários médicos desde o início do tratamento dialítico. As informações referentes ao exame clínico foram obtidas na consulta médica. Os dados não disponíveis nos prontuários foram coletados a partir da entrevista dos pacientes e/ou seus responsáveis para complementação das informações necessárias. Utilizou-se para isto, o momento do comparecimento dos pacientes ao Ambulatório de Nefrologia ou Ambulatório de Hepatites Virais ou atendimento do paciente no próprio centro de diálise para avaliação clínica, ocasião em que foram convidados a participar do estudo.

A elaboração do questionário e do banco de dados e a análise das informações coletadas foram processados utilizando-se o programa Epi-Info versão 6.02 (DEAN *et al.*, 1994).

4.7 Coleta de amostras

4.7.1 Coleta de sangue: o material para realização dos exames bioquímicos e sorológicos foram colhidos nas unidades de diálise ou no laboratório da Faculdade de Medicina da UFMG.

O sangue para realização da PCR qualitativa e genotipagem foi colhido na clínica de diálise, antes da administração de heparina e encaminhado no prazo máximo de uma hora ao Laboratório de Imunologia Celular e Molecular do Centro de Pesquisas René Rachou/FIOCRUZ onde o material foi

processado. Todos os pacientes que realizaram a PCR qualitativa e genotipagem no laboratório Núcleo de Pesquisa em Apoio Diagnóstico (NUPAD) da Faculdade de Medicina da UFMG, as amostras analisadas foram coletadas no próprio laboratório.

4.7.2 Biópsia hepática: os pacientes em hemodiálise com anti-VHC-EIA-3.0 reativo por período superior a seis meses, em duas ou mais amostras e/ou RNA-VHC positivo e os candidatos à doação de sangue com pelo menos um exame mostrando positividade para o anti-VHC-EIA-3.0 realizado fora do banco de sangue e/ou RNA-VHC positivo, submeteram-se à biópsia hepática, independentemente do valor das aminotransferases, exceto aqueles que apresentavam contra-indicações ao procedimento.

4.8 Métodos laboratoriais bioquímicos

4.8.1 Dosagens de alaninoaminotransferases

Para os pacientes candidatos à doação de sangue (grupo II), as análises bioquímicas foram realizadas no laboratório central do Hospital das Clínicas (HC-UFMG), após a realização do exame clínico inicial, utilizando o método de química seca. Considerou-se pelo menos três dosagens de alanino aminotransferase (ALT) realizadas durante o período de acompanhamento.

As atividades séricas da ALT para os pacientes portadores de IRC foram realizadas mensalmente no centro de diálise onde o paciente era acompanhado, utilizando o método cinético automatizado, exceto a unidade 2 que utilizou o método de química seca. Avaliou-se as últimas doze medidas de

ALT prévias à realização da biópsia hepática ou as doze medidas desta enzima no ano em que realizou-se a biópsia. Os valores de referência na unidade 1 variaram de 30 a 65 U/L, na unidade 2 de 11 a 66 U/L, nas unidades 3, 4, 5 de 7 a 35 U/L e na unidade 6 até 41 U/L.

4.9 Investigação diagnóstica da infecção pelo VHC

A reatividade para o teste anti-VHC foi pesquisada nos prontuários dos pacientes elegíveis. À medida que compareceram ao ambulatório para consulta, os pacientes selecionados e, portanto, com o exame anti-VHC-EIA-3.0 positivo, foram convidados a participar do estudo.

4.10 Métodos de diagnóstico sorológico ou triagem sorológica da população

De acordo com a portaria 2042 (11/10/1996) do Ministério da Saúde, a pesquisa do anticorpo para o VHC tornou-se obrigatória sendo realizada mensalmente em todos os pacientes em tratamento dialítico, através do teste imunoenzimático anti-VHC-EIA-3.0 e todos os testes sorológicos com resultados positivos ou indeterminados foram repetidos e confirmados em segunda amostra, pelas próprias clínicas de hemodiálise.

Na Unidade 1 utilizou-se o teste imunoenzimático SP-NANBASE C-96 3.0 (General Biologicals Corporation, Hsin Chu, Taiwan) com as proteínas sintéticas (core e NS4) e recombinantes (NS3, NS5). Na unidade 2 utilizou-se HCV version 3.0 (Abbott AXSYM SYSTEM, Estados Unidos), com as

proteínas recombinantes HCr43, c200, c100-3 e NS5. Nas Unidades 3, 4 e 5 utilizaram-se o teste IMx HCV 3.0 (Abbott Laboratórios do Brasil LTDA) que utiliza as mesmas proteínas recombinantes da unidade 2. Os testes utilizados para triagem dos pacientes anti-VHC reativos identificaram anticorpos IgG para o vírus da hepatite C em soro ou plasma humanos. Eles foram realizados de acordo com as instruções do fabricante.

4.11 Métodos de diagnóstico virológico qualitativo

Os exames para determinação da RT-PCR e perfil genotípico do vírus da hepatite C foram realizados em todos os pacientes em um dos seguintes laboratórios: o Laboratório de Imunologia Celular e Molecular do Centro de Pesquisas René Rachou/FIOCRUZ (LICM-CPqRR/FIOCRUZ) utilizou a RT-PCR-aninhado e o Laboratório NUPAD utilizou a técnica de RT-PCR por seqüenciamento.

4.11.1 Extração do RNA viral, RT-PCR aninhado, eletroforese e genotipagem (LICM-CPqRR/FIOCRUZ)

Pacientes com sorologia reativa para VHC, repetida e confirmada, foram selecionados para o teste de detecção da viremia. Foram coletados 5 ml de sangue com anticoagulante (EDTA) pelos profissionais da própria clínica, antes de começarem a sessão de hemodiálise e sem a administração de heparina. O material foi encaminhado para o Laboratório de Imunologia Celular e Molecular do Centro de Pesquisas René Rachou/FIOCRUZ – Belo Horizonte,

segundo as recomendações universais de biossegurança para manuseio e transporte de materiais biológicos.

4.11.1.a - Extração do RNA e RT-PCR aninhado no plasma

As amostras de plasma foram estocadas a -70°C até o momento de extração do RNA do VHC.

O RNA viral foi extraído utilizando-se o kit Qiaamp Viral RNA (QIAGEN, Hilden, Alemanha), seguindo as instruções do fabricante.

A técnica de detecção do RNA viral utilizada (RT-PCR aninhado) foi realizada como descrita por CHAN *et al.* (1992), com algumas modificações (OLIVEIRA *et al.*, 1999).

Para melhorar a especificidade e a sensibilidade do teste, realizou-se uma segunda PCR, que amplificou a região interna da fita de DNA complementar obtida na primeira PCR. A segunda etapa foi realizada como descrito acima, com algumas modificações: os iniciadores utilizados foram o 211 ($1\mu\text{l}$) (CACTCTCGAGCACCCCTATCAGGCAGT) e o 940 ($1\mu\text{l}$) (TTCACGCAGAAAGCGTCTAG) na concentração de 10pmoles, contendo ainda $0,3\mu\text{l}$ de Taq DNA polimerase a $5\text{U}/\mu\text{l}$ e $1,5\mu\text{l}$ MgCl_2 a 50mM. Foi utilizado o mesmo número de ciclos, com alteração apenas na temperatura de anelamento, que foi de 56°C .

Para controle das reações utilizadas, selecionou-se soros de pacientes em hemodiálise com anti-VHC não-reactivo e outro tubo com a mistura dos reagentes da PCR sem a adição do ácido nucléico. Os soros negativos foram manipulados de forma idêntica desde a extração do RNA viral.

Eletroforese

Para visualização do DNA amplificado, aplicou-se 5 µl do produto da segunda PCR em gel de poliacrilamida 6%. O gel foi corado com brometo de etídio (Sigma) e sua imagem foi digitalizada usando o digitalizador Eagle Eye II (Stratagene, La Jolla, CA, Estados Unidos). A presença do amplicon desejado foi determinada pela presença de uma banda de 250 pares de bases.

4.11.1.b - Extração do RNA e RT-PCR aninhado no tecido hepático (LICM-CPqRR/FIOCRUZ)

No fragmento de tecido hepático, coletado através da biópsia, realizou-se os exames para determinação da RT-PCR qualitativa e perfil genotípico.

Para a extração do RNA do vírus da hepatite C utilizou-se o TRI REAGENT (Sigma Chemical Company, St. Louis, Estados Unidos), de acordo com as instruções do fabricante

A técnica de detecção do RNA viral utilizada (RT-PCR aninhado) foi realizada como descrita no ítem 4.11.1.

4.11.1.c – Genotipagem

As amostras contendo o DNA amplificado a partir do RNA do VHC foram digeridas com enzimas de restrição, de acordo com a técnica de RFLP para determinação do tipo genético do vírus (OLIVEIRA *et al.* , 1999).

Os produtos da digestão foram separados por eletroforese, em gel de poliacrilamida a 10%.

Em seguida, foi feita a digitalização da imagem do gel, utilizando-se um scanner conectado a um microcomputador.

A análise do perfil de bandas foi realizada de acordo com a Figura 1, como descrito por McOMISH *et al.*, 1993.

FIGURA 1 - Padrão de bandas geradas pela digestão da região amplificada 5'RNC com as enzimas HaeIII – RsaI (A) e MvaI – HinfI (B), de acordo com os principais genótipos do VHC. A localização relativa dos sítios de corte é indicada na caixa à esquerda pelas linhas verticais e os números correspondem ao tamanho do fragmento gerado pelo corte. A caixa à direita indica os tipos genéticos associados ao padrão de fragmentos gerados.

A) HaeIII - RsaI

a	44	58	144/5	9	26		
b	102		114/5	9	26		
c	44	12	46	58	56	9	26
d	44	12	46	114	9	26	
e	56		46	114	9	26	
f	33	69		114	9	26	
g	33	23	46	114	9	26	
h	44	12	46	117	9	26	

Tipos genéticos

1 2 3 4 5 6

■	-	-	■	-	-
■	-	-	■	■	-
-	■	-	-	-	-
-	■	-	-	-	-
-	-	■	-	-	-
-	-	■	-	-	-
-	-	-	-	-	■

B) MvaI – HinfI

genéticos

A	53	63	41	94
B	53	63	44	94
C	53	12	142/3	
D	53	198		

Tipos

1 2 3 4 5 6

■	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	■
-	-	■	■	-	-
-	■	-	-	■	-

4.11.2 Extração do RNA, RT-PCR e genotipagem pelo seqüenciamento no plasma (NUPAD)

As amostras analisadas foram coletadas no laboratório NUPAD, separado o soro e conservado a -70°C até a utilização.

Extração

O RNA das amostras foi extraído pelo método de lise com tiocianato de guanidina, utilizando o kit comercial HCV AMPLICOR, seguindo as instruções do fabricante.

RT-PCR

Utilizou-se uma reação simultânea da RT-PCR com primers específicos para amplificar um segmento de 244 pb da região 5' UTR, com reagentes e protocolos fornecidos no kit AMPLICOR HCV (Roche Molecular Systems) sendo a termociclagem efetuada no equipamento GeneAmp 9600 (PE-Applied Biosystems). A sequência das regiões de anelamento dos primers utilizados é a seguinte: KY 78: GTGGTACTG CCTGATAGGG TGCTTGCGAG e KY 80: GCAG AAAGCGTCTA GCCATGGCGT (Young, 1993)

Eletroforese

Finalizada a amplificação, a totalidade do produto da PCR obtido foi aplicado em gel de agarose 2% e revelado com brometo de etídio para visualização e quantificação.

Seqüenciamento Direto

As reações de seqüenciamento cíclico foram efetuadas com o sistema Big Dye Terminator (Applied Biosystems) utilizando na reação 4 pmol de um oligonucleotídeo complementar à região 5'NCR e que permite o seqüenciamento de um fragmento de 181 pb dentro do qual encontram-se localizadas diversas mutações características de cada sub-tipo viral. As amostras foram processadas no seqüenciador ABI 3100-Avant (Applied Biosystems).

Análise das seqüências

O estudo das seqüências obtidas foi realizado no software SeqScape (Applied Biosystems), que permite o alinhamento e a comparação destas com seqüências protótipo dos genótipos do VHC 1a, 1b, 2a/c, 2b, 3a, 3b, 3c, 4, 5 e 6. A análise complementar foi também realizada submetendo as seqüências obtidas no BLAST (NCBI - www.ncbi.nlm.nih.gov) para comparação das mesmas com as seqüências publicadas no Banco de Genes.

4.11.3 Método virológico quantitativo no plasma

A PCR quantitativa (carga viral) para o VHC foi realizada no Laboratório Micra ou NUPAD, utilizando-se o teste Amplicor VHC monitor, versão 2.0 do laboratório Roche. Coletou-se amostras de sangue, contendo 5ml de sangue, utilizando-se tubos estéreis com EDTA. As amostras foram coletadas nos centros de diálise, por funcionários das clínicas, antes do início da hemodiálise, sem a administração de heparina e encaminhadas no prazo máximo de uma

hora ao laboratório Micra. Os exames realizados pelo laboratório NUPAD foram coletados pelos funcionários no próprio laboratório.

Separou-se o plasma ou soro do sangue total, no prazo de seis horas após a coleta, através de centrifugação do material a 800-1600 rotações por minuto à temperatura ambiente. O soro ou plasma foi transferido para tubos estéreis de polipropileno e armazenados em freezer a -70°C .

O teste realizado para determinação da carga viral utilizou os iniciadores "antisense KY78" e "sense KY80" para amplificar uma seqüência de 244 nucleotídeos dentro região altamente conservada e não traduzida da extremidade 5' do genoma do VHC.

As reações foram efetuadas pela enzima termoestável recombinante DNA polimerase da bactéria *Thermus thermophilus*. Esta enzima, na presença de magnésio e sob condições especiais de pH e salinidade, apresenta atividade de transcrição reversa e de amplificação do DNA transcrito. Isso permite que a transcrição reversa e a amplificação por PCR ocorram na mesma mistura de reação.

Ao final da amplificação pela PCR, o amplicon do VHC e o amplicon do padrão de quantificação sofreram desnaturação química formando um DNA de cadeia simples. A seguir, capturaram-se os segmentos de cadeia simples do VHC com a sonda KY150 e os do padrão de quantificação com a sonda SK535, em reações de hibridização direcionadas à região interna do amplicon do VHC ou do padrão.

O iniciador antisense KY78 tem sua extremidade 5' biotinizada. Após a hibridização, um conjugado avidina-peroxidase revelará o teste, numa reação imunoenzimática colorimétrica.

O teste quantificou o RNA viral do VHC utilizando uma segunda seqüência alvo, representada pelo padrão de quantificação do VHC, adicionado à amostra em teste numa concentração conhecida.

O padrão de quantificação do VHC é uma molécula de RNA não infecciosa, sintética e composta por 351 nucleotídeos, que apresenta as extremidades iguais às extremidades da seqüência-alvo do VHC.

4.12 Ultra-som

Os exames ultra-sonográficos foram realizados previamente à biópsia hepática ou até três meses após a realização do procedimento por médicos do serviço do Hospital das Clínicas da UFMG ou da Santa Casa de Belo Horizonte ou através de fonte secundária. No período de vinte e quatro horas após a realização da biópsia hepática, realizou-se outro exame ultra-sonográfico de controle para excluir a presença de sangramento abdominal, intra-hepático ou outra complicação da biópsia.

Foram avaliados os seguintes aspectos:

- Textura hepática (homogênea ou heterogênea);
- Presença de nódulos;
- Sinais sugestivos de hipertensão porta;
- Hiperecogenicidade periportal sugestiva de fibrose de Symmers.

4.13 Histologia hepática

Os fragmentos de fígado foram obtidos por biópsia percutânea, dirigida por ultrasonografia, com agulha do tipo corte (Tru-Cut®) ou por via videolaparoscópica utilizando-se pinça saca-bocado. Em 53 pacientes do grupo I e 43 pacientes do grupo II foram retirados dois fragmentos, sendo um para exame anatômo-patológico e o outro para pesquisa da PCR do vírus da hepatite C. Nos demais, retirou-se apenas um fragmento para análise anatômo-patológica. O fragmento obtido para o exame anatômo-patológico foi fixado em solução de formol a 10% e, posteriormente, submetido à desidratação em álcool etílico e à diafanização em banhos de xilol. A seguir, procedeu-se à infiltração e inclusão em parafina. Em micrótomo convencional, obtiveram-se cortes histológicos de 4 a 5 µm de espessura, que foram corados pela hematoxilina-eosina, tricrômio de Masson, azul da Prússia (método de Perls) e impregnação das fibras reticulares pela prata.

Os fragmentos para pesquisa da PCR do vírus da hepatite C foram armazenados em freezer a -70°C e posteriormente encaminhados ao Laboratório de Imunologia Celular e Molecular do Centro de Pesquisa René-Rachou/FIOCRUZ para análise.

As biópsias hepáticas foram analisadas sob protocolo (ANEXO B), contendo os dados para avaliação histológica das hepatites virais, utilizando a classificação do METAVIR (BEDOSSA & POYNARD, 1996).

Todas as lâminas de biópsia hepática foram analisadas por dois patologistas, sem que os mesmos tivessem conhecimento dos dados clínicos, bioquímicos ou da função renal de cada paciente e sem que um soubesse os

resultados da outra análise. Os resultados discordantes foram reavaliados pelos dois patologistas para que se obtivesse um consenso com relação à classificação do METAVIR.

A descrição de marcadores histológicos para a infecção pelo VHC, tais como agregados linfóides, agressões ao epitélio biliar e esteatose hepática, foi definida como presente ou ausente.

A gradação da siderose foi realizada utilizando-se a classificação de SEARLE *et al.* (2002), da seguinte forma:

- 0 ausência de depósito de ferro
- I grânulos de ferro visíveis ao aumento de 400x
- II grânulos de ferro visíveis ao aumento de 100x
- III grânulos de ferro visíveis ao aumento de 25x
- IV massas de grânulos de ferro visíveis ao aumento de 10x ou a olho nu.

4.14 Variáveis analisadas

As seguintes variáveis foram estudadas:

4.14.1 Características sócio-demográficas, utilizando-se a data referencial da primeira consulta, de acordo com informação registrada no prontuário:

- Idade
- Sexo
- Cor
- Naturalidade

- Residência
- Estado civil
- Escolaridade

4.14.2. Características da insuficiência renal crônica:

- Etiologia da IRC
- Tempo em tratamento hemodialítico
- História prévia de transplante renal e/ou diabetes melitus

4.14.3 Características epidemiológicas da transmissão da hepatite C

- Especificação do número de hemotransfusões utilizadas em toda a história do paciente
- Especificação das datas de hemotransusão se antes ou após agosto de 1992
- Presença de fatores de risco para a infecção pelo VHC, tais como: número de parceiros sexuais maior que dois ao ano; uso de drogas ilícitas injetáveis; tatuagem; hepatite C intra-familiar; acidente pérfuro-cortante com material potencialmente contaminado
- História progressiva de transplante renal

4.14.4 Características clínicas da hepatite C:

- Status de soroconversão para o anti-VHC (casos incidentes e prevalentes)
- História de hepatite clínica e/ou icterícia

- Diagnóstico etiológico específico da hepatite clínica e/ou icterícia anteriores
- Ocorrência de elevação de alaninoaminotransferase (ALT) sérica, em níveis superiores ao limite superior da normalidade de acordo com o valor de referência do laboratório onde foram realizados os exames. Para o grupo portador de nefropatia considerou-se doze medidas mensais de ALT prévias à realização da biópsia hepática ou os doze resultados mensais de ALT no ano em que a biópsia hepática foi realizada.
- Comportamento evolutivo das dosagens seriadas de ALT realizadas segundo a classificação:
 - # elevação persistente: elevação dos níveis séricos de ALT em todas as dosagens realizadas
 - # elevação flutuante: elevação dos níveis séricos de ALT em mais de uma medida, porém não em todas as medidas
 - # elevação transitória: elevação dos níveis de ALT em apenas uma medida
 - # sem elevação: ausência de elevação dos níveis séricos de ALT em todas as medidas realizadas
- Ocorrência anterior de outros fatores de risco para a doença hepática, que não a infecção pelo VHC, tais como:
 - # alcoolismo, definido como ingestão média diária de álcool superior a 40g por dia em homens e 20g por dia em mulheres
 - # esquistossomose, com história clínica ou achado de ovos de *Schistosoma mansoni* em exame parasitológico de fezes

uso regular de medicação hepatotóxica, durante período maior que 30 dias, tais como: metildopa, fenobarbital, difenilhidantoína, carbamazépin, tetraciclina, eritromicina, isoniazida, rifampicina, pirazinamida, cetoconazol, fluconazol, acetoaminofeno e diazepam

4.14.5 Características virológicas do VHC

- Determinação da RT-PCR qualitativa no plasma e no fragmento de tecidos hepático
- Determinação do perfil genotípico nos pacientes apresentando resultado da RT-PCR positivo
- Determinação do RT-PCR quantitativo (carga viral)

4.14.6 Características ultra-sonográficas

- Parênquima hepático: homogêneo ou heterogêneo
- Presença de nódulos hepáticos
- Sinais sugestivos de cirrotização hepática
- Sinais sugestivos de hipertensão portal
- Hiperecogenicidade periportal sugestiva de fibrose de Symmers

4.14.7 Características histológicas utilizando os critérios do METAVIR

- Número de tractos portais
- Necrose lobular focal por lóbulo
- Inflamação portal
- Necrose em saca-bocados
- Necrose em ponte

- Atividade inflamatória
- Estadiamento (fibrose)
- Agregados linfóides
- Agressão a ductos
- Esteatose
- Siderose Kupfferiana
- Siderose hepatocitária
- Esquistossomose

4.14.8 Complicações da biópsia hepática

- Sangramento abdominal
- Hemotórax
- Pneumotórax
- Hemobilia
- Dor intensa
- Óbito

4.15 Limitações

Devido à análise retrospectiva dos pacientes avaliados para determinação da soroconversão para o VHC, não foi possível determinar o tempo da infecção na maioria dos pacientes, dificultando a correlação com os dados histológicos.

4.16 Análise de dados

A prevalência da infecção pelo VHC foi estimada dividindo-se o número de pacientes portadores de IRC, com sorologia reativa para o anti-VHC-EIA-3.0,

no ano de 2000, pelo número total de pacientes portadores de IRC em hemodiálise em cada centro de diálise de Belo Horizonte e Contagem.

Em seguida, procedeu-se à análise descritiva através da distribuição de frequência das variáveis categóricas e através das medidas de tendência central das variáveis contínuas da população portadora de IRC em diálise (grupo I) e dos candidatos à doação de sangue (grupo II), todos com sorologia reativa para o vírus da hepatite C (anti-VHC-EIA-3.0).

Posteriormente, comparou-se os pacientes portadores de IRC aos candidatos à doação de sangue para verificação de possíveis associações com as variáveis selecionadas.

Para verificar a associação entre as variáveis categóricas, utilizou-se o teste de qui-quadrado (χ^2) com correção de Yates ou o teste exato de Fisher. Para comparar dois grupos em relação a uma variável contínua utilizou-se o teste t de Student para amostras independentes.

Para todas as análises foi considerado, como nível de significância estatística, o valor de 0,05.

ANÁLISE MULTIVARIADA

A análise multivariada, empregando regressão logística, através do programa SPSS 11.5, determinou os fatores de risco que estão associados com a atividade inflamatória e a fibrose (HOSMER & LEMESHOW, 2001).

Para a escolha das variáveis a serem incluídas no modelo foram selecionadas as variáveis que apresentaram associação estatística com as

variáveis atividade inflamatória e fibrose, separadamente, sendo as demais variáveis desconsideradas.

O critério para a seleção das variáveis explicativas para o modelo de regressão logística obedeceu a um nível de significância de 20%, ou seja, foram incluídas no modelo aquelas variáveis que, na análise univariada, obtiveram o valor-p menor que 0,20. Isto se deve ao fato de que, ao se adotar o nível tradicional ($p \leq 0,05$), variáveis importantes podem não ser identificadas.

Os dados para atividade e fibrose foram classificados em mais de duas categorias de acordo com a gravidade de cada um dos fatores. Dessa forma, o modelo estatístico a ser utilizado nessa situação é o modelo de regressão logística ordinal. Entretanto, devido ao número de pacientes e o número de variáveis explicativas consideradas para o ajuste não foi possível estabelecer um modelo adequado. Sendo assim, para solucionar esse problema os dados para atividade e fibrose foram reagrupados dentro de duas categorias, grave e não grave.

Com os dados reagrupados em apenas duas categorias foi então utilizado o modelo de regressão logística binária, o qual atribui, genericamente, à ocorrência do evento de interesse o nome de “sucesso” e à ausência dele o nome de “fracasso” (HOSMER & LEMESHOW, 2001).

4.17 Normatização da estrutura e referências bibliográficas

O levantamento bibliográfico foi realizado a partir dos bancos de dados MEDLINE E LILACS, com consulta em publicações especializadas, seriadas e

isoladas, e revisão de obras isoladas, tais como livros, referências legislativas, monografias e separatas.

5 ÉTICA

Este estudo recebeu aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina, estando de acordo com as normas da Resolução 196/96, do Conselho Nacional de Saúde, que regulamenta as atividades de pesquisa em seres humanos.

A inclusão de cada paciente no estudo foi realizada somente após esclarecimento sobre seus objetivos, procedimentos e riscos, seguido da assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido pelo próprio paciente. Todas as informações obtidas de prontuários médicos, entrevistas e exames laboratoriais foram mantidas em cadastro de acesso exclusivo dos pesquisadores, resguardados sob os princípios da confidencialidade e privacidade.

RESULTADOS

6 RESULTADOS

6.1 Análise descritiva

6.1.1 Características gerais

Na investigação da população em hemodiálise nas cidades de Belo Horizonte e Contagem, no ano de 2000, observou-se que 1634 pacientes realizavam hemodiálise, segundo informação da Comissão Municipal de Nefrologia de BH e dos centros dialíticos. A população total de indivíduos com sorologia reativa para o vírus C (anti-VHC reativo) era de 312 pacientes, com prevalência estimada de 19%. Destes, 182 representando 58,3% da população em diálise nas duas cidades foram selecionados para o estudo, distribuídos em seis centros de hemodiálise.

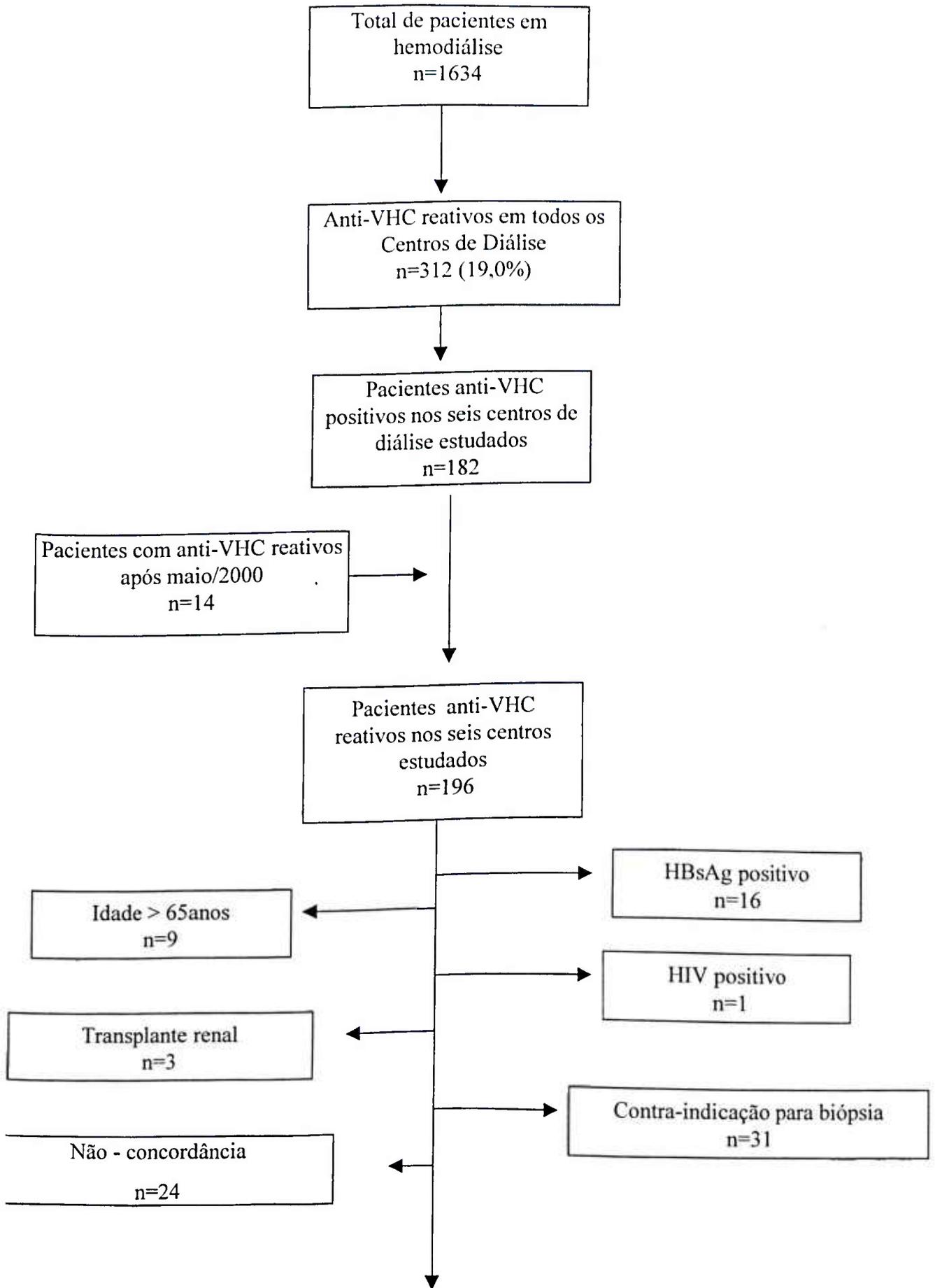
Ao longo do período de acompanhamento desse estudo, 14 pacientes apresentaram soroconversão para o anti-VHC ou iniciaram tratamento hemodialítico já com anti-VHC reativo, e foram convidados a participar do estudo totalizando 196 pacientes. Destes, 120 pacientes foram excluídos: 24 pacientes recusaram-se a participar do estudo, mesmo após reiterado convite e explicação da importância da avaliação para estadiamento da doença; 23 apresentaram contra-indicação clínica com risco aumentado para realizar a biópsia hepática (cardiopatia descompensada, desnutrição grave, doença psiquiátrica); oito apresentaram alterações nas provas de coagulação; 16 apresentaram co-infecção com o vírus B da hepatite (VHB); um apresentou co-infecção com HIV; nove apresentavam idade superior a 65 anos, 19 evoluíram

para o óbito antes da avaliação inicial, oito foram transferidos para outro centro de diálise, sete estavam em acompanhamento para hepatite em outro serviço; três foram submetidos ao transplante renal; uma paciente foi excluída da análise pelo fato de não conseguir localizar a lâmina da biópsia hepática para revisão pelos patologistas e um paciente não realizou a reação em cadeia da polimerase transcriptase reversa (RT-PCR) e genotipagem porque faleceu (FLUXOGRAMA 1).

Desta forma, 76 portadores de IRC em hemodiálise e 77 pacientes candidatos à doação de sangue, todos com anticorpos anti-VHC-EIA.3.0 reativo completaram o estudo, assinando o termo de consentimento livre e esclarecido. Todos submeteram-se à entrevista com exame clínico, avaliação laboratorial, ultra-som abdominal, biópsia hepática, pesquisa do RNA-VHC e determinação do perfil genotípico.

Preencheu-se o questionário com os dados clínicos-epidemiológicos dos pacientes de IRC que concordaram em participar do estudo (n=76) e daqueles que recusaram (n=24) a fim de avaliar alguma diferença existente entre os dois grupos (TAB.1). Não houve diferença estatisticamente significativa entre participantes e não-participantes quanto a algumas variáveis, tais como: sexo (p=0,245); idade (p=0,424); aumento de ALT (p= 0,44); etiologia da IRC (p=0,058). Todavia observou-se diferença estatística com relação ao tempo de hemodiálise (p=0,004) e tempo desde o primeiro exame anti-VHC reativo (p=0,001).

FLUXOGRAMA DO ATENDIMENTO DOS PACIENTES EM HEMODIÁLISE PORTADORES DE HEPATITE C CRÔNICA, MINAS GERAIS, 2000.



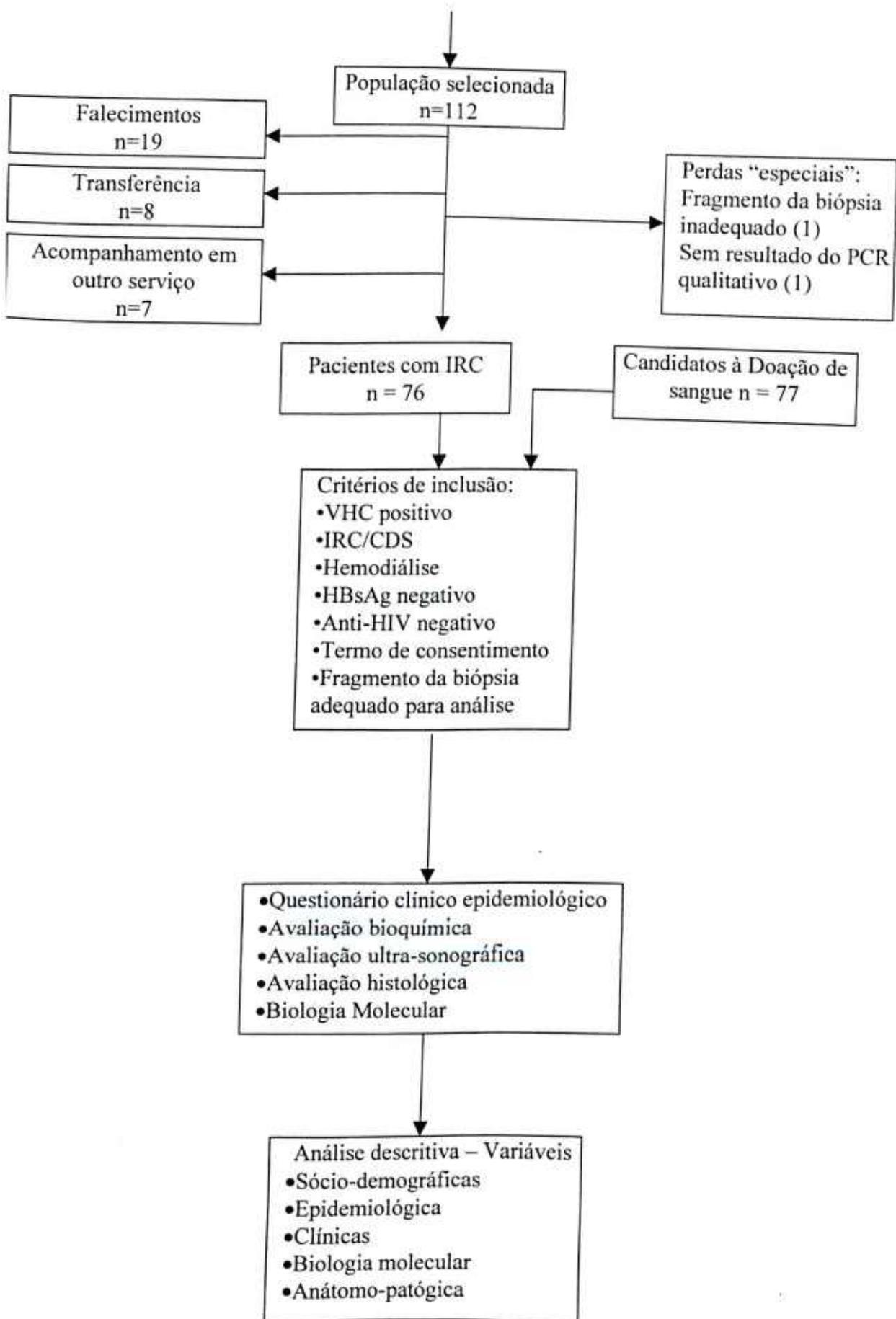


TABELA 1 - Distribuição da população portadora de IRC, anti-VHC reativo, segundo as características selecionadas, de acordo com a concordância em participar do estudo (n=100) Belo Horizonte, MG. Maio de 2000 a dezembro de 2003.

Características	Concordaram N = 76	Não concordaram n= 24	Total	Valor-p
Sexo				
<i>Masculino</i>	42(55,3%)	10(41,7%)	52(52%)	0,245
<i>Feminino</i>	34(44,7%)	14(58,3%)	48(48%)	
Aumento de ALT				
<i>Sim</i>	34(44,7%)	8 33,3%)	42(42%)	0,324
<i>Não</i>	42(55,3%)	16(66,7%)	58(58%)	
Etiologia				
<i>HAS***</i>	24(31,6%)	4(16,7%)	28(28,0%)	0,058*
<i>DM****</i>	5(6,6%)	4(16,7%)	9(9,0%)	
<i>GNC*****</i>	38(50,0%)	12(50,0%)	50(50,0%)	
<i>Indeterminado</i>	0(0%)	2(8,3%)	2(2,0%)	
<i>Outros</i>	9(11,8%)	2(8,3%)	11(11,0%)	
Idade (anos)	43,09 ± 11,51	45,33 ± 13,18	100(100%)	0,424
Tempo em hemodiálise (anos)	6,91 ± 3,40	10,37 ± 5,02	100(100%)	0,004
Tempo de reatividade do anti-VHC (meses)	42,77 ± 26,94	64,89 ± 30,73	100(100%)	0,001**

* Teste exato de Fisher

** Teste t de student

*** Hipertensão arterial sistêmica

**** *Diabetes melittus*

*****Glomerulonefrite crônica

Foram atendidos no Centro de Treinamento e Referência Orestes Diniz-UFMG/PBH (CTR-DIP) e ambulatório de Nefrologia da UFMG, entre maio de 2000 e dezembro de 2003, 153 pacientes, sendo 76 portadores de IRC (Grupo I) e 77 pacientes candidatos à doação de sangue (Grupo II), com o objetivo de confirmar o diagnóstico e/ou realizar o acompanhamento clínico da infecção pelo VHC, sendo seus dados clínicos e epidemiológicos analisados.

Com relação às características sócio-demográficas (TAB.2), a análise descritiva dos dados demonstrou que a idade média e desvio padrão no grupo I e grupo II foi de $43,09 \pm 11,51$ anos e de $39,92 \pm 10,97$ anos, respectivamente ($p=0,083$). Dos 76 pacientes estudados no grupo I, 42 (55,3%) eram do sexo masculino e no grupo II, 47 (61%) eram masculinos (0,469).

Nos dois grupos, predominaram aqueles de cor não-branca, casados, residentes em Belo Horizonte e região metropolitana e com oito anos ou menos de escolaridade. Mais da metade dos portadores de doença renal (59,2%) eram provenientes do interior do Estado de Minas Gerais e dentre os candidatos à doação de sangue, 54,6% eram provenientes de Belo Horizonte ou região metropolitana.

TABELA 2 - Distribuição de freqüência de características sócio-demográficas selecionadas da população portadora de IRC e candidatos à doação de sangue com anticorpos anti-VHC reativo, por ocasião da primeira consulta. Belo Horizonte, MG. Maio de 2000 a dezembro de 2003.

Características	Grupo I	Grupo II	p
Idade (anos) [média (dp)]	43,09(11,513)	39,92(10,970)	0,083*
Sexo			
<i>Masculino</i>	42 (55,3%)	47 (61,0%)	0,469
<i>Feminino</i>	34 (44,7%)	30 (39,0%)	
Cor			
<i>Branca</i>	11 (14,5%)	21 (27,3%)	0,055
<i>Negra</i>	16 (21,1%)	8 (10,4%)	
<i>Outra</i>	49 (64,5%)	48 (62,3%)	
Escolaridade			
≤ 8 anos	66 (86,8%)	47 (61,0%)	<0,001
> 8 anos	10 (13,2%)	30 (39,0%)	
Estado Civil			
<i>Solteiro</i>	17 (22,4%)	22 (28,6%)	0,372
<i>Casado/Amasiado</i>	48 (63,2%)	40 (51,9%)	
<i>Separado/ Divorciado/Viúvo</i>	11 (14,5%)	15 (19,5%)	
Naturalidade			0,013
<i>BH</i>	17(22,4%)	29(37,7%)	
<i>RMBH(exceto BH)</i>	8 (10,5%)	13 (16,9%)	
<i>Interior (Minas Gerais)</i>	45 (59,2%)	28 (36,4%)	
<i>Outro Estado</i>	6 (7,9%)	6 (7,8%)	
<i>Estrangeiro</i>	0 (0,0%)	1 (1,3%)	
Residência			
<i>RMBH**</i>	71 (93,4%)	71 (92,2%)	0,771
<i>Interior de MG</i>	5 (6,6%)	6 (7,8%)	

Grupo I= pacientes portadores de IRC em hemodiálise

Grupo II= pacientes candidatos à doação de sangue

* teste t -Student

**RMBH= Região Metropolitana de Belo Horizonte

Com relação às características da IRC (TAB.3), as causas mais freqüentes da doença renal terminal foram: glomerulonefrite crônica (GNC), hipertensão arterial sistêmica (HAS) e *diabetes mellitus*; 11,8% dos pacientes apresentaram outros diagnósticos etiológicos (pielonefrite crônica, doença renal policística do adulto, síndrome de Alport, nefrite túbulo-intersticial crônica). O tempo médio em hemodiálise foi de 6,91 anos e o desvio-padrão de 3,40. A história de transplante renal prévio com perda da função do enxerto e retorno ao tratamento dialítico foi constatado em 23 pacientes (30,26%).

TABELA 3 - Distribuição de freqüência da população portadora de IRC e anti-VHC positiva, segundo características da IRC. Maio de 2000 a dezembro de 2003.

Características	Grupo I
Etiologia	
<i>Hipertensão arterial</i>	24 (31,6%)
<i>Diabetes mellitus</i>	5 (6,6%)
GNC*	38 (50,0%)
Outros**	9 (11,8%)
Tempo em hemodiálise (anos) [média (dp)]	6,91 (3,4)
Passado de transplante renal	23 (30,3%)

Grupo I= pacientes portadores de IRC em hemodiálise

*GNC=glomerulonefrite crônica

** Outras etiologias= pielonefrite crônica, doença renal policística do adulto, síndrome de Alport, nefrite túbulo-intersticial crônica.

Analisando as características clínicas da hepatite C (TAB.4) nestes 76 portadores de IRC, observou-se soroconversão para o teste anti-VHC em 30 deles, sendo considerados, portanto, casos incidentes (39,5%). Todos os outros 46 portadores de IRC, considerados casos prevalentes (60,5%),

apresentavam anti-VHC reativo já no primeiro teste realizado no centro dialítico. No grupo II, apenas sete pacientes apresentaram soroconversão para o anti-VHC; 9,1% foram considerados casos incidentes e 90,9% casos prevalentes ($p=0,000$).

TABELA 4 - Distribuição de freqüência da população portadora de IRC e candidatos à doação de sangue com anticorpos anti-VHC reativo segundo a história de soroconversão para o VHC. Maio de 2000 a dezembro de 2003.

Soroconversão para VHC	Grupo I	Grupo II	p
Presente	30 (39,5%)	7 (9,1%)	0,000
Ausente	46 (60,5%)	70 (90,9%)	
Total	76 (100,0%)	77 (100,0%)	

Grupo I= pacientes portadores de IRC em hemodiálise
 Grupo II= pacientes candidatos à doação de sangue
 VHC= vírus da hepatite C

Verificou-se que 73 portadores de IRC (96,1%) não apresentaram passado de hepatite aguda clínica e/ou icterícia (TAB.5) . Dentre os três (3,9%) com história de hepatite em algum momento do passado, um caso relacionou-se ao uso de medicamento e os outros dois não tiveram sua etiologia estabelecida. No grupo II, oito pacientes (10,4%) relataram passado de hepatite aguda clínica e/ou icterícia: um teve como etiologia o VHC, dois foram considerados relacionados ao abuso de álcool e cinco não tiveram a etiologia definida.

TABELA 5 - Distribuição de freqüência da população portadora de IRC e candidatos à doação de sangue com anticorpos anti-VHC reativo segundo a história de hepatite aguda clínica e/ou icterícia e seu diagnóstico específico. Maio de 2000 a dezembro de 2003.

Características	Grupo I	Grupo II	p
História de hepatite aguda clínica e/ou icterícia			0,123
<i>Ausente</i>	73 (96,1%)	69 (89,6%)	
<i>Presente</i>	3 (3,9%)	8 (10,4%)	
<i>Total</i>	76(100%)	77 (100%)	
Diagnóstico etiológico específico			0,000*
<i>Hepatite C</i>	0 (0,0%)	1 (1,3%)	
<i>Hepatite tóxica medicamentosa</i>	1 (1,3%)	0 (0,0%)	
<i>Desconhecido</i>	2 (2,6%)	5 (6,5%)	
<i>Alcoólica</i>	0 (0,0%)	2 (2,6%)	

Grupo I= pacientes portadores de IRC em hemodiálise

Grupo II= pacientes candidatos à doação de sangue

*Teste de Fisher

Com relação à presença concomitante de outros fatores de risco para doença hepática (TAB. 6), 16 portadores de IRC (21,1%) relataram contato com o vírus da hepatite B (VHB) apresentando anti-HBc-IgG reativo, enquanto no grupo candidato à doação de sangue, oito pacientes (10,4%) apresentaram anti-HBc-IgG reativo (0,005). Destes, todos eram HBsAg não-reativo. O uso abusivo de álcool esteve presente em 22,1% dos pacientes do grupo II e o uso regular de drogas hepatotóxicas por período superior a 30 dias em 17,1% dos pacientes do grupo I (p=0,000). Além desses fatores, verificou-se a presença de esquistossomose mansônica e história familiar de hepatite C em 21,1%,14,5% no grupo I e 31,2% e 19,5% no grupo II, respectivamente. As manifestações clínicas de disfunção hepática foram pouco freqüentes nos dois grupos; apenas um paciente no grupo I apresentou icterícia e ascite e um

paciente no grupo II apresentou hemorragia digestiva alta secundária a varizes por hipertensão portal.

TABELA 6 - Distribuição de freqüência da população portadora de IRC e candidatos à doação de sangue com anticorpos anti-VHC reativo de acordo com as características clínicas e epidemiológicas. Maio de 2000 a dezembro de 2003.

Fatores de risco para doença hepática	Grupo I	Grupo II	p
Contato com VHB* (anti-HBc-IgG+)	16 (21,1%)	8 (10,4%)	0,005
Alcoolismo	1 (1,3%)	17 (22,1%)	0,000
Esquistossomose	16 (21,1%)	24 (31,2%)	0,379
Uso regular de droga hepatotóxica	13 (17,1%)	3 (3,9%)	0,008
História familiar de hepatite C	11 (14,5%)	15 (19,5%)	0,410
Manifestações clínicas de disfunção hepática			
<i>Icterícia</i>	1 (1,3%)	0 (0,0%)	0,497***
<i>Ascite</i>	1 (1,3%)	0 (0,0%)	0,497
<i>HDA** secundária a varizes por hipertensão portal</i>	0 (0,0%)	1 (1,3%)	1,000
Encefalopatia hepática	0(0,0%)	0(0,0%)	-

Grupo I= pacientes portadores de IRC em hemodiálise

Grupo II= pacientes candidatos à doação de sangue

*VHB= vírus da hepatite B

**HDA= hemorragia digestiva alta

***Teste de Fisher

Analisando as dosagens séricas de ALT dos pacientes renais crônicos, durante o período de acompanhamento, constatou-se que em 42 deles (55,3%) os níveis séricos da enzima hepática eram normais e dentre aqueles que apresentavam elevação da ALT, 26,3% o apresentavam de forma flutuante (TAB. 7). Nos candidatos à doação de sangue, observou-se que 49 pacientes

(63,6%) apresentavam elevação da ALT e 36,4% o tiveram de forma também flutuante. Em relação aos resultados encontrados para as dosagens de ALT, observou-se diferença estatisticamente significativa quanto a proporção de pacientes com ALT elevada nos dois grupos estudados ($p=0,019$).

TABELA 7 - Distribuição da população portadora de IRC e candidatos à doação de sangue com anticorpos anti-VHC reativo segundo a ocorrência e tipo de elevação de ALT sérica. Maio de 2000 a dezembro de 2003.

Características	Grupo I	Grupo II	p
ALT* sérica elevada			0,019
<i>Sim</i>	34 (44,7%)	49 (63,6%)	
<i>Não</i>	42 (55,3%)	28 (36,4%)	
Tipo de elevação da ALT			0,006
<i>Persistente</i>	3 (3,9%)	16 (20,8%)	
<i>Flutuante</i>	20 (26,3%)	28 (36,4%)	
<i>Transitório</i>	11 (14,5%)	5 (6,5%)	
<i>Sem elevação de ALT</i>	42 (55,3%)	28 (36,4%)	

Grupo I= pacientes portadores de IRC em hemodiálise
 Grupo II= pacientes candidatos à doação de sangue
 *Alaninoaminotransferase sérica

Estudou-se a epidemiologia da transmissão do vírus da hepatite C sob vários aspectos. Através da revisão dos prontuários médicos e das informações fornecidas pelos próprios pacientes, constatou-se que 89,5% dos pacientes em diálise relatavam passado de hemotransfusão, principalmente após o início da terapia renal substitutiva e antes do uso da eritropoetina humana, sendo o mais utilizado o concentrado de hemácias. Havia também história pregressa de uso de hemoderivados em 28,6% do grupo II (TAB. 8), sendo a quantidade de transfusões sangüíneas significativamente maior no grupo IRC ($p=0,000$).

TABELA 8 - Distribuição da população portadora de IRC e candidatos à doação de sangue com anticorpos anti-VHC reativo segundo a história de hemotransfusão. Maio de 2000 a dezembro de 2003.

Características	Grupo I	Grupo II	p
			0,000
Passado de hemotransfusão			
<i>Sim</i>	68 (89,5%)	22 (28,6%)	
<i>Não</i>	8 (10,5%)	55 (71,4%)	
<i>Total</i>	76(100%)	77(100%)	
Data da hemotransfusão			0,000*
<i>Antes de agosto/1992</i>	1(1,3%)	21 (27,3%)	
<i>Após agosto/1992</i>	44 (57,9%)	1 (1,3%)	
<i>Antes e após agosto/1992</i>	23 (30,3%)	0 (0,0%)	
<i>Sem passado de hemotransfusão</i>	8(10,5%)	55(71,4%)	
<i>Total</i>	76(100%)	77(100%)	
Número de transfusões			0,000*
<i>Uma</i>	4 (5,3%)	12 (15,6%)	
<i>Duas a cinco</i>	30 (39,5%)	6 (7,8%)	
<i>Seis a dez</i>	11 (14,5%)	1 (1,3%)	
<i>> 10</i>	23 (30,3%)	0 (0,0%)	
<i>Nenhuma</i>	8 (10,5%)	55 (71,4%)	
<i>IGN**</i>	0 (0,0%)	3 (3,9%)	
<i>Total</i>	76(100%)	77(100%)	

Grupo I= pacientes portadores de IRC em hemodiálise

Grupo II= pacientes candidatos à doação de sangue

* Teste de Fisher

**IGN= informação ignorada

Outras possíveis fontes de infecção para o VHC, além das hemotransfusões, foram pesquisadas (TAB. 9). Dentre os pacientes portadores de IRC, nenhum caso de sexo entre homens foi relatado. Entretanto, nos candidatos à doação de sangue, oito pacientes (10,4%) relataram sexo com homens ($p=0,006$). Com relação ao uso de drogas ilícitas ou uso de drogas ilícitas endovenosas, observou-se maior frequência no Grupo II (27,3% e

18,2%, respectivamente) com diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p=0,002$; $p=0,000$). A presença de tatuagem foi observada em dois pacientes (2,6%) do grupo I e em nove pacientes (11,7%) do grupo II.

TABELA 9 - Distribuição de freqüência de características indicadoras de possíveis fontes de infecção para o VHC nos pacientes portadores de IRC e candidatos à doação de sangue. Belo Horizonte, MG. Maio de 2000 a dezembro de 2003.

Características	Grupo I	Grupo II	p
Tipos de exposição:			
Preferência Sexual			
<i>Heterossexual</i>	76 (100,0%)	69 (89,6%)	0,006
<i>HSH*</i>	0 (0,0%)	8 (10,4%)	
Múltiplos(as) parceiros(as) sexuais	4 (5,4%)	12 (15,6%)	0,042
Hemotransusão	68 (89,5%)	22 (28,6%)	0,000
Uso de drogas ilícitas	6 (7,9%)	21 (27,3%)	0,002
UDII**	0 (0,0%)	14 (18,2%)	0,000
Ocupacional	0 (0,0%)	4 (5,2%)	0,120***
Tatuagem	2 (2,6%)	9 (11,7%)	0,030

Grupo I= pacientes portadores de IRC em hemodiálise
 Grupo II= pacientes candidatos à doação de sangue
 *Homens que fazem sexo com homens.
 **Uso de drogas ilícitas injetáveis
 ***Teste de Fisher

Todos os 153 pacientes submeteram-se à detecção do RNA-VHC no plasma através dos testes RT-PCR aninhando ou pelo seqüenciamento (TAB. 10). Nos portadores de IRC, a RT-PCR qualitativa mostrou-se positiva em 94,7% (72/76) pacientes. Em todos os quatro pacientes que apresentaram

resultado da PCR qualitativa negativo, o exame foi repetido em nova amostra confirmando o resultado negativo encontrado no exame inicial. Nos candidatos à doação de sangue o RNA-VHC foi detectável em 84,4% (65/77) com diferença estatística entre os grupos avaliados ($p=0,022$).

TABELA 10 - Distribuição de freqüência da população portadora de IRC e candidatos à doação de sangue com anticorpos anti-VHC reativo segundo a detecção plasmática de RNA do VHC pela técnica de nested-RT-PCR e/ou por seqüenciamento da região 5' NT. Belo Horizonte, MG. Maio de 2000 a dezembro de 2003.

RNA do VHC (plasma)	Grupo I	Grupo II	p
Detectável	72 (94,7%)	65 (84,4%)	0,022
Não-detectável	4 (5,3%)	12 (15,6%)	
Total	76 (100,0%)	77 (100,0%)	

Grupo I= pacientes portadores de IRC em hemodiálise
Grupo II= pacientes candidatos à doação de sangue

No grupo I, o perfil genotípico encontrado no plasma foi o seguinte: 1a em 29 pacientes (40,3%); 1b em 33 (45,8%); 2a em três (4,2%); 2b em cinco (6,6%); 3a em um paciente (1,4%); 4 em apenas um paciente (1,4%). No grupo II, observou-se predomínio do genótipo 1a em 28 pacientes (43,1%) e 1b em 23 pacientes (35,4%), seguido pelo genótipo 3a em 12 pacientes (18,5%). O genótipos 2a foi evidenciado em apenas um paciente (1,5%) deste grupo (TAB.11).

Com relação a determinação da carga viral, não se observou diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos estudados. No grupo I, 41 pacientes realizaram o exame, encontrando-se média de 799.120,71 e desvio-

padrão de 1.426.359,205. No grupo II, 31 pacientes realizaram o exame, com média de 680.252,82 e desvio-padrão de 747.215,263 ($p=0,146$).

TABELA 11 - Distribuição de freqüência da população portadora de IRC e candidatos à doação de sangue com anticorpos anti-VHC-3.0 reativo com RNA-VHC detectável no plasma segundo a genotipagem viral. Belo Horizonte, MG. Maio de 2000 a dezembro de 2003.

Genotipagem do VHC	Grupo I	Grupo II	p
Genótipo 1	62 (86,1%)	51 (78,5%)	0,222
<i>Subtipo 1a</i>	29 (40,3%)	28 (43,1%)	
<i>Subtipo 1b</i>	33 (45,8%)	23 (35,4%)	
Genótipo 2	8 (11,1%)	1 (1,5%)	0,016
<i>Subtipo 2a</i>	3 (4,2%)	1 (1,5%)	
<i>Subtipo 2b</i>	5 (6,9%)	0 (0,0%)	
Genótipo 3a	1 (1,4%)	12 (18,5%)	0,001
Genótipo 4	1 (1,4%)	0 (0,0%)	
Indeterminado	0 (0,0%)	1 (1,5%)	
Total	72(100%)	65(100%)	

Grupo I= pacientes portadores de IRC em hemodiálise
Grupo II= pacientes candidatos à doação de sangue

No grupo IRC (grupo I), 69,7% (53/76) dos pacientes submeteram-se à pesquisa do RNA-VHC no fragmento de tecido hepático e 26,3% (20/76) apresentaram RNA do VHC detectável pelo teste da RT-PCR e em 43,4% (33/76) o resultado mostrou-se negativo (TAB. 12).

TABELA 12 - Distribuição de frequência da população portadora de IRC e candidatos à doação de sangue com anticorpos anti-VHC-3.0 reativo segundo a detecção no tecido hepático de RNA do VHC pela técnica de RT-PCR aninhado. Belo Horizonte, MG. Maio de 2000 a dezembro de 2003.

RNA do VHC (tecido hepático)	Grupo I	Grupo II	p
Detectável	20 (26,3%)	11 (14,3%)	0,093
Não-detectável	33 (43,4%)	32 (41,6%)	
Não realizado	23 (30,3%)	34 (42,2%)	
Total	76 (100,0%)	77 (100,0%)	

Grupo I= pacientes portadores de IRC em hemodiálise

Grupo II= pacientes candidatos à doação de sangue

Nos dois grupos estudados não se evidenciou infecção mista por genótipos diferentes.

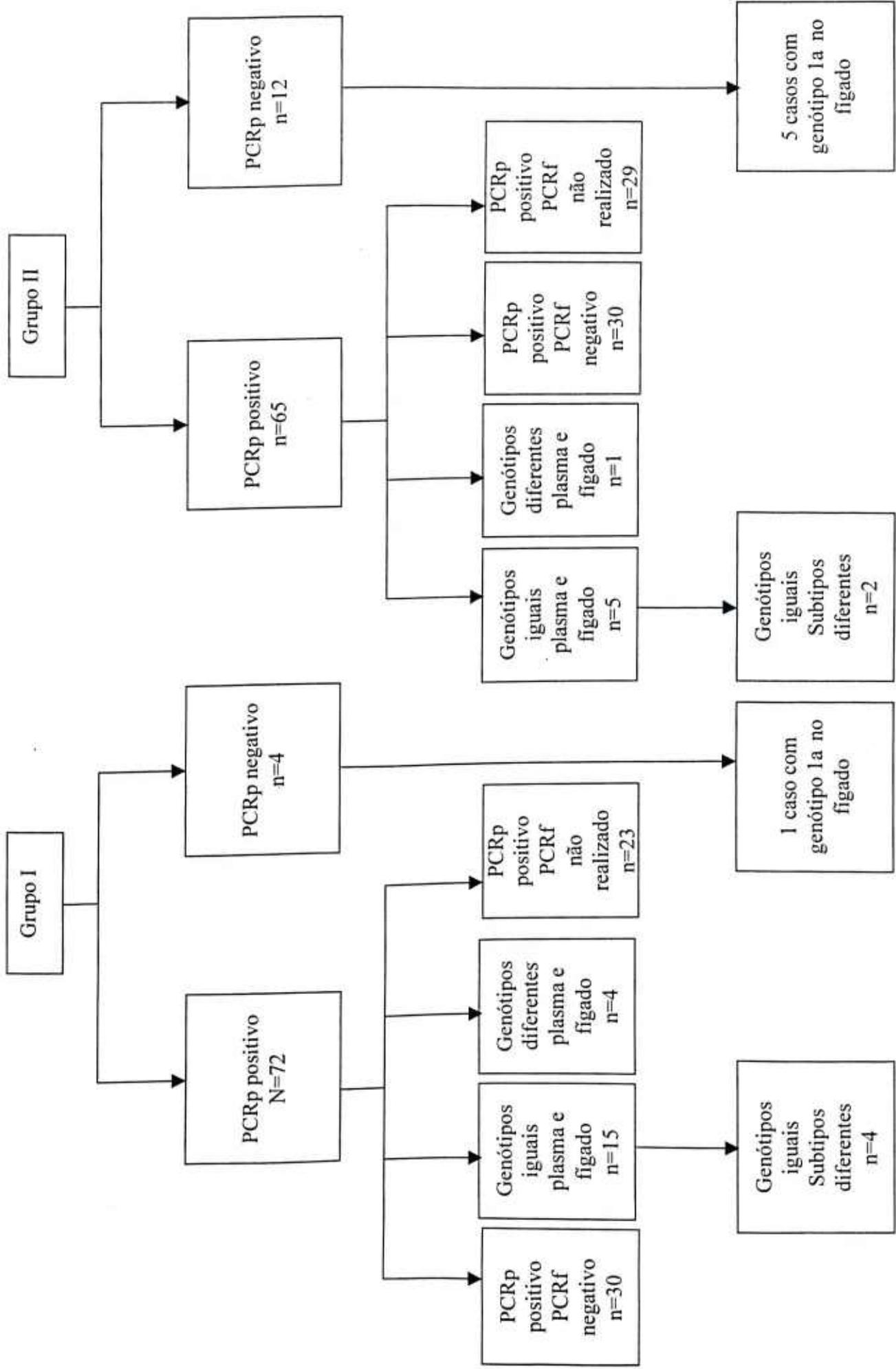
Dentre os 53 pacientes do grupo I e 43 pacientes do grupo II que realizaram pesquisa do RNA-VHC no plasma e tecido hepático, correlacionou-se os resultados da RT-PCR e genotipagem (TAB.13). No Grupo I, o genótipo e subtipo foram: idênticos em onze pacientes; quatro pacientes apresentaram infecção por diferentes genótipos; em quatro pacientes a infecção era pelo mesmo genótipo, porém, por subtipos diferentes; e uma paciente apresentou dois exames de PCR no plasma com resultados negativos e a pesquisa do RNA viral no tecido mostrou infecção pelo genótipo 1a. No grupo II, observou-se: infecção pelo mesmo genótipo e subtipo no plasma e tecido hepático em três pacientes; dois pacientes apresentaram infecção pelo mesmo genótipo, porém subtipo distinto; um paciente apresentou infecção por diferentes genótipos. Entretanto, dentre os doze pacientes com dois resultados da PCR

negativos no plasma, cinco pacientes apresentaram genótipo 1a no tecido hepático (FLUXOGRAMA-2).

TABELA 13 - Distribuição de freqüência da população portadora de IRC e candidatos à doação de sangue com anticorpos anti-VHC reativo segundo a detecção plasmática e no tecido hepático do RNA-VHC pela técnica de nested-RT-PCR e/ou por seqüenciamento da região 5' NT. Belo Horizonte, MG. Maio de 2000 a dezembro de 2003.

PCR plasma	PCR fígado		Total	p 0,193*
	POSITIVO	NEGATIVO		
POSITIVO	25	59	84	
NEGATIVO	6	6	12	
Total	31	65	96	

* Teste exato de Fisher



Todos os pacientes participantes do estudo realizaram ultra-som abdominal antes da biópsia hepática ou até três meses após o procedimento (TAB.14). No grupo I, em 66 pacientes (86,8%) a ecotextura do parênquima hepático foi considerada homogênea; evidenciou-se sinais sugestivos de hipertensão portal e de fibrose de Symmers em dois pacientes (2,6%) e um paciente (1,3%), respectivamente. A presença de nódulo hepático ocorreu em um paciente (1,3%), porém, o estudo anátomo-patológico diagnosticou seqüela de abscesso piogênico, sem evidências de neoplasia. No grupo II, parênquima hepático homogêneo foi relatado em 62 pacientes (80,5%), um paciente apresentou sinais sugestivos de hipertensão portal e de fibrose de Symmers.

TABELA 14 - Distribuição de freqüência da população portadora de IRC e candidatos à doação de sangue com anticorpos anti-VHC-3.0 reativo de acordo com os critérios ultra-sonográficos. Belo Horizonte, MG. Maio de 2000 a dezembro de 2003.

Características	Grupo I	Grupo II	p
Textura hepática			0,290
<i>homogênea</i>	66 (86,8%)	62 (80,5%)	
<i>Heterogênea</i>	10 (13,2%)	15 (19,5%)	
Presença de nódulo#	1 (1,3%)	0 (0,0%)	0,497*
Sinais de hipertensão portal	2 (2,6%)	1 (1,3%)	0,620*
Sinais sugestivos de fibrose de Symmers	1 (1,3%)	1 (1,3%)	1,000*
Total de pacientes	76 (100,0%)	77 (100,0%)	

Grupo I= pacientes portadores de IRC em hemodiálise

Grupo II= pacientes candidatos à doação de sangue

O exame anátomo-patológico evidenciou seqüela de abscesso piogênico, sem evidência de neoplasia.

* Teste de Fisher

Todos os pacientes candidatos à doação de sangue (Grupo II) submeteram-se à biópsia hepática guiada por ultra-som e não apresentaram complicações decorrentes do procedimento. Nos pacientes em tratamento hemodialítico (grupo I), 84,2% (64/76) realizaram biópsia hepática guiada por ultra-som e 15,8% (12/76) dos pacientes realizaram a biópsia por laparoscopia.

Todas as complicações decorrentes da biópsia ocorreram nos portadores de IRC. No presente estudo, dez pacientes (13,2%) apresentaram complicações graves tais como: dor abdominal de forte intensidade (n=4), sangramento abdominal (n=6), hemotórax (n=2), hemobilia (n=3) e uma paciente evoluiu para o óbito (n=1) devido a sangramento abdominal não-controlado pelas medidas clínicas adotadas, sendo excluída do estudo por não ter realizado PCR para o vírus C. Um paciente pode ter apresentado mais de uma complicação.

Neste estudo, o número de trectos portais à biópsia foi superior a cinco em 55 pacientes (72,3%) no grupo I e em 59 pacientes (76,6%) no grupo II. Todas as lâminas de biópsia hepática foram analisadas por dois patologistas, sem que os mesmos tivessem conhecimento dos dados clínicos, bioquímicos ou da função renal de cada paciente e sem que um soubesse os resultados da outra análise. Os resultados discordantes foram reavaliados pelos dois patologistas para que se obtivesse um consenso com relação à atividade inflamatória e estadiamento (fibrose) de acordo com os critérios propostos pelo METAVIR.

Com relação à atividade inflamatória (A), o grau de concordância entre os dois observadores foi de 61,8% e com relação ao estadiamento ou fibrose (F) foi de 52,5%.

A atividade inflamatória foi considerada ausente ou leve (A0 e A1) em 90,8% (69/76) e 84,5% (65/77) dos pacientes dos grupos I e II, respectivamente (TAB. 15). Verificou-se a presença de fibrose hepática maior ou igual a F2 em 25% (19/76) e em 29,9% (23/77) dos pacientes dos grupos I e II, respectivamente. A cirrose hepática (F4) ocorreu em dois (2,6%) pacientes do grupo I e em três pacientes (3,9%) do grupo II. Com relação à atividade inflamatória ($p=0,478$) e fibrose ($p=0,268$), nos dois grupos estudados, não houve diferença estatisticamente significativa.

TABELA 15 - Distribuição de freqüência da população portadora de IRC e candidatos à doação de sangue com anticorpos anti-VHC-3.0 reativo segundo a classificação histológica pelo METAVIR. Belo Horizonte, MG. Maio de 2000 a dezembro de 2003.

METAVIR	Grupo I	Grupo II	p
Número de tractos portais			
3-5	21 (27,6%)	18 (23,4%)	0,215
6-8	28 (36,8%)	39 (50,6%)	
>8	27 (35,5%)	20 (26,0%)	
Atividade inflamatória (A)			
A0 ausente	35 (46,1%)	31 (40,3%)	0,478
A1 leve	34 (44,7%)	34 (44,2%)	
A2 moderada	5 (6,6%)	11 (14,3%)	
A3 acentuada	2 (2,6%)	1 (1,3%)	
Estadiamento (F)			
F0 ausente	41 (53,9%)	40 (51,9%)	0,268
F1 leve	16 (21,1%)	14 (18,2%)	
F2 moderada	12 (15,8%)	7 (9,1%)	
F3 acentuada	5 (6,6%)	13 (16,9%)	
F4 cirrose	2 (2,6%)	3 (3,9%)	

Grupo I= pacientes portadores de IRC em hemodiálise
 Grupo II= pacientes candidatos à doação de sangue

Analisando-se a presença dos marcadores histológicos no estudo anátomo-patológico para a presença da infecção pelo VHC, observou-se diferença estatisticamente significativa ($p=0,002$) entre os dois grupos apenas com relação à esteatose hepática, presente em 14,5% (11/76) no grupo I e em 37,7% (29/77) no grupo II, respectivamente (TAB.16).

TABELA 16 - Distribuição de freqüência da população portadora de IRC e candidatos à doação de sangue com anticorpos anti-VHC-3.0 reativo segundo a ocorrência de marcadores histológicos de infecção para o VHC no estudo anátomo-patológico. Belo Horizonte, MG. Maio de 2000 a dezembro de 2003.

Marcadores histológicos	Grupo I	Grupo II	p
Agregados linfóides			
<i>ausente</i>	57 (75,0%)	56 (72,7%)	0,749
<i>Presente</i>	19 (25,0%)	21 (27,3%)	
Esteatose			
<i>ausente</i>	65 (85,5%)	48 (62,3%)	0,002
< 33%	11 (14,5%)	26 (33,8%)	
33-66%	0 (0,0%)	3 (3,9%)	
>66%	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Agressão a ductos			
<i>ausente</i>	64 (84,2%)	60 (77,9%)	0,321
<i>Presente</i>	12 (15,8%)	17 (22,1%)	

Grupo I= pacientes portadores de IRC em hemodiálise
 Grupo II= pacientes candidatos à doação de sangue

Com relação à gradação da siderose hepática (TAB.17), na coloração pela hematoxilina-eosina (HE), observou-se a presença de ferro nas células de Kupffer em 94,7% (72/76) dos portadores de IRC (grupo I) e em apenas 5,2% (4/77) no grupo II. Utilizando-se a coloração específica (Pearls), não se detectou qualquer grau de depósito de ferro em 42,1% (32/76) no grupo I e em 77,9% (60/77) no grupo II. As sideroses Kupfferianas e hepatocitárias mostraram-se significativamente mais prevalentes nos hemodialisados ($p=0,000$).

TABELA 17 – Distribuição de frequência da população portadora de IRC e candidatos à doação de sangue com anticorpos anti-VHC-3.0 reativo segundo a ocorrência de siderose Kupfferiana e hepatocitária à biópsia hepática. Belo Horizonte, MG. Maio de 2000 a dezembro de 2003.

Características	Grupo I	Grupo II	p
Siderose			
<i>Kupfferiana</i>			
<i>ausente</i>	4 (5,3%)	73 (94,8%)	0,000
<i>presente</i>	72 (94,7%)	4 (5,2%)	
Siderose			
<i>Hepatocitária</i>			
<i>ausente</i>	32 (42,1%)	60 (77,9%)	0,000*
<i>presente</i>	43 (56,6%)	8 (10,4%)	
<i>IGN**</i>	1 (1,3%)	9 (11,7%)	
<i>Total</i>	76 (100,0%)	77 (100,0%)	
Grau			
<i>ausente</i>	32 (42,1%)	60 (77,9%)	0,000*
<i>grau I</i>	16 (21,1%)	6 (7,8%)	
<i>grau II</i>	20 (26,3%)	2 (2,6%)	
<i>grau III</i>	4 (5,3%)	0 (0,0%)	
<i>grau IV</i>	3 (3,9%)	0 (0,0%)	
<i>IGN</i>	1 (1,3%)	9 (11,7%)	
<i>Total</i>	76 (100,0%)	77 (100,0%)	

Grupo I= pacientes portadores de IRC em hemodiálise

Grupo II= pacientes candidatos à doação de sangue

* teste de Fisher

**IGN= informação ignorada

Na análise multivariada, considerou-se os 76 pacientes portadores de insuficiência renal crônica e os 77 candidatos à doação de sangue. Realizou-se os ajustes para a atividade inflamatória e fibrose:

- Ajuste para Atividade Inflamatória

Para ajustar o modelo de regressão logística para todos os pacientes, a fim de avaliar os fatores relacionados com a atividade inflamatória, foram utilizadas as variáveis: idade (duas categorias ≤ 40 anos e > 40 anos), aumento de ALT,

grupo (IRC ou candidato à doação de sangue), agressão a ductos e passado de hepatite (TAB.18).

TABELA 18 - Análise multivariada de características selecionadas associadas com atividade inflamatória à biópsia hepática em portadores de IRC (n=76) e candidatos à doação de sangue (n=77), com anti-VHC reativo. Belo Horizonte, MG. Maio de 2000 a dezembro de 2003.

Características	Odds Ratio (OR)	IC95%	p
Agressão a Ductos	5,3	(1,780; 15,812)	0,003
Grupo I e II	0,9	(0,337; 2,742)	0,942
Aumento de ALT	4,1	(1,222; 14,170)	0,023
Passado de Hepatite	14,4	(0,228; 64,829)	0,000

Grupo I= pacientes portadores de IRC em hemodiálise
Grupo II= pacientes candidatos à doação de sangue

Observa-se pela tabela 18 que os pacientes que possuem agressão a ductos têm 5,3 vezes a chance de ter atividade inflamatória grave (em maior intensidade $\geq A2$) quando comparados com os pacientes com ausência de agressão a ductos. Para os pacientes com aumento de ALT a chance é de 4,1 vezes quando comparados com aqueles que não tem ALT aumentada. Além disso, os pacientes com passado de hepatite têm chance 14,4 vezes maior dos que os que não tiveram hepatite de ter atividade inflamatória grave.

- Ajuste para Fibrose

Para ajustar o modelo de regressão logística para os pacientes portadores de IRC a fim de avaliar os fatores relacionados com a fibrose foram utilizadas as variáveis: Idade (2 categorias, ≤ 40 anos e > 40 anos), sexo, grupo, alcoolismo, passado de hepatite e agressão a ductos. O modelo final obtido é mostrado na tabela abaixo (TAB.19):

TABELA 19 - Análise multivariada de características selecionadas associadas com fibrose à biópsia hepática em portadores de IRC (n=76) e candidatos à doação de sangue (n=77), com anti-VHC reativo. Belo Horizonte, MG. Maio de 2000 a dezembro de 2003.

Características	OR	IC de 95% Exp(β)	Valor-p
Idade	3,3	(1,359; 7,823)	0,008
Grupo I e II	1,1	(0,454; 2,477)	0,892
Passado de hepatite	6,2	(1,399; 27,367)	0,016
Agressão a Ductos	6,3	(2,336; 16,902)	0,000

Grupo I= pacientes portadores de IRC em hemodiálise
Grupo II= pacientes candidatos à doação de sangue

Observa-se pela TAB. 19 que os pacientes com idade superior 40 anos têm 3,3 vezes a chance de ter fibrose mais intensa ($\geq F2$) quando comparados com os pacientes cuja idade é inferior a 40 anos. Os pacientes com agressão a ductos têm chance 6,3 vezes maior do que os que não apresentam agressão. Além disso, observa-se que os pacientes com passado de hepatite têm 6,2 vezes mais chance de ter fibrose grave.

DISCUSSÃO

7 DISCUSSÃO

A prevalência média encontrada do anti-VHC nos seis centros de diálise estudados foi de 21,4% em 2000. Neste estudo, observou-se diferença estatisticamente significativa com relação aos seguintes aspectos: a) as hemotransfusões foram mais freqüentes nos hemodialisados; b) o uso de drogas ilícitas foi mais prevalente nos candidatos à doação de sangue; c) o genótipo 1 foi o mais prevalente nos dois grupos estudados e, nos candidatos à doação de sangue, o genótipo 3 mostrou-se o segundo mais prevalente; d) o genótipo 2, com exceção de um paciente no grupo II, foi encontrado apenas nos portadores de IRC sugerindo a possibilidade de transmissão nosocomial; e) as sideroses kupfferiana e hepatocitária foram mais freqüentes nos portadores de IRC; f) as complicações decorrentes da biópsia hepática foram graves e evidenciadas apenas nos hemodialisados; e, g) não houve diferença estatisticamente significativa com relação à atividade inflamatória e fibrose nos dois grupos estudados.

7.1 Prevalência da infecção pelo VHC em centros de hemodiálise

No presente estudo, a prevalência média de anticorpos anti-VHC detectados através dos métodos imunoenzimáticos de terceira geração, foi de 19,1% nos centros de diálise de Belo Horizonte e Contagem em 2000 e nos seis centros estudados a prevalência média foi de 21,4%. Esses dados demonstram que a prevalência da infecção pelo VHC, nos pacientes hemodialisados é, em geral, mais elevada do que aquela observada em candidatos à doação de sangue, a qual situa-se em torno de 0,38% em Belo

Horizonte (FUNDAÇÃO HEMOMINAS, 2001) e 1,42% em estudo populacional realizado na cidade de São Paulo (FOCACCIA *et al.*, 1998).

Comparando-se os resultados de prevalência encontrados nos seis centros de diálise estudados no início deste trabalho (21,4%), observa-se que são semelhantes aos dados de prevalência nas unidades de diálise brasileiras (ROMÃO JUNIOR *et al.*, 2003) obtidos em 2000 (19,3%). BUSEK (2000), também encontrou prevalência semelhante (20,3%) ao estudar pacientes hemodialisados em Belo Horizonte, no período de março a dezembro de 1999, utilizando kits anti-VHC-EIA-3.0 e Immunocomb II. Prevalência ainda maior (64,7%) foi encontrada em cinco centros de diálise na cidade do Rio de Janeiro (VANDERBORGHT *et al.*, 1995).

As taxas de infecção pelo VHC nos portadores de IRC apresentam grande variação entre os diversos países. Analisando as taxas de infecção pelo VHC em pacientes hemodialisados neste estudo (21,4%), observou-se que os resultados encontrados foram semelhantes ou pouco superiores aos relatados em países desenvolvidos, tais como: Estados Unidos, com 10 a 20% (TERRAULT *et al.*, 1995; ROTH *et al.*, 1995); Japão, com 23,9% (AKIDA *et al.*, 1994); Itália com prevalência média de 13,5% a 28% (FABRIZI *et al.*, 1997; BIAMINO *et al.*, 1999); Reino Unido com 7% (McINTYRE *et al.*, 1994, FABRIZI *et al.*, 1997); Alemanha com 7% (HINRICHSEN *et al.*, 2002); Dinamarca com 8% (KNUDSEN *et al.*, 1993), e 12% a 17% na Grécia (DALEKOS *et al.*, 1998). Entretanto, bastante inferior às prevalências encontradas em países em desenvolvimento, tais como: Síria, com 49% (OTHMAN *et al.*, 2001); Arábia Saudita, com 57% a 68% (HURAIB *et al.*, 1995; FABRIZI, *et al.*, 2002); Moldávia, com 75% (COVIC *et al.*, 1999; FABRIZI *et al.*, 2002); e Egito, com

80% (FABRIZI *et al.*, 2002). Há relatos de taxas de prevalência na França de 16,3% (WHO, 1997) a 42% (COUROUCE, 1995), evidenciando a grande variabilidade que pode ocorrer nas prevalências encontradas em um mesmo país.

No Brasil, segundo os dados divulgados pela Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN), houve diminuição das taxas de prevalência da infecção pelo VHC nos centros de diálise, passando de 19,9% em 1999, para 15,4% em 2002 (ROMÃO JÚNIOR *et al.*, 2003). Acredita-se que isso ocorreu, nos últimos anos, devido à maior aderência às técnicas de biosegurança adotadas pelos centros dialíticos. Outro fator que contribuiu para a diminuição da prevalência foi o uso regular da eritropoetina humana com conseqüente redução da necessidade de hemotransfusões.

Nos centros de diálise que participaram do estudo, observou-se diferença estatisticamente significativa entre as taxas de prevalências ($p=0,002$). Alguns estudos mostraram que as unidades de diálise com maior prevalência da infecção pelo vírus C apresentam também maior incidência (DOS SANTOS *et al.*, 1996). Estudo realizado por PETROSILLO *et al.* (2001) encontraram maior risco de infecção para o VHC associado em realizar diálise em local com alta prevalência da infecção e baixa relação funcionários-pacientes.

7.2 Perdas

Nos seis centros de diálises estudados, selecionou-se os pacientes portadores de IRC, em hemodiálise, com anticorpos anti-VHC reativo (EIA-3.0)

para serem avaliados sob os pontos de vista epidemiológico, clínico e laboratorial. Não foi possível obter os dados de 24 pacientes (12,2%) da amostra inicial constituída por 196 pacientes, devido à recusa destes em participar do estudo (FLUXOGRAMA 1).

Neste estudo, verificou-se perdas pelos seguintes motivos: falecimento (n= 19), transferência para outro centro de diálise (n= 8) e acompanhamento para doença hepática em outro local. Todas estas perdas ocorreram antes da avaliação no Ambulatório de hepatites virais.

7.3 Análise descritiva da população portadora de insuficiência renal crônica e candidatos à doação de sangue anti-VHC positivo.

7.3.1 Características sócio-demográficas

A maioria dos pacientes avaliados era do sexo masculino sendo, 55,3% no grupo I e 61,0% no grupo II. SESSO (2000) realizou inquérito epidemiológico nas unidades de diálise no Brasil e encontrou leve predomínio de homens entre os indivíduos em diálise (52,0%). Resultado semelhante foi encontrado por BUSEK (2000), com 55,7% pertencentes ao sexo masculino. Outros estudos (STERLING *et al.*, 1999; FERREIRA., 2000) avaliando pacientes com IRC e anti-VHC reativo encontraram maior prevalência do sexo masculino, 62% e 65%, respectivamente. Não há evidências de que o sexo masculino seja mais susceptível à infecção pelo VHC.

A média de idade e desvio padrão das populações estudadas foi de 43 ±11 anos e de 39±11 anos nos grupos I e II, respectivamente. BUSEK (2000)

estudando pacientes em hemodiálise em Belo Horizonte, observou que a média de idade daqueles com anti-VHC reativo era de 46 anos. Na cidade de São Paulo, FERREIRA (2002), também estudando população de pacientes hemodialisados, encontrou média de idade de 44 anos. A média de idade encontrada corresponde à faixa etária preferencialmente acometida pelo VHC, na população geral (ALTER *et al.*, 1999). No entanto, CARMO (1999) estudando pacientes hemofílicos infectados pelo VHC demonstrou que a faixa etária predominante era de 15-29 anos com média de 24 anos, evidenciando que a idade e a distribuição de sexos dos indivíduos infectados pelo VHC pode variar de acordo com a região geográfica e com os diferentes grupos de riscos considerados.

O predomínio de pacientes feodérmicos em hemodiálise e anti-VHC reativos observado, neste estudo, mostrou-se diferente da distribuição da população mineira, descrita como predominantemente branca pelo IBGE em 2000. Entretanto, a falta de padronização na definição de cor e raça em nosso país, associado ao alto grau de miscigenação da população brasileira, torna difícil a melhor avaliação desta variável. Nos Estados Unidos, ALTER *et al.* (1999) e STEVEN & WEINBERG (1999) encontraram maior número de casos na população negra, o que pode ser explicado por outros fatores, tais como o nível sócio-econômico.

7.3.2 Características epidemiológicas da transmissão do VHC

A principal via de transmissão do VHC é a parenteral (POYNARD *et al.*, 2003). A maioria dos indivíduos infectados pelo VHC na população geral tem

passado de hemotransusão ou de uso de droga ilícita injetável (EBELING, 1998). Adicionalmente, cita-se com freqüência crescente a transmissão nosocomial como forma relevante de transmissão do VHC entre os pacientes em hemodiálise. Nossos resultados confirmaram os dados encontrados por outros pesquisadores (KNUDSEN *et al.*, 1993; AKPOLAT *et al.*, 1995; DUSSOL *et al.*, 1995; HURAIB *et al.*, 1995; COVIC *et al.*, 1999) demonstrando que a hemotransusão foi considerada fator de risco importante para a transmissão do VHC.

A história de hemotransusão foi relatada pelo próprio paciente e verificada através das anotações nos prontuários médicos. Neste estudo, 68 pacientes (89,5%) do grupo I e 22 pacientes (28,6%) do grupo II, havia recebido hemotransusão. Considerando-se o mês de agosto de 1992, ocasião em que o exame anti-VHC passou a ser realizado pela Fundação Hemominas, 24 pacientes (31,6%) no grupo I e 21 pacientes (27,3%) no grupo II informavam ter recebido hemoderivados antes desta data, portanto, com maior risco de terem contraído a infecção por via transfusional. O número de hemotransfusões foi significativamente maior nos portadores de doença renal ($p=0,000$), sendo considerado importante fator de risco para a infecção pelo VHC, nesta população. Isso ocorreu pela necessidade de otimizar os índices hematimétricos antes do advento da eritropoetina humana.

O relato de hemotransusão em 28,6% dos candidatos à doação de sangue foi inesperado. Dentre os 22 pacientes que informaram ter recebido hemotransusão, 21 (95,4%) receberam sangue antes de agosto/1992 e há mais de 10 anos em relação à data do último atendimento no banco de sangue em que evidenciou-se anti-VHC reativo e com exceção de um paciente, todos

relataram uma ou duas hemotransfusões. Segundo orientações da Resolução da Diretoria Colegiada (BRASIL, 2002), não há contra-indicação para doação de sangue se o paciente foi hemotransfundido há mais de um ano, desde que os exames sorológicos atuais estejam negativos. Outra possibilidade é a omissão desta informação durante a entrevista clínica para a doação de sangue. Neste grupo, a hemotransfusão antes de 1992 representou importante fator de risco para a infecção pelo VHC.

A presença de outros fatores de risco para a transmissão do VHC, como a hepatite C intra-familiar foi observada com baixa frequência nos dois grupos. Embora estudos do tipo caso-controle (ALTER *et al.*, 1989) tenham demonstrado associação entre contato intra-familiar não-sexual e aquisição da infecção pelo VHC, tal associação não foi evidenciada neste estudo.

A transmissão sexual do VHC pode ocorrer em aproximadamente 6% a 10% dos casos (STRAUSS, 2001). No grupo I, quatro pacientes (5,3%) e no grupo II, 12 pacientes (15,6%) relataram mais de dois parceiros sexuais ao ano. A baixa prevalência da transmissão sexual do VHC nos hemodialisados pode ser atribuída ao fato de que mais de 50% dos pacientes do sexo masculino submetidos à diálise apresentam impotência sexual. Vários fatores são citados no processo, entre eles: a utilização de medicação anti-hipertensiva, a insuficiência arterial aterosclerótica, a calcificação dos vasos sanguíneos penianos, a neuropatia autonômica urêmica e diabética, a disfunção venoclusiva entre outros (KISIELIUS & SCHAEFFER; 2003).

7.3.3 Características da insuficiência renal crônica

A causa mais freqüente da insuficiência renal crônica (IRC) nos indivíduos anti-VHC reativo foi a glomerulonefrite crônica (50%), seguida pela hipertensão arterial (31,6%). Em 6,6% dos pacientes a etiologia da IRC foi atribuída ao *diabetes mellitus* e em 11,8% a etiologia da IRC foi atribuída a outras causas, tais como: doença renal policística do adulto, pielonefrite crônica, síndrome de Alport, nefrite túbulo- intersticial crônica. Muitos pacientes em diálise têm a etiologia da IRC estabelecida com base em dados clínicos, sem comprovação histológica da doença, o que dificulta o diagnóstico de certeza.

As principais doenças relatadas como causas de IRC terminal no Brasil, segundo dados da Sociedade Brasileira de Nefrologia em 1996/1997 foram (SESSO, 2002): hipertensão arterial (24%), glomerulonefrite (24%) e *diabetes mellitus* (17%). Todavia, a validade destes diagnósticos pode ser questionada devido à ausência de comprovação histológica, visto que a maioria dos pacientes iniciam o tratamento dialítico em fase avançada da doença, ocasião em que a biópsia renal está contra-indicada ou mostra-se de pouca valia para o esclarecimento diagnóstico. Associa-se a isso, a falta de acompanhamento ambulatorial antes do estágio terminal da doença na maioria dos pacientes.

7.3.4 Características clínicas da hepatite C

Na análise da distribuição da população estudada, segundo a ocorrência de soroconversão para o anti-VHC durante o tratamento dialítico (grupo I),

observa-se que o número de casos novos ou incidentes é significativo, evidenciando-se soroconversão em 30 pacientes (39,5%), sendo que quatro deste não apresentavam outros fatores de risco para infecção pelo VHC. Este último achado sugere fortemente a possibilidade de transmissão nosocomial e a necessidade de se adotarem medidas preventivas para que as taxas de incidência sejam reduzidas. Além disso, no grupo I, do total de 76 pacientes, oito (10,5%) não apresentavam passado de hemotransusão e não tinham história de uso de drogas ilícitas endovenosas, reforçando a possível origem nosocomial do VHC.

Em 46 pacientes (60,5%) do grupo I, não foi possível determinar a data de soroconversão para o VHC, principalmente se a soroconversão ocorreu antes de 1996, ocasião em que a pesquisa sorológica mensal para o vírus C da hepatite tornou-se obrigatória para os pacientes hemodialisados. A presença de outros fatores de risco para a infecção foi pesquisada nos indivíduos sem soroconversão. Dentre estes 46 pacientes, 42 (91,3%) apresentavam passado de hemotransusão e, em sua grande maioria, tinham recebido concentrado de hemácias. Destes 42 pacientes, em 19 (45,2%) a hemotransusão ocorreu antes de 1992, época em que os bancos de sangue não realizavam triagem sorológica e os hemoderivados utilizados não eram testados para o anti-VHC. Além das hemotransfusões, a história de transplante renal ocorreu em 18 de 46 pacientes (39,1%), admitindo-se que os pacientes podem ter apresentado mais de dois fatores de risco para a infecção.

As hemotransfusões tiveram papel mais importante no passado e mais recentemente admite-se que o risco de transmissão do vírus C por transfusão seja de 1:103.000, portanto, muito baixo, desde que se utilize teste de alta

sensibilidade (anti-VHC-EIA-3.0), sangue de doadores voluntários e doadores de repetição (SCHREIBER *et al.*, 1996).

Para os candidatos à doação de sangue (grupo II), o número de casos novos (9,1%) mostrou-se pequeno, porém ainda relevante. A maioria dos pacientes (90,7%) deste grupo, teve a sua infecção diagnosticada ao doar sangue pela primeira vez, não sendo possível determinar o tempo de infecção clínica e laboratorial.

O tempo médio e desvio padrão em diálise foi de $6,9 \pm 3,4$ anos. No grupo I, em 30 pacientes (39,5%) e em apenas sete pacientes (9,1%) do grupo II, com soroconversão para o VHC, foi possível determinar o tempo médio de infecção. Nos demais 46 pacientes (60,5%) do grupo I e nos 70 pacientes (90,9%) do grupo II, calculou-se o tempo médio de positividade do anti-VHC que foi $3,6 \pm 2,2$ e $2,4 \pm 2,1$ anos nos grupos I e II, respectivamente, e que não reflete o tempo de infecção pelo VHC.

Inúmeros trabalhos demonstraram que quanto maior o tempo em diálise, maior o risco de infecção, e que os pacientes em hemodiálise apresentaram risco muito maior para a infecção pelo VHC do que os pacientes em diálise peritoneal (CHAN *et al.*, 1993; BARRIL, *et al.*, 2000; BRUGUERA, *et al.* 2000), entretanto, algumas infecções podem ocorrer nos primeiros anos de diálise.

Outro fator de risco para doença hepática muito freqüente nos dois grupos estudados foi a história de esquistossomose diagnosticada através da informação clínica, dos resultados dos exames parasitológicos de fezes (EPF) e/ou da evidência desta infecção à biópsia hepática. No grupo I, evidenciou-se a esquistossomose em 16 pacientes (21,1%), o mesmo ocorrendo em 24 pacientes (31,2%) do grupo II. TAVARES-NETO (1998) avaliou moradores de

área endêmica para esquistossomose e não observou associação entre os vírus das hepatites B e C e a esquistossomose mansônica, principalmente entre os portadores da forma hepato-esplênica. Entretanto, as repercussões clínicas e histopatológicas da associação entre a hepatite C e a esquistossomose ainda não estão bem estabelecidas.

7.3.5 Marcadores sorológicos para outros patógenos de transmissão parenteral

No presente estudo, todos os pacientes estudados eram HBsAg negativos. Dentre a população portadora de doença renal, 16 pacientes (21,1%) apresentaram sororeatividade para o anti-HBc-total, ou seja, já tiveram contato com o VHB. Nos candidatos à doação de sangue, 8 pacientes (10,4%) apresentaram anti-HBc-tótal reativo com diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos avaliados ($p=0,005$). Segundo dados da Fundação Hemominas (2004), a prevalência de reatividade para o anti-HBc-total em reações sorológicas dos doadores de sangue de Minas Gerais, situa-se em torno de 2,88%. Deve-se ressaltar que a positividade do anti-HBc-total constitui contra-indicação para doação de sangue e de órgãos sólidos, tais como, fígado, coração, pâncreas e córneas, mas não é considerado contra-indicação para o transplante renal. Assim, é possível que pacientes transplantados renais tenham entrado em contato com o VHB ao receberem órgãos de doadores com sorologia anti-HBc-total reagentes.

7.4 Características laboratoriais (ALT) da infecção pelo VHC

No presente estudo, 34 pacientes (44,7%) e 49 pacientes (63,6%) nos grupos I e II, respectivamente, apresentaram ALT sérica elevada, com diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p=0,019$). Dentre aqueles que apresentaram elevação de transaminases séricas, 26,3% o fizeram de forma flutuante no grupo I e 36,4% no grupo II. Neste estudo, considerou-se como normal o valor de referência do kit utilizado pelo laboratório e não valores de ALT sérica superiores a uma vez e meia o valor de referência kit. A verificação de maior número de indivíduos com alterações de transaminases séricas pode ter ocorrido pela diferença na definição de “alteração de ALT”, que, por sua vez, pode ter contribuído para aumentar a prevalência de ALT alterada nos dois grupos.

FERREIRA (2002) também encontrou menor elevação nos índices de ALT entre portadores de IRC (54%) quando comparados a controles (97%). Vale ressaltar que, nos pacientes renais crônicos do referido estudo, o critério utilizado para indicação da biópsia hepática foi elevação nos níveis de ALT e, preferencialmente, encaminhavam-se os pacientes com elevação desta enzima para avaliação da infecção pelo VHC. Entretanto, quando adotou-se para a ALT, nos hemodialisados, o valor de 60% do limite superior da normalidade para os indivíduos com função renal normal, não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos.

As determinações da ALT devem ser seqüenciais, pois a infecção pelo VHC segue um curso flutuante (ESPINOSA *et al.*, 2000). Desta forma, o

encontro de resultados de ALT levemente aumentado deve servir de alerta para possível doença subjacente (VARIZI & BARTON, 2003).

Alguns autores (ONO *et al.*, 1995) sugerem que a diminuição nos níveis de ALT deve-se à deficiência de vitamina B6 nos pacientes portadores de IRC. Outros relataram que a diminuição de ALT é provocada pela inibição da atividade da transaminase no soro pelas toxinas urêmicas (CHIMATA *et al.*, 1994; VARIZI & BARTON, 2003).

ESPINOSA *et al.* (2000) observaram que a elevação nos níveis da ALT é útil em prever viremia, podendo-se esperar a detecção do RNA-VHC na maioria dos pacientes hemodialisados, anti-VHC reativo, com elevação desta enzima.

Neste estudo, através da análise multivariada, observou-se correlação estatisticamente significativa entre a elevação de ALT e a atividade inflamatória à biópsia hepática. Tal correlação não foi evidenciada para a fibrose.

7.5 Detecção do RNA do VHC

7.5.1 No plasma

No presente estudo, observou-se que na população de pacientes portadores de IRC (grupo I), a maioria dos indivíduos infectados evoluiu para a cronicidade, com persistência da viremia, visto que 94,7% (72/76) dos pacientes apresentaram RNA-VHC detectável pelas técnicas utilizadas. Quanto aos candidatos à doação de sangue (grupo II), a RT-PCR mostrou-se positiva em 84,4% (65/77) dos pacientes ($p=0,022$). Em todos os pacientes que,

inicialmente, apresentaram resultado da RT-PCR negativo, repetiu-se o exame em uma segunda amostra coletada em tempo diferente, a qual também mostrou resultado negativo. Apenas um paciente, do grupo II, não foi localizado para repetir o exame.

O resultado obtido no grupo IRC foi semelhante ao encontrado por POL *et al.* (1993) em populações de hemodialisados com anti-VHC reativo na França (85,2%), por FABRIZI *et al.* (1998) nos EUA (91,0%), BUSEK (2000) em Belo Horizonte (94,3%) e por HANUKA *et al.* (2002) em Israel (86%). O risco aumentado de infecção crônica pelo VHC nos pacientes hemodialisados pode refletir a deficiência do sistema imune em decorrência da uremia ou da hemodiálise (KRUZ *et al.*, 1986).

Vários estudos demonstraram que pode ocorrer viremia em pacientes com anti-VHC não reativo, variando entre 1% e 15% (CHAN *et al.*, 1993; BUKH *et al.*, 1993; SAKAMOTO *et al.*, 1993; PEREIRA & LEVEY, 1997; FABRIZI *et al.*, 1999). Esses resultados reiteram a necessidade de se realizar a PCR qualitativa nos hemodialisados e transplantados renais. Alguns autores (DALEKOS *et al.*, 1998; SCHBEEBERGER *et al.*, 1998), entretanto, defendem que a RT-PCR não deva ser considerada um exame de rotina necessário para o diagnóstico da infecção nos pacientes em hemodiálise, desde que se utilize exame sorológico com elevada sensibilidade e especificidade, como o EIA-3.0. Desta forma, permanece controverso se a RT-PCR deve fazer parte dos exames para avaliação da infecção pelo VHC na população em diálise.

O valor preditivo positivo (VPP) dos testes imunológicos (EIA) para anti-VHC é baixo nas populações cuja prevalência da doença seja inferior a 10%, como no caso dos candidatos à doação de sangue (KLEINMAN *et al.*, 1992;

CDC, 1998). Através da utilização de testes RT-PCR adequados, 75% a 85% dos indivíduos que são anti-VHC reativo e em mais de 95% das pessoas com hepatite aguda ou crônica, os resultados do RT-PCR serão positivos (CDC, 1998), o que está em acordo com os resultados deste estudo.

Nas populações com alta prevalência para a infecção, tais como os portadores de doença renal crônica terminal em diálise, com anti-VHC reativo, um único resultado da RT-PCR negativo não deve afastar a possibilidade de infecção ativa. Todavia, nas populações com baixa prevalência da infecção, como os candidatos à doação de sangue assintomáticos, 40% dos resultados anti-VHC reativo pelos métodos imunoenzimáticos (EIA) representam falso-positivos (HERRINE, 2002). Os resultados encontrados confirmam estes achados, onde no grupo II, 12 pacientes dentre os 77 (15,6%) apresentaram resultado RT-PCR negativo devendo-se tratar de falso-positivo.

Os estudos realizados na população geral e nos hemodialisados mostraram que a viremia pelo VHC é um marcador sensível e específico da doença hepática, independentemente dos valores de transaminases.

Até o momento, não se encontra estabelecido o significado clínico da não-deteção do RNA-VHC no plasma de indivíduos portadores de anticorpos anti-VHC, ocasionando dificuldades na interpretação dos resultados. Vários fatores podem contribuir para a presença do anti-VHC na ausência do RNA viral, tais como: viremia intermitente; número de cópias do RNA-VHC abaixo do limite de detecção do teste utilizado; vírus seqüestrado em outros locais que não a corrente sanguínea; persistência de anticorpos mesmo após o desaparecimento do RNA viral; anti-VHC adquirido passivamente de transfusões sanguíneas; e resultados falso-positivos devido a reações não-

específicas (NATOV & PEREIRA, 2004). Outras causas possíveis de ausência do RNA-VHC poder relacionar-se com: as condições de coleta, armazenamento e processamento da amostra; a sensibilidade do teste utilizado ou erros na execução e/ou interpretação dos testes.

Desta forma, para definir se houve resolução do processo infeccioso torna-se necessário o acompanhamento dos pacientes com realização de exames seriados da PCR qualitativa, especialmente nas populações com alta prevalência da infecção e nos pacientes que apresentam elevações de transaminases séricas sem outra causa aparente.

O teste RT-PCR-aninhado foi padronizado no próprio Laboratório de Imunologia do Centro de Pesquisas René Rachou/ FIOCRUZ. Implementou-se todas as medidas que minimizassem resultados falso-negativos, tais como, rápida separação do plasma (dos componentes celulares do sangue coletado) e congelamento das amostras do soro e do tecido hepático a - 70°C. Utilizou-se controles negativos de forma semelhante aos empregados em outros estudos (TAGARIELLO *et al.*, 1995).

Desta forma, conclui-se que a detecção do RNA-VHC é um método laboratorial importante para o diagnóstico da infecção pelo VHC, principalmente nos portadores de IRC. Nesta população, sugere-se a repetição do exame naqueles com o primeiro resultado negativo, com o objetivo de descartar a baixa viremia ou viremia intermitente.

7.5.2 No tecido hepático

Outro modo para se determinar a infecção pelo VHC, seria a realização da biópsia hepática com pesquisa do RNA viral no fragmento de tecido hepático, aumentando a sensibilidade diagnóstica. Contudo, a realização de tal procedimento, com a retirada de dois fragmentos do tecido hepático, sendo um para exame anátomo-patológico e outro para a pesquisa do RNA viral, principalmente nos portadores de IRC, aumenta os riscos de complicações, podendo o risco ser superior aos benefícios alcançados.

Nos portadores de IRC (grupo I), quatro pacientes (5,3%) apresentaram dois resultados negativos para a RT-PCR no plasma, em amostras diferentes e um paciente, dentre estes quatro, apresentou infecção pelo genótipo 1, subtipo a, no fragmento de tecido hepático. Nos candidatos à doação de sangue (grupo II), doze pacientes (15,6%) mostraram resultados negativos para o RT-PCR em duas amostras diferentes no plasma, porém em cinco pacientes desses doze, a pesquisa do RNA viral no tecido hepático através da RT-PCR mostrou-se positiva e a análise da seqüência de nucleotídeos encontrou infecção pelo genótipo 1a em todas as amostras analisadas, sugerindo a presença de infecção oculta pelo VHC (FLUXOGRAMA 2).

CASTILLO *et al.* (2004) estudaram 100 pacientes que apresentavam alterações nos testes de função hepática (ALT, AST ou γ -GT), sem etiologia definida. Todos os pacientes eram anti-VHC e RNA-VHC negativos no soro. Detectou-se a presença do RNA-VHC no fragmento de tecido hepático de 57% (57/100) dos pacientes e todos apresentavam infecção pelo genótipo 1b. Além disso, 70%(40/57) dos pacientes com detecção do RNA-VHC intra-hepático,

apresentaram RNA viral nas células mononucleares do sangue periférico. A análise histológica do fígado mostrou que os pacientes com infecção oculta pelo VHC eram mais propensos a apresentar atividade necroinflamatória e fibrose que aqueles indivíduos sem RNA-VHC intra-hepático, e a cirrose hepática (F4) foi evidenciada em três destes pacientes.

Não está estabelecido, até o momento, se os pacientes com infecção oculta pelo VHC deveriam receber tratamento antiviral e as possíveis conseqüências da detecção do RNA-VHC em células mononucleares do sangue periférico na transmissão da doença, como nos casos de hemotransfusão, transplantes e hemodiálise (CASTILLO *et al.*, 2004; LERAT & HOLLINGER., 2004).

7.6 Genotipagem do VHC

Neste estudo, observou-se a predominância do genótipo 1 nos dois grupos estudados, não se evidenciando diferença estatisticamente significativa entre os subtipos 1a e 1b ($p=0,222$). Sabe-se que a distribuição genotípica do VHC varia entre as diferentes categorias de exposição, sendo o genótipo 1 mais freqüente nos pacientes candidatos à doação de sangue, hemodialisados e hemofílicos (OLIVEIRA *et al.*, 1999; CARMO, 1999; BUSEK, 2000).

Quanto ao genótipo 2, segundo mais prevalente no grupo I, houve diferença estatística significativa entre os dois grupos ($p=0,016$). O genótipo 3 apresentou prevalência de 18,5% no grupo II, com diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos ($p=0,001$) em concordância com outros trabalhos (OLIVEIRA *et al.*, 1999) que mostraram ser este genótipo o segundo

em prevalência nos candidatos à doadores de sangue no Brasil. Deve-se ressaltar que dentre os oitos pacientes infectados pelo genótipo 2, no grupo I, cinco realizavam hemodiálise no mesmo centro, sendo que quatro pacientes apresentavam infecção pelo subtipo 2b e um paciente pelo 2a. Como o genótipo 2 não é prevalente na população geral, infere-se que esteja relacionado à transmissão nosocomial.

Em concordância com outros pesquisadores (HADIWANDOWO *et al.* 1994; BOUCHARDEAU *et al.*; 1995; FABRIZI *et al.*, 1996) os resultados deste estudo mostraram que as diferenças na distribuição dos genótipos do VHC observadas nos pacientes com e sem IRC, em uma mesma região geográfica, sugere a possibilidade de transmissão nosocomial no ambiente de diálise.

OLIVEIRA *et al.* (1999) observaram alta prevalência do genótipo 3 nos pacientes cirróticos, candidatos à doação de sangue e usuários de drogas ilícitas injetáveis no sul do Brasil. No presente estudo, dentre os 12 pacientes com genótipo 3 no grupo II, seis (50%) relataram o uso prévio de drogas ilícitas e em apenas um paciente o exame histológico evidenciou cirrose hepática.

As análises das possíveis vias de transmissão do VHC mostram que as infecções pelos subtipos 1a e 3a associam-se ao uso de drogas ilícitas endovenosas, enquanto o subtipo 1b predomina nas hepatites pós-transfusionais (PAWLOTSKY *et al.*, 1995; LAU *et al.*, 1996). Em decorrência dos diferentes fatores de risco nos pacientes com IRC, a distribuição genotípica nestes pacientes pode não ser idêntica àquela de outros indivíduos com infecção pelo VHC pós-transfusional.

Demonstrou-se, neste estudo, a presença de infecção por diferentes genótipos ou subtipos no plasma e no tecido hepático de um mesmo paciente

em oito casos (10,5%) do grupo I e em três casos (3,9%) do grupo II. Este fato pode ser explicado pela possibilidade de co-infecção pelos dois genótipos ou subtipos do VHC. Um genótipo pode inibir ou interferir na replicação e/ou na expressão viral do outro. Por conseguinte, ao se realizar a genotipagem, evidencia-se a infecção apenas pelo genótipo predominante e o outro permanece oculto. Não são conhecidos os mecanismos desta interferência, havendo especulação sobre a produção de citocinas induzidas pela infecção primária. Este fenômeno parece ocorrer entre vírus hepatotrópicos, como na co-infecção VHB e VHC (MIMMS *et al.*, 1993) sugerindo que a replicação pelo VHB possa suprimir a replicação pelo VHC (DOLAN, 1995).

7.7 Ultra-sonografia

A textura do parênquima hepático caracterizada como homogênea ao ultra-som predominou nos dois grupos estudados, sem diferença estatística significativa ($p=0,290$).

FURUSYO *et al.* (2000a) avaliaram 233 pacientes hemodialisados com e sem infecção pelo VHC. Os resultados ultra-sonográficos mostraram que o padrão ecogênico grosseiro ou nodular do parênquima hepático predominou nos pacientes hemodialisados com viremia pelo VHC em relação aos pacientes sem infecção, sugerindo que os pacientes em hemodiálise infectados pelo VHC apresentaram maior chance de desenvolver doença hepática, independentemente dos níveis de ALT normais.

O ultra-som apresenta limitações quanto ao diagnóstico de doença hepática leve e de cirrose inicial (FURUSYO *et al.*, 2000a). Entretanto, o exame

ultra-sonográfico é útil na detecção precoce do carcinoma hepatocelular nos pacientes em hemodiálise e anti-VHC reativos, mesmo que os testes de função hepática estejam normais (SAKAI *et al.*, 1996) e sobretudo nos indivíduos com diagnóstico de cirrose hepática. Neste estudo, apenas um paciente do grupo I apresentou nódulo hepático ao ultra-som. Este foi biopsiado e o resultado do exame anátomo-patológico revelou seqüela de abscesso hepático piogênico, sem evidências de neoplasia.

7.8 Histologia hepática

Os testes laboratoriais, como a determinação sérica da ALT, são de pouco valor na avaliação da gravidade da doença hepática crônica, e a hepatite crônica, geralmente, associa-se com piora histológica após o transplante renal. Desta forma, alguns autores (POL *et al.*, 1993; RAO *et al.*, 1993; VOSNIDES *et al.*, 1997; IZOPET *et al.*, 2000) consideram que todos os pacientes hemodialisados, anti-VHC reativos e candidatos ao transplante renal deveriam realizar a biópsia hepática para estadiamento da doença e, se indicado, submeter-se ao tratamento anti-viral específico antes do transplante, pois a terapia com interferon- α aumenta o risco de rejeição vascular aguda nos pacientes transplantados. Na análise multivariada, observou-se correlação estatisticamente significativa entre elevação de ALT e atividade inflamatória à biópsia hepática ($p=0,023$).

As análises dos resultados da biópsia hepática são limitados por dois fatores principais: a variação inter-observador e de amostra (POL *et al.*, 2004). Desta forma, considera-se adequado para análise histológica um fragmento de

tecido hepático maior que 1,5 cm de comprimento ou com cinco ou mais tractos portais (BRAVO *et al.*, 2001; REGEV *et al.*, 2002). Com o objetivo de diminuir a variação inter-observador utilizou-se o sistema de classificação do METAVIR, descrito por BEDOSSA *et al.* (1996). Esta classificação permite boa reprodutibilidade e excelente grau de concordância inter-observador, combinando duas análises separadas de atividade inflamatória e de fibrose.

Dois patologistas experientes analisaram todas as lâminas do fragmento de tecido hepático, sem conhecimento dos dados clínicos dos pacientes e sem que um soubesse o resultado do outro examinador. Eles concordaram na avaliação inicial da atividade inflamatória em 61,8% dos casos e na fibrose em 52,5%, sendo considerado o grau de concordância moderado (REGEV *et al.*, 2002). A seguir, os resultados discordantes foram analisados em conjunto, obtendo-se um consenso, o qual foi utilizado para a comparação entre os grupos.

Avaliou-se as manifestações da hepatite C através das alterações histológicas, utilizando os critérios semi-quantitativos do METAVIR e não se encontrou diferença estatisticamente significativa com relação a atividade inflamatória ($p=0,478$) e fibrose ($0,268$), mesmo após os resultados do consenso acordados pelos dois patologistas.

FERREIRA (2002) estudando pacientes com e sem IRC e anti-VHC reativos, encontrou nos portadores de IRC: graus semelhantes de estadiamento; menor intensidade da atividade necro-inflamatória portal e periportal; e grau mais acentuado de atividade necro-inflamatória parenquimatosa entre os dois grupos.

A progressão da hepatite crônica para cirrose, pode relacionar-se a fatores do hospedeiro, tais como: sexo, idade, uso de álcool ou co-infecção com outros vírus. Entretanto, o estado imunológico parece ser o fator do hospedeiro mais importante. A resposta vigorosa pode eliminar o VHC e ocorre em 15% dos indivíduos que entram em contato com ele, enquanto nos pacientes crônicos ou imunossuprimidos, a doença evolui mais rapidamente para cirrose e carcinoma hepatocelular, quando comparada aos imunocompetentes. A persistência do processo inflamatório hepático constitui o principal mecanismo responsável pela fibrogênese (STRAUSS, 2001).

Como a população estudada constitui-se de pacientes hemodialisados que, pela condição urêmica são imunocomprometidos, esperava-se que eles apresentassem evolução mais rápida da doença, alcançando mais rapidamente o estágio de cirrose hepática, como ocorre com outros indivíduos imunocomprometidos (POL *et al.*, 1998). Porém, isso não se observou. Em concordância com os resultados encontrados neste estudo, vários outros estudos transversais (CAMELO *et al.*, 1993; POL *et al.*, 1993; STERLING *et al.*, 1999; GLICKLICH *et al.*, 1999; MARTIN *et al.*, 2000; COTLER *et al.*, 2002; ROTH *et al.*, 2002) demonstraram doença hepática menos agressiva nos indivíduos portadores de doença renal com atividade da doença leve a moderada e elevada proporção dos pacientes com ALT normais. MEYERS *et al.* (2003) realizaram revisão destes trabalhos mostrando que a proporção de pacientes hemodialisados com fibrose avançada ou cirrose tende a ser baixa, variando de 5% a 32%.

Algumas condições podem relacionar-se com a evolução menos grave da doença hepática nos hemodialisados, entre elas: a imunossupressão com

prejuízo da resposta do hospedeiro ao vírus; a produção de interferon- α durante a hemodiálise; e a carga viral menor.

Os fatores relacionados ao vírus (carga viral e genótipo) podem influenciar a evolução da hepatite crônica pelo VHC. Os resultados dos estudos são divergentes, sendo que alguns deles mostraram níveis séricos do RNA-VHC mais elevados em doenças hepáticas mais avançadas, enquanto outros demonstraram que podem ocorrer níveis muito altos de RNA-VHC em pacientes com enzimas normais, sem grandes alterações hepatocelulares (MARCELLIN, 1999).

Assim, GRAMP *et al.* (2000) encontraram que o comprometimento da resposta imune associado com a carga viral baixa contribuiu para a inabilidade da resposta imune humoral própria e para a doença hepática leve observada nos pacientes em diálise. Outros estudos evidenciaram desequilíbrio entre as respostas Th1 e Th2 nos hemodialisados, ocasionando superprodução de citocinas pró-inflamatórias (IL-12) e ativação de células T (SESTER *et al.*, 2000). Esta alteração no sistema imunológico poderia explicar a aparente inabilidade de alguns pacientes em diálise apresentarem resposta normal para anticorpos anti-VHC. No entanto, o procedimento dialítico pode resultar na estimulação de várias respostas imunológicas, tais como: ativação do complemento, produção de fator de necrose tumoral (FTN) e interleucina-1 (HIGUCHI *et al.*, 1997; LE MEUR *et al.*, 1999). Esses fatores inflamatórios podem contribuir para a supressão viral, mesmo na ausência de resposta imune adequada (HANUKA *et al.*, 2002)

RAMPINO *et al.* (1999) estudaram dois grupos de pacientes, um em tratamento dialítico e o outro sem doença renal, comparáveis para duração da

infecção e genótipo (todos eram 1b), para que os efeitos da diálise na doença hepática pudessem ser estudados na ausência destes fatores de confusão. Eles demonstraram que a doença hepática relacionada ao VHC mostrou-se benigna nos pacientes em tratamento dialítico, porém utilizaram a classificação histológica de Knodell *et al.* (1981), modificada por Ishak *et al.* (1995), diferente da classificação utilizada neste estudo (METAVIR). Os autores evidenciaram que a hemodiálise aumentou os níveis séricos do fator de crescimento hepatocitário através da ativação de células mononucleares do sangue periférico pela circulação extracorpórea. O fator de crescimento hepatocitário é um potente estimulador da proliferação de hepatócitos e parte de seu efeito protetor pode resultar da reparação acelerada do fígado e outro mecanismo seria a supressão da apoptose induzida pelo VHC. Os autores sugeriram que a hemodiálise seria um fator protetor para o indivíduo infectado pelo VHC contra a progressão da doença hepática.

Outro estudo envolveu 50 pacientes portadores de IRC e anti-VHC reativos e comparou com duas populações portadoras de anti-VHC reativo, sendo uma com ALT persistentemente normal e outra com ALT elevada (STERLING *et al.*, 1999). Os autores observaram pelo índice de atividade histológica de Knodell *et al.* (1981), que a porcentagem de pacientes com fibrose em ponte ou cirrose no grupo renal crônico era semelhante ao observado nos pacientes controle com ALT normal, mas significativamente menor que o observado nos controles com ALT elevada. Como a maioria dos pacientes portadores de IRC apresentaram níveis séricos de ALT normais e não houve referência com relação ao tempo de infecção nos diferentes grupos, a análise comparativa dos graus de estadiamento torna-se difícil.

7.8.1 Marcadores histológicos da infecção pelo VHC

Com relação aos marcadores histológicos de hepatite C crônica encontrou-se predomínio da esteatose leve (até 33%) nos grupos I e II (14,5% e 33,8%), respectivamente, com diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p=0,002$). A esteatose moderada (33% a 66%) e acentuada (superior a 66%) não foram evidenciadas nos pacientes hemodialisados e apenas 3,9% (3/77) dos pacientes no grupo II apresentavam esteatose moderada. Menor proporção de pacientes com esteatose hepática também foi observada por FERREIRA (2002) ao descrever os achados histológicos entre indivíduos portadores ou não de IRC, com infecção crônica pelo VHC (11% vs. 57%; $p < 0,001$), respectivamente.

No grupo II, dentre os doze indivíduos portadores de infecção pelo genótipo 3 do VHC, seis (50%) apresentavam esteatose hepática ($p=0,301$). Vários pesquisadores encontraram correlação entre esteatose hepática e infecção pelo genótipo 3. RUBBIA-BRANT *et al.* (2000) encontraram associação entre esteatose hepática e infecção pelo genótipo 3, parecendo correlacionar-se com o nível de RNA-VHC intra-hepático, representando efeito citopático do vírus. WESTIN *et al.* (2002) encontraram que a esteatose em pacientes infectados pelo genótipo 3 é considerada fator de risco para fibrose hepática, justificando o início de tratamento precoce.

A esteatose hepática representa o acúmulo de triglicérides no fígado, o que pode ocorrer devido a alguns fatores, tais como: mobilização excessiva dos ácidos graxos livres do tecido gorduroso; diminuição da liberação hepática

de ácidos graxos livres ou pelo comprometimento da beta-oxidação dos ácidos graxos livres (TENDLER, 2004). Como aproximadamente um terço dos pacientes em diálise apresentam hipertrigliceridemia (NICHOLLS, 2003), esperava-se que a esteatose hepática fosse mais freqüente nesta população, mas isto não foi observado neste estudo. Uma possível justificativa seria a deficiência da lipase lipoprotéica observada nesses pacientes, resultando na redução da lipólise das lipoproteínas ricas em triglicérides (lipoproteínas de densidades muito baixa ou VLDL).

Em relação à presença de agregados linfóides não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos estudados ($p=0,749$). Como a freqüência dessa alteração relaciona-se com a resposta imunológica do hospedeiro, esperava-se que ele fosse menos prevalente nos pacientes hemodialisados. A presença de agregados linfóides nos tractos portais apresenta ampla variação (8,8% a 78%) entre os diferentes trabalhos (BACH *et al.*, 1992; SCHEUER *et al.*, 1992; McMAHON *et al.*, 1994; DEMIRHAN *et al.*, 1996).

HWANG *et al.* (2001) mostraram que a agressão ao epitélio dos ductos biliares pode associar-se à infecção pelo genótipo 1 do VHC, a maiores graus de inflamação portal e à presença de agregados linfóides. Os resultados obtidos, neste estudo, mostraram maior freqüência deste achado entre os candidatos à doação de sangue (22,1%) em comparação ao grupo IRC (15,8%) embora sem diferença estatística significativa entre os dois grupos ($p=0,321$). As lesões ao epitélio do ducto biliar são achados histológicos característicos em pacientes com infecção pelo VHC, porém o significado clínico e a patogênese não estão esclarecidos.

7.8.2 Siderose Kupfferiana e hepatocitária

As sideroses kupfferiana ($p=0,000$) e hepatocitária ($p=0,000$) mostraram-se mais prevalentes nos pacientes hemodialisados em comparação aos candidatos à doação de sangue. A siderose evidenciada na análise histológica dos fragmentos hepáticos provenientes dos pacientes hemodialisados pode ser conseqüência das hemotransfusões, com acúmulo de ferro, na forma de pigmentos de hemossiderina nas células endoteliais portais, nos macrófagos e no próprio parênquima (hepatócitos). Entretanto, nos últimos anos, com o uso mais freqüente da eritropoetina humana, as hemotransfusões tornaram-se menos comuns e, desta forma, acredita-se que a hemossiderose observada ocorreu devido à administração de ferro parenteral objetivando a correção das reservas deste elemento. Devido as perdas freqüentes de sangue, através da membrana do dialisador e da coleta rotineira de sangue para exames laboratoriais, a população renal crônica em diálise geralmente apresenta índice de saturação de transferrina e ferritina diminuídos e necessitam, portanto, de reposição de ferro. Os graus elevados de siderose hepatocitária encontrados no presente estudo, sugerem que a dose de ferro administrada pode ser excessiva, acarretando risco de piora da fibrose hepática nestes indivíduos.

7.9 Complicações da biópsia hepática

Neste estudo, 53 pacientes hemodialisados e 43 candidatos à doação de sangue submeteram-se à pesquisa do RNA-VHC no tecido hepático. Apesar

dos cuidados tomados, as complicações da biópsia hepática foram freqüentes e graves, observando-se que todas ocorreram nos portadores de IRC (grupo I).

VAN LEEUWEN *et al.* (1995) encontraram que 6% das complicações ocorrem dentro de duas horas e 96% em até 24 horas após o procedimento. Dor e hipotensão foram citadas como as complicações mais freqüentes para as quais os pacientes são internados (GARCIA-TSAO & BOYER, 1993). Aproximadamente 25% dos pacientes referem dor no quadrante superior direito ou no ombro direito, sendo descrita como persistente, leve e transitória (CASTERA *et al.*, 1999). A dor abdominal intensa deve servir de alerta para a possibilidade de complicação grave, como sangramento abdominal. O hemotórax e a hemobilia são também citados como complicações raras na população sem uremia.

Embora as complicações da biópsia hepática sejam mais freqüentes nos portadores de doença renal, STERLING *et al.* (1999) biopsiaram 50 pacientes com IRC e anti-VHC reativos e não encontraram complicações, como sangramento ou infecção, independente do método utilizado para coleta do fragmento (biópsia percutânea guiada por tomografia computadorizada, percutânea com agulha de Klatskin, transjugular e intraoperatória durante a laparotomia). Entretanto, COTLER *et al.* (2002) relataram a ocorrência de três complicações em 34 biópsias percutâneas realizadas em portadores de IRC candidatos ao transplante renal (dois eventos relacionados ao procedimento e um relacionado à diálise insuficiente) e nenhuma complicação ocorreu nos pacientes submetidos à biópsia hepática transjugular. Assim sendo, os autores sugerem que a biópsia hepática transjugular seja considerada para avaliação da hepatite C devido aos riscos da biópsia percutânea nos pacientes urêmicos.

No presente estudo, a dor abdominal intensa foi referida por três pacientes, sendo essa caracterizada como dor que requereu analgesia endovenosa, associada a repercussões no estado clínico ou hemodinâmico do paciente ou à necessidade de repetir ou realizar novos exames como ultra-som ou tomografia computadorizada abdominal para esclarecimento diagnóstico. A dor intensa associou-se ao sangramento abdominal ou hemobilia em todos os casos, indicando a presença de complicação pós-biópsia potencialmente grave.

Seis pacientes apresentaram sangramento abdominal, porém evoluindo bem com a instituição das medidas clínicas indicadas, com exceção de uma paciente que apresentou sangramento abdominal importante, sem resposta às medidas clínicas instituídas, apresentando parada cardíaco-respiratória não-responsiva às medidas de ressuscitação e evoluindo para o óbito. Três pacientes apresentaram hemobilia, sendo que uma paciente apresentou obstrução da papila duodenal, necessitando de papilotomia para desobstrução das vias biliares, com drenagem de sangue em grande quantidade e pancreatite aguda. Posteriormente, a paciente desenvolveu colecistite, sendo realizado colecistectomia, evoluindo com controle do sangramento e melhora clínica. Dois pacientes apresentaram hemotórax necessitando de drenagem e hemotransfusão.

Observou-se que os pacientes portadores de IRC apresentaram taxas elevadas de complicações (13,2%) quando comparadas aos indivíduos sem uremia, apesar de não apresentarem alterações nos exames de coagulação, justificando a necessidade de internação dos pacientes para acompanhamento clínico. Uma provável explicação é a disfunção plaquetária apresentada por esses pacientes. Adicionalmente, com o decorrer do estudo, procedeu-se à

administração de vasopressina (DDAVP) na dose de 0,3µg/Kg, uma hora antes do procedimento. Nos pacientes hemodialisados que submeteram-se à biópsia hepática, tomou-se o cuidado para que a diálise antecedente e subsequente ao procedimento fosse realizada sem heparina.

A taxa de mortalidade após biópsia hepática percutânea é aproximadamente de 1 em 10.000 a 1 em 12.000 casos (McGILL *et al.*, 1990; VAN THIEL *et al.*, 1993), sendo idade mais avançada, cirrose ou hepatocarcinoma considerados fatores de risco para sangramento após a biópsia (JANES & LINDOR, 1993). A paciente que evoluiu para óbito, no grupo I, não apresentava nenhum dos fatores de risco para a ocorrência de sangramento pós-biópsia e, neste caso, a biópsia foi realizada por videolaparoscopia, sem intercorrências durante o procedimento. Os resultados encontrados demonstraram que a biópsia hepática é necessária para o estadiamento, terapêutica e acompanhamento da doença, porém de maior risco nos pacientes hemodialisados.

CONCLUSÕES

8 CONCLUSÕES

- A infecção pelo VHC mostrou-se com elevada prevalência (21,4%) nos centros de diálise estudados.
- Além da transmissão nosocomial, o passado de hemotransfusão foi considerado o principal fator de risco para a infecção pelo VHC no grupo IRC.
- Houve menor elevação de ALT na população portadora de IRC em diálise. O aumento de ALT correlacionou-se com atividade inflamatória à biópsia.
- A presença do anti-VHC reativo correlacionou-se com a viremia nos portadores de IRC em diálise (94,7%).
- A identificação do RNA-VHC no tecido hepático em 6,3% (6/96) dos pacientes sem viremia indica infecção oculta pelo VHC e alerta para o risco de transmissão do vírus nestes casos. Este achado implica em reavaliação dos critérios de tratamento.
- A identificação do genótipo 2 do VHC como o segundo mais prevalente nos hemodialisados aponta para a transmissão nosocomial, visto que este genótipo não se mostrou prevalente na região geográfica estudada.
- A identificação de genótipos diferentes do VHC no plasma e no tecido hepático pode decorrer de co-infecção. Este fato deve ser considerado no tratamento.
- Observou-se elevado grau de siderose Kupfferiana e hepatocitária nos portadores de IRC. Os dados obtidos sugerem a necessidade de revisão dos protocolos de reposição de ferro parenteral nos centros de diálise.

- A análise histológica da biópsia hepática não evidenciou diferenças estatisticamente significativas nos dois grupos estudados, com relação à atividade inflamatória e a fibrose. A presença de siderose nos hemodialisados e o tempo de infecção pelo VHC, indefinido neste estudo, podem ter aumentado a prevalência da lesão hepática nos hemodialisados.
- O exame ultrasonográfico não evidenciou diferenças entre os dois grupos estudados.
- As complicações decorrentes da biópsia hepática só ocorreram nos portadores de IRC e foram atribuídas a distúrbios de coagulação, sendo considerada procedimento de maior risco nestes indivíduos.

SUMMARY

There has been, lately, an increasing interest in studying the behavior of the hepatitis C infection in patients with terminal renal failure. In the present study, the following aspects of the disease were evaluated: 1) the prevalence of hepatitis C in patients with renal failure; 2) clinical and epidemiological aspects of the infection; 3) the detection of HCV-RNA in plasma and liver tissue and the identification of the genotypes; 4) ultrasonographic alterations of the liver; and, 5) histological alterations in fragments of liver obtained by needle biopsy. This is a study of coorte comparing patients with chronic renal failure (Group I) with blood donor candidates (Group II). All tested positive for hepatitis C infection by an ELISA technique. 76 patients in Group I and 77 volunteers in Group II have been selected for the study. The RNA for HCV was sought in liver and plasma using the nested polymerase chain reaction-reverse transcriptase (RT-PCR) and genomic sequencing. Genotyping was performed using the restriction fragment length polymorphism (RFLP) technique and genomic sequencing. All patients underwent liver biopsy. The middle ages for Groups I and II were 43 and 40, respectively. Elevated serum levels of ALT were described in 44.7% of Group I patients and 63.6% of Group II individuals ($p=0.019$). Serum markers of cured hepatitis B infection and the use of hepatotoxic drugs were more prevalent in Group I and alcohol abuse in Group II. On ultrasound a normal liver texture was noticed in 86.8% and 80.5% in Groups I and II, respectively ($p=0.290$). Hepatitis C viral RNA was identified in the sera of 72 patients (94.7%) in Group I and in 65 volunteers in Group II ($p=0.022$). The genotype 1 was the most common genotype found in both groups. Genotype 3 was more prevalent in Group II ($p=0.001$), and genotype 2 was described in 8 patients in Group I (10.5%) and in one individual of Group II (1.3%) ($p=0.016$). In six out of 96

patients (6.3%) the RT-PCR was found to be negative in sera and positive in the liver. Liver histology, classified according to METAVIR, showed no statistical difference in inflammation and fibrosis, when groups I and II were compared; liver steatosis and siderosis, though, were more frequently reported in Group I. Summing up, in the present study, genotype 1 of hepatitis C predominated, followed by genotype 2 in patients with chronic renal failure. There was no significant difference in viral load for both groups. Siderosis (in Kupffer cells and in hepatocytes) was more frequently observed in Group I and this may have increased the frequency of liver fibrosis in Group I. Severe complications of liver biopsy were observed only in patients with renal failure.

ALMEIDA, A. M. (1978). A influência da temperatura e da umidade relativa do ar no crescimento de plantas de milho. *Revista Brasileira de Fisiologia*, 10: 1-10.

ALMEIDA, J. (1978). A influência da temperatura e da umidade relativa do ar no crescimento de plantas de milho. *Revista Brasileira de Fisiologia*, 10: 1-10.

ALMEIDA, J. (1978). A influência da temperatura e da umidade relativa do ar no crescimento de plantas de milho. *Revista Brasileira de Fisiologia*, 10: 1-10.

ALMEIDA, J. (1978). A influência da temperatura e da umidade relativa do ar no crescimento de plantas de milho. *Revista Brasileira de Fisiologia*, 10: 1-10.

ALMEIDA, J. (1978). A influência da temperatura e da umidade relativa do ar no crescimento de plantas de milho. *Revista Brasileira de Fisiologia*, 10: 1-10.

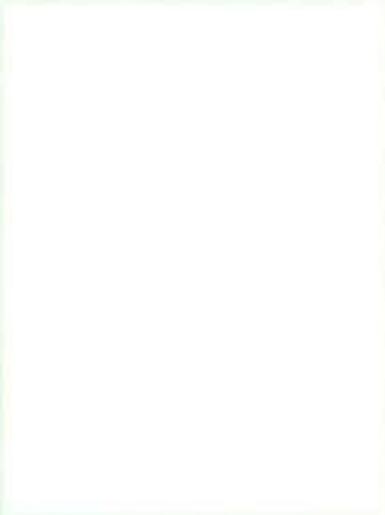
ALMEIDA, J. (1978). A influência da temperatura e da umidade relativa do ar no crescimento de plantas de milho. *Revista Brasileira de Fisiologia*, 10: 1-10.

ALMEIDA, J. (1978). A influência da temperatura e da umidade relativa do ar no crescimento de plantas de milho. *Revista Brasileira de Fisiologia*, 10: 1-10.

ALMEIDA, J. (1978). A influência da temperatura e da umidade relativa do ar no crescimento de plantas de milho. *Revista Brasileira de Fisiologia*, 10: 1-10.

ALMEIDA, J. (1978). A influência da temperatura e da umidade relativa do ar no crescimento de plantas de milho. *Revista Brasileira de Fisiologia*, 10: 1-10.

ALMEIDA, J. (1978). A influência da temperatura e da umidade relativa do ar no crescimento de plantas de milho. *Revista Brasileira de Fisiologia*, 10: 1-10.



REFERÊNCIAS

AGARWAL, S.K.; IRSHAD, M.; DASH, S.C. HCV infection during renal replacement therapy: should we dialyze all HCV- positive patients on dedicated machines? **Nephron**; 79: 479-480, 1998.

AKPOLAT, T.; ARIK, N.; GUNAYDIN, M.; UTAS, C.; DILEK, K.; CAGLAR, S.; CANDAN, F.; SULEYMANLAR, G.; PAYDAS, S.; SEN, S. Prevalence of anti-HCV among haemodialysis patients in Turkey a multicentre study. **Nephrology Dialysis Transplantation**; 10: 479-480, 1995.

ALFURAYH, O.; SABEEL, A.; AL AHDAL, M.N.; ALMESHARI, K.; KESSIE, G.; HAMID, M.; DELA CRUS D.M. Hand contamination with hepatitis C virus in staff looking after hepatitis C-positive hemodialysis patients. **American Journal of Nephrology**; 20: 103-106, 2000.

ALI, M.K.; LIGHT, J.A.; BARHYTE, D.Y.; SASAKI, T.M.; CURRIER, C.B. Jr.; GRANDAS, O.; FOWLKES, D. Donor hepatitis C virus status does not adversely affect short-term outcomes in HCV+ recipients in renal transplantation. **Transplantation**; 66: 1694-1697, 1998.

AL-KHADER, A.A.; AL-SULAIMAN, M.H.; SAEED, A.A., AL-RASHEED, A.M.; RANKIN, D.; McOMISH, F. Hepatitis C viraemia is spread by dialysis – The need for an isolation in policy. **Nephron**; 68: 514, 1994.

ALLANDER, T.; MEDIN, C.; JACOBSON, S.H.; GRILLNER, L.; PERSONN, M.A. Hepatitis C transmission in a hemodialysis unit: molecular evidence for spread of virus among patients not sharing equipment. **Journal of Medical Virology**; 43: 415-419, 1994.

AL MESHARI, K.; AL AHDAL, M.; ALFURAYH, O.; ALI, A.; DE VOL, E.; KESSIE, G. New insights into hepatitis C virus infection of hemodialysis patients: The implications. **American Journal of Kidney Diseases**; 25: 572-578, 1995.

ALRIC, L.; FORT, M.; IZOPET, J.; VINEL, J-P.; CHARLET, J-P.; SELVES, J.; PUEL, J.; PASCAL, J-P.; DUFFAUT, M.; ABBAL, M. Genes of the major histocompatibility complex class II influence the outcome of hepatitis C virus infection. **Gastroenterology**; 113: 1675-1681, 1997.

ALTER, H.J.; PURCELL, R.H.; SHIH, J.W.; MELPOLDER, J.C.; HOUGHTON, M.; CHOO, Q-L; KUO, G. Detection of antibody to hepatitis C virus in prospectively followed transfusion recipients with acute and chronic non-A, non-B hepatitis. **The New England Journal of Medicine**; 321: 1494-1500, 1989.

ALTER, M.J.; MARGOLIS, H.S.; KRAWCZYNSKI, K.; JUDSON, F.N.; MARES, A.; ALEXANDER, W.J.; HU, P.Y.; MILLER, J.K.; GERBER, M.A.; SAMPLINER, R. E.; MEEKS, E.L.; BEACH, M.J. The natural history of community acquired hepatitis C

in the United States. **The New England Journal of Medicine**; 327: 1899-1905, 1992.

ALTER, M.J. Epidemiology of hepatitis C in the West. **Seminars in Liver Disease**; 15: 5-14, 1995.

ALTER, M.J.; KRUSZON-MORAN, D.; NAINAN, O.V.; McQUILLAN, G.M.; GAO, F.; MOYER, L.A.; KASLOW, R.A.; MARGOLIS, H.S. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994. **The New England Journal of Medicine**; 341: 556-562, 1999.

ALTER, H.J.; SEEFF, L.B. Recovery, persistence, and sequelae in hepatitis C virus infection: a perspective on long-term outcome. **Seminars in Liver Disease**; 20: 17-35, 2000.

AL-WAKELL, J.; MALIK, G.H.; AL-MOHAYA, S.; MITWALLI, A.; BAROUDI, F.; EL-GAMAL, H.; KECHRID, M. Liver disease in dialysis patients with antibodies to hepatitis C virus. **Nephrology Dialysis Transplantation**; 11: 2265-2268, 1996.

ARBER, N.; KONIKOFF, F.M.; MOSHKOWITZ, M.; BARATZ, M.; HALLAK, A.; SANTO, M.; HALPERN, Z.; WEISS, H.; GILAT, T. **Digestive Diseases and Sciences**; 39: 2656-2659, 1994.

BACH, N.; THUNG, S. N.; SCHAFFNER, F. The histological features of chronic hepatitis C and autoimmune chronic hepatitis: a comparative analysis. **Hepatology**; 15: 572-577, 1992.

BACON, B.R.; FARAHVASH, M.J.; JANNEY, C.G.; NEUSCHWANDER-TETRI, B.A. Non-alcoholic steatohepatitis: An expanded clinical entity. **Gastroenterology**; 107: 1103-1109, 1994.

BADALAMENTI, S.; CATANIA, A.; LUNGHI, G.; COVINI, G.; BREDI, E.; BRANCACCIO, K.; SALVADORI, M.; COMO, G.; PONTICELLI, C.; GRAZIANI, G. Changes in viremia and circulation interferon- α during hemodialysis in hepatitis C virus-positive patients: Only coincidental phenomena? **American Journal of Kidney Diseases**; 42:143-150, 2003.

BARRERA, J.M.; BRUGUERA, M.; ERCILLA, M.G.; GIL, C.; CELIS, R.; GIL, M.P.; ONORATO, M.D.V.; RODÉS, J.; ORDINAS, A. Persistent hepatitis C viremia after acute self-limiting post-transfusion hepatitis C. **Hepatology**; 21: 639-644, 1995.

BARRERA, J.M. Diagnostic tests for hepatitis C virus infection. **Nephrology Dialysis Transplantation**; 15: S15-S18, 2000.

BARRIL, G. Hepatitis C virus-induced liver disease in dialysis patients. **Nephrology Dialysis Transplantation**; 15: S42-S45, 2000.

BASSIT, L.; DA SILVA, L.C.; RIBEIRO-DOS-SANTOS, G.; MAERTENS, G.; CARRILHO, F.J.; FONSECA, L.E.P.; ALVES, V.A.F.; GAYOTTO, L.C.C.; PEREIRA, A.N.; TAKEI, K.; CHAMONE, D.; SÁEZ-ALQUÉZAR, A. Chronic hepatitis C virus infection in brazilian patients: association with genotypes, clinical parameters and response to long term alpha interferon therapy. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**; 41: 183-189, 1999.

BEARDSLEY, A.M.; GOWANS, E.J.; BURRELL, C.J.; MARMION, B.P. Enhanced amplification of hepatitis C virus (HCV) cDNA by PCR: Detection of HCV-RNA in archival sera. **Journal of Clinical Microbiology**; 34: 1581-1582, 1996.

BEDOSSA, P.; POYNARD, T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. **Hepatology**; 24: 289-293, 1996.

BIAMINO, E.; CALIGARIS, F.; FERRERO, S.; MONTALCINI, G.; BONGIORNO, P.; SCUVERA. Prevalence of anti-HCV antibody positivity and seroconversion incidence in hemodialysis patients. **Minerva Urológica e Nefrológica**; 51: 53-55, 1999.

BONKOVSKY, H.L.; RUBIN, R.B.; CABLE, E.E.; DAVIDOFF, A.; RIJCKEN, T.H.P.; STARK, D.D. Hepatic iron concentration: noninvasive estimation by means of MR imaging techniques. **Radiology**; 212: 227-234, 1999.

BOUCHARDEAU, F.; CHAUVEAU, P.; COUROUCE, A.M.; POIGNET, J.L.; Genotype distribution and transmission of hepatitis C virus (HCV) in French haemodialysed patients. **Nephrology Dialysis Transplantation**; 10: 2250-2252, 1995.

BRASIL. Portaria nº 1376 de 19 de novembro de 1993. Cria normas técnicas para coleta, processamento e transfusão de sangue, componentes e hemoderivados. **Diário Oficial da União**, Poder Executivo, Brasília, DF, 20 de novembro de 1993.

BRASIL. Portaria nº 2042 de 11 de outubro de 1996. Estabelece o regulamento técnico para funcionamento do serviço de terapia renal substitutiva e as normas para cadastramento desses estabelecimentos junto ao Sistema Único de Saúde. **Diário Oficial da União**, Poder Executivo, Brasília, DF, 14 de outubro de 1996.

BRASIL. Portaria nº 863 de 04 de novembro de 2002. Cria o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da hepatite C crônica.

Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, de 04 de novembro de 2002.

BRASIL. Resolução da Diretoria Colegiada – RDC - nº 343, de 13 de dezembro de 2002. Atualiza as normas técnicas para coleta, processamento e transfusão de

sangue, componentes e hemoderivados. **Diário Oficial da União**, Poder Executivo, Brasília, DF, 19 de dezembro de 2002.

BRAVO, A.A.; SHETH, S.G.; CHOPRA, S. Liver biopsy. **The New England of Medicine**; 344: 495-500, 2001.

BRUGUERA, M.; SANCHEZ TAPIAS, J.M. Epidemiology of hepatitis C virus infection. **Nephrology Dialysis Transplantation**; 15: S12-S14, 2000.

BUKH, J.; PURCELL, R.H.; MILLER, R.H. Sequence analysis of the 5'noncoding region of hepatitis C virus. **Proceedings of the National Academia of Sciences of the USA**; 89: 4942-4946, 1992.

BUKH, J.; WANTZIN, P.; KROGSGAARD, K.; KNUDSEN, F.; PURCELL, R.H.; MILLER, R.H. 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 infections. **The Journal of Infectious Diseases**; 168: 1343-1348, 1993.

BUSEK, S.C.U. **Estudo da prevalência e genotipagem do vírus da hepatite C em pacientes em hemodiálise de Belo Horizonte, Minas Gerais, 2000**. 2000. 87f. Dissertação (Mestrado em Ciências Biológicas, Área de concentração Biologia de Microrganismos) – Programa de Pós-Graduação da Universidade Federal, Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto.

CAMPISTOL, J.M.; ESFORZADO, N.; MORALES, J.M. Hepatitis C virus-positive patients on the waiting list for transplantation. **Seminars in Nephrology**; 22: 361-364, 2002.

CARAMELO, C.; ORTIZ, A.; AGUILLERA, B.; PORRES, J.C.; NAVAS, S.; MARRIOT, E.; ALBEROLLA, M.; ALAMO, C.; GALERA, A.; GARRON, M.; CARREÑO, V. Liver disease patterns in hemodialysis patients with antibodies to hepatitis C virus. **American Journal of Kidney Diseases**; 22: 822-828, 1993.

CARAMELO, S.; NAVAS, S.; ALBEROLA, M.L.; BERMEJILLO, T.; REYERO, A.; CARREÑO, V. Evidence against transmission of hepatitis C virus through hemodialysis ultrafiltrate and peritoneal fluid. **Nephron**; 66: 470-473, 1994.

CARAMELO, C.; BARTOLOMÉ, J.; ALBALATE, M.,; SEQUERA, P.; NAVAS, S.; BERMEJILLO, T.; OLIVA, H.; MARRIOTT, E.; ORTIZ, A.; TUÑÓN, C.R.; CASADO, S.; CARREÑO, V. Undiagnosed hepatitis C virus infection in hemodialysis patients: value of HCV RNA and liver enzyme levels. **Kidney International**; 50: 2027-2031, 1996.

CARMO, R.A. **Estudo da prevalência e genotipagem do vírus da hepatite C em população hemofílica, Minas Gerais, 1997**. 1999. 140f. Dissertação (Mestrado em Medicina Tropical, área de concentração Medicina Tropical) – Curso

de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.

CARNEIRO, M.A.; MARTINS, R.M.; TELES, A.S.; LOPES, C.L.; CARDOSO, D.D.; VANDERBORGHT B.O.; YOSHIDA, C.F. Hepatitis C prevalence and risk factors in hemodialysis patients in Brazil: a survey by polymerase chain reaction and serological. **Membros do Instituto Oswaldo Cruz**; 96: 765-769, 2001.

CASTERA, L.; NEGRE, I.; SAMII, K.; BUFFET, C. Pain experienced during percutaneous liver biopsy. **Hepatology**; 30: 1529-1530, 1999.

CASTILLO, I.; PARDO, M.; BARTOLOME, J.; ORTIZ-MOVILLA, N.; RODRIGUEZ-INIGO, E.; DE LUCAS, S.; SALAS, C.; JIMENEZ-HEFFERNAN, J.A.; PEREZ-MOTA, A.; GRAUS, J.; LOPES-ALCOROCHO, J.M.; CARRENO, V. Occult hepatitis C virus infection in patients in whom the etiology of persistently abnormal results of liver-function tests is unknown. **Journal of Infectious Diseases**; 189: 7-14, 2004.

CENDEROGLO-NETO, M.; MANZANO, S.I.R.; CANZIANI, M.E.; SILVA, A.E.B.; CIRENZA, M.L.F.; SESSO, R.C.; AJZEN, H.; DRAIBE, A.S. Environmental transmission of hepatitis B and C viruses within the hemodialysis unit. **Artificial Organs**; 19: 251-255, 1995.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV-related chronic disease. **MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report**; 47: RR-19:1-40, 1998.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Recommendations for preventing transmission of infections among chronic hemodialysis patients. **MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report**; 50: RR-05: 1-43, 2001.

CHA, T.A.; BEALL, E.; IRVINE, B.; KOLBERG, J.; CHIEN, D.; KUO, G.; URDEA, M.S. At least five related, but distinct, hepatitis C viral genotypes exist. **Proceedings of the National Academia of Sciences of the USA**; 89: 7144-7148, 1992.

CHAN, T.M.; LOK, A.S.; CHENG, I.K.; CHAN, R.T. Prevalence of hepatitis C virus infection in hemodialysis patients: a longitudinal study comparing the results of RNA antibody assays. **Hepatology**; 17: 5-8, 1993.

CHAUVEAU, P. Epidemiology of hepatitis C infection in chronic hemodialysis. **Nephrology Dialysis Transplantation**; 11: S39-S41, 1996.

CHIMATA, M.; MASAOKA, H.; FUJIMAKI, M.; HAMADA, N.; ODA, K.; SUDO, M.; NAGASE, M. Low serum aminotransferase activity in patients undergoing regular hemodialysis. **Nippon Jinzo Gakkai Shi**; 36: 389-395, 1994.

CHOO, Q.-L.; KUO, G.; WEINER, A.J.; OBERBY, L.R.; BRADLEY, D.W.; HOUGHTON, M. Isolation of a CDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. **Science**; 244: 359-362, 1989.

COTLER, S.J.; DIAZ, G.; GUNDLAPALLI, S.; JAKATE, S.; CHAWLA, A.; MITAL, D.; JENSIK, S.; JENSEN, D. Characteristics of hepatitis C in renal transplantation candidates. **Journal of Clinical Gastroenterology**; 35: 191-195, 2002.

COUROUCE, A.M.; BOUCHARDEAU, F.; CHAUVEAU, P.; LE MARREC, N.; GIRAULT, A.; ZINS, B.; NARET, C.; POIGNET, J.L. Hepatitis C virus (HCV) infection in haemodialysed patients: HCV-RNA and anti-HCV antibodies (third-generation assays). **Nephrology Dialysis Transplantation**; 10: 234-239, 1995.

COVIC, A.; IANCU, L.; APETREI, C.; SCRIPCARU, D.; VOLOVAT, C.; MITITIUC, I.; COVIC, M. Hepatitis virus infection in haemodialysis patients from Moldavia. **Nephrology Dialysis Transplantation**; 14: 40-45, 1999.

CRAWFORD, D.R.; REYNA R.S.; WWINER, M.W. Effects on in vivo and in vitro dialysis on plasma transaminase activity. **Nephron**; 22: 418-422, 1978.

CROFTS, N.; NIGRO, L.; OMAN, K.; STEVENSON, E.; SHERMAN, J. Methadone maintenance and hepatitis C virus infection among injecting drug users. **Addiction**; 92: 999-1005, 1997.

DALEKOS, G.N.; BOUMBA, D.S.; KATOPODIS, K.; ZERVOU, E.; SFEROPOULOS, G.; ELISAF, M.; TSIANOS, E.V.; SIAMOPOULOS, K.C. Absence of HCV viraemia in anti-HCV-negative haemodialysis patients. **Nephrology Dialysis Transplantation**; 13: 1804-1806, 1998.

DAVIDSON, F.; SIMMONDS, P.; FERGUSON, J.C.; JARVIS, L.M.; DOW, B.C.; FOLLET, E.A.; SEED, C.R.; KRUSIUS, T.; LIN, C.; MEDGYESI, G.A. Survey of major genotypes and subtypes of hepatitis C virus using restriction fragment length polymorphism of sequences amplified from the 5'non-coding region. **Journal of General Virology**; 76: 1197-1204, 1995.

DAVI-NETO, E.; ABDALLAH, K.A.; BASSIT, L.; PEREIRA, A.N.; ÀLQUEZAR, A.S.; FONSECA, J.A.; IANHEZ, L.E.; SABBAGA, E. Anti-HCV antibody is sensitive but not sufficient to detect HCV active infection in renal transplanted patients: the role of PCR for VHC-RNA. **Transplantation Proceedings**; 29: 781-782, 1997.

DAVIS, G.L.; LAU, J.Y. Factors predictive of a beneficial response to therapy of hepatitis C. **Hepatology**; 26: S122-S127, 1997.

DE MEDINA, M.; ASHBY, M.; SCHLÜTER V.; HILL, M.; LECLERQ, B; PENNELL, P.; JEFFERS, L.J.; REDDY, K.R.; SCHIFF, E.R.,;HESS, G.; PEREZ, G.O.

Prevalence of hepatitis C and G Virus Infection in Chronic Hemodialysis Patients. **American Journal of Kidney Diseases**; 31: 224-226, 1998.

DE MEDINA, M.; HILL, M.; SULLIVAN, H.O.; LECLERQ, B.; PENNELL, J.P.; JEFFERS, L.; REDDY, K.R.; SCHIFF, E.R.; PEREZ, G.O. Detection of anti-hepatitis c virus antibodies in patients undergoing dialysis utilizing a hepatitis C virus 3.0 assay: correlation with hepatitis C virus RNA. **The Journal of Laboratory Clinical Medicine**; 132: 73-75, 1998.

DEMIRHAN, B.; BOYACIOGLU, S.; KART, H.; TELATAR, T. Histopathologic features of hepatitis C virus infection in patients with chronic renal failure and renal transplantation. **Transplantation Proceedings**; 28: 2328-2330, 1996.

DI BISCEGLIE, A.M.; AXIOTIS, C.A.; HOOFNAGLE, J.H.; BACON, B.R. Measurement of iron status in patients with chronic hepatitis. **Gastroenterology**; 102: 2108-2113, 1992.

DJORDJEVIC, V.; STOJANOVIC, K.; STOJANOVIC, M.; STEFANOVIC, V. Prevention of nosocomial transmission of hepatitis C infection in a hemodialysis unit. A prospective study. **Institute of Artificial Organs**; 23: 181-188, 2000.

DOLAN, G. Viral interference in haemophilia. **Haemophilia**; 1: 13-14, 1995.

DONAHUE, J.G.; MUNOZ, A.; NESS, P.M.; BROWN, D.E.; YAWN, D.H.; McALLISTER, H.A.; REITZ, B.A.; NELSON, K.E. The declining risk of post-transfusion hepatitis C virus infection. **The New England Journal of Medicine**; 327: 369-373, 1992.

DOS SANTOS, J.P.; LOUREIRO, A.; CENDEROGLO-NETO, M.; PEREIRA, B.J.G. Impact of dialysis room and reuse strategies on the incidence of hepatitis C virus infection in haemodialysis units. **Nephrology Dialysis Transplantation**; 11: 2017-2022, 1996.

DRUWE, P.M.; MICHIELSEN, P.P.; RAMON, A.M.; DE BROE, M.E. Hepatitis C and nephrology. **Nephrology Dialysis Transplantation**; 9: 230-237, 1994.

DUSSOL, B.; DE LAMBALLERIE, X.; BRUNET, P.; ROUBICEK, C.; CHICHEPORTICHE, C.; CANTALOUBE, J.F. BIAGINI, P.; DE MICCO, P.; BERLAND, Y. Is hepatitis C virus RNA detection by nested polymerase chain reaction clinically relevant in hemodialysis patients? **Clinical Nephrology**; 45: 257-260, 1996.

EBELING, F. Epidemiology of the Hepatitis C Virus. **Vox Sanguinis**; 74: 143-168, 1998.

EL-SERAG, H.B. Hepatocellular carcinoma: an epidemiological view. **Journal of Clinical Gastroenterology**; 35: S72-S78, 2002.

ESPINOSA, M.; MARTIN-MALO, A.; ALVAREZ DE LARA, M.A.; SORIANO, S.; ALJAMA, P. High ALT levels predict viremia in anti-HCV positive HD patients if a modified normal range of ALT is applied. **Clinical Nephrology**; 54: 151-156, 2000.

FABRIZI, F.; MARCELLI, D.; BACCHINI, G.; GUARNORI, I.; ERBA, G.; LOCATELLI, F. Antibodies to hepatitis C virus (HCV) in chronic renal failure (CRF) patients on conservative therapy: prevalence, risk factors and relationship to liver disease. **Nephrology Dialysis Transplantation**; 9: 780-784, 1994.

FABRIZI, F.; LUNGHI, G.; GUARNORI, I.; RAFFAELE, L.; ERBA, G.; PAGANO, A.; LOCATELLI, F. Hepatitis C virus genotypes in chronic dialysis patients. **Nephrology Dialysis Transplantation**; 11: 679-683, 1996.

FABRIZI, F.; LUNGHI, G.; RAFFAELE, L.; GUARNORI, I.; BACCHINI, G.; CORTI, M.; PAGANO, A.; ERBA, G.; LOCATELLI, F. Serologic survey for control of hepatitis C in haemodialysis patients; third-generation assays and analysis of costs. **Nephrology Dialysis Transplantation**; 12: 298-303, 1997.

FABRIZI, F.; MARTIN, P.; DIXIT, V.; BREZINA, M.; COLE, M.J.; GEROSA, S.; VINSON, S.; MOUSA, M.; GITNICK, G. Quantitative assessment of HCV load in chronic hemodialysis patients: A cross-sectional survey. **Nephron**; 80: 428-433, 1998.

FABRIZI, F.; MARTIN, P.; DIXIT, V.; BREZINA, M.; RUSSEL, J.; CONRAD, A.; SCHMID, P.; GEROSA, S.; GTNICK, G. Detection of de novo Hepatitis C virus infection by polymerase chain reaction I hemodialysis patients. **American Journal of Nephrology**; 19: 383-388, 1999.

FABRIZI, F.; MARTIN, P.; LUNGHI, G.; PONTICELLI, C. Nosocomial transmission of hepatitis C virus infection in hemodialysis patients: Clinical perspectives. **The International Journal of Artificial Organs**; 23: 805-816, 2000.

FABRIZI, F.; LUNGHI, G.; FINAZZI, S.; COLUCCI, P.; PAGANO, A.; PONTICELLI, C.; LOCATELLI, F. Decreased serum aminotransferase activity in patients with chronic renal failure: impact on the detection of viral hepatitis. **American Journal of Kidney Diseases**; 38: 1009-1015, 2001.

FABRIZI, F.; POORDAD, F.F.; MARTIN, P. Diagnostic workup of hepatitis C and the patient on maintenance dialysis. **Institute of Journal Artificial Organs**; 24: 843, 2001.

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

FARCI, P.; SHIMODA, A.; COIANA, A.; DIAZ, G.; PEDDIS, G.; MELPOLDER, J.C.; STRAZZERA, A.; CHIEN, D.Y.; MUNOZ, S.J.; BALESTRIERI, A.; PURCELL, R.H.; ALTER, H.J. The outcome of acute hepatitis C predicted by the evolution of the viral quasispecies. **Science**; 288: 339-344, 2000.

FERREIRA, A.S.P. **Análise comparativa das características bioquímicas e histológicas da infecção crônica pelo vírus da hepatite C entre portadores de insuficiência renal crônica terminal em diálise e indivíduos com função renal normal**. 2002. 90f. Tese (Doutorado em Medicina) – Programa de Pós-Graduação da Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo.

FOCACCIA, R.; CONCEIÇÃO, O.J.G.; SETTE, Jr.H.; SABINO, E.; BASSIT, L.; NITRINI, D.R.; LOMAR, A.V.; LORENÇO, R.; SOUZA, F.V.; KIFFER, C.R.; SANTOS, E.B.; GONZALES, M.P.; SÁEZ-ALQUÉZAR, A.; RISCAL, J.R.; FISCHER, D. Estimated prevalence of viral hepatitis in the general population of the municipality of São Paulo, measured by a serologic survey of a stratified, randomized and residence-based population. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**; 2: 269-284, 1998.

FRITSCHÉ, C.; BRANDES, J.C.; DELANEY, S.R.; GALLACHER-LEPAK, S.; MENINTOVE, J.A. RICH, L.; SCANELL, C.; SWANSON, P.; LEE H.H. Hepatitis C is a poor prognostic indicator in black kidney transplant recipients. **Transplantation**; 55: 1283-1287, 1993.

FROIO, N.; NICASTRI, E.; COMANDINI, U.V.; CHERUBINI, C.; FELICIONI, R.; SOLMONE, M.; DI GIULIO, S.; PETROSILLO, N. Contamination by hepatitis B and C viruses in the dialysis setting. **American Journal of Kidney Diseases**; 42: 546-550, 2003.

FUNDAÇÃO HEMOMINAS. **Boletim Estatístico Anual - 2002**. Divisão de Apoio Técnico da Fundação Hemominas: Belo Horizonte, MG. 2002. Relatório.

FUNDAÇÃO HEMOMINAS. **Boletim Estatístico Anual - 2004**. Divisão de Apoio Técnico da Fundação Hemominas: Belo Horizonte, MG. 2004. Relatório.

FURUSYO, N.; HAYASHI, J.; KANAMOTO-TANAKA, Y.; ARIYAMA, I.; YOSHITAKA, E.; SHIGEMATSU, M.; KASHIWAGI, S.; Liver damage in hemodialysis patients with hepatitis C virus viremia: A prospective 10-year study. **Digestive Diseases and Sciences**; 45: 2211-2218, 2000a.

FURUSYO, N.; HAYASHI, J.; SAWAYAMA, Y.; ARIYAMA, I.; SHIMIZU, C.; YOSHITAKA, E.; SHIGEMATSU, M.; KASHIWAGI, S. Maintenance hemodialysis decreases serum hepatitis C virus (HCV) RNA in hemodialysis patients with chronic HCV infection. **The American Journal of Gastroenterology**; 95: 490-496, 2000b.

FURUSYO, N.; HAYASHI, J.; KAKUDA, K.; ARIYAMA, I.; TANAKA, Y.; SHIMIZU, C.; ETOH, Y.; SHIGEMATSU, M.; KASHIWAGI, S. Acute hepatitis C among Japanese hemodialysis patients: A prospective 9-year study. **The American Journal of Gastroenterology**; 96: 1592-1600, 2001.

GALAN, F.; PEREZ-GRACIA, M.T.; LOZANO, A.; BENAVIDES, B.; FERNANDEZ-RUIZ, E.; RODRIGUES-IGLESIAS, M.A. A 3-year follow-up of HCV-RNA viraemia in haemodialysis patients. **Nephrology Dialysis Transplantation**; 13: 1211-1214, 1998.

GARCIA, F.; MATEOS, M.L.; GARCIA-VALDECASAS, J.; TERUEL, J.L.; BERNAL, C.; FERNÁNDEZ-LUCAS, M. Relevance of investigating the presence of hepatitis C virus RNA in HCV antibody-negative hemodialysis patients. **American Journal of Nephrology**; 20: 166-167, 2000.

GARCIA-TSAO, G.; BOYER, J.L. Outpatient liver biopsy how sage is it? **Annals of Internal Medicine**; 118: 150-153, 1993.

GERLACH, J.T.; DIEPOLDER, H.M.; JUNG, M.C.; GRUENER, N.H.; SCHRAUT, W.W.; ZACHOVAL, R.; HOFFMAN, R.; SCHIRREN, C.A.; SANTANTONIO, T.; PAPE, G.R. Recurrence of hepatitis C virus after loss of virus-specific CD4 T-cell response in acute hepatitis C. **Gastroenterology**; 117: 933-941, 1999.

GILLI, P.; CAVAZZINI, L.; STABELLINI, N.; MALACARNE, F.; SOFFRITTI, S.; STORARI, A. Histological features of non-A, non-B hepatitis in hemodialysis patients. **Nephron**; 61: 296-297, 1992.

GILLI, P.; SOFFRITTI, S.; DE PAOLI VITALI, E.; BEDANI, P.L. Prevention of hepatitis C virus in dialysis units. **Nephron**; 70: 301-306, 1995.

GLICKLICH, D.; THUNG, S.N.; KAPOIAN, T.; ELLIS, V.; REINUS, J.F. Comparison of clinical features and liver histology in hepatitis C- positive dialysis patients and renal transplant recipients. **The American Journal of Gastroenterology**; 94: 159-163, 1999.

GRAMP, M.E.; CARUCCI, P.; ROSSOL, S.; CHOKSHI, S.; MAERTENS, G.; WILLIAMS, R.; NAOUMOV, N.V. Hepatitis C virus (HCV) specific immune responses in anti-HCV positive patients without hepatitis C viraemia. **Gut**; 44: 424-429, 1999.

GRETCH, D.R. Diagnostic tests for Hepatitis C. **Hepatology**; 26: S43-S47, 1997.

GRETCH, S.; GEMSA, F.; MONAZAHIAN, M.; BOHME, I.; UY, A.; THOMSEN, R. Molecular epidemiology of an outbreak of HCV in a hemodialysis unit: Direct sequencing of HCV-HVR-1 as an appropriate tool for phylogenetic analysis. **Journal of Medical Virology**; 60: 152-158, 2000.

GONZÁLEZ-PERALTA, R.P.; QIAN, K.; SHE, Y.S.; DAVIS, G.L.; OHNO, T.; MIZOKAMI, M.; LAU, J.Y.N. Clinical implications of viral quasispecies in chronic hepatitis C. **Journal of Medical Virology**; 49: 242-247, 1996.

GUH, J-Y.; LAI Y-H.; YANG, C-Y.; CHEN, S-C.; CHUANG, W-L.; HSU, T-C.; CHEN, H-C.; CHANG, W-Y.; TSAI, J-H. Impact of decreased serum transaminases levels on the evaluation of viral hepatitis in hemodialysis patients. **Nephron**; 69: 459-465, 1995.

HADIWANDOWO, S.; TSUDA, F.; OKAMOTO, H.; TOKITA, H.; WANG, Y.; TANAKA, T.; MIYAKAWA, Y.; MAYUMI, M. Hepatitis B virus subtypes and hepatitis C virus genotypes in patients with chronic liver diseases or on maintenance hemodialysis in Indonesia. **Journal of Medical Virology**; 43: 182-186, 1994.

HAGAN, H.; McGOUCH, J.P.; THIEDE, H.; WEISS, N.S.; HOPKINS, S.; RUSSEL, E. Syringe exchange and risk of infection with hepatitis B and C viruses. **American Journal of Epidemiology**; 149: 203-213, 1999.

HANAFUSA, T.; ICHIKAWA, Y.; KISHIKAWA, H.; KYO, M.; FUKUNISHI, T.; KOKADO, Y.; OKUYAMA, A.; SHINJI, Y.; NAGANO, S. Retrospective study on the impact of hepatitis C virus infection on kidney transplant patients over 20 years.. **Transplantation**; 66: 471-476, 1998.

HANUKA, N.; SIKULER, E.; TOVBIN, D.; MOSTOSLAVSKY, M.; HAUSMAN, M.; ORGEL, M.; YAARI, A.; SHEMER-AVNI, Y. Hepatitis C virus infection in renal failure patients in the absence of anti- hepatitis C virus antibodies. **Journal of Viral Hepatitis**; 9: 141-145, 2002.

HAYASHI, H.; OKUDA, K.; YOKOSUKA, O.; KOBAYASHI, S.; YOKOSEKI, K.; OHTAKE, Y.; IRIE, Y. Adsorption of hepatitis C virus particles onto the dialyser membrane. **Artificial Organs**; 21: 1056-1059, 1997.

HERNÁNDEZ, J.M.; TUSSELL, J.M. La seguridad viral de los hemoderivados: En busca del riesgo cero. **Sangre**; 41: 97-100, 1996.

HERRINE, S.K.; MICHAEL, B.; MA, W.L.; ROSSI, S.; DUNN, S.R.; HYSLOP, T. Development of an HCV infection risk stratification algorithm of patients on chronic hemodialysis. **American Journal of Gastroenterology**; 97: 2619-2622, 2002.

HIGUCHI, T.; YAMAMOTO, C.; KUNO, T.; MIZUNO.; TAKAHASHI, S.; KANMATSUSE, K. Increased production of interleukin-1 β and interleukin-1 receptor antagonist by peripheral blood monuclear cells in undialyzed chronic renal failure. **Nephron**; 14: 26-31, 1997.

HINRICHSEN, H.; LEIMENSTOLL, G.; STEGEN, G.; SCHRADER, H.; FÖLSCH, U.R.; SCHMIDT, W.E. Prevalence and risk factors of hepatitis C virus infection in

haemodialysis patients: a multicentre study in 2796 patients. **Gut**; 51: 429-433, 2002.

HOOFNAGLE, J.H. Hepatitis C: the clinical spectrum of disease. **Hepatology**; 26: S15-S20, 1997.

HOOFNAGLE, J.H. Course and outcome of hepatitis C. **Hepatology**; 36: S21-S29, 2002.

HOSMER, D.W.; LEMESHOW, F. **Applied logistic regression**. New York: John Wiley and Sons, 2001. 307p.

HUANG, CS.; HO, MS.; YANG, CS.; LEE, CL.; TAN, C.A. Hepatitis C markers in hemodialysis patients. **Journal of Clinical Microbiology**; 31:1764-1769, 1993.

HUBMANN, R.; ZAZGORNIK, J.; GABRIEL, C.; GARBEIS, B.; BLAUHUT, B. Hepatitis C virus- does it penetrate the haemodialysis membrane? PCR analysis of haemodialysis ultrafiltrate and whole blood. **Nephrology Dialysis Transplantation**; 10: 541-542, 1995.

HUNG, K.-Y.; LEE, K.-C.; YEN, C.-J.; WU K.-D.; TSAI, T.-J.; CHEN, W.-Y. Revised cutoff values of serum aminotransferase in detecting viral hepatitis among CAPD patients: experience from Taiwan, an endemic area for hepatitis B. **Nephrology Dialysis Transplantation**; 12: 180-183, 1997.

HURAI, S. AL-RASHED, R.; ALDREES, A.; ALJERFY, M.; ARIF, M.; AL-FALEH, F.A. High prevalence of and risk factors for hepatitis C in haemodialysis patients in Saudi Arabia: a need for new dialysis strategies. **Nephrology Dialysis Transplantation**; 10: 470-474, 1995.

HWANG, S.-J.; LUO, J.-C.; CHU, C.-W.; LAI, C.-R.; TSAY, S.-H.; CHANG, F.-Y.; LEE, S.-D. Clinical, virological, and pathological significance of hepatic bile duct injuries in Chinese patients with chronic hepatitis C. **Journal of Gastroenterology**; 36: 392-398, 2001.

ISHIDA, H.; AGISHI, T.; KOYAMA, I.; SAWADA, T.; MURAKAMI, T.; UTSUMI, K.; TSUJI, K.; KAWASE, T.; ISHII, Y.; ISHIMORI, I.; KANEKO, I.; TOJIMBARA, T.; NAKAJIMA, I.; MINESHIMA, M.; FUCHINOUE, S.; YOSHIOKA, T. Hemodialysis paradox: Survey on the incidence rate of hepatocellular carcinoma in antihepatitis virus C-antibody-positive chronic hemodialysis patients. **Artificial Organs**; 25: 58-60, 2001.

ISHII, K. ROSA, D.; WATANABE, Y.; KATAYAMA, T.; HARADA, H.; WYATT, C.; KIYOSAWA, K.; AIZAKI, H.; MATSUURA, Y.; HOUGHTON, M.; ABRIGNANI, S.; MIYAMURA, T. High titers of antibodies inhibiting the binding of envelope to human cells correlate with natural resolution of chronic hepatitis C. **Hepatology**; 28: 1117-1120, 1998.

IZOPET, J.; PASQUIER, C.; SANDRES, K; PUEL, J.; ROSTAINING, L. Molecular evidence for nosocomial transmission of hepatitis C virus in a french hemodialysis unit. **Journal of Medical Virology**; 58: 139-144, 1999.

IZOPET, J.; ROSTAING, L.; SANDRES, K.; CISTERNE, J.M.; PASQUIER, C.; RUMEAU, J.L.; DUFFAUT, M.; DURAND, D.; PUEL, J. Longitudinal analysis of hepatitis C virus replication and liver fibrosis progression in renal transplant recipients. **Journal of infectious Diseases**; 181: 852-858, 2000.

JADOUL, M.; CORNU, C.; STRIHOU, C.Y. Incidence and risk factors for hepatitis C seroconversion in hemodialysis: a prospective study. **Kidney International**; 44: 1322-1326, 1993.

JADOUL, M. Transmission routes of HCV infection in dialysis. **Nephrology Dialysis Transplantation**; 11: S36:S38, 1996.

JADOUL, M.; CORNU, C.; STRIHOU, C.Y. Universal precautions prevent hepatitis C virus transmission: a 54 month follow-up of the Belgian multicenter study. **Kidney International**; 53:1022-1025, 1998.

JADOUL M. Epidemiology and mechanisms of transmission of the hepatitis C virus in hemodialysis. **Nephrology Dialysis Transplantation**; 15: S39-S41, 2000.

JANES, C.H.; LINDOR, K.D. Outcome of patients hospitalized for complications after outpatients liver biopsy. **Annals of Internal Medicine**; 118: 96-98, 1993.

JEFFERS, L.J.; PEREZ, G.O.; DE MEDINA, M.D.,; ORTIZ-INTERIAN, C.J.; SCHIFF, E.R.; REDDY, K. R.; JIMENEZ, M. BOURGOIGNIE, J.J.; VAAMONDE, C.A.; DUNCAN, R.; HOUGHTON, M.; CHOO, G-L.; KUO, G. Hepatitis C infection in two urban hemodialysis units. **Kidney International**; 38: 320-322, 1990.

KATO, N.; OOTSUYAMA, Y.; OHKOSHI, S.; NAKAZAWA, T.; MORI, S.; HIJIKATA, M.; SHIMOTOHNO, K. Distribution of plural HCV types in Japan. **Biochemistry and Biophysical Research Community**; 181: 279-285, 1991.

KENNER, L.; EL SHABRAWI, Y.; WIRNSBERGER, G.; HORINA, J.H. Polymerase chain reaction for the diagnosis of viral hepatitis C in clinical medicine. **Nephron**; 69: 180, 1995.

KISIELIUS, P.V.; SCHAEFFER, A.J. **Manual de diálise**. Rio de Janeiro: Medsi, 2003.714p.il.

KLEINMAN, S.; ALTER, H., BUSCH, M.; HOLLAND, P.; TEGTMEIER, G.; NELLES, M.; LEE, S.; PAGE, E.; WILBER, J.; POLITO, A. Increased detection of hepatitis C virus (HCV)-infected blood by a multiple-antigen HCV enzyme immunoassay. **Transfusion**; 32: 805-813, 1992.

KNOLL, G.A.; TANKERSLEY, M.; LEE, J.Y.; JULIAN, B.A.; CURTIS, J.J. The impact of renal transplantation on survival in hepatitis C positive end-stage renal disease patients. **American Journal of Kidney Diseases**; 29: 608-614, 1997.

KNUDSEN, F.; WANTZIN, P.; RASMUSSEN, K.; LADEFOGED, S.D.; LOKKEGAARD, N.; RASMUSSEN, I.; LASSEN, A.; KROGSGAARD, K. Hepatitis C in dialysis patients: relationship to blood transfusion, dialysis and liver disease. **Kidney International**; 43:1353-1359, 1993.

KRUZ, P.; KÖHLER, H.; MEUER, S.C.; HÜTTEROTH, T.; MEYER ZUM BÜSCHENFELDE, K-H. Impaired cellular immune responses in chronic renal failure. Evidence for a T cell defect. **Kidney International**; 29: 1209-1214, 1986.

LAU, J.Y. N.; DAVIS, G.L.; PRESCOTT, L.E.; MAERTENS, G.; LINDSAY, K.L.; QIAN, K.; MIZOKAMI, M.; SIMMONDS, P. Distribution of hepatitis C virus genotypes determined by line probe assay in patients with chronic hepatitis C seen at tertiary referral centers in the United States. **Annals of Internal Medicine**; 124: 868-876, 1996.

LAUER, G.M; WALKER, B.D. Hepatitis C virus infection. **The New England Journal of Medicine**; 345 : 41-52, 2001.

LEGENDRE, C; GARRIGUE, V.; LE BIHAN, C.; MAMZER-BRUNEEL,M.F.; CHAIX, M.L.; LANDAIS, P.; KREIS, H.; POL,S. Harmful long-term impact of hepatitis C virus infection in kidney transplant recipients. **Transplantation**; 65: 667-670, 1998.

LE MEUR, Y.; LORGEOT, V.; ALDIGIER, J-C.; WIJDENES, J.; LEROUX-ROBERT, C.; PRALORAN, V. Whole blood production of monocytic cytokines (IL-1 β , IL-6, TNF-alpha, sIL-6R, IL-1Ra) in haemodialysed patients. **Nephrology Dialysis Transplantation**; 14: 2420-2426, 1999.

LE POGAM, S.; DUBOIS, F.; CHRISTEN, R.; RABY, C.; CAVICCHINI, A.; GOUDEAU, A. Comparison of DNA enzyme immunoassay and line probe assay (Inno-LiPA HCV I and II) for hepatitis C virus genotyping. **Journal of Clinical Microbiology**; 36: 1461-1463, 1998.

LERAT, H.; HOLLINGER, F.B. Hepatitis C virus (HCV) occult infection or occult HCV RNA detection? **The Journal of Infectious Disease**; 189: 3-6, 2004.

LOMBARDI, M.; CERRAI, T.; DATOLLO, P.; PIZZARELLI, F.; MICHELASSI, S.; MAGGIORE, Q.; ZIGNEGO, A.L. Is the dialysis membrane a safe barrier against HCV infection? **Nephrology Dialysis Transplantation**; 10: 578-579, 1995.

MAGRIN, S.; CRAXI, A.; FABIANO, C.; SIMONETTI, R.G.; FIORENTINO, G.;MARINO, L.; DIQUATTRO, O.; DI MARCO, V.; LOIACONO, O.; VOLPES, R.;

ALMASIO, P.; URDEA, M.S.; NEUWALD, P.; SANCHEZ-PESCADOR, R.; DETMER, J.; WILBER, J.C.; PAGLIARO, L. Hepatitis C viremia in chronic liver disease: Relationship to interferon- α or corticosteroid treatment. *Hepatology*; 19: 273-279, 1994.

MALAPONTE, G.; BEVELACQUA, V.; FATUZZO, P.; RAPISARDA, F.; EMMANUELE, G.; TRAVALI, S.; MAZZARINO, M.C. IL-1 β , TNF- α and IL-6 release from monocytes in haemodialysis patients in relation to dialytic age. *Nephrology Dialysis Transplantation*; 17: 1964-1970, 2002.

MARCELLIN, P. Hepatitis C: clinical spectrum of the disease. *Journal of Hepatology*; 31: 9-16, 1999.

MARTIN, P.; FRIEDMAN, L.S. Chronic viral hepatitis and management of chronic renal failure. *Kidney International*; 47: 1231-1241, 1995.

MARTIN, P.; CARTER, D.; FABRIZI, F.; DIXIT, V.; CONRAD A.; ARTINIAN, L.; PEACOCK, V.; HAN, S.; WILKINSON, A.; LASSMAN, C.; DANOVITCH, G. Histopathological features of hepatitis C in renal transplant candidates. *Transplantation*; 69: 1479-1484, 2000.

MARTINOT-PEIGNOUX, M.; MARCELLIN, P.; POUTEAU, M.; CASTELNAU, C.; BOYER, N.; POLIQUIN, M.; DEGOTT, C.; DESCOMBES, I.; LE BRETON, V.; MILOTOVA, V. Pretreatment serum hepatitis C virus RNA level and hepatitis C virus genotype are the main and independent prognostic factors of sustained response to interferon alfa therapy in chronic hepatitis C. *Hepatology*; 22: 1050-1056, 1995.

MATHURIN, P.; MOUQUET, C.; POYNARD, T.; SYLLA, C.; BENALIA, H.; FRETZ, C.; THIBA, V.; CADRANEL, J.F.; BERNARD, B.; OPOLON, P.; CORIAT, P.; BITKER, M.O. Impact of hepatitis B and C virus on kidney transplantation outcome. *Hepatology*; 29: 257-263, 1999.

McGILL, D.B.; RAKELA, J.; ZINSMEISTER, A.R.; OTT, B.J. A 21-years experience with major hemorrhage after percutaneous liver biopsy. *Gastroenterology*; 99: 1396-1400, 1990.

McINTYRE, P.G.; McCRUDEN, E.A.; DOW, B.C.; CAMERON, S.O.; McMILLAN, M.A.; ALLISON, M.E.; BRIGGS, J.D. Hepatitis C virus infection in renal dialysis patients in Glasgow. *Nephrology Dialysis Transplantation*; 9: 291-295, 1994.

McMAHON, R.F.T.; YATES, A.J.; McLINDON, J.; BABBS, C.; LOVE, E.M.; WARNES, T.W. *Histopathology*; 24: 517-524, 1994.

McOMISH, F.; CHAN, S.W.; DOW, B.B.; GILLION, J.; FRAME, W.D.; CRAWFORD, R.J.; UAP, P.L.; FOLLETT, E.; SIMMONDS, P. Detection of three types of hepatitis C virus in blood donors: investigation of type-specific differences

in serologic reactivity and rate of alanine aminotransferase abnormalities. **Transfusion**; 33: 7-13, 1993.

McOMISH, F.; YAP, P.L.; DOW, B.C.; FOLLETT, E.A.C.; SEED, C.; KELLER, A.J.; COBAIN, T.J.; KRUSIUS, T.; KOLHO, E.; NAUKKARININ, R.; LIN, C.; LAI, C.; LEONG, S.; MEDGYESI, G.A.; HÉJJAS, M.; KIYOKAWA, H.; FUKADA, K.; CUYPERS, T.; SAEED, A.A.; AL-RASHEED, A.M.; LIN, M.; SIMMONDS, P. Geographical distribution of hepatitis C virus genotypes in blood donors: an international collaborative survey. **Journal of Clinical Microbiology**; 32: 884-892, 1994.

MEMON, M.I.; MEMON, M.A. Hepatitis C: an epidemiological review. **Journal of Viral Hepatitis**; 9: 84-100, 2002.

MERICAN, I.; SHERLOCK, S.; McINTYRE, N.; DUSHEIKO, G.M. Clinical, biochemical and histological features in 102 patients with chronic hepatitis C virus infection. **Quartely Journal of Medicine**; 86: 119-125, 1993.

MEYERS, C.M.; SEEFF, L.B.; STEHMAN-BREEN, C.O.; HOOFNAGLE, J.H. Hepatitis C and renal disease: an update. **American Journal of Kidney Diseases**; 42: 631-657, 2003.

MIMMS, L.T.; MOSLEY, J.W.; HOLLINGER, F.B.; AACH, R.; STEVENS, C.E.; CUNNINGHAM, M.; VALLARI, D.V.; BARBOSA, L.H.; NEMO, G. Effect of concurrent acute infection with hepatitis C virus on acute hepatitis B virus infection. **British Medical Journal**; 307: 1095-1097, 1993.

MIZUNO, M.; HIGUCHI, T.; KANMATSUSE, K.; ESUMI, M. Genetic and serological evidence for multiple instances of unrecognized transmission of hepatitis C virus in hemodialysis units. **Journal of Clinical Microbiology**; 36: 2926-2931, 1998.

MORAES, C.R. Hepatitis C virus infection in hemodialysis patients and workers. A case-control study in Santa Catarina State dialysis units. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**; 43: 66, 2001.

MORALES, J.M.; CAMPISTOL, J.M. CALTELLANO, G.; ANDRES, A.; COLINA, F.; FUERTES, F.; ERCILLA, G.; BRUGUERA, M.; ANDREU, J.; CARRETERO, P. Transplantation of Kidneys from donors with hepatitis C antibody into recipients with pre-transplantation anti-HCV. **Kidney International**; 47: 236-240, 1995.

MOREIRA, R.; PINHO, J.R.; FARES, J.; OBA, I.T.; CARDOSO, M.R.; SARACENI, C.P.; GRANATO, C. Prospective study of hepatitis C virus infection in hemodialysis patients by monthly analysis of HCV RNA and antibodies. **Canadian Journal of Microbiology**; 49: 503-507, 2003.

MULLER, H.M.; PFAFF, E.; GOESER, T.; THEILMANN, L. Genetic variability of German hepatitis C virus isolates. **Journal of Medical Virology**; 40: 291-306, 1993.

MURTHY, B.V.R.; PEREIRA, B.J.G. A 1990s perspective of hepatitis C, human immunodeficiency virus, and tuberculosis infections in dialysis patients. **Seminars in Nephrology**; 17: 346-363, 1997.

NAKAYAMA, E.; AKIBA, T.; MARUMO, F.; SATO, C. Prognosis of anti-hepatitis C virus antibody-positive patients on regular hemodialysis therapy. **Journal of the American Society of Nephrology**; 11: 1896-902, 2000.

NATOV, S.N.; PEREIRA, B.J. Hepatitis C in dialysis patients. **Advances in Renal Replacement Therapy**; 3: 275-283, 1996.

NATOV, S.N.; LAU, J.Y.N.; BOUTHOT, B.A.; MURTHY, B.V.R.; RUTHAZER, R.; SCHMID, C.H. LEVEY, A.S.; PEREIRA, B.J.G.; and the New England Organ Bank Hepatitis C Study Group. Serologic and virologic profiles of hepatitis C infection in renal transplant candidates. **American Journal of Kidney Diseases**; 31: 920-927, 1998.

NATOV, S.; PEREIRA, B.J.G. Diagnosis of hepatitis C virus infection in patients on dialysis. In: **Up to Date**® 2004. Disponível em: <http://www.uptodate.com>. Acesso em 20 de abril de 2004.

NIU, M.T.; ALTER, M.J.; KRISTENSEN, C.; MARGOLIS, H.S. Outbreak of hemodialysis-associated non A, non B hepatitis and correlation with antibody for hepatitis C virus. **American Journal of Kidney Diseases**; 19: 345-352, 1992.

NIU, M.T.; COLEMAN, P.J.; ALTER, M.J. Multicenter study of hepatitis C virus infection in chronic hemodialysis patients and hemodialysis center staff members. **American Journal of Kidney Diseases**; 22: 568-573, 1993.

NOIRI, E.; NAKAO, A.; OYA, A.; FUJITA, T.; KIMURA, S. Hepatitis C virus in blood and dialysate in hemodialysis. **American Journal of Kidney Diseases**; 37: 38-42, 2001.

OKAMOTO, H.; SUGIYAMA, Y.; OKAKA, S.; KURAI, K.; AKAHANE, Y.; SUGAI, Y.; TANAKA, T.; SATO, K.; TSUDA, F.; MIYAKAWA, Y. Typing hepatitis C virus by polymerase chain reaction with type specific primers: application to clinical survey and tracing infectious sources. **Journal of General Virology**; 73: 673-679, 1992.

OKUDA, K.; HAYASHI, H.; KOBAYASHI, S.; IRIE, Y. Mode of hepatitis C infection not associated with blood transfusion among chronic hemodialysis patients. **Journal of Hepatology**; 23: 28-31, 1995.

OKUDA, K.; HAYASHI, H.; YOKOZEKI, K. Destruction of hepatitis C virus particles by hemodialysis. **The Lancet**; 347: 909-910, 1996.

OLIVEIRA, M.L.A.; BASTOS, F.I.; SABINO, R.R.; PAETZOLD, U.; SHREIER, E.; PAULI, G.; YOSHIDA, C.F.T. Distribution of HCV genotypes among different exposure categories in Brazil. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**; 32: 279-282, 1999.

ONO, K.; ONO, T.; MATSUMATA, T. The pathogenesis of decreased aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase activity in the plasma of hemodialysis patients: the role of vitamin B6 deficiency. **Clinical Nephrology**; 43: 405-408, 1995.

ORLOFF, S.L.; STEMPEL, C.A.; WRIGHT, T.L.; TOMLANOVICH, S.J.; AMEND, W.J.; STOCK, P.G.; MELZER, J.S.; VINCENTI, F. Long-term outcome in Kidney transplant patients with hepatitis C (HCV) infection. **Clinical Transplantation**; 9: 119-124, 1995.

OTHMAN, B.; MONEM, F. Prevalence of antibodies to hepatitis C virus among hemodialysis patients in Damascus, Syria. **Infection**; 29: 262-265, 2001.

PASCUAL, J.; TERUEL, J.L.; LIANO, F.; ORTUÑO, J. Home hemodialysis protects against hepatitis C virus transmission. **Nephron**; 64: 314, 1993.

PAWLOTSKY, J-M.; TSAKIRIS, L.; ROUDOT-THORAVALE, F.; PELLET, C.; STUYVER, L.; DUVAL, J.; DHUMEAUX, D. Relationship between hepatitis C virus genotypes and sources of infection in patients with chronic hepatitis C. **The Journal of Infectious Diseases**; 171: 1607-1610, 1995.

PEREIRA, B.J.G.; MILFOR, E.L.; KIKMAN, R.L.; QWAN, S.; SAYRE, K.R. JOHNSON, P.J.; WILBER, J.C.; LEVEY, A.S. Prevalence of hepatitis C virus RNA in organ donors positive for hepatitis C antibody and in the recipients of their organs. **The New England Journal of Medicine**; 327: 910-915, 1992.

PEREIRA, B.J. Hepatitis C in organ transplantation: its significance and influence on transplantation policies. **Current Opinion in Nephrology Hipertension**; 2: 912-922, 1993.

PEREIRA, B.J.G.; WRIGHT, T.L.; SCHMID, C.H.; BRYAN, C.F.; CHEUNG, R.C.; COOPER, E. S.; HSU, H.; HEYN-LAMB, R.; LIGHT, J.A.; NORMAN, D.J.; VAN THIEL, D. H.; WERNER, B.G.; WRIGHT, C.E.; LEVEY, A.S. Screening and confirmatory testing of cadaver organ donors for hepatitis C virus infection: A US national collaborative study. **Kidney International**; 46: 886-892, 1994.

PEREIRA, B.J.G.; WRIGHT, T.; SCHMID, C.H.; LEVEY, A.S. The impact of pretransplantation hepatitis C infection on the outcome of renal transplantation. **Transplantation**; 60: 799-805, 1995.

PEREIRA, B.J.G.; LEVEY, A.S. Hepatitis C virus infection in dialysis and renal transplantation. **Kidney International**; 51: 981-999, 1997.

PEREIRA, B.J.G.; NATOV, S.N.; BOUITHOT, B.A.; MURTHY, B.V.R.; RUTHAZER, R.; SCHMID, C.H.; LEVEY, A.S. Effect of Hepatitis C infection and renal transplantation on survival in end-stage renal disease. **Kidney International**; 53: 1374-1381, 1998.

PETROSILLO, N.; GILLI, P.; SERRAINO, D.; DENTICO, P.; MELE, A.; RAGNI, P.; PURO, V. CASALINO, C.; HIPOLITO, G. Prevalence of infected patients and understaffing have role in hepatitis C virus transmission in dialysis. **American Journal of Kidney Diseases**; 37: 1004-1010, 2001.

PIPARD, M.J. Detection of iron overload. **The Lancet**; 349: 73, 1997.

PIRSON, Y.; GOFFIN, E. Hepatitis C infection in renal transplant patients: new insights and unanswered questions. **Nephrology Dialysis Transplantation**; 11: 42-45, 1996.

POL, S.; DEBURE, A.; DEGOTT, C.; CARNOT, F.; LEGENDRE, C.; BRECHOT, C.; KREIS, H. Chronic hepatitis in kidney allograft recipients. **The Lancet**; 335: 878-880, 1990.

POL, S.; LEGENDRE, C.; SALTIEL, C.; CARNOT, F.; BRECHOT, C.; BERTHELOT, P.; MATTLINGER, B.; KREIS, H. Hepatitis C virus in kidney recipients. Epidemiology and impact on renal transplantation. **Journal of Hepatology**; 15: 202-206, 1992.

POL, S.; ROMEO, R.; ZINS, B.; DRISS, F.; LEBKIRI, B.; CARNOT, F.; BERTHELOT, P.; BRÉCHOT, C. Hepatitis C virus RNA in anti-HCV positive hemodialysed patients: significance and therapeutic implications. **Kidney International**; 44: 1097-1100, 1993.

POL, S.; THIERS, V.; CARNOT, F.; ZINS, B.; ROMEO, R.; BERTHELOT, P.; BRÉCHOT, C. Efficacy and tolerance of α -2b interferon therapy on HCV infection of hemodialyzed patients. **Kidney International**; 47: 1412-1418, 1995.

POL, S.; GARRIGUE, V.; LEGENDRE, C. Long term outcome of hepatitis C infection after liver transplantation. **The New England Journal of Medicine**; 335: 522-523, 1996.

POL, S.; FONTAINE, H.; CARNOT, F.; ZYLBERBERG, H.; BERTHELOT, P.; BRÉCHOT, C.; NALPAS B. Predictive factors for development of cirrhosis in parenterally acquired chronic hepatitis C: a comparison between immunocompetent and immunocompromised patients. **Journal of Hepatology**; 29: 12-19, 1998.

POL, S.; VALLET-PICHARD, A.; FONTAINE, H.; LEBRAY, P. HCV Infection and Hemodialysis. **Seminars in Nephrology**; 22: 331-339, 2002.

POL, S.; CARNOT, F.; NALPAS, B.; LAGNEAU, J-L.; FONTAINE, H.; SERPAGGI, J.; SERFATY, L; BEDOSSA, P.; BRÉCHOT, C. Reversibility of hepatitis C virus-related cirrhosis. **Human Pathology**; 35: 107-112, 2004.

POYNARD, T.; RATZIU, V.; CHARLOTTE, F.; GOODMAN, Z.; McHUTCHISON, J.; ALBRECHT, J. Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. **Journal of Hepatology**; 34: 730-739, 2001.

POYNARD, T.; YUEN, M-F.; RATZIU, V.; LAI, C.L. Viral hepatitis C. **The Lancet**; 362: 2095-2100, 2003.

PUJOL, F.H.; PONCE, J.G.; LEMA, M.G.; CAPRILES, F.; DEVESA, M.; SIRIT, F.; SALAZAR, M.; VÁSQUEZ, G.; MONSLAVE, F.; BLITZ-DORFMEN, L. High incidence of hepatitis C virus infection in hemodialysis patients in units with high prevalence. **Journal of Clinical Microbiology**; 34:1633-1636, 1996.

PURCEL, R. The hepatitis C virus: overview. **Hepatology**; 26: S11-S14, 1997.

RAMPINO, T.; ARBUSTINI, E.; GREGORINI, M.; GUALLINI, P.; LIBETTA, C.; MAGGIO, M.; RANGHINO, A.; SILINI, E.; SOCCIO, G.; CANTON, A.D. Hemodialysis prevents liver disease caused by hepatitis C virus: Role of hepatocyte growth factor. **Kidney International**; 56: 2286-2291, 1999.

RAO, K.V.; ANDERSON, W.R; KASISKE, B.L.; DAHL, D. C. Value of liver biopsy in the evaluation and management of chronic liver disease in renal transplant recipients. **The American Journal of Medicine**; 94: 241-250, 1993.

REGEV, A.; BERHO, M.; JEFFERS, L.J.; MILIKOWSKI, C.; MOLINA, E.G.; PYRSOPOULOS, N.T.; FENG, Z-Z.; REDDY, K.R.; SCHIFF, E.R. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. **The American Journal of Gastroenterology**; 97: 2614-2618, 2002.

ROMÃO JUNIOR, J.E.; PINTO, S.W.L.; CANZIANI, M. E.; PRAXEDES, J.N.; SANTELLO, J.L.; MOREIRA, J.C.M. Censo SBN 2002: informações epidemiológicas das unidades de diálise do Brasil. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**; 25:187-198, 2003.

ROSTAING, L.; RUMEAU, J.L.; CISTERNE, J.M.; IZOPET, J.; CHABANNIER, M.H.; DURAND, D. Liver Histology in renal transplant patients after more than 10 years of hepatitis C virus infection. **Transplantation Proceedings**; 28: 2836-2837, 1996.

ROTH, D.; ZUCKER, K.; CIROCCO, R.; DEMATTOS, A.; BURKE, G.W.; NERY, J.; ESQUENAZI, V.; BABISCHKIN, S.; MILLER, J. The impact of hepatitis C virus infection on renal allograft recipients. **Kidney International**; 45: 238-244, 1994.

ROTH, D. Hepatitis C virus: the nephrologist's view. **American Journal of Kidney Disease**; 25: 3-16, 1995.

ROTH, D.; ZUCKER, K.; CIROCCO, R.; BURKE, G.; CIANCIO, G.; ESQUENAZI, V.; SWANSON, S.J.; MILLER, J. A prospective study of hepatitis C virus infection in renal allograft recipients. **Transplantation**; 61: 886-889, 1996.

ROTH, D.; CIROCCO, R.; REDDY, R.; et al. Ten year prospective study of hepatitis C virus infection in kidney transplant recipients. **The American Journal of Transplantation**; 2: 260A, 2002.

RUBBIA-BRANDT, L.; QUADRI, R.; ABID, K.; GIOSTRA, E.; MALÉ, P.-J.; MENTHA, G.; SPAHR, L.; ZARSKI, J.-P.; BORISCH, B.; HADENGUE, A.; NEGRO, F. Hepatocyte steatosis is a cytopathic effect of hepatitis C virus genotype 3. **Journal of Hepatology**; 33: 106-115, 2000.

SAKAI, Y.; IZUMI, N.; TAZAWA, J.; UCHIHARA, M.; AKIBA, T.; MARUMO, F.; SATO, C. Characteristics of anti-HCV antibody-positive patients with hepatocellular carcinoma on chronic hemodialysis: recommendation of periodic ultrasonography for early detection. **Nephron**; 74: 386-389, 1996.

SAKAMOTO, N.; ENOMOTO, N.; MARUMO, F.; SATO, C. Prevalence of hepatitis C virus infection among long-term hemodialysis patients: Detection of hepatitis C virus RNA in plasma. **Journal of Medical Virology**; 39: 11-15, 1993.

SALAMA, G.; ROSTAINIG, L.; SANDRES, J.; IZOPET, J. Hepatitis C virus infection in french hemodialysis unit: A multicenter Study. **Journal of Medical Virology**; 61: 44-51, 2000.

SAMPIETRO, M.; GRAZIANI, G.; BADALAMENTI, S.; SALVADORI, S.; CORRETA, N. Detection of hepatitis C virus in dialysate and in blood ultrafiltrate and peritoneal fluid. **Nephron**; 68: 140-144, 1994.

SAMPIETRO, M.; BADALAMENTI, S.; SALVADORI, S.; CORBETTA, N.; GRAZIANI, G.; COMO, G.; FIORELLI, G.; PONTICELLI, C. 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, 1995.

SANTANA, G.O.; COTRIM, H.P.; MOTA, E.; PARANÁ, R.; SANTANA, N.P.; LYRA, L. Anticorpo contra o vírus C da hepatite em pacientes sob programa de hemodiálise em Salvador, BA, Brasil. **Arquivos de Gastroenterologia**; 38: 24-31, 2001.

SCHENA, F.P. Epidemiology of end-stage renal disease: International comparisons of renal replacement therapy. **Kidney International**; 74: S39-S45, 2000.

SCHEUER, P.J.; ASHRAFZADEH, P.; SHERLOCK, S.; BROWN, D.; DUSHEIKO, G.M. The pathology of hepatitis C. **Hepatology**; 15: 567-571, 1992.

SCHNEEBERGER, P.M.; KEUR, I.; VAN DER VLIET, W.; VAN HEK, K.; BOSWIJK, H.; VAN LOON, A.M.; KAUFFMANN, R.H.; QUINT, W.; VAN, DOORN, L.J. Hepatitis C virus infection in dialysis centers in the Netherlands; a national survey by serological and molecular methods. **Journal of Clinical Microbiology**; 36: 1711-1715, 1998.

SCHNEEBERGER, P.M.; KEUR, I.; VAN LOON, A.M.; MORTIER, D.; DE COUL, K.O.; VAN HAPEREN, A.V.; SANNA, R.; VAN DER HEIJDEN, T.G.; VAN DEN HOVEN, H.; VAN HAMERSVELT, H.W.; QUINT, W.; VAN DOORN, L.J. The prevalence and incidence of hepatitis C virus infections among dialysis patients in the Netherlands: a nationwide prospective study. **Journal of Infectious Diseases**; 182: 1291-1299, 2000.

SCHREIBER, G.B.; BUSCH, M.P.; KLEINMAN, S.H.; KORELITZ, J.J. The risk of transfusion-transmitted viral infections. **The New England Journal of Medicine**; 334: 1685-1690, 1996.

SCHRIER, S.L.; BACON, B.R. Pathophysiology and diagnosis of iron overload syndromes. In: **Up to Date**® 2003. Disponível em: <http://www.uptodate.org>. Acesso em 26 de junho de 2003.

SEARLE, J.; KERR, J.F.R.; HALLIDAY, J.W.; POWEL, L.W. **Pathology of the liver**. New York: Churchill Livingstone, 2002.

SESSO, R. Epidemiologia da insuficiência renal crônica no Brasil. In: AJZEN, H.; SCHORR, N. **Guia de Nefrologia**. São Paulo: Manole, 2002. Cap.1,p.1-7.

SESTER, R.; SESTER, M.; HAUK, M.; KAUL, H. KÖHLER, H.; GIRNDT, M. T-cell activation follows Th1 rather Th2 pattern in haemodialysis patients. **Nephrology Dialysis Transplantation**; 15: 1217-1223, 2000.

SIMMONDS, P.; HOLMES, E.C.; CHA, T.A.; CHAN, S.W.; McOMISH, F.; IRVINE, E.; BEALL, E.; YAP, P.L.; KOLBERG, J.; URDEA, M.S. Classification of hepatitis C virus into six major genotypes and a series of subtypes by phylogenetic analysis of the NS-5 region. **Journal of General Virology**; 74: 2391-2399, 1993.

SIMMONDS, P.; ALBERTI, A., ALTER, H.J.; BONINO, F.; BRADLEY, D.W.; BRECHOT, C.; BROUWER, J.T.; CHAN, S-W.; CHAYAMA, K.; CHEN, D-S.; CHOO, Q-L, ; COLOMBO, M.; CUYPERS, T.M.; DATE, T.; DUSHEIKO, G.M.; ESTEBAN, J.I.; FAY, O.; HADZIYANNIS, S.J.; HAN, J.; HATZAKIS, A. HOLMES,

E.C.; HOTTA, H.; HOUGHTON, M.; IRVINE, B.; KOHARA, M.; KOLBERG, J.A.; KUO, G.; LAU, J.Y.N.; LELIE, P. N.; MAERTENS, G.; McOMISH, F.; MIYAMURA, T.; MIZOKAMI, M.; NOMOTO, A.; PRINCE, A. M.; REESINK, H.W.; RICE, C.; ROGGENDORF, M.; SCHALM, S.W.; SHIKATA, T.; SHIMOTOHNO, K.; STUYVER, L.; TRÉPO, C.; WEINER, A.; YAP, P. L.; URDEA, M.S. A proposed system for the nomenclature of hepatitis C viral genotypes. **Hepatology**; 19: 1321-1324, 1994.

SIMON, N.; COUROCÉ, A-M.; LEMARREC, N.; TRÉPO, C.; DUCAMP, S. A twelve year natural history of hepatitis C virus infection in hemodialysed patients. **Kidney International**; 48: 504-511, 1994.

SOUZA, K.P.; LUZ, J.A.; TELES, S.A.; CARNEIRO, M.A.S.; OLIVEIRA, L.A.; GOMES, A.S.; DIAS, M.A.; GOMES, S.A.; YOSHIDA, C.F.T.; MARTINS, R.M.B. Hepatitis B and C in the hemodialysis unit of Tocantins, Brazil: serological and molecular profiles. **Membros do Instituto Oswaldo Cruz**; 98: 599-603, 2003.

STERLING, R.K.; SANYAL, A.J. LUKETIC, V.A.; STRAVITZ, T.; KING, A.L.; POST, A.B.; MILLS, S.; CONTOS, M.; SHIFFMAN, M.L. Chronic hepatitis C infection in patients with end stage renal disease: characterization of liver histology and viral load in patients awaiting renal transplantation. **The American Journal Gastroenterology**; 94: 3576-3582, 1999.

STEVEN, H.K.; WEINBERG, D.S. Epidemiology of hepatitis C viral infection CME. **Infection Medicine**; 2: 111-117, 1999.

STERLING, R.K.; SANYAL, A.J.; LUKETIC, V.A.; STRAVITS, T.; KING, A.L.; POST, A.B.; MILLS, A.S.; CONTOS, M.J.; SHIFFMAN, M.L. Chronic hepatitis C infection in patients with end stage renal disease: characterization of liver histology and viral load in patients awaiting renal transplantation. **The American Journal of Gastroenterology**; 94: 3576-3582, 1999.

STRAUSS, E. Hepatite C. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**; 34: 69-82, 2001.

STUYVER, L.; CLAEYS, H.; WYSEUR, A.; ARNHEM, W.V, DE BEENHOUWER, H.; UYTENDAELE, S.; BECKERS, J.; MATTHIJS, D.; LEROUX-ROELS, G.; MAERTENS, G.; PAEPE, M. Hepatitis C virus in a hemodialysis unit: Molecular evidence for nosocomial transmission. **Kidney International**; 49: 889-895, 1996.

TAGARIELLO, G.; PONTISSO, P.; DAVOLI, P.G.; RUVOLETTO, M.G.; TRALDI, A.; ALBERTI, A. Hepatitis C virus genotypes and severity of chronic liver disease in haemophiliacs. **British Journal of Haematology**; 91: 708-713, 1995.

TAVARES-NETO, J. Marcadores sorológicos das hepatites B e C em residentes de área endêmica da esquistossomose mansônica. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical** 1998;31:411-413. resumo de tese

TENDLER, D.A. Pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. In: **Up to Date®** 2004. Disponível em: <http://www.uptodate.com>. Acesso em 9 de março de 2004.

TERRAULT, N.A.; WRIGHT, T.L.; PEREIRA, B.J.G. Hepatitis C infection in the transplant recipient. **Infectious Diseases Clinics of North America**; 9: 943-964, 1995.

THURSZ, M.; YALLOP, R.; GOLDIN, R.; TREPO, C.; THOMAS, H.C. Influence of MHC class II genotype on outcome of infection with hepatitis C virus. The HENCORE group. Hepatitis C European Network for Cooperative Research. **The Lancet**; 354: 2119-2124, 1999.

TOKARS, J.I.; FRANK, M.; ALTER, M.J.; ARDUINO, M.J. National surveillance of dialysis-associated diseases in the United States, 2000. **Seminars in Dialysis**; 15: 162-171, 2002.

TRAN, T.N.; EUBANKS, S.K.; SCHAFFER, K.J.; ZHOU, C.Y.J.; LINDER, M.C. Secretion of ferritin by rat hepatoma cells and its regulation by inflammatory cytokines and iron. **Blood**; 90: 4979-4986, 1997.

UMLAUFT, F.; GRUENEWALD, K.; WEISS, G.; KESSLER, H.; URBANEK, M.; HAUN, M.; SANTNER, B.; KOENING, P.; KEEFE, E.B. Patterns of hepatitis C viremia in patients receiving hemodialysis. **The American Journal of Gastroenterology**; 92: 73-78, 1997.

VALTUILLE, R.; FERNANDEZ, J.L.; BERRIDI, J.; MORENO, H.; DEL PINO, N.; RENDO, P.; LEF, L. Evidence of hepatitis C virus passage across dialysis membrane. **Nephron**; 80: 194-196, 1998.

VANDERBORGHT, B.O.M.; ROUZERE, C.; GINUINO, C.F.; MAERTENS, G.; VAN HEUVERSWYN, H.; YOSHIDA, C.F.T. High prevalence of hepatitis C infection among brazilian hemodialysis patients in Rio de Janeiro: a one-year follow-up study. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**; 37: 75-79, 1995.

VAN LEEUWEN, D. J.; WILSON, L.; CROWE, D.R. Liver biopsy in the mid-1990s: questions and answers. **Seminars in Liver Disease**; 15: 340-359, 1995.

VAN THIEL, D.H.; GAVALER, J.S.; WRIGHT, H.; TZAKIS, A. Liver biopsy: its safety and complications as seen at a liver transplant center. **Transplantation**; 55: 1087-1090, 1993.

VAZIRI, N.D.; BARTON, C.H. Níveis de enzimas séricas. In: DAUGIRDAS, J.T.; BLAKE, P.G.; ING, T.S. **Manual de diálise**. 3.ed. Rio de Janeiro: Medsi, 2003. Cap 24, p.459-465.

VILLANO, S.A.; VLAHOV, D.; NELSON, K.E.; COHN, S.; THOMAS, D.L. Persistence of viremia and the importance of long-term follow-up after acute hepatitis C infection. **Hepatology**; 29: 908-914, 1999.

VOSNIDES, G.G. Hepatitis C in renal transplantation. **Kidney International**; 52: 843-861, 1997.

VRIELINK, H.; REÉSINK, H.W.; ZAAIJER, H.L.; SCHOLTEN, E.; KREMER, L.C.M.; CUYPERS, H.T.M.; LELIE, P.N.; VAN OERS, M.H.J.; VAN DER POEL, C.L. Look-back of anti-VHC ELISA-positive, HCV-RNA PCR-negative donors and recipients of their blood products. **Vox Sanguinis**; 72: 67-70, 1997.

WALTERS, B.A.; AUGUSTINE, B.A.; BANDER, S.J. Testing for antibody to hepatitis C – risk factors, prevalence of patients positive and seroconversion to antibody positive status in Gambro Healthcare 1993-1999. **Journal of the American Society of Nephrology**; 10: 309A, 1999.

WASLEY, A.; ALTER, M.J. Epidemiology of hepatitis C: geographic differences and temporal trends. **Seminars in Liver Disease**; 20: 1-16, 2000.

WESTIN, J.; NORDLINDER, H.; LAGGING, M.; NORKRANS, G.; WETSTÅL, R. Steatosis accelerates fibrosis development over time in hepatitis C virus genotype 3 infected patients. **Journal of Hepatology**; 37: 837-842, 2002.

WESTH, H.; WORM, A.-M.; JENSEN, B.L.; KROON, S.; KVINESDAL, B.; NIELSEN, C.M.; WANTZIN, P. Hepatitis C virus antibodies in homosexual men and intravenous drug users in Denmark. **Infection**; 21: 115-117, 1993.

WHO Weekly epidemiological Record: Hepatitis C: global prevalence. **WHO Weekly Epidemiological Record**; 72: 341-344, 1997.

WHO. World Health Report 2002. Annex table 2: deaths by cause sex and mortality stratum. In: **WHO, regions, estimates for 2001**. www.who.int/entity/whr/2002/en/whr2002-annex2.pdf. Acesso em 28 de janeiro de 2004.

WONG, V.S.; WIGHT, D.G., PALMER, C.R.; et al. Fibrosis and other histological features in chronic hepatitis C virus infection: a statistical model. **Journal of Clinical Pathology**; 49: 465-469, 1996.

YANAGI, M., KANEKO, S.; UNOURA, M.; MURAKAMI, S.; KOBAYASHI, K. Hepatitis C virus in fulminant hepatic failure. **The New England Journal of Medicine**; 324: 1895-1896, 1991.

YASUDA, K.; OKUDA, K.; ENDO, N.; ISHIWATARI, Y.; IKEDA, R.; HAYASHI, H.; YOKOZEKI, K.; KOBAYASHI, S.; IRIE, Y. Hypoaminotransferasemia in patients

undergoing long-term hemodialysis: clinical and biochemical appraisal. **Gastroenterology**; 109: 1295-1300, 1995.

YOSHIDA, C.F.T.; TAKAHASHI, C.; GASPAR, A.M.C.; SCHATZMAYR, H.G.; RUZANY, F. Hepatitis C Virus in Chronic Hemodialysis Patients with Non-A, Non-B Hepatitis. **Nephron**: 60: 150-153, 1992.

YUASA, T.; ISHIKAWA, G.; MANABE, S.; SEKIGUCHI, S.; TAKEUCHI, K.; MIYAMURA, T. The particle size of hepatitis C virus estimated by filtration through microporous regenerated cellulose fibre. **Journal of General Virology**: 72: 2021-2024, 1991.

YUKI, N.; ISHIDA, H.; INOUE, T.; TABATA, T.; MATSUSHITA, Y.; KISSHIMOTO, H.; KATO, M.; MASUZAWA, M.; SASAKI, Y.; HAYASHI, N.; HORI, M. Reappraisal of biochemical hepatitis C activity in hemodialysis patients. **Journal of Clinical Gastroenterology**; 30:187-194, 2000.

ZAMIR, D.; SHIMORI, S.; BONDER, H.; ZAMIR, C.; WEINER, P. Hepatitis C virus seroconversion and genotype prevalence in patients and staff on chronic hemodialysis. **Journal of Clinical Gastroenterology**; 28: 23-28, 1999.

ZEUZEM, S. Heterogeneous virologic response rates to interferon-based therapy in patients with chronic hepatitis C: who responds less well? **Annals of Internal Medicine**; 140: 370-381, 2004.

ANEXOS

2.1)AE: _____

2.2)HP: _____

2.3)HF: _____

2.4)HS: _____

3) EPIDEMIOLOGIA:

3.1) Data da última doação de sangue(motivo da consulta): ____ / ____ / ____

3.2) Local desta doação: 1. F. Hemominas 2. Hemoservice 3. Biocor 4. H. F. Rocho
5. Outros Especificar: _____ 8.NA 9.SI

3.3) Qual o motivo dessa doação de sangue: 1. Voluntário 2. Reposição 3. Convocação
4. Não sabe 8.NA 9. SI

3.4) Primeira doação de sangue: 1. Sim 2. Não 3. Não sabe 8. NA 9. SI

3.5) Se não, qual (is) o (s) local (locais) da (s) doação(ões) anterior(es):

1. F. Hemominas 2. Outros 3. F. Hemominas e outros 4. Não sabe 8. NA 9. SI

3.6) Quantas vezes já doou sangue antes? 1. Uma 2. Duas 3. Três 4. Mais de três 7.
Não sabe 8. NA 9.SI

3.7) Com que frequência vinha doando sangue? 1. Mais de uma vez ao ano 2. Uma vez ao
ano 3. Menos de uma vez ao ano 7. Não sabe 8. NA 9.SI

3.8) Data da penúltima doação de sangue: 1. Antes de agosto de 1992 2. Após agosto de
1992 (inclusive) 4. Não sabe 8. NA 9. SI Data: ____ / ____ / ____.

3.9) Sua penúltima doação teve algum problema com resultado sorológico? 1. Sim 2. Não
3. Não sabe porque não recebeu resposta 4. Não sabe porque não procurou saber 5. Não
sabe por outro motivo -especificar: _____ 8.NA 9.SI

3.10) Na sua penúltima doação de sangue o seu anti-HCV foi: 1. Positivo 2. Negativo 3.
Não sabe 8.NA 9.SI

3.11) Nesta última doação de sangue, o valor de TGP(ALT) estava: 1. Elevado 2. Normal
8.NA 9.SI

3.12) Nesta última doação de sangue houve positividade para algum outro marcador
sorológico (exceto ALT): 1. Sim 2. Não 8.NA 9. S.I.

3.12.1) Os resultados para os demais marcadores sorológicos, em sua última doação de
sangue, foram:

a) Anti-HBc-total: 1. Positivo 2. Negativo 3. Indeterminado 8.NA 9.SI

b) HBsAg: 1. Positivo 2. Negativo 3. Indeterminado 8.NA 9.SI

c) Anti-HIV-1/2(EIA): 1. Positivo 2. Negativo 3. Indeterminado 8.NA 9.SI

d) Anti-HIV-1/2(W-Blot ou RIF): 1. Positivo 2. Negativo 3. Indeterminado 8.NA 9.SI

- e) VDRL: 1) Reativo 2. Não reativo 3. Indeterminado 8.NA 9.SI
- f) FTA-Abs ou HAI ou EIA p/sífilis: 1. Positivo 2. Negativo 3. Indeterm. 8.NA 9.SI
- g) Anti-HTLV-I/II(EIA): 1. Positivo 2. Negativo 3. Indeterminado 8.NA 9.SI
- h) Anti-HTLV-I/II(W-Blot): 1. Positivo 2. Negativo 3. Indeterminado 8.NA 9.SI
- g) *T. cruzi* (HAI/RIF/EIA): 1. Pos(2 testes +) 2. Neg 3. Indeterm.(1 teste +) 8.NA 9.SI
- 3.13) Tem passado de hemotransfusão? 1. Sim 2. Não 3. NS 9. SI
- 3.14) Se já hemotransfundido, ela ocorreu: 1. Antes de ago/1992 2. Após ago/1992
3. Antes e após ago/1992 8.NA 9.SI
- 3.15) Se já hemotransfundido, datas:
- 3.15.1) Primeira transfusão: ___/___/___ Local: _____
- 3.15.2) Última transfusão : ___/___/___ Local: _____
- 3.15.3) Nº de hemotransfusões: 1. apenas uma 2. de 2 a 5 3. de 6-10 4. >10 8.NA 9.SI
- 3.16) Preferência sexual: 1. heterossexual 2. homossexual 3. bissexual 8. NA 9. SI
- 3.17) Parceiro sexual é portador do anti-HCV: 1. Sim (anti-HCV=pos) 2. Não (anti-HCV=neg) 8. NA 9. SI
- 3.18) Nº de parc. sexuais nos últimos 3 anos foi >2p/ano? 1. Sim 2. Não 8. NA 9. SI
- 3.19) Já fez uso de drogas ilícitas em qualquer fase da vida? 1. Sim 2. Não 8. NA 9. SI
- 3.20) Já fez uso de drogas ilícitas EV em qualquer fase da vida? 1. Sim 2. Não 8. NA 9.SI
- 3.21) Se usuário de drogas EV, a época: 1. Atual 2. Passado 8.NA 9.SI
- 3.22) Se usuário de drogas, o tipo e o período:
- 3.22.1) Maconha: 1. Sim 2. Não 8.NA 9. SI Período: _____
- 3.22.2) Cola: 1. Sim 2. Não 8.NA 9. SI Período: _____
- 3.22.3) Cocaína inalatória: 1. Sim 2. Não 8.NA 9. SI Período: _____
- 3.22.4) Crack: 1. Sim 2. Não 8.NA 9. SI Período: _____
- 3.22.5) Ecstasy: 1. Sim 2. Não 8.NA 9. SI Período: _____
- 3.22.6) Cocaína EV: 1. Sim 2. Não 8.NA 9. SI Período: _____
- 3.22.7) Heroína EV: 1. Sim 2. Não 8.NA 9. SI Período: _____
- 3.22.8) Outra(especificar): _____: 1. Sim 2. Não 8.NA 9. SI Período: _____
- 3.23) História familiar de hepatite? 1. Sim 2. Não 8. NA 9. SI Parente: _____
- 3.24) Se há história familiar de hepatite, ela é: 1. A 2. B 3. C 4. Outra 8.NA 9.SI
- 3.25) Outras vias de infecção:
- 3.25.1) Tatuagem: 1. Sim 2. Não 8.NA 9. SI Período: _____
- 3.25.2) Acupuntura: 1. Sim 2. Não 8.NA 9. SI Período: _____
- 3.25.3) Cirurgias: 1. Sim 2. Não 8.NA 9. SI Tipo: _____ Período: _____
- 3.25.3) Acidente perfuro-cortante: 1. Sim 2. Não 8.NA 9. SI Período: _____
- 3.25.4) Outros (especificar): _____ 1. Sim 2. Não 8.NA 9. SI Período: _____

4) HISTÓRIA PREGRESSA:

- 4.1) Passado de hepatite clínica ou icterícia? 1. Sim 2. Não 8. NA 9. SI.
- 4.2) Se sim, quando (mês / ano): ___/___/___
- 4.3) Se sim, qual tipo: 1. VHA 2. VHB 3. VHC 4. VHD 5. Alcoólica 6. Drogas
7. Desconhecida 8. Outras 9. NA 0. SI
- 4.4) Passado de esquistossomose: 1. Sim, tratada (data: ___/___/___) 2. Sim, não tratada 3. Não 8. NA 9. SI
- 4.5) Alcoolismo (ingestão >40g/dia) em alguma época? 1. Sim, atual (no último ano)
2. Sim, passada (até 12 meses atrás) 3. Não 8. NA. 9. SI

4.5.1) Se alcoólatra, por quanto tempo: 1. Menos de 1 ano 2. ≥ 1 ano e < 5 anos 3. ≥ 5 anos e < 10 anos 4. ≥ 10 anos 8.NA 9.SI

4.6) Uso regular de medicamentos hepatotóxicos: 1. Sim 2. Não 9. SI

4.6.1) Se uso de droga hepatotóxica, especificar:

Nome: _____ Tempo de uso: _____:

Nome: _____ Tempo de uso: _____:

Nome: _____ Tempo de uso: _____:

4.7) Vacinação anti-VHB: 1. Completa (3 ou + doses) 2. Incompleta (< 3 doses) 3. Não vacinado 9.SI

4.8) Vacinação anti-VHA: 1. Completa (2 ou + doses) 2. Incompleta (< 2 doses) 3. Não vacinado 9.SI Nome da vacina: _____

4.9) Outras comorbidades passadas:

4.9.1) _____ CID: _____

4.9.2) _____ CID: _____

4.9.3) _____ CID: _____

4.9.4) _____ CID: _____

4.10) Outras comorbidades presentes:

4.10.1) _____ CID: _____

4.10.2) _____ CID: _____

4.10.3) _____ CID: _____

4.10.4) _____ CID: _____

4.11) É portador de Insuficiência Renal Crônica? 1. Sim 2. Não 8.NA 9.SI

4.12) Se sim, realiza hemodiálise? 1. Sim 2. Não 8.NA 9.SI

4.13) Início do tratamento dialítico atual: ____/____/____

4.14) Tempo em hemodiálise: _____ (anos).

4.15) Já foi submetido à transplante renal: 1. Sim 2. Não 8.NA 9.SI

4.16) Se sim, data: ____/____/____ e local: _____ (hospital/cidade)

4.17) Tempo de sobrevida do enxerto: _____ (meses).

4.18) Recebeu hemotransfusão durante ou após a cirurgia de transplante? 1. Sim 2. Não 8.NA 9.SI

5) SOROLOGIA:

5.1) Data do teste anti-HCV positivo que o trouxe à esta consulta: ____/____/____.

5.2) Este teste anti-HCV positivo que o trouxe a este serviço foi o seu primeiro teste para hepatite C? 1. Sim 2. Não 8.NA 9.SI

5.2.1) Se não, seu último teste anti-VHC era: 1. positivo 2. negativo 3. indeterminado 4. não realizado 8. NA 9. SI Data: ____/____/____

5.2.2) Data do primeiro anti-VHC ELISA positivo: ____/____/____

5.2.3) Data do último teste anti-VHC ELISA negativo: ____/____/____

5.3) Houve soroconversão para o anti-VHC? 1. Sim 2. Não 8.NA 9.SI

5.4) Anti-VHC RIBA: 1. Posit. 2. Negat. 3. Indeterm. 8. NA. 9. SI

5.4.1) Se Anti-VHC-RIBA positivo, o padrão das bandas: _____

5.5) Aumento de TGP/ALT ($> 2x$ o normal) em algum momento: 1. Sim 2. Não 8. NA 9. SI

5.6) Se TGP aumentado, ele se fez de modo: 1. Persistente (todas medidas)
2. Flutuante (mais de uma vez, porém não em todas) 3. Transitório (apenas numa medida) 4. Somente na fase aguda 5. NI 8.NA 9. SI

5.7) Se portador crônico do HBsAg, seu estado sorológico para VHB é:

5.7.1) HBeAg: 1. Positivo 2. Negativo 3. Indeterminado 8.NA 9.SI

5.7.2) Anti-HBe: 1. Positivo 2. Negativo 3. Indeterminado 8.NA 9.SI

5.7.3) Anti-HBs: 1. Positivo 2. Negativo 3. Indeterminado 8.NA 9.SI

5.8) Dosagens de TGP: _____ UI/L Data: ___/___/___
 _____ UI/L Data: ___/___/___
 _____ UI/L Data: ___/___/___
 _____ UI/L Data: ___/___/___
 _____ UI/L Data: ___/___/___
 _____ UI/L Data: ___/___/___
 _____ UI/L Data: ___/___/___
 _____ UI/L Data: ___/___/___
 _____ UI/L Data: ___/___/___
 _____ UI/L Data: ___/___/___

5.9) TSH: 1. Normal 2. Elevado 3. Diminuído 8.NA 9.SI

5.10) T4 livre: 1. Normal 2. Elevado 3. Diminuído 8.NA 9.SI

5.11) Ac anti-tireoidiano: 1. positivo 2. negativo 8. NA 9. SI

5.12) Fator anti-núcleo (FAN): 1. positivo 2. negativo 8. NA 9. SI Título: _____

5.13) Ac anti-músculo liso: 1. positivo 2. negativo 8. NA 9. SI Título: _____

5.14) AcAnti-KLM₁: 1. positivo 2. negativo 8. NA 9. SI Título: _____

6) PCR para VHC:

6.1) Realizado PCR-VHC no plasma: 1. Sim 2. Não 8. NA 9. SI Data: ___/___/___

6.2) Se realizado o PCR no plasma, o resultado foi: 1. Positivo 2. Negativo

3. Indeterminado 8. NA 9. SI.

6.3) Se PCR no plasma positivo, o genótipo encontrado: 1. Um 2. Dois 3. Três

4. Quatro 5. Cinco 6. Seis 7. Mais de um (especificá-los: _____) 8. NA 9. SI

6.4) Carga viral:

6.4.1) Valor: _____ (log: _____) Data: ___/___/___

6.4.2) Valor: _____ (log: _____) Data: ___/___/___

6.4.3) Valor: _____ (log: _____) Data: ___/___/___

6.4.4) Valor: _____ (log: _____) Data: ___/___/___

6.4.5) Valor: _____ (log: _____) Data: ___/___/___

6.5) Realizado PCR-VHC no fígado: 1. Sim 2. Não 8. NA 9. SI Data: ___/___/___

6.6) Se realizado o PCR no fígado, o resultado foi: 1. Positivo 2. Negativo

3. Indeterminado 8. NA 9. SI.

6.7) Se PCR no fígado positivo, o genótipo encontrado: 1. Um 2. Dois 3. Três

4. Quatro 5. Cinco 6. Seis 7. Mais de um (especificá-los: _____) 8. NA 9. SI

7) ANAMNESE:

7.1) Tem sinais ou sintomas de insuficiência hepática? 1. Sim 2. Não 8. NA 9. SI

7.2) Astenia? 1. Sim 2. Não 8. NA 9. SI

7.3) Hiporexia? 1. Sim 2. Não 8. NA 9. SI

7.4) Dor/desconforto hipocôndrio direito? 1. Sim 2. Não 8. NA 9. SI

- 9.7) BbI: 1. Normal 3. Aumentada 9. SI
 9.8) FA: 1. Normal 3. Aumentada 9. SI
 9.9) AP: 1. Normal 2. Diminuída 9. SI
 9.10) GGT: 1. Normal 3. Aumentada 9. SI
 9.11) Albumina: 1. Normal 2. Diminuída 3. Aumentada 9. SI
 9.12) Globulinas: 1. Normal 2. Diminuída 3. Aumentada 9. SI
 9.13) Alfa-feto-proteína: 1. Normal 3. Aumentada 9. SI
 9.14) Uréia: 1. Normal 3. Aumentada 9. SI
 9.15) Creatinina: 1. Normal 3. Aumentada 9. SI
 9.16) US abdominal: Data: ___/___/___ Médico: _____ (CRM: _____)
 9.17) US abdominal com textura hepática: 1. homogênea 2. heterogênea
 8. NA 9. SI
 9.18) Ao US apresentou nódulos: 1. Sim 2. Não 8. NA 9. SI
 9.19) Ao US apresentou cirrotização hepática: 1. Sim 2. Não 8. NA 9. SI
 9.20) Ao US apresentou sinais de hipertensão portal: 1. Sim 2. Não 8. NA 9. SI
 9.21) Ao US apresentou fibrose de Symmers: 1. Sim 2. Não 8. NA 9. SI
 9.22) Alterações importantes ao US: _____
-
-
-
-
-

10) BIÓPSIA HEPÁTICA:

- 10.1) Biópsia: 1. Realizada, transparietal 2. Realizada, laparoscópica 3. Não realizada
 4. Realizada sem sucesso 8. NA 9. SI
 10.2) Data das biópsia: ___/___/___
 10.3) Complicação da biópsia: 1. Sim 2. Não 8. NA 9. SI
 10.4) Se complicação, especifíca-la: _____
 10.5) Anátomo-patológico: 1. Normal 2. Esteatose 3. Hepatite Crônica Persistente
 4. Hepatite Crônica Ativa 5. Cirrose 6. Fibrose de Symmers 7. Neoplasia
 8. Outros 9. SI 0. NA
 10.6) Nº de tractos portais à biópsia: 1. <3 2. 3-5 3. 6-8 4. >8 8. NA 9. SI
 10.7) Grau de intensidade do processo necro-inflamatório à biópsia: 1. Leve
 2. Moderado 3. Grave 8. NA 9. SI
 10.8) Estágio do processo de fibrose à biópsia: 1. Ausente 2. Leve 3. Moderada
 4. Intensa 5. Cirrose 8. NA 9. SI
 10.9) Presença de esquistossomose à biópsia hepática: 1. Sim 2. Não 8. NA 9. SI
 10.10) Descrição da conclusão da biópsia: _____
-
-
-
-
-

- 10.11) Imunohistoquímica: _____
-
-

Classificação histopatológica da infecção pelo VHC segundo os critérios estabelecidos pelo METAVIR.

GRADUAÇÃO

1- Necrose Lobular Focal

0= < 1 foco necroinflamatório por lóbulo

1= pelo menos um foco necroinflamatório por lóbulo

2= vários focos necroinflamatórios por lóbulo ou necrose confluyente ou necrose em ponte

2- Inflamação portal

0= ausente

1= presença de agregados de monucleares em alguns tratos portais

2= agregados monucleares em todos os tratos portais

3= agregados monucleares grandes e difusos em todos os tratos portais

3- Necrose em saca-bocados

0= ausente

1= alteração focal da placa peri-portal em alguns tratos portais

2= alterações difusas da placa peri-portal em alguns tratos portais ou lesões focais ao redor dos tratos portais

3= alterações difusas da placa peri-portal em todos os tratos portais

4- Necrose em ponte

0= ausente

1= presente

ATIVIDADE HISTOLÓGICA

Necrose em saca-bocados + Necrose lobular = score da atividade histológica

0	0 (sem ou leve)	0
0	1 (moderada)	1(leve)
0	2 (acentuada)	2(moderada)
1 (leve)	0,1	1
1	2	2
2 (moderada)	0,1	2
2	2	3 (acentuada)
3(acentuada)	0,1,2	3

FIBROSE

Scores	Decrição
0	Sem fibrose
1	Aumento "estrelado" dos tratos portais sem formação de septos
2	Aumento do trato portal com raros septos
3	Vários septos sem cirrose
4	cirrose

Protocolo para avaliação das hepatites virais, segundo os critérios do METAVIR

1) BIÓPSIA HEPÁTICA (METAVIR):

Nome: _____

1.1) Data da biópsia: ___/___/___ 1.2) Nº biópsia: ___/___

1.3) Biópsia: 1.transparietal 2.laparoscópica 3.Não realizada
4.Realizada sem sucesso 8.NA 9.SI

1.3.1) Paciente fez uso de DDAVP: 1.Sim 2.Não 8.NA 9.SI

1.4) Complicação da biópsia: 1.Sim 2.Não 8.NA 9.SI

1.5) Se sim, especificar: 1.Sangramento abdominal 2.hemotórax 3.pneumotórax
4.hemobilia 5.dor intensa 6.óbito 7.outros 8.NA 9.SI

1.6) Número de fragmentos: 1.Um 2.Dois 3.Três 4.>três 8.NA 9.SI

1.7) Número de tractos portais: 1.<3 2.3-5 3.6-8 4.>8 8.NA 9.SI

GRADUAÇÃO

1.8) Necrose Lobular Focal por Lóbulo: 0.aus.ou < um foco necroinf. 1.um foco
2.vários focos ou necrose conflu.ou em necrose em ponte 8.NA 9.SI

1.9) Inflam.portal: 0.aus .1.agreg.monon.alg tratos 2.agreg.mon. todos tratos
3.agreg.mon.grandes difusos em todos tratos portais 8.NA 9.SI

1.10) Necrose saca-bocados: 0.aus . 1.focal peri-portal em alguns tratos 2.difusas
em alguns tratos ou lesões focais ao redor dos tratos portais 3.difusas peri-portal
todos tratos 8.NA 9.SI

1.11) Necrose em ponte: 0.ausente 1.presente 8.NA 9.SI

1.12) ATIVIDADE HISTOLÓGICA: 0.aus 1.leve 2.moder 3.acent 8.NA 9.SI

1.13) ESTADIAMENTO(FIBROSE): 0.aus 1.aum.estrelado tratos portais sem
septos 2.aumento do trato portal com raros septos 3.vários septos sem cirrose
4.cirrose 8.NA 9.SI

1.14) FOLÍCULOS LINFÓIDES: 0.ausente 1.presente 8.NA 9.SI

1.15) AGRESSÃO DUCTOS: 0.ausente 1.presente 8.NA 9.SI

1.16)ESTEATOSE: 0.aus 1.até33% 2.33-66% 3.>66% 8.NA 9.SI

1.17)LINFOCITOSE SINUSOIDAL: 0.aus 1.pres 8.NA 9.SI

1.18)SIDEROSE: 0.aus. 1.em cél.Kupffer 2.em hep.Grau I
3.em hep.grau II 4.em hep.grau III 5.em hep.grau IV 8.NA 9.SI

1.19)ESQUISSTOSSOMOSE: 0.ausente 1.só pigmento 2.granuloma
3.provável, mas não confirmada 8.NA 9.SI

OBSERVAÇÕES: _____

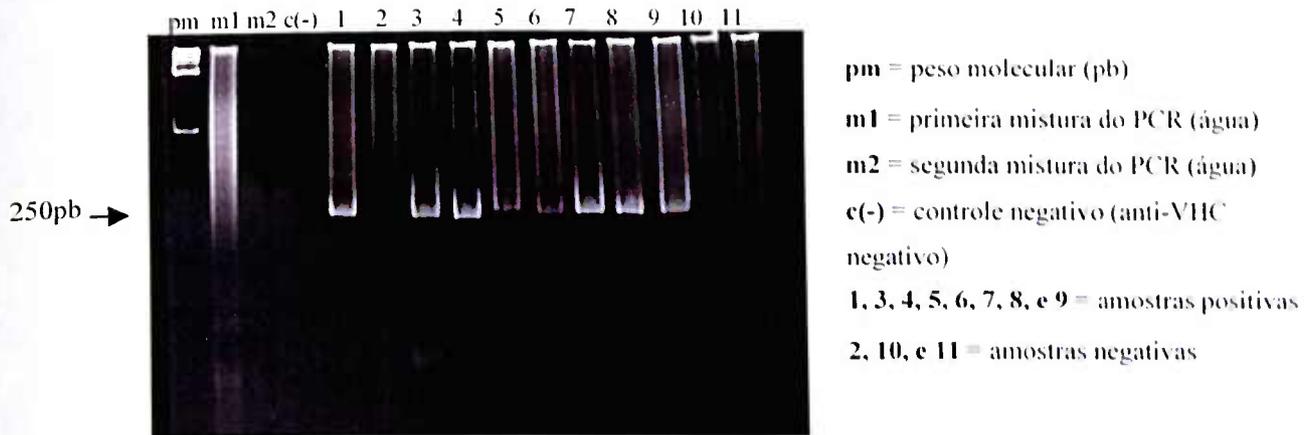


Figura 2: Produto do “nested-PCR” para VHC em gel de poliacrilamida 6% corado com brometo de etídio.

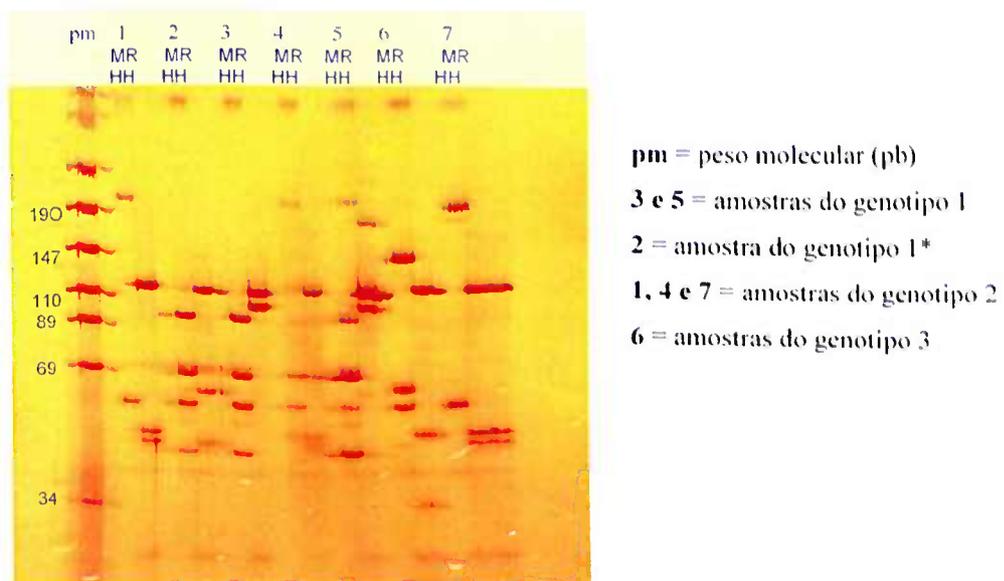


Figura 3: Eletroforese em gel de poliacrilamida 10% dos fragmentos de DNA, gerados após digestão com MvaI e HinfI (MH) ou HaeIII e RsaI (HR).

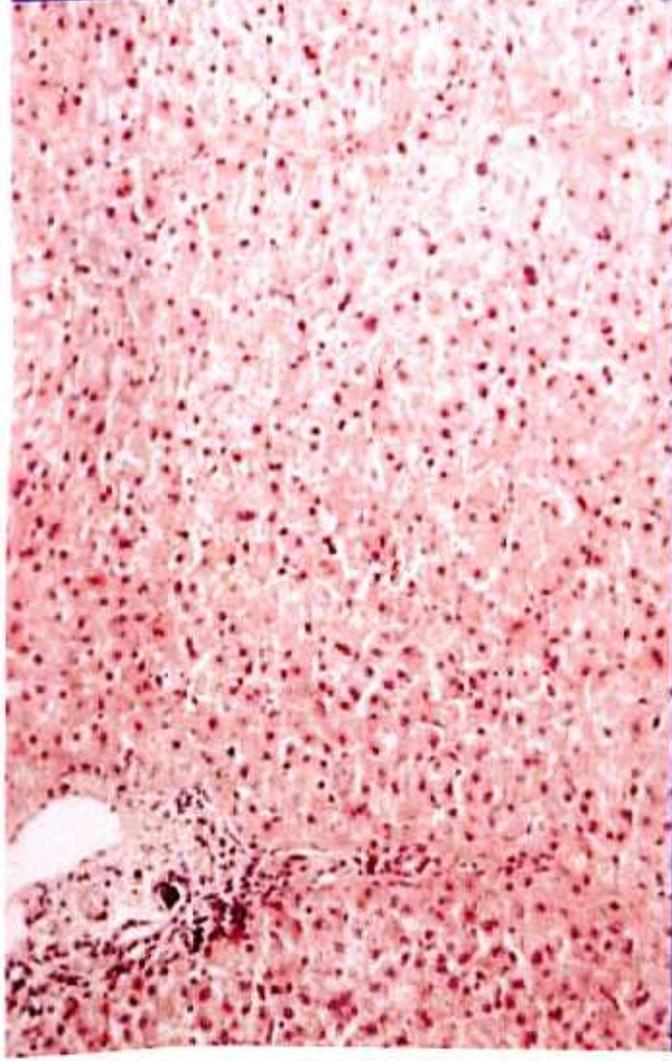


Foto 1 - META VIR A0F0

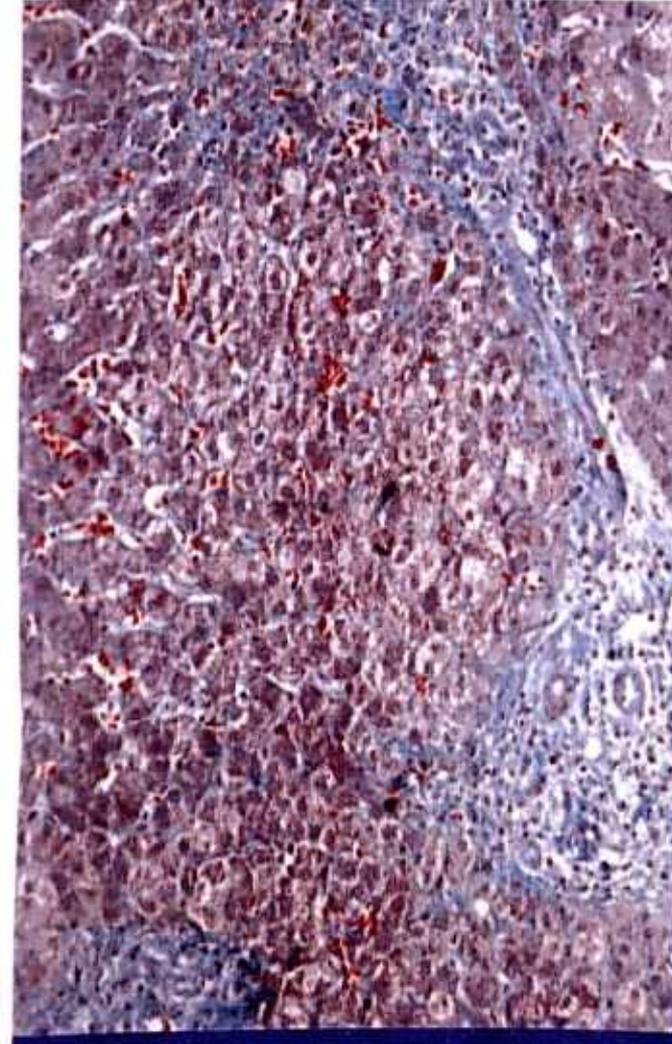


Foto 2 - META VIR F2

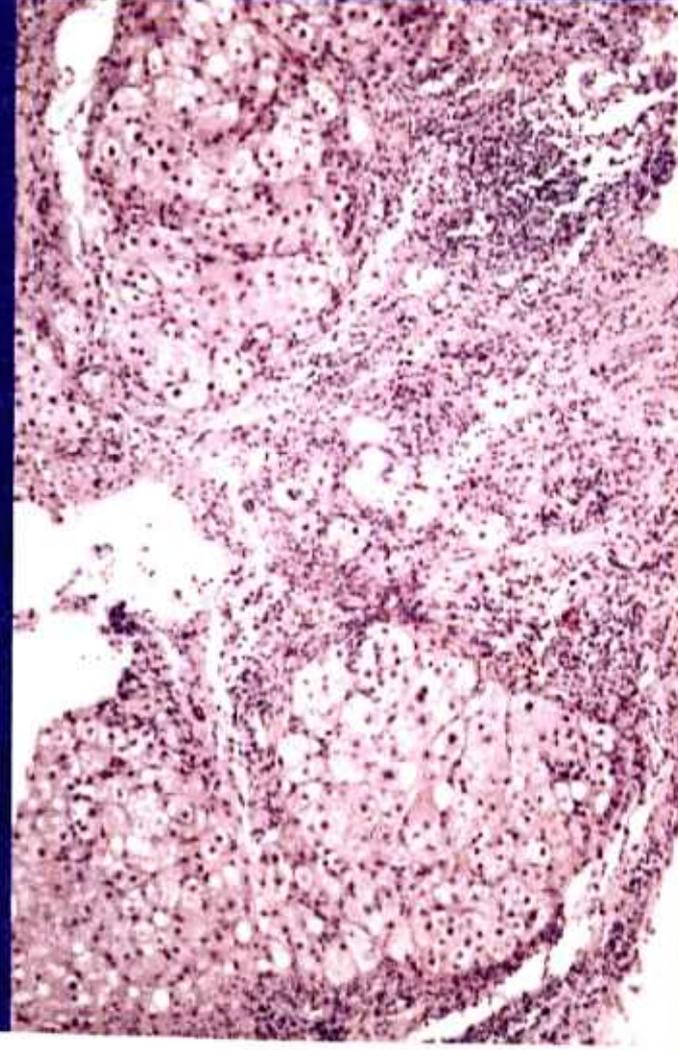


Foto 3 - META VIR A3F4

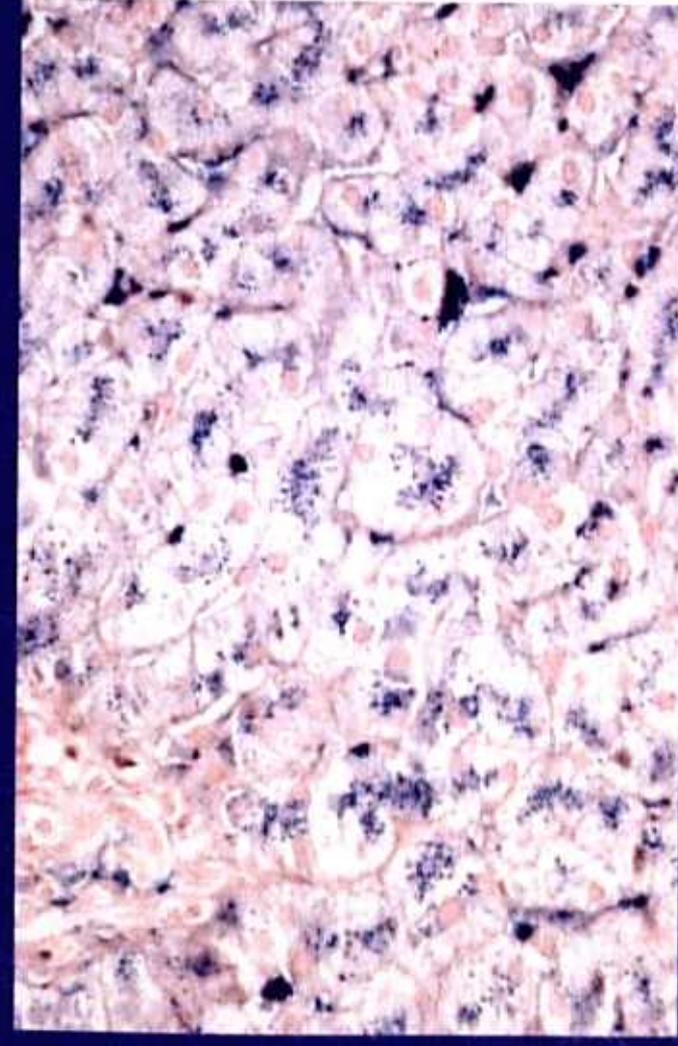


Foto 4 - SIDEROSE KUPFFERIANA E HEPATOCITÁRIA

TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS-INFORMADO, CONFORME A RESOLUÇÃO NO ARTIGO NÚMERO 196/96 DO CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE

Informação aos pacientes quanto aos objetivos da pesquisa e a necessidade de se aumentar o conhecimento sobre o assunto.

Estamos realizando, neste momento, um estudo para diagnosticar o real estado de infecção do paciente portador do anticorpo anti-HCV (vírus da hepatite C) e a determinação de sua genotipagem através da técnica de PCR (Reação em Cadeia da Polimerase). Ou seja, estamos realizando um estudo para sabermos se o paciente que tem sorologia positiva para o vírus C da hepatite, está realmente com infecção atual pelo vírus (determinando o seu tipo) ou se tem apenas o anticorpo para o vírus, sem infecção ativa.

Durante o estudo, necessitamos que sejam coletadas amostras de sangue e urina para realização de exames. A genotipagem e RT-PCR para o vírus C serão realizados no Centro de Pesquisa René Rachou.

Os exames ultrasonográficos serão realizados por profissionais experientes no Hospital das Clínicas da UFMG (Dr. Rogério Augusto Pinto da Silva e Dra. Fabiana Paiva Martins) e Santa Casa de Misericórdia de BH (Dra. Maria Carolina Barbosa Álvares).

Os riscos para realização dos exames acima citados são considerados mínimos, pois trata-se apenas de coleta de amostras de sangue e urina por profissionais treinados no serviço. O exame ultrasonográfico é um exame não invasivo sem riscos adicionais.

A biópsia hepática é um procedimento rotineiro na avaliação dos pacientes portadores de hepatite C e será realizada por videolaparoscopia ou guiada por ultra-som. No primeiro caso, o procedimento será realizado pelo cirurgião geral e no segundo pelo mesmo médico que realizou o ultra-som. Todos os pacientes realizarão previamente ao exame um coagulograma, pois trata-se de exame invasivo com possibilidade de sangramento durante e após o procedimento. Após a realização da biópsia hepática, o paciente permanecerá em observação clínica durante um período de 6 a 12 horas com realização de ultra-som de controle. A realização da biópsia hepática é de fundamental importância para melhor entendimento do quadro clínico e avaliação da necessidade de início de tratamento específico.

Os resultados serão mantidos sob sigilo médico e deverão retornar ao paciente tão logo se obtenham os resultados.

Fica claro também que a recusa para a participação no estudo não prejudicará, de forma alguma, o acompanhamento médico do paciente pela Instituição.

Todas as eventuais dúvidas poderão ser esclarecidas pelos médicos: Dr. José Roberto Lambertucci e Dra. Kátia de Paula Farah, responsáveis pelo estudo e que se encontram presentes no Ambulatório de Doenças Infecciosas e Parasitárias Orestes Diniz às quintas-feiras de 13:30 às 17:00 horas e Ambulatório Bias Fortes, 5º andar, às quartas-feiras de 13:00 às 17:00 horas- tel:32489568.

Pelo presente estudo, eu _____

concordo em participar do estudo "Genótipos do vírus da hepatite C em pacientes hemodialisados e em candidatos a doadores de sangue", a ser realizado em conjunto pelo Hospital das Clínicas da UFMG, Fundação Hemominas, CTR Orestes Diniz, Hospital da Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte, Faculdade de Medicina da UFMG e Centro de Pesquisa René Rachou, conduzido pelos médicos Dr. José Roberto Lambertucci e Dra. Kátia de Paula Farah, após ter recebido as informações dos objetivos e riscos inerentes ao estudo.

Declaro, ainda, que não recebi qualquer tipo de pressão para participar deste estudo e que os custos dos exames não serão de minha responsabilidade.

Estou ciente de que tenho a liberdade de desistir a qualquer momento de colaborar voluntariamente com a pesquisa em curso.

Não receberei qualquer pagamento pela minha colaboração voluntária nesse estudo.

Os pacientes serão examinados e acompanhados pelo Dr. José Roberto Lambertucci, Dra. Kátia de Paula Farah e Dr. Ricardo Andrade do Carmo.

Belo Horizonte, _____ de _____ de _____

Assinatura do paciente ou responsável

Identidade: _____

Prontuário/ficha nº: _____