

Cássio Vieira de Oliveira

**Prevalência e Fatores de Risco da Infecção
pelo Vírus da Hepatite C em Amostras
Populacionais do Estado de São Paulo com
Análise Espacial por Geoprocessamento**

Exame Geral de Qualificação de Doutorado
apresentada ao Programa de Pós-Graduação em
Fisiopatologia em Clínica Médica, da Faculdade de
Medicina de Botucatu.

Orientador: Prof. Dr. *Giovanni Faria Silva*

Co-Orientador: Prof. Dr. *Walnei Fernandes Barbosa*

**Botucatu
2012**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO DE AQUIS. E TRAT. DA INFORMAÇÃO
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: **ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE**

Oliveira, Cássio Vieira de.

Prevalência e fatores de risco da infecção pelo vírus da hepatite C em amostras populacionais do estado de São de Paulo com análise espacial por geoprocessamento / Cássio Vieira de Oliveira. – Botucatu : [s.n.], 2012

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Giovanni Faria Silva

Capes: 40101002

Hepatite C – Fatores de risco. 2. Geoprocessamento. 3. São Paulo (Estado). 4. Epidemiologia. 5. Análise espacial (Estatística).

Palavras-chave: Análise espacial; Fatores de risco; Geoprocessamento; Hepatite C; Prevalência; São Paulo.

DEDICATÓRIA

Aos meus pais MARLENE DOS REIS VIEIRA OLIVEIRA e
JORGE GOMES DE OLIVEIRA, que sem o amor, a
compreensão e o incentivo eu nada teria conseguido.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, e acima de tudo, à DEUS, pela iluminação, proteção, sabedoria e por ter guiado meu caminho até aqui.

Ao meu orientador, Professor Dr. GIOVANNI FARIA SILVA, pela amizade, confiança e apoio.

Ao meu co-orientador, Prof. Dr. WALNEI FERNANDES BARBOSA, pelo grande incentivo e apoio a mim depositados.

À minha irmã SUELI e aos meus irmãos RICARDO e GILBERTO, que sempre torceram por mim e me apoiaram.

À minha namorada JULIANA AKITA, que esteve ao meu lado nos momentos difíceis, pelo amor, ajuda e compreensão.

Às minhas amigas: CIBELE PUATO, ANA CAROLINA DEMARCHI, e MARIANA DORNA, pela amizade, pela ajuda e pelo incentivo, desde o início.

À Profa. Dra. JULIANA MENEZES do Departamento de Geografia da Universidade Federal Fluminense, pela ajuda na realização da análise por geoprocessamento.

À Profa. Dra. LICIANA VAZ DE ARRUDA SILVEIRA, pela colaboração estatística na tese.

Aos PACIENTES que participaram do estudo.

À Disciplina de Gastroclínica da Faculdade de Medicina de Botucatu-SP - UNESP, em especial aos amigo(a)s: Prof. Dr. WELLINGTON MACHADO, Prof. Dr. CARLOS ANTÔNIO CARAMORI, Dr. PEDRO PADULA NETO, Profa. Dra. LÍGIA YUKIE SASSAKI, Prof. Dr. FERNANDO GOMES ROMEIRO, Dr. FÁBIO DA SILVA YAMASHIRO, Dra. LUCIANA DA MATTA E GARDELA, Dra. LUCIANA MOURA SAMPAIO e Dra. LETÍCIA DE CAMPOS FRANZONI.

À todas as equipes das SECÇÕES TÉCNICAS DE SAÚDE de Araraquara, Araçatuba, Assis, Botucatu, Bauru, Franca, Guaratinguetá, Ilha Solteira, Itapeva,

Jaboticabal, Marília, Presidente Prudente, Registro, Rio Claro, São José dos Campos, São José do Rio Preto e São Paulo.

Ao amigo Dr. FAUSTO ROLIM NETO, pela compreensão no armazenamento do material de campanha e amizade.

Aos amigos Dr. ALEXANDRE MADDARENA, Dr. CARLOS EDUARDO DUARTE e Dr. CESAR ÂNGELO ALFREDO, pelo apoio nos momentos difíceis.

Às amigas Dra. PAULA CAVALCANTE, Dra. CLARISSA RIBEIRO VILLAR, Dra. FERNANDA PLAZZI CARRARETO, enfermeiras JULIANA GREJO e GISELE ORNI pela amizade e apoio.

Aos RESIDENTES DA DISCIPLINA DE GASTROCLÍNICA da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP, pela amizade e apoio.

À enfermeira MARI NILCE PERES, pela amizade e grande ajuda e colaboração na coleta de dados.

Às enfermeiras: MARIANA NERES, YARA BARCOS, JULIANA BERTOLA, VANESSA NOGUEIRA e JULIANA CAETANO e à FERNANDA WINCKLER, pela ajuda nas coleta de dados.

Ao amigo MÁRIO AUGUSTO DALLAQUA, que muito me ajudou na editoração da tese.

Ao amigo RODRIGO CARDOSO da empresa MSD, que ajudou na doação dos testes e materiais de campanha.

A todos que de alguma forma colaboraram na realização desse estudo e que eu possa involuntariamente ter esquecido de mencionar.

SUMÁRIO

Resumo.....	1
Abstract	4
1. Introdução	7
1.1 Histórico	8
1.2 História Natural da Hepatite C e Manifestações Clínicas	9
1.3 Epidemiologia da Hepatite C.....	12
1.4 Testes Diagnósticos para Detecção do VHC	24
1.5 Genotipagem do VHC.....	27
1.6 Geoprocessamento	29
1.7 Análise Espacial.....	31
2. Objetivos	34
3. Casuística e Métodos.....	36
3.1 Casuística	37
3.2 Métodos	37
3.3 Metodologia Estatística	40
3.4 Metodologia por Geoprocessamento.....	40
4. Resultados	41
5. Discussão.....	67
5.1 Considerações sobre a Casuística	68
5.2 Considerações sobre a Metodologia	69
5.3 Considerações sobre os Resultados	70
5.3.1 Gênero.....	71
5.3.2 Idade.....	71
5.3.3 Etnia.....	72

5.3.4	Fatores de Risco	73
5.3.4.1	Uso de Drogas Injetáveis (UDI).....	74
5.3.4.2	Uso de Drogas Inalatórias (UDIn).....	75
5.3.4.3	Uso de Gluconergan®	75
5.3.4.4	Antecedente de Transfusão Sanguínea antes 1993	76
5.3.4.5	Tatuagem	77
5.3.4.6	Transmissão Sexual	77
5.3.4.7	Antecedente de uso de Seringa de Vidro.....	78
5.3.4.8	Hemodiálise	78
5.3.4.9	Outros Fatores de Risco	79
5.3.5	Genótipos do VHC.....	79
5.3.6	Considerações Finais sobre os Resultados	80
6.	Conclusões.....	82
7.	Referências Bibliográficas	84
8.	Anexos	102

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Número de funcionários, testes anti-HCV realizados e positivos por municípios	42
Tabela 2 - Distribuição da amostra quanto ao gênero	45
Tabela 3 - Distribuição da amostra quanto a etnia	46
Tabela 4 - Características da amostra estudada	46
Tabela 5 - Fatores de risco nos indivíduos anti-VHC positivos (n=22)	47
Tabela 6 - Associação da idade com a positividade do anti-VHC	48
Tabela 7 - Distribuição da amostra quanto ao passado de transfusão sanguínea	49
Tabela 8 - Associação de transfusão sanguínea antes de 1993 com a positividade do anti-VHC	50
Tabela 9 - Distribuição da amostra quanto ao antecedente de uso de drogas injetáveis	51
Tabela 10 - Associação do uso de drogas injetáveis com a positividade do anti-VHC ..	51
Tabela 11 - Distribuição da amostra quanto ao antecedente de uso de drogas inalatórias	52
Tabela 12 - Associação do uso de drogas inalatórias com a positividade do anti-VHC .	52
Tabela 13 - Distribuição da amostra quanto ao uso prévio do gluconergan®	53
Tabela 14 - Associação do uso prévio do gluconergan® com a positividade do anti-VHC	54
Tabela 15 - Distribuição da amostra em relação ao uso prévio de seringas de vidros .	54
Tabela 16 - Associação do antecedente de uso de seringa de vidro com a positividade do anti-VHC	55
Tabela 17 - Distribuição da amostra em relação ao antecedente de hemodiálise	56
Tabela 18 - Associação de antecedente de hemodiálise com a positividade do anti-VHC	56
Tabela 19 - Distribuição das pessoas quanto à presença de tatuagem	57
Tabela 20 - Associação da presença de tatuagem com a positividade do anti-VHC	57
Tabela 21 - Distribuição da amostra quanto ao antecedente de promiscuidade sexual	58
Tabela 22 - Associação de promiscuidade sexual com a positividade do anti-VHC	58
Tabela 23 - Associação do uso de piercing com a positividade do anti-VHC	59
Tabela 24 - Associação de manipulação em manicure com a positividade do anti-VHC	60
Tabela 25 - Associação de profissional de saúde com a positividade do anti-VHC	60
Tabela 26 - Associação de cirurgia prévia com a positividade do anti-VHC	60
Tabela 27 - Associação de antecedente de icterícia com a positividade do anti-VHC ...	60
Tabela 28 - Resultado da análise de regressão logística multivariada na amostra geral estudada	61
Tabela 29 - Análise por curva ROC da idade associada a positividade do anti-VHC	62

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Mapa de Broad Street (bairro de Londres), os óbitos por cólera estão representados por pontos e poços de água por cruces (FARREL, 2003) ..	33
Figura 2 - Representação gráfica da prevalência geral da amostra estudada	43
Figura 3 - Representação gráfica da prevalência do anti-VHC nos municípios estudados	43
Figura 4 - Representação gráfica da distribuição dos genótipos na amostra estudada	44
Figura 5 - Representação gráfica da distribuição do genótipo 1 nos municípios estudados	44
Figura 6 - Representação gráfica da distribuição do genótipo 3 nos municípios estudados	45
Figura 7 - Representação gráfica da distribuição da amostra quanto ao gênero	46
Figura 8 - Representação gráfica da distribuição da amostra quanto a etnia	46
Figura 9 - Representação gráfica da associação da idade com a positividade do anti-VHC	48
Figura 10 - Representação gráfica da associação da faixa etária com positividade do anti-VHC	49
Figura 11 - Representação gráfica da associação de transfusão sanguínea antes de 1993 com a positividade do anti-VHC	50
Figura 12 - Representação gráfica da associação do uso prévio de droga injetável com a positividade do VHC	51
Figura 13 - Representação gráfica da associação do uso prévio de drogas inalatórias com a positividade do anti-VHC	53
Figura 14 - Representação gráfica da associação do uso prévio de gluconergan® com a positividade do anti-VHC	54
Figura 15 - Representação gráfica do uso prévio de seringa de vidro associado com a positividade do anti-VHC	55
Figura 16 - Representação gráfica da associação de hemodiálise com a positividade do anti-VHC	56
Figura 17 - Representação gráfica da presença de tatuagem associada com a positividade do anti-VHC	57
Figura 18 - Representação gráfica da associação da promiscuidade sexual com a positividade do anti-VHC	59
Figura 19 - Representação gráfica da área sobre a curva	61
Mapa 1: Representação espacial dos municípios estudados	62
Mapa 2: Representação espacial da prevalência do anti-VHC relacionado ao PIB dos municípios estudados	63
Mapa 3: Representação espacial da prevalência do anti-VHC relacionado ao IDH dos municípios estudados	64
Mapa 4: Representação espacial da prevalência do anti-VHC relacionado a população de cada município	65
Mapa 5: Representação espacial da prevalência do anti-VHC relacionado ao índice de pobreza dos municípios estudados	66

LISTA DE ABREVIATURAS

Anti-VHC – Anticorpo antivírus da Hepatite C

CDC – Centro de Controles de Doenças

DST – Doenças Sexualmente Transmissíveis

ELISA – “enzyme linked immunosorbent assay”

EUA – Estados Unidos da América

FR – Fator de Risco

CHC – Carcinoma Hepatocelular

HIV – Vírus da Imunodeficiência Adquirida

IDH – Índice de Desenvolvimento Humano

IMC – Índice de Massa Corpórea

NANB – Não-A, Não-B

PCR – Reação em Cadeia de Polimerase

PIB – Produto Interno Bruto

RIBA – Técnica “Imunoblot” recombinante

RNA – Ácido Ribonucléico

STS – Seção Técnica de Saúde

UDI – Uso de Drogas Injetáveis

UDI_n – Uso de Drogas Inalatórias

VHB – Vírus da Hepatite B

VHC – Vírus da Hepatite C

RESUMO

Os objetivos desse estudo foram conhecer a prevalência da infecção pelo vírus da hepatite C (VHC) em amostras populacionais do estado de São Paulo e identificar fatores de risco (FR) para a infecção pelo VHC. Posteriormente correlacionamos a prevalência da infecção com índices socioeconômicos da população de cada município estudado através da técnica de geoprocessamento. Na metodologia foram aplicados testes sorológicos rápidos pela técnica de imunocromatografia, posteriormente confirmados pelo teste ELISA (“enzyme linked immunosorbent assay”) para o anti-VHC e coletadas informações referentes a um protocolo epidemiológico, constando de dados antropométricos e fatores de risco para o VHC. Foram realizados testes para pesquisa do RNA (Ácido Ribonucléico) do VHC nos casos positivos. No total 17 municípios foram inseridos no estudo, compondo uma amostra de 3153 pessoas. O referido estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista (UNESP). Nas variáveis contínuas utilizou-se estatística descritiva. Utilizou-se testes de associação (Qui quadrado e teste exato de Fisher) e análise de regressão logística univariada e multivariada. O poder amostral foi 92%. A população estudada talvez possa ser considerada de baixo risco (99,3% apresentavam 4 ou menos fatores de risco (FR) e 26,5% não apresentaram nenhum FR identificado). A prevalência de testes rápidos positivos foi de 0,7% (22/3153), havendo uma concordância de 100% com o teste ELISA. Em todos os casos positivos foram realizados RNA e genotipagem, sendo 21 dos 22 casos detectados RNA positivos. Genótipo 1 esteve presente em 66,6% (14/21) e genótipo 3 em 33,3% (7/21) dos casos. Idade média 43,9 anos, peso médio 71,3 Kg, IMC (Índice de Massa Corpórea) de 26,1 e altura de 1,67 cm foram encontrados na amostra total. As características antropométricas foram similares nas cidades estudadas. Os fatores de risco associados com a infecção pelo VHC foram idade > 40 anos ($p=0,04$), transfusão de sangue ($p=0,02$), uso de droga injetável (UDI) ($p=0,001$), uso de droga inalatória (UDI_n) ($p<0,0001$), uso de gluconergan® ($p<0,0001$), seringa de vidro ($p=0,01$), tatuagem ($p=0,03$), hemodiálise ($p=0,02$) e promiscuidade sexual ($p=0,04$). Na análise de regressão logística, foram detectados como fatores de risco independentes para a infecção pelo VHC idade > 40 anos ($p=0,01$, OR 5,6, IC 1,4-22,8), UDI_n ($p<0,0001$,

OR=96,8, IC 24,1-388,2), gluconergan® (p=0,0009, OR=44,4, IC 4,7-412,7) e hemodiálise (p=0,0004, OR= 90,1, IC 7,5- >999.999). Tomando-se a idade de 45,5 anos, obtivemos um ponto de corte considerado ideal na análise pela curva ROC (programa SPSS Statistics 17.0), com uma área sobre a curva de 0,648, p=0,0017, IC (0,553-0,744), uma especificidade de 72,7% e uma sensibilidade de 51,1% associada a positividade do anti-HCV. Foi realizada também análise espacial da prevalência e números de casos positivos correlacionados com índices socioeconômicos (Produto Interno Bruto - PIB e Índice de Desenvolvimento Humano - IDH) de cada município através da técnica de geoprocessamento, não sendo detectada correlação positiva. A prevalência da infecção VHC foi 0,7% e nos municípios estudados não foi uniforme, porém não houve correlação espacial desses dados com fatores sócios econômicos locais. Idade > 40 anos, UDIn, uso de gluconergan® e hemodiálise foram considerados fatores de risco independentes para a infecção pelo VHC na amostra estudada.

ABSTRACT

The goals of this study were to determine the prevalence of hepatitis C virus (HCV) infection in the studied sample, identify risk factors (RF) for HCV infection. Later correlated the prevalence of infection with demographics factors of each city studied using the technique of geoprocessing. In the methodology were applied rapid serological tests by immunochromatography technique, later confirmed by ELISA (“enzyme linked immunosorbent assay”) test for anti-HCV, and collected information from an epidemiological protocol, consisting of anthropometric data and RF for HCV. Tests were conducted to study the HCV RNA (ribonucleic acid) in the positive cases. In total 17 cities were enrolled in the study, a sample of 3153 persons. The study was approved by the Ethics Committee. Descriptive statistics was used for continuous variables, such as mean, standard deviation, median and extreme values. In order to evaluate the association between HCV positivity with categorical variables, the chi-square and Fisher's exact test were used, and association was considered to be significant when the p-value was < 0.05 . Univariate and multivariate logistic regression was used to analyze the variables that influenced anti-HCV positivity. The stepwise procedure was performed, and SAS for Windows (Statistical Analysis System), version 9.2 (SAS Institute Inc, USA) was used. The sampling power was considered 92%. The study population might be considered low risk (99.3% had 4 or fewer RF and 26.5% showed no identified RF). The prevalence of positive rapid tests was 0.7% (22/3153), with a 100% agreement with the ELISA test. In all positive cases were performed genotyping and RNA, with 21 of the 22 positive cases detected RNA. Genotype 1 was present in 66.6% (14/21) and genotype 3 in 33.3% (7/21) of cases. Mean age 43.9 years, mean weight 71.3 Kg, BMI (Body mass index) of 26.1 and height of 1.67 cm were found in the total sample. The anthropometric characteristics were similar in the cities studied. Risk factors associated with HCV infection were age > 40 years ($p=0.04$), blood transfusion ($p=0.02$), injecting drug use (IDU) ($p=0.001$), inhaled drugs use (InDU) ($p<0, 0001$), using gluconergan® ($p<0.0001$), glass syringe ($p=0.01$), tattoo ($p=0.03$), hemodialysis ($p=0.02$) and sexual promiscuity ($p=0,04$). In multivariate regression logistic analysis, were detected as independent risk factors for HCV infection age > 40 years ($p = 0.01$, OR 5.6, CI 1.4 to 22.8), InDU ($p<0.0001$, OR = 96.8, CI 24.1 to

388.2), gluconergan® (p= 0.0009, OR = 44.4, CI 4.7 to 412.7) and hemodialysis (p=0.0004, OR=90.1, CI 7.5 ->999 999). Taking the age of 45.5 years, we obtained an optimal cut-off point in the ROC curve analysis (program SPSS Statistics 17.0), with an area under the curve of 0.648, p=0.0017, CI (0.553 - 0.744), a specificity of 72.7% and a sensitivity of 51.1% associated with positivity of anti-HCV. The prevalence of HCV infection was 0.7% and in the cities studied was not uniform. Spatial analysis of the prevalence of positive cases with socioeconomic index (Gross Domestic Product - GDP and Human Development Index - HDI) for each city by the geoprocessing technique showed no positive correlation. Age >40 years, InDU, use of gluconergam® and hemodialysis were considered independent risk factors for HCV infection in this population.

1. INTRODUÇÃO

1.1 Histórico

Ficou aparente depois da descoberta dos vírus das hepatites A e B e posteriormente do agente D, no fim da década de 1960 e início da década de 1970, que uma grande proporção de casos de hepatites agudas e crônicas não poderiam ser explicadas por esses agentes, cujos exames sorológicos eram negativos para estes vírus. Com o advento na década de 1970 dos testes sorológicos para as hepatites A e B, constatou-se que a maioria dos indivíduos infectados por hemotransfusão não apresentavam marcadores para esses dois tipos de vírus. Pacientes infectados com esse agente suspeitado foram determinados portadores de hepatite não-A, não-B (NANB).

Posteriormente foi demonstrado que a doença era transmitida a humanos e a chimpanzés. Nesta época, estudos mostraram que o agente transmissor da hepatite pós-transfusional tinha entre 30 a 50 nm de tamanho (FANG; CHOW; LAU, 1997).

Em 1989, pesquisadores da Chiron Corporation realizaram a clonagem de um vírus, a partir de sua extração do plasma de chimpanzés infectados por soros de pacientes que tiveram hepatite pós-transfusional NANB (CHOO et al., 1989). Após a síntese do DNA complementar, e sua inserção em um vetor (*E. coli*), colocou-se este substrato em contato com o soro de um paciente com hepatite pós-transfusional NANB. Formou-se assim um reativo com um clone, chamado C 100-3. Detectou-se a seguir, por meio de imunoensaio, um anticorpo complementar, surgindo assim o teste de primeira geração (CHOO et al., 1989; SHERLOCK, 1996) para este microorganismo.

A descoberta e a caracterização do vírus da hepatite transfusional NANB, agora denominado de vírus da hepatite C (VHC), por Choo et al. (1989), representou um marco na história da virologia. Foi identificado o vírus que se tornou a principal causa de doença hepática crônica em todo o mundo.

1.2 História Natural da Hepatite C e Manifestações Clínicas

A hepatite C, na fase aguda, é frequentemente subclínica. A maioria das pessoas infectadas (60-75%) não apresenta sintomas quando infectadas agudamente. A maioria dos casos é assintomática ou tem sintomas “flu-like” leves, com pouca ou nenhuma icterícia. Para aqueles com infecção aguda sintomática, as principais manifestações são: fadiga, letargia, anorexia, dor abdominal, icterícia, hepatoesplenomegalia leve, rash maculopapular e artralgia. Estes sintomas podem durar de 2 a 12 semanas. Hepatite fulminante é muito raro no estágio de infecção aguda (SEEFF, 2002).

A maioria das infecções (50-85%) se tornará crônica no paciente adulto. O risco de cronicidade depois da infecção aguda é menor (50-70%) em infecções adquiridas na comunidade e mais alta (70-85%) nos casos pós transfusão sanguínea (TOM; SAMUEL, 2006). Alguns pacientes com infecção crônica experimentam dor abdominal, náuseas e prurido. Níveis flutuantes de transaminases são característicos. O exame físico pode revelar sinais de doença hepática crônica como telangiectasias e eritema palmar e nos casos de cirrose hepática avançada icterícia, esplenomegalia, ascite, varizes esofágicas e encefalopatia hepática podem ser observados. Manifestações extrahepáticas são incomuns e incluem: crioglobulinemia essencial mista, glomerulonefrite membranosa ou membranoproliferativa, linfoma não Hodgkin`s, síndrome de Sjogren, líquen plano e porfiria cutânea tardia. Mais de 30 manifestações de doenças extrahepáticas tem sido associadas com HCV (AGNELLO; DE ROSA, 2004). A maioria das associações, entretanto, tem sido citadas por estudos pequenos e a clara regra do vírus ainda não tem sido estabelecida.

Infecção crônica causa inflamação crônica leve do fígado. Ciclos de inflamação, necrose e apoptose eventualmente levam a fibrose e posteriormente a pontes severas de fibrose com regeneração nodular (cirrose). A taxa de progressão da fibrose para a cirrose em pacientes infectados pelo VHC é relativamente lenta comparada com outras doenças hepáticas. Fatores que aceleram a taxa de progressão incluem sexo (masculino > feminino), idade maior na aquisição da infecção, tempo de duração maior da infecção, coinfeção (por

exemplo HIV ou hepatite B crônica), deficiência imune, susceptibilidade genética, sobrecarga de ferro, uso do álcool e obesidade, além de fatores virais como carga viral e genótipo do VHC.

Depois de 20 a 30 anos de infecção, o risco de cirrose é de 2 a 20%; depois do desenvolvimento da cirrose, o risco de carcinoma hepatocelular (HCC) é de 1 a 4% a cada ano (SEEFF, 2002), sendo a mais importante complicação no paciente cirrótico portador do VHC. Um grande estudo de coorte mostrou que o risco relativo de HCC na cirrose de etiologia viral é muito mais alto do que na cirrose associada com alcoolismo (118.5 vs. 22.4) (KUPER; TZONOU; KAKLAMANI, 2000).

Nos Estados Unidos da América (EUA), dados de 1998 demonstram que 20% das hepatites agudas, 70% das crônicas e 30% das hepatopatias terminais são causadas pelo VHC (HOOFNAGLE et al., 1997).

A infecção pelo HCV causou mais que 86.000 mortes na Europa em 2002. Esse é o mesmo número de mortes atribuídas ao câncer de pâncreas e mais que duas vezes o número estimado para HIV/AIDS (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2002). Estima-se que o HCV representa 35% das mortes por cirrose e 32% das mortes por câncer hepático. Aproximadamente um quarto dos transplantes hepáticos na Europa é relacionado ao HCV (WHO, 2006).

Entretanto, alguns estudos mostram que a história natural de infecção pelo VHC ainda não é totalmente conhecida, uma vez que o desenvolvimento inevitável para a cirrose hepática não é uma regra definida em todas as populações estudadas. Uma população que tem mostrado tendência a uma menor evolução para a cirrose hepática são os usuários de drogas injetáveis (SILINI et al., 1995; OSTAPOWICZ; BELL; DESMOND, 1999), quando comparados com pacientes transfundidos. Tong et al. (1995), estudando 131 pacientes com hepatite C pós transfusional, mostraram que a maioria apresentava cirrose hepática e uma boa parte deles evoluiu para óbito em decorrência de complicações relacionadas a cirrose.

Com relação a evolução dos pacientes com cirrose hepática instalada, Fattovich et al. (1997) observaram que muitos deles são assintomáticos e parecem apresentar uma longa sobrevida. Este estudo foi uma coorte com 384

pacientes europeus, com seguimento por um período de 5 anos, mostrando uma taxa de 18% dos casos com descompensação da cirrose hepática, e de 7% com evolução para carcinoma hepatocelular. A mortalidade no grupo foi de 13,3 %, sendo que 9% deles morreram de causas de descompensação hepática. O cálculo da probabilidade de sobrevida foi de 91% e 79% em 5 e 10 anos, respectivamente, a menos que ocorresse descompensação do quadro (nesse caso com queda da sobrevida para 50% em 5 anos). Um estudo francês (SERFATY et al., 1998) mostrou que 25% de 103 pacientes com cirrose desenvolveram complicações em um período médio de 4 anos de seguimento, consistindo de 11 pacientes com carcinoma hepatocelular e 14 que descompensaram na ausência da neoplasia. A mortalidade foi de 16 % no período, todos com causas relacionadas a cirrose. Hu e Tong (1999), acompanhando 112 pacientes americanos por um tempo médio de 4,5 anos, encontraram uma probabilidade cumulativa de descompensação hepática e de desenvolver carcinoma hepatocelular de 22% e 19% respectivamente, em 5 anos. Portanto, os estudos mostram que os pacientes com cirrose tem uma evolução lenta e progressiva, porém uma vez desenvolvida a descompensação da cirrose, a doença progride mais rapidamente, aumentando a mortalidade.

Cerca de 30 a 40% dos pacientes com hepatite crônica pelo VHC apresentam níveis das transaminases séricas persistentemente dentro da normalidade (ALTER et al., 1999). A história natural desses pacientes ainda não está totalmente clara. Zylberberg et al. (1999), estudando 23 pacientes com atividades de transaminases persistentemente normais, observaram 20% deles apresentando à biópsia, fibrose acentuada ou cirrose, e a maioria com atividade inflamatória moderada.

A história natural desses pacientes ainda não está totalmente clara. Zylberberg et al. (1999), estudando 23 pacientes com atividades de transaminases persistentemente normais, observaram 20% deles apresentando à biópsia, fibrose acentuada ou cirrose, e a maioria com atividade inflamatória moderada.

A história natural da infecção pelo VHC mostra que a doença tem uma importância considerável, pela sua elevada prevalência, porém na grande

maioria dos pacientes infectados a doença manifesta-se de forma branda, com morbidade e mortalidade insignificante ou talvez com evolução muito lenta. Aproximadamente 15-25% das infecções pelo HCV são estimadas a progredir para doença hepática severa, que pode levar mais de 30 anos para se desenvolver (WHO, 1999; EUROPEAN ASSOCIATION ON THE STUDIES ON THE LIVER, 1999). O grande problema é que não se pode prever os pacientes que desenvolverão cirrose hepática, com suas temíveis complicações.

Em muitos países, a taxa de transmissão diminuiu substancialmente com a introdução da rotina de sanguíneo em 1991 (MUHLBERGER, 2009; WONG, 2006). Entretanto, devido a lenta progressão da doença, muitos pacientes infectados antes de 1990 por produtos sanguíneos contaminados estão ainda em risco para progredir para doença hepática severa futuramente.

Portanto, a infecção pelo VHC é uma doença caracterizada por um início silencioso e raramente de ser identificado na maioria dos pacientes, apresentando também uma alta taxa de persistência viral, sendo a infecção crônica assintomática na maioria dos casos e com potencial para desenvolver cirrose hepática e carcinoma hepatocelular. Em decorrência destas particularidades, a sua história natural não é tão precisa e clara, motivando a continuidade de estudos.

1.3 Epidemiologia da Hepatite C

A infecção pelo VHC é um problema de saúde pública mundial, extremamente grave. Sua prevalência global é de aproximadamente 2,2% a 3% da população, com uma variação de 0,1 a 5% em diferentes países, estimando-se que cerca de 170 milhões de pessoas têm infecção crônica em todo o mundo e que 3 a 4 milhões de novas infecções ocorrem a cada ano (COLIN; LYN; MIRIAM, 2005; SHEPARD; FINELLI; ALTER, 2005; SY; JAMAL, 2006). Calcula-se um aumento de pelo menos 3 vezes desse índice até o ano de 2020 (WAQUAR et al. 2011). As taxas estimadas de prevalência em regiões específicas variam de <1% no norte europeu para >2,9% no norte da África. A mais baixa prevalência (0,01% a 0,1%)

tem sido observada nos países do Reino Unido e da Escandinávia; a mais alta taxa de prevalência (15% a 20%) tem sido observada no Egito (SHEPARD; FINELLI; ALTER, 2005; ALTER,2007).

De acordo com o National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) (ARMSTRONG et al., 2006), a prevalência de anticorpos anti-VHC positivos nos Estados Unidos é de aproximadamente 1,6% (equivalente a cerca de 4,1 milhões de pessoas), enquanto a prevalência de HCV RNA positivo é de cerca de 1,3% (ou cerca de 3,2 milhões de pessoas). O pico de prevalência é observada entre pessoas nascidas entre 1945 e 1964. O maior fator de risco para a infecção é antecedente de uso de drogas injetáveis.

Em contraste com os EUA, não há estudos em população não selecionada para o HCV no Reino Unido. Estima-se, de acordo com estudos de grupos de baixo risco, tais como doadores de sangue e mulheres no pré natal, uma prevalência acima de 0,5% na população geral.

Quase 250.000 casos do HCV foram notificados em 24 países europeus entre 1995 e 2005. Durante esse período, um aumento da incidência dos casos foi observado. Em 2005, um total de 29.243 casos de HCV foram notificados na Europa. A taxa foi mais alta na faixa etária de 25 a 44 anos. Em homens, a taxa foi duas vezes mais alta do que em mulheres (European Centre for Disease Control and Prevention - ECDC 2010). De acordo com o WHO (2006), a prevalência do HCV na Europa é estimada em aproximadamente 1%, variando de 0,1% a 6%. A mais baixa prevalência do HCV ($\leq 0,5\%$) é estimada nos países escandinavos, Áustria e Holanda, e a mais alta ($\geq 3\%$) na Bulgária, Grécia, Itália e Romênia (ESTEBAN; SAULEDA;QUER, 2008).

Três padrões de transmissão do HCV têm sido reconhecidos na Europa (WASLEY,ALTER, 2000). No norte europeu, a epidemia foi principalmente transmitida por usuários de drogas injetáveis (SHEPARD; FINELLI; ALTER, 2005; SY; JAMAL,2006; BUCKTON et al., 2006). Com uma prevalência global entre 0,1% e 1%, nesses países a maior prevalência da infecção é descoberta entre adultos de 30 a 40 anos. Na Europa central, a prevalência do HCV é intermediária, variando de 0,2% na Holanda a 1,2% na França. No Sul Europeu (isto é, Espanha, Itália, Grécia e sul da França) a prevalência global varia entre 2,5% e 3,5%. Nesses

países, uma epidemia inicial (ocorrendo há mais de 50 anos) de natureza iatrogênica, levou a uma alta prevalência da infecção em pessoas idosas, seguido, 30 anos mais tarde, de uma epidemia ainda em curso de usuários de drogas injetáveis que levou a infecção entre pessoas mais jovens (PAWLOTSKY et al., 1995). A prevalência da infecção do HCV em países europeus não é homogênea, com áreas isoladas na Itália e na Grécia, onde 7% a 20% da população adulta geral foi infectada, através do uso indiscriminado de procedimentos médicos inseguros em um passado distante (PRATI, 2006).

No começo dos anos 90, os genótipos 1, 2 ou 3 do HCV representaram a maioria das infecções em doadores de sangue e pacientes nos países europeus (TREPO et al., 1999). Após o genótipo 1, o próximo mais prevalente foi o genótipo 3a, exceto no sul da Itália, onde o genótipo 2c foi o responsável por 25% a 30% das infecções em adultos idosos (ANSALDI et al., 2005). Infecção pelo genótipo 4 foi descoberto em baixas frequências (4% a 6%) no sul da Europa. Já era conhecido que a distribuição do genótipo era associado com o modo de transmissão, com subtipos 1a, 3a e 4 sendo mais relatados ao uso de drogas injetáveis (UDI) e genótipos 1b e 2 associados com transfusão de sangue e procedimentos médicos inseguros (ESTEBAM; SAULEDA; QUER, 2008). Genótipo 4 tem sido associado com tatuagem (MATHEI et al, 2005). Estudos recentes, tem relatados que o genótipo 5a do HCV, que se acreditava ser restrito a África do Sul, tem sido endêmico por um longo tempo em áreas isoladas da França Central e Oeste de Flandres (VERBEECK et al, 2006).

Na Itália, cerca de 2,9% da população geral apresenta positividade para anti-VHC. No Oriente, a soroprevalência é abaixo de 1% na Austrália, Nova Zelândia, China e Coreia, e acima de 2% no Japão, Yemen e Arábia Saudita (MANSELL; LOCARNINI, 1995).

A prevalência da infecção pelo VHC é estudada em doadores de sangue, nos quais a taxa de infecção não deve ser tão alta como na população em geral. No Reino Unido e na Escandinávia a prevalência em doadores é em torno de 0,1% (0,01-0,1%). Taxas pouco mais elevadas são encontradas na América do Norte, Europa Ocidental, em alguns países da América Central e do Sul, Austrália, e em áreas limitadas da África. Uma prevalência intermediária (1,1 a 5%) é

encontrada no Brasil, Leste Europeu, Mediterrâneo, Oriente Médio, subcontinente Indiano e partes da África e Ásia. Prevalência em doadores acima de 5% é descrita no Egito e na Líbia (WASLEY; ALTER, 2000), sendo relatado no passado taxa de até 28% no Egito (SAEED et al., 1991).

No Brasil, a prevalência de soropositividade para o anti-VHC em doadores de sangue é em média de 2%, porém apresenta variações (de 1 a 2,6%) nas diversas regiões do país, presumindo-se que cerca de 3.000.000 de pessoas são portadoras do VHC (VANDERBORGHT et al., 1993; LIMA et al., 1995). Dados de uma população de 1,17 milhões de doadores de sangue nas 5 regiões do Brasil mostram uma prevalência global de 1,23% de anti-VHC positivo (GRUPO DE ESTUDO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOLOGIA, 1999). Estudo abrangendo amostras populacionais da cidade de São Paulo mostrou prevalência de 1,42% (FOCACCIA et al., 1998). Tendo como base os dados do ano de 2002, provenientes da rede de hemocentros de pré-doadores de sangue, a distribuição da soroprevalência da hepatite C variou entre as regiões brasileiras: 0,62% no Norte, 0,55% no Nordeste, 0,28% no Centro-Oeste, 0,43% no Sudeste e 0,46% no Sul (PALTANIN; REICHE, 2002). Realizado nas capitais brasileiras, um estudo de prevalência de base populacional das infecções pelos vírus das hepatites A, B e C encontrou as seguintes prevalências de anti-VHC, na faixa etária de 10 a 69 anos: na Região Norte, 2,1% (IC95% 1,4-2,8); no Nordeste, 0,7% (IC95% 0,4-1,0); no Centro-Oeste, 1,3% (IC95% 0,9-1,7); no Sudeste, 1,3% (IC95% 0,9-1,6); no Sul, 1,2% (IC95% 0,8-1,6); e no Distrito Federal, 0,8% (IC95% 0,4-1,2) (UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO, 2010).

Foram confirmados no Brasil 69.952 casos de hepatite C no período de 1999 a 2010 (BRASIL, 2011). Destes, 47.830 provêm da Região Sudeste e 15.095 da Região Sul, que juntas concentram 90% dos casos confirmados no país. Dentre as Unidades Federadas, destacam-se São Paulo e Rio Grande do Sul, com 58,7% (41.033) e 13,1% (9.143), respectivamente, dos casos confirmados de hepatite C no país.

As taxas de detecção mais elevadas podem ser visualizadas também nas Regiões Sudeste e Sul. Enquanto a taxa para o país no ano de 2009 foi de 5,3 casos confirmados de hepatite C por 100 mil habitantes, a Região Sudeste

apresentou 8,3 casos e a Sul, 7,4. Nesse mesmo ano, o Acre exibiu a maior taxa de detecção, com 22,6 casos por 100 mil habitantes, seguido de São Paulo (13,9) e do Rio Grande do Sul (10,9). Em 2010 verifica-se que a taxa para o país foi de 4,5, ao passo que a Região Sudeste registrou 7,2 e a Sul, 6,8.

As variações encontradas na prevalência e incidência da infecção pelo VHC são geográficas e de ordem temporal. Possivelmente muitas dessas variabilidades são explicadas pelas diferenças na frequência e extensão pelo qual diferentes fatores de risco tem contribuído na transmissão do VHC. Por exemplo, diferentes países, incluindo EUA, Austrália, Turquia, Espanha, Itália e Japão, pertencem a regiões do mundo com uma similar taxa de prevalência de infecção pelo HCV (1% a 1,9%), mas com diferentes padrões de prevalência idade específica.

Existe um limitado número de estudos populacionais sobre a prevalência idade específica da infecção pelo VHC. Estes estudos demonstram 3 padrões epidemiológicos distintos da transmissão que refletem não somente variações regionais na prevalência, mas também variações no período de tempo em que houve uma exacerbação no risco de adquirir esta infecção (WASLEY; ALTER, 2000).

Nos Estados Unidos da América e na Austrália, os estudos mostram uma baixa prevalência idade-específica em pessoas com menos de 20 anos de idade, ocorrendo um aumento constante e atingindo um pico entre os 30 a 49 anos de idade, e um declínio agudo a seguir. Este padrão sugere que a infecção pelo VHC ocorreu em um passado recente, há aproximadamente 10 a 30 anos (ARMSTRONG, 2006; LAW, 2003).

Um segundo padrão é encontrado no Japão, Itália, Turquia, Espanha e China, onde a prevalência idade-específica é baixa em crianças e adultos jovens e eleva-se agudamente nas pessoas com mais de 50 anos, refletindo um risco elevado de infecção em um passado remoto (cerca de 30 a 50 anos atrás) (SAGNELLI, 2005). Na maioria dos países com esse padrão, as maiores variações de prevalência do HCV ocorrem geograficamente. Na Itália, Japão e China, por exemplo, existem áreas hiperendêmicas no país em que pessoas idosas tem uma

prevalência 20 vezes maior do que a média geral e 1,5 a 2 vezes maior do que entre pessoas idosas em outras áreas do país (ZHANG, 2005).

Um terceiro padrão é encontrado no Egito onde as taxas de infecções pelo VHC aumentam constantemente com a idade, com altos índices de infecções em todas as faixas etárias. Este padrão mostra riscos elevados de transmissão em um passado distante, que permanece nos dias atuais (ABDEL-AZIZ, 2000). Nos dois últimos grupos, contaminação do equipamento usado para administrar vacinas e procedimentos de saúde inseguros podem ser importantes meios de transmissão (WASLEY; ALTER, 2000).

Vários estudos epidemiológicos mostram que o VHC é um vírus do “doador de sangue”. Entretanto, muitos pacientes portadores desta infecção não relatam transfusões nem exposições diretas percutâneas, realçando um possível papel de exposições inaparentes.

Os estudos iniciais em pacientes portadores de positividade para o anti-VHC nos EUA revelavam passado de uso de drogas injetáveis em 38%, de transfusões em 4%, de pacientes hemodialisados em 1%, pessoas com risco ocupacional, 2%, contato sexual ou contato familiar, 10% e população de baixo poder socioeconômico, 44% (ALTER et al., 1995).

Um grupo de estudo das hepatites virais agudas (WILLIAMS et al., 1998) publicou uma casuística de 334 casos de hepatites agudas NANB, no período de 1991 a 1996. Em 89% dos casos, foi diagnosticado como fator etiológico o VHC, sendo que 58% eram usuários de drogas injetáveis e 21% tinham como fator de risco a atividade sexual. Também 4% deles apresentam antecedentes de uso de drogas inalatórias, outros 4% história de doenças sexualmente transmissíveis e 8% foram associados ao baixo nível socioeconômico, sem causas aparentes.

Em alguns países europeus, incluindo França, Alemanha, Áustria, Grécia, Suécia e Itália, o mais comum fator de risco é o uso de droga injetável, que representa 30 a 59% de todas as infecções pelo HCV. O segundo mais comum fator de risco é a transfusão sanguínea antes de 1991. Em 10 a 54% dos casos o fator de risco é desconhecido (ESTEBAN; SAULEDA; QUER, 2008). Entre os casos

notificados de hepatite C no Brasil entre os anos de 1999 e 2010, 43% foram de causa ignorada ou deixada em branco (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

No Oriente, a incidência de pessoas contaminadas pelo VHC sem uma forma de contágio aparente é cerca de 50 a 70%. Em alguns países, como na Austrália e Taiwan, em torno de 70% dos drogaditos são soropositivos. Portanto, esta classe constitui um reservatório do VHC (MANSELL; LOCARNINI, 1995).

A transmissão iatrogênica diminuiu consideravelmente com o advento do teste “screening” anti-VHC nos doadores, reduzindo, portanto, o risco de hepatite pós transfusional. A infecção do HCV associada à transfusão foi um risco mundial antes de testes anti-VHC se tornarem disponíveis. Esse fator de risco foi praticamente eliminado naqueles países que implementaram o teste de rotina anti-VHC em doadores (BUSCH et al., 2005), mas em outros, a transfusão de sangue permanece como uma importante fonte de transmissão. Alguns países não têm considerado a transfusão de sangue segura uma prioridade, além da ausência de recursos para implementar screening em doadores, como mostrou um estudo epidemiológico em doadores de sangue realizado na Uganda (HLADIK et al., 2006).

A introdução de testes anti-HCV de primeira (1990) e segunda geração para doadores de sangue (1992) reduziu drasticamente a transmissão associada à transfusão em países desenvolvidos (GONZALEZ et al., 1998). Suplementos sanguíneos são agora muito seguros na Europa e nenhum caso de transmissão do HCV devido à administração de produtos derivados do plasma foi notificado desde 1994 (PRATI, 2006). Com a implementação do screening para anti-VHC, o risco residual de hepatite C associada à transfusão foi limitado à unidades doadas durante o período de janela imunológica (BUSCH et al., 2001). Usando modelo matemático indireto (SCHREIBER et al., 1996), o risco foi estimado em menos que 1:200.000 unidades sanguíneas (ALLAIN et al., 2003) (PRATI, 2002).

Nos EUA, a incidência de hepatite C pós transfusão caiu de 3,84% para 0,57% por paciente (0,03% por unidade sanguínea) depois que o screening para anti-VHC foi introduzido após 1990 (DONAHUE et al., 1992). Na Inglaterra, a frequência de doações infectadas para HCV caiu de 1 em 520.000 (1993-98)

para 1 em 30 milhões (1999-2001) quando doações foram testadas para o RNA do HCV (SOLDAN et al., 2003).

Entretanto, a incidência de hepatite C relacionada à transfusão é ainda alta em outras áreas do mundo. Um estudo feito em um banco de sangue em Santa Catarina, Brasil, de 1991-2001, mostrou uma significativa queda no risco de aquisição do HCV, mas o mais baixo risco de 1:13.721 era ainda quase dez vezes mais alto do que o de países desenvolvidos (KUPEK et al., 2004).

Como as transfusões de hemocomponentes, os transplantes de órgãos sólidos de pacientes infectados pelo VHC são fontes de transmissão. São vários os relatos da elevada eficiência na transmissão da infecção VHC através de enxertos contaminados, seja no transplante renal (TESI et al., 2000; KASI et al., 1994), ou no cardíaco (PFAN et al., 2000), ou mesmo no próprio transplante hepático. Entre transplantes renais, foi mostrada prevalência de 33% na Itália, com uma frequência mais alta prévia a 1990 (50%) do que depois de 1990 (27%) (ANGELICO, 1997).

Após o melhor controle dos bancos de sangue, o UDI passou a ser a rota mais frequente e eficaz na transmissão da infecção pelo VHC. Nos Estados Unidos da América e na Austrália, onde a maioria das infecções ocorreram em um passado recente, o modo de transmissão dominante é o uso de drogas ilícitas (MURPHY et al., 2000; RODGER et al., 2000). Em países como a Itália e Japão, onde a incidência pelo VHC é maior na faixa etária após 50 anos, esta via de contaminação é expressiva apenas na população mais jovem (WASLEY; ALTER, 2000). Em certos países europeus (Reino Unido, Suécia e Noruega), o UDI tem sido o modo dominante de transmissão do HCV durante os últimos 35 anos, representando 60% a 90% das infecções (DALGARD et al., 2003) (HUTCHINSON et al., 2006). O grupo HENCORE (Hepatitis C European Network for C-operative Research) observou uma prevalência de hepatite C de 80% entre usuários de drogas injetáveis (TOUZET et al., 2000; SY; JAMAL, 2006). Um estudo na Inglaterra entre 428 usuários de drogas injetáveis abaixo de 30 anos de idade, descobriu que 48% tinham anticorpos para hepatite C comparados a 4% para HIV (JUDD et al., 2005). A prevalência do HCV entre pessoas que adquiriram o HIV através de UDI alcança 90% (SULKOWSKI et al., 2003). Fatores associados com

aumento de risco da infecção do HCV incluem duração e frequência do UDI, compartilhamento de equipamento, uso de mais de um tipo de droga e ter cumprido pena de prisão (VILLANO, 1997) (HICKMAN, 2004) (MATHEI et al., 2006) (JUDD, 2005). Com algumas exceções, a transmissão do HCV entre usuários de drogas injetáveis permanece não controlada, com aumento da prevalência entre jovens usuários e taxa de incidência alcançando entre 11 e 42 por 100 pessoas/ano (SUTTON, 2006) (LUCIDARME, 2004). Menor compartilhamento entre parceiros é necessário para sustentar a transmissão do HCV do que em outras viroses transmitidas pelo sangue (MURRAY, 2003), e práticas de preparação, como reutilizar e dividir algodões e águas de lavagem, têm sido associadas com transmissão do HCV (THORPE et al., 2002). Esses resultados indicam que campanhas educativas e acesso a tratamento são necessários para prevenir novas infecções pelo HCV, particularmente entre usuários jovens.

O uso de cocaína intra-nasal é uma rota de transmissão do VHC que ainda deve ser melhor esclarecida, embora essa transmissão seja biologicamente viável pelo compartilhamento do “canudinho” infectado. CONRY-CANTUNELLA et al. (1996), confirmaram esta hipótese estudando doadores de sangue. Alter (1997), usando um modelo de regressão logística, demonstrou que o uso de cocaína intra-nasal, como fator de risco, em doadores de sangue RIBA positivo e negativo, foi estatisticamente significativa (68x11%, $p < 0,001$). Neste mesmo estudo, através de um questionário realizado nos usuários de cocaína inalatória, mostra que 84% compartilhavam o “canudinho”, 29% apresentavam epistaxes durante a aspiração e outros 27% relatavam observar o sangramento nasal nos parceiros. Portanto, o uso de cocaína quando compartilha-se o “canudinho”, em pacientes com epistaxes, poderia representar um mecanismo de transmissão do VHC.

Com relação à transmissão sexual, parece não ser desprezível, principalmente quando existe comportamento promíscuo (doenças sexualmente transmissíveis, sexo com prostitutas ou mais de 5 parceiros por ano), ou longo tempo de exposição sexual, ou ainda coinfeção com o HIV (WILLIAMS et al., 1998; KODA et al., 1996; GUAYDER et al., 1998; BRANDÃO et al., 1998). Este modo de transmissão não é totalmente isento de dúvida. No entanto, existem evidências

favoráveis como a presença do RNA VHC no sêmen e secreção vaginal e testes com biologia molecular (genotipagem e seqüenciamento do genoma), sugerindo que a transmissão sexual pode ocorrer (WEJSTAL,1999).Tengan et al. (2001) em estudo realizado no Brasil, avaliaram a presença de infecção pelo VHC em parceiros sexuais regulares e comunicantes domiciliares (sem contato sexual) de doadores de sangue. Dos 154 doadores de sangue com infecção pelo VHC (casos índices), 111 tinham parceiros regulares por pelo menos 6 meses, e destes 68 foram avaliados. Dos 68 parceiros avaliados, 8 (11,76%) foram considerados como tendo infecção atual ou pregressa pelo VHC. Considerando-se os mesmos 68 casos índices, foram identificados contactantes domiciliares em 56 destes. O número total de contactantes avaliados foi 66. Nenhum dos contactantes apresentou infecção pelo VHC. Os autores concluem que a alta prevalência de infecção pelo VHC entre os parceiros sexuais pode ser atribuída, pelo menos parcialmente, à transmissão sexual.

Terrault et al. (2002), em estudo publicado em 2002, fez uma revisão dos trabalhos que avaliam a soroprevalência de hepatite C em portadores de doenças sexualmente transmissíveis, não usuários de drogas injetáveis, concluindo que são fatores preditivos para positividade do anticorpo anti- VHC: número de parceiros, exposições sexuais de risco, outras doenças sexualmente transmissíveis (DSTs) e sorologia positiva para HIV.

Weisbord et al. (2003) em estudo realizado em Miami, Estados Unidos, avaliaram a soroprevalência em 687 pacientes portadores de doenças sexualmente transmissíveis e avaliaram os fatores de risco para aquisição do VHC. A taxa de positividade ao anti-VHC foi de 4,7% e os fatores de risco estatisticamente significantes foram uso de drogas injetáveis, antecedente de encarceramento, contato sexual com parceiro VHC positivo e idade igual ou superior a 45 anos. Baseados no fator de risco contato sexual com parceiro VHC positivo, os autores concluíram que a via sexual deve ser considerada na transmissão da hepatite C.

Por outro lado, outros estudos enfraquecem a hipótese de transmissão do VHC por via sexual. Gunn et al. (2003) avaliaram a soroprevalência da hepatite C em clínica de doenças sexualmente transmissíveis

em San Diego, Estados Unidos. Foram avaliados 3.367 pacientes, e a frequência de anti-VHC positivo na população avaliada foi de 4,9%. Foi também avaliada a frequência de anti-VHC no subgrupo que tinha como único fator de risco história de doença sexualmente transmissível bacteriana nos últimos 5 anos, sendo encontrada a taxa de 2,5%. Os autores concluem o trabalho considerando o uso de drogas injetáveis como principal via de transmissão e atribuem pouca importância para a via sexual na transmissão da hepatite C.

Romanowski et al., (2003) realizaram estudo de soroprevalência da hepatite C em clínica de doenças sexualmente transmissíveis no Canadá. Foram avaliados 6.688 pacientes e observada soroprevalência de 3,4%. Excluindo-se os usuários de drogas, os fatores de risco prática sexual, orientação sexual e história de DSTs não foram estatisticamente significantes. Os autores concluem o trabalho considerando a via parenteral como sendo a de maior importância, não considerando a via sexual como eficiente na transmissão do VHC.

Hammer et al. (2003) realizaram estudo prospectivo avaliando o risco de transmissão sexual da hepatite C em população sexualmente ativa, que procurava espontaneamente centros especializados para realização de teste de HIV, em São Francisco, Estados Unidos. Foram avaliados 981 pacientes no período de outubro de 1997 a outubro de 2000. Não foi observado nenhum caso de infecção nova por VHC, levando os autores a considerarem baixo o risco de transmissão sexual.

Belza et al. (2004) realizaram estudo avaliando a soroprevalência de HIV, hepatite B e hepatite C em 579 mulheres profissionais do sexo que trabalhavam em Madri, Espanha, e em sua maioria (96%) eram imigrantes de países latinos. A soroprevalência de HIV foi 0,2%, e de hepatite C foi 0,9%. Os autores concluem o seu trabalho considerando insignificante a transmissão da hepatite C por via sexual.

A transmissão intra-familiar do VHC, ou seja, em pessoas que habitam a mesma residência, porém sem contato sexual, também é motivo de dúvida na literatura.

Ackerman e Paltiel (2000), em uma revisão sistemática, analisaram 23 estudos não controlados, em pessoas com contatos intra-familiares com

pacientes adultos e pediátricos infectados pelo VHC. O cálculo da prevalência para o anti-VHC nos contatos intra-familiares variou de 1,14 a 10,96%. Entretanto, quando os autores dividiram os artigos em dois subgrupos, classificando-os em japoneses e não-japoneses, a prevalência do anti-VHC em contatos nos “japoneses” foi significativamente maior que nos “não-japoneses”. Em outra análise, agora avaliando 7 estudos controlados, novamente subdividindo-os da mesma maneira, no subgrupo “japonês” ficou muito claro que a taxa de infecção pelo VHC em contatos anti-VHC positivos foi maior que nos contatos anti-VHC negativos (17 x 10,4%, $p=0,002$). No subgrupo “não japonês”, não foi notado aumento na taxa de infecção pelo VHC, todavia, estas diferenças parecem ser decorrentes de fatores de risco não relatados, que atualmente tem sido reportados como prática de medicina folclórica, ou como injeções feitas por paramédicos, que tinham o hábito de compartilhar seringas e até mesmo de reutilizá-las entre familiares, vizinhos e amigos.

A transmissão vertical ou perinatal também pode acontecer, embora com uma frequência muito baixa, e acontece exclusivamente quando a mãe é RNA VHC positivo no momento do parto. Uma série de estudos demonstram que o risco médio de transmissão vertical do VHC é de 6% (0-42%) quando a mãe não é portadora do HIV. Se a mãe é co-infectada pelo VHC E HIV o risco médico é de 17% (8,5 a 44%). É controversa a relação entre transmissão vertical e a carga viral (WASLEY; ALTER, 2000).

Procedimentos médicos e o uso inapropriado de injeções colaboram para incrementar os fatores de riscos na transmissão do VHC. O risco de transmissão em procedimentos médicos é difícil de ser analisado, graças à frequente ausência de sintomas durante o quadro agudo da hepatite C. No entanto, nos países desenvolvidos o índice de contaminação do VHC através de atos médicos parece ser desprezível, exceto em unidades de hemodiálise. Exemplificando este modo de transmissão, há um relato de 2 pessoas terem sido contaminadas durante um exame de colonoscopia cujo aparelhos não foram adequadamente lavados e esterilizados (WASLEY; ALTER, 2000). Em países cuja transmissão do VHC ocorreu em um passado remoto, procedimentos realizados por médicos ou por paramédicos parecem ser os grandes responsáveis pela

infecção. Nestes países, com este padrão de prevalência, os relatos são de reutilização e compartilhamento de seringas de vidros entre familiares, amigos e vizinhos, acupuntura e outros procedimentos folclóricos (GUADAGNINO et al., 1997; NOGUCHI et al., 1997).

É pequena a proporção de pacientes com infecção pelo VHC que relatam exposição ocupacional. Os fatores de risco envolvidos neste tipo de contágio parecem ser os acidentes com perfuração por agulhas, e mais raramente o contato de sangue com mucosas (MURPHY et al., 2000). O índice de soroconversão em trabalhadores que se acidentaram com agulha é em torno de 1,8% (PETROSILLA et al., 1994).

Murphy et al. (2000), estudando fatores de riscos em doadores de sangue, não encontraram nenhuma razão para a infecção em 10% da amostra de 758 questionários retornados. Por este motivo, eles imaginam que existam outros fatores de risco envolvidos na transmissão da VHC. Estes fatores poderiam ser uma variedade de exposições percutâneas, tais como: tratamentos cosméticos, tatuagens, "piercing", barbeiro, circuncisão, atos religiosos de escarificação. No entanto, estes fatores de risco não apresentam comprovação, embora existam fundamentos científicos justificando a propagação da infecção pelo VHC através destes meios.

No Brasil, os estudos mostram taxas de 30 a 40%, sem relato de qualquer via da infecção pelo VHC (LIMA et al., 1995; BASSIT et al., 1999; BRASIL, 2011). Estes estudos reportam que as principais rotas de contaminação do VHC são as transfusões sanguíneas antes de 1992 e o uso de drogas ilícitas injetáveis.

1.4 TESTES DIAGNÓSTICOS PARA DETECÇÃO DO VHC

Basicamente, existem duas categorias de testes para o diagnóstico e tratamento da infecção pelo VHC, incluindo os teste sorológicos e os exames que usam biologia molecular (PAWLOTSKY et al., 1999).

No primeiro método, descrito originalmente por CHOO et al. (1989), a técnica utilizada foi enzimaímmunoensaio (ELISA ou também chamado EIA -

“enzyme linked immunosorbent assay), que utilizou antígenos da região NS4 (epitope e 1003). Os exames ELISA de gerações subsequentes, incorporam outras regiões do genoma (2ª - geração: putativo core c22, c33 da ns3, com o c100-3; 3ª -geração: C22, c100-3, e o antígeno da região NS5). Os exames anti- VHC ELISA apresentam uma boa especificidade e sensibilidade em paciente com alto risco para a infecção VHC. Porém, não tanto para os pacientes de baixo risco, necessitando nesses casos de exames confirmatórios (SCHIFF; MEDINA; KAHN, 1999). O ELISA de 2ª geração (EIA 2) apresenta sensibilidade e especificidade melhores do que o ELISA de 1ª geração (EIA 1) (YOUNOSSI; MCHUTCHISON, 1996).

Pacientes de alto risco para anti-VHC apresentam uma sensibilidade de cerca de 95% (versus a 70 a 80% do EIA 1) e o valor preditivo positivo é de 88% a 95% (versus 70% a 80% do EIA 1) (HOUGHTON et al. 1991). O valor preditivo positivo é baixo em populações de baixa prevalência como doadores de sangue. O “período de janela” médio para detecção de soroconversão é de 10 semanas do EIA 2 comparado com 16 semanas do EIA 1. A 3ª geração dos testes de screening para anti-VHC (EIA 3) tem um aumento de sensibilidade em populações de alta prevalência e melhora a especificidade na população de doadores de sangue (GORRIN; FRIESENHAHN; LIN, 2003).

Além disso o tempo médio para detecção de soro conversão é de 2 a 3 semanas. Para indivíduos imunocomprometidos, incluindo aqueles com infecção por HIV, em diálise e transplantados, o teste anti-VHC pode ser negativo na presença da infecção do HCV. Nesses casos, se houver forte suspeita clínica de infecção pelo HCV (como aumento de transaminases), o teste molecular (HCV RNA) deve ser considerado mesmo com o teste anti-VHC negativo) (BUSCH et al.,2000).

Testes rápidos para anti-VHC têm sido aprovados pelo FDA. Dados sugerem que a especificidade e sensibilidade desses testes são similares aos dos testes ELISA (LEE et al., 2010).

Para os indivíduos que apresentam o teste de screening para anti-VHC (ELISA) positivos e o teste molecular (PCR RNA) negativos, deve ser realizado um teste para anticorpo complementar, chamado RIBA- 2 e RIBA -3 (chamado

recombinant immunoblot assay”, 2ª e 3ª versões). Podem distinguir um anticorpo falso positivo (teste RIBA negativo) de uma infecção pelo HCV progressiva resolvida (teste RIBA positivo). O RIBA-2 contém os mesmos antígenos para anti-VHC que o EIA 2 (ELISA DE 2ª geração). Portanto o teste não é mais sensível, mas confere aumento de especificidade. O RIBA-3 adiciona os antígenos recombinantes C22-3 e C100-3 com peptídeos sintéticos e adiciona a proteína NS5. O teste RIBA-3 é mais sensível que o teste RIBA-2. Os testes RIBA não devem ser usados como testes de screening.

Finalmente, há a pesquisa do RNA do VHC no soro ou no tecido hepático, proporcionando um diagnóstico seguro de infecção aguda ou crônica pelo VHC. Os exames que detectam anticorpos não possibilitam o diagnóstico diferencial entre infecção ativa e resolvida e, também, na fase aguda da doença, não podem ser detectados no soro dos pacientes. Outras situações em que os anticorpos para VHC são escassos e raramente detectados, são nos estados de imuno-incompetência. A utilização da técnica da reação em cadeia da polimerase (PCR) (MEDINA;SCHIFF,1995) pode proporcionar o diagnóstico seguro da infecção pelo VHC. São divididos em qualitativos e quantitativos. Os mais sensíveis testes qualitativos detectam concentrações de RNA de 50 Unidades Internacionais (UI/ml) até a 10 UI/ml. Os testes quantitativos detectam a quantidade HCV RNA em UI/ml. No passado esses testes eram menos sensíveis do que os qualitativos. Mais recentemente testes de método de PCR em tempo real têm sido disponibilizados comercialmente, sendo mais sensíveis (limite de detecção de 10 a 15 UI/ml). Testes qualitativos devem ser usados para detecção ou exclusão de infecção pelo HCV. Os testes quantitativos são usados antes do tratamento para mensurar a carga viral basal e durante o tratamento para avaliar resposta ao tratamento e guiar a terapia.

O HCV pertence a uma família extremamente heterogênea de vírus, com pelo menos seis genótipos e vários subtipos já identificados (VERMEHREN, et al., 2008).

A genotipagem do HCV é essencial antes do tratamento, definindo a duração da terapia e sendo um importante fator preditor de resposta virológica sustentada.

1.5 GENOTIPAGEM DO VHC

O termo aclamado para referenciar os genomas heterogêneos no meio dos grupos distintos do VHC é genótipos, sendo estes os resultados de acúmulos de mutações durante a evolução do VHC.

Uma área de pesquisa relacionada ao VHC é a investigação de possíveis diferenças no curso da doença, associada aos diferentes genótipos. Dentro das perspectivas atuais, é impossível prever, exatamente, o quanto o grau de sequências diferentes entre os vários genótipos influenciaria o comportamento do vírus. Entretanto, é evidente o comportamento de certos genótipos quanto a resistência ao tratamento antiviral.

As utilidades clínicas e epidemiológicas da genotipagem são amplas. A distribuição geográfica dos genótipos é muito variável até mesmo dentro de um mesmo país e esta distribuição pode diferir em pacientes jovens e com idade avançada, em pessoas com doença crônica comparados com doadores, em drogaditos comparados com outros grupos.

Seis genótipos principais do HCV foram definidos. Mais de 50 subtipos também têm sido descritos (SIMMONDS et al., 2005).

A evolução dos genótipos provavelmente foi influenciada por vários fatores, incluindo a seleção imunológica, os padrões de infecção, a eficiência de replicação e migração da população. Assim, existe uma distribuição geográfica de genótipos de HCV.

É óbvio que quando se pensa na possibilidade da criação de uma vacina, faz-se necessário conhecer os genótipos prevalentes em cada região específica. Ainda mais que possíveis variações na progressão da doença, diferenças de genótipos na rota e frequência de transmissão pessoa-pessoa, já indica uma grande utilidade para a identificação do tipo infectante (SIMMONDS et al., 1995; BUKH; MILLER; PURCELL, 1995; BERG et al., 1997).

Com relação à associação do genótipo com a resposta ao tratamento antiviral (interferon), a literatura é farta em mostrar diferenças no grau de resposta. Esta é favorável na presença do genótipo 2 e 3, independentemente da

carga viral e do avanço da doença hepática, enquanto o tipo 1, particularmente o subtipo 1b, está associado à resposta menor ao interferon (TSUBOTA et al., 1996; LINDSAY et al., 1996; IDEO et al., 1996; FERNANDEZ et al., 1997; DI MARCO et al., 1997; EASL, 1999). Mais recentemente, observamos estudos mostrando a eficácia de novos agentes antivirais (inibidores de protease, boceprevir e telaprevir), somente relacionada aos pacientes infectados com o VHC genótipo 1 (SHERMAN et al., 2010; KWO et al., 2010).

Encontramos também a relação dos genótipos com a evolução da doença hepática. Parece existir uma associação do tipo 1b com a gravidade da hepatopatia, e até mesmo uma possível relação com o desenvolvimento de carcinoma hepatocelular (SALMERON et al., 1996; TASSOPOULOS, 1996; FERNANDEZ et al., 1997). Entretanto, não há concordância entre os diversos estudos, quanto à progressão da doença hepática relacionada com determinados genótipos (REID et al., 1999). Todavia, ainda é controversa a associação do genótipo 1b com a gravidade da doença hepática (MONDELLI; SILINI, 1999).

Genótipo 1 é o mais comum (60 a 70 por cento de isolados) nos Estados Unidos e na Europa; genótipos 2 e 3 são menos comuns nessas áreas, enquanto os genótipos 4, 5, e 6 são raros. Genótipo 3 é mais comum na Índia, extremo oriente e Austrália. Genótipo 4 é mais comum na África e no Oriente Médio e parece estar surgindo com mais frequência na Europa entre os usuários de drogas injetáveis e homens que fazem sexo com homens, possivelmente relacionadas com a imigração de africanos para a Europa. Genótipo 5 é mais comum na África do Sul. Genótipo 6 é mais comum em Hong Kong, Vietnã e Austrália.

No Brasil, os estudos mostram maior prevalência do tipo 1 em doadores de sangue da cidade de São Paulo, incidindo em cerca de 70%, e do tipo 3 em 20% (BASSIT et al., 1994; SILVA et al., 2000). Esta distribuição é variável nas diversas regiões do país, com uma semelhança no Nordeste, Norte e Sudeste. Na região Sul, houve um predomínio na prevalência do tipo 3 (CAMPIOTTO et al., 1998; CHEINQUER et al., 1998), fato não demonstrado em outro estudo nessa região (GERMANO et al., 2010), que mostrou um predomínio do genótipo 1 em

67% da amostra. Entretanto, estes estudos foram realizados em populações heterogêneas, havendo a necessidade de aprofundamento destes dados.

Considerando-se a importância da infecção pelo VHC e pelo exposto acima, vê-se que é extremamente importante um melhor conhecimento da frequência da distribuição dos diferentes genótipos e suas possíveis implicações epidemiológicas, patogênicas e terapêuticas. Há uma lacuna no entendimento do papel dos genótipos do VHC, associados ou não com outros fatores na história natural destas doenças, principalmente nos aspectos relacionados a sua progressão, particularmente no Brasil, onde os estudos são ainda em pequenos números. Portanto, o interesse pelo maior conhecimento da associação dos diferentes genótipos, relacionando-os com os vários fatores de risco implicados na patogênese da infecção pelo VHC, pode levar-nos a uma maior compreensão da mesma, em seus diferentes estádios, na região em que atuamos.

1.6 Geoprocessamento

O geoprocessamento é o processamento informatizado de dados georreferenciados. Utiliza programas de computador que permitem o uso de informações cartográficas (mapas, cartas topográficas e plantas), como veículo de comunicação de dados espaciais.

A difusão do geoprocessamento iniciou na década de 90, antes confinada a laboratórios com altos custos de instalação e manutenção além de pessoal especializado. Atualmente esta tecnologia está ao alcance de qualquer usuário de computador, sendo utilizada nos mais variados tipos de aplicações.

Um sistema de geoprocessamento armazena a geometria e os atributos dos dados, que estão georreferenciados, localizados na superfície terrestre numa projeção cartográfica.

Os dados tratados em geoprocessamento têm como principal característica a diversidade de fontes geradoras e de formatos apresentados. O sistema possibilita detectar áreas vulneráveis nas quais os problemas de saúde ocorrem com mais frequência e gravidade, ou seja, que merecem maior atuação por parte dos serviços de saúde (BARRETOS et al.,1995). Permite também

incorporação de variáveis com extensão, localização, tempo e características socioeconômicas aos serviços de saúde (BARCELLOS et al., 1997).

O geoprocessamento é uma ciência multidisciplinar, recebe contribuições de diversas áreas como:

- Cartografia: Contribui com técnicas de confecções de mapas;
- CAD (Computer Aided Design) e computação gráfica: Contribuem com software, hardware, técnicas para entrada de dados, exibição, visualização, representação em 2D e 3D, manipulação e representação de objetos gráficos;
- Sistema de Gerenciamento de Banco de Dados (SGBD): Constituem modelos de dados, estrutura de dados, segurança e processos de manipulação de grandes volumes de dados, oferece armazenamento e recuperação dos dados espaciais e seus atributos;
- Sensoriamento Remoto: Possui técnicas de aquisição e processamento de imagens, com facilidades para obtenção de dados sobre qualquer lugar do globo terrestre, seja através de sensores orbitais (satélites) ou sensores fotográficos (aerotransportados);
- Inteligência Artificial: Tecnologia que usa o computador para emular a inteligência humana. O computador atua como um especialista nas funções de desenho, mapeamento, classificações, generalizações de características de mapas, etc. Assim a inteligência artificial provê modelos e técnicas de sistemas de desenho e análise;
- Estatística: Provê modelos e métodos de análise dos dados, sejam gráficos ou não gráficos. As técnicas de estatística são utilizadas para verificação da qualidade durante o geoprocessamento, para resumir um arquivo de forma de um relatório de gerência dos dados, para criar dados derivados durante análise;
- Informática: A ciência informática ainda contribui com técnicas de desenvolvimento de sistemas, evolução da tecnologia de hardware para suportar grandes cargas de processamentos de dados e a tecnologia de redes de computadores que permite a troca de informações entre equipamentos de forma local ou remota.

A exploração dos recursos do geoprocessamento deve caminhar no sentido de construção de análises mais complexas, resultantes dos estudos de correlação de variáveis, e não somente do mapeamento segmentado de diferentes variáveis, buscando o caráter dinâmico inerente às questões espaciais e envolvendo critérios múltiplos de interpretações (MOURA, 1997). O estudo da variação espacial dos eventos produz um diagnóstico comparativo que pode ser útil para indicar os riscos a que as populações estão expostas, acompanhar a disseminação dos agravos à saúde, fornecer subsídios para explicações causais, definir prioridades de intervenção e avaliar o impacto das intervenções (PEREIRA, 2002).

Na área da saúde, recentemente, muitos estudos foram feitos, nos quais os eventos são analisados segundo uma distribuição espacial, como o realizado por Mello, Carvalho e Travassos (2006), que estudaram a distribuição espacial da mortalidade por infarto agudo do miocárdio no município do Rio de Janeiro em 2000, em que o padrão espacial de mortalidade indicou a concentração de risco por morte por infarto nas áreas mais pobres.

Vários estudos epidemiológicos não conseguiram relacionar o VHC com uma via de contaminação em até 40% dos casos. Alter (1995), associou-o a um baixo nível socioeconômico em 44% dos indivíduos. Posteriormente, a mesma autora e colaboradores (ALTER; SEEFF, 2000), ainda o associam à pobreza como fator independente.

Não há relatos na literatura de estudos investigando essa associação utilizando a técnica de geoprocessamento.

1.7 Análise Espacial

A análise espacial pode ser definida como uma técnica que busca descrever os padrões existentes nos dados espaciais e estabelecer relações de forma quantitativa preferencialmente (CARVALHO, 1997); basicamente é uma análise de sinais.

O objetivo da análise espacial é aprofundar a compreensão dos fenômenos, avaliar evidências de hipóteses a ele relacionadas, ou ainda tentar prever valores em áreas onde as observações não estão disponíveis (BAILEY; GATTREL, 1995).

De acordo com Bailey e Gattrel (1995), pode-se distinguir entre os vários métodos de análise espacial:

- Os essencialmente voltados à visualização dos dados espaciais;
- Os exploratórios, que investigam e resumem relações e padrões mapeados;
- Os que contam com a especificação de um modelo estatístico e a estimação de parâmetros.

De acordo com Kampel, Câmara e Quintanilha (2000): “A maioria dos conjuntos de dados espaciais, especialmente os obtidos a partir de levantamentos geodemográficos e de saúde, não só apresentam autocorrelação espacial, como também exibem padrões significantes de instabilidade espacial”.

Um dos primeiros relatos está relacionado com a história de John Snow que se tornou um dos primeiros epidemiologistas, um especialista no estudo das epidemias. Ele ensinou ao mundo uma forma totalmente nova de explorar as causas de uma doença. Não se concentrava em procurar insetos que causavam as doenças, ao invés disto, tentava seguir a trilha que os germes deixavam na população, o instrumento utilizado eram os mapas.

Na década de 1850, Londres estava sofrendo uma grave epidemia de cólera, mais de 500 mortes haviam ocorrido e não se sabia a causa. Snow demonstrou a associação entre mortes por cóleras e suprimentos de água fornecida por meio de diferentes bombas públicas de abastecimento e que as pessoas com cólera rapidamente ficavam com problemas digestivos. Mais tarde com os dados, ele mapeou a localização dos doentes de cólera e os poços de água, com a espacialização dos dados (Figura 1). Snow percebeu que a maioria dos casos estava concentrada em torno do poço de Broad Street que captava água próximo à foz do rio Tâmesa e esse era o único modo de disseminação da doença. O poço foi lacrado, fato esse que contribuiu para redução e eliminação da epidemia (SNOW,1999).



Figura 1 - Mapa de Broad Street (bairro de Londres), os óbitos por cólera estão representados por pontos e poços de água por cruzes (FARREL, 2003).

Inúmeros fenômenos ocorridos no espaço podem ser caracterizados genericamente como questões de análise espacial. A elucidação destas questões centrais em diversas áreas do conhecimento como: ambiental, epidemiológica, geológica, agrônômica, constitui um grande desafio.

A análise espacial, aplicada as questões de saúde pública permite o mapeamento de doenças e avaliação de riscos. O principal desafio dessa área é o desenvolvimento de métodos específicos para análise de riscos à saúde (BARCELLO; RAMALHO, 2002).

Não existem estudos de análise espacial da infecção pelo VHC no Brasil, desconhecendo-se atualmente a importância de fatores sócio econômicos ou de outros fatores regionais na transmissibilidade do VHC.

2. OBJETIVOS

- Conhecer a prevalência da infecção pelo VHC numa amostra populacional do estado de São Paulo.
- Identificar fatores de risco para a infecção pelo VHC.
- Estudo da prevalência idade-específica.
- Representação espacial por geoprocessamento da prevalência da infecção pelo VHC correlacionada com fatores socioeconômicos dos municípios estudados.

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 Casuística

Participaram deste estudo 3153 pessoas (num universo de 10776 pessoas), todos funcionários da UNESP, por procura direta em campanhas educativas realizadas em 17 municípios do estado de São Paulo: Araçatuba (n=209), Araraquara (n=235), Assis (n=129), Bauru (n=327), Botucatu (n=710), Franca (n=84), Guaratinguetá (n=101), Ilha Solteira (n=209), Jaboticabal (n=285), Marília (n=124), Presidente Prudente (n=122), Rio Claro (n=139), São José dos Campos (87), São José do Rio Preto (n=137), São Paulo (n=205), Registro (28) e Itapeva (22).

O estudo foi aprovado no Comitê de Ética da Faculdade de Medicina da Universidade Estadual Paulista (Protocolo CEP 3357-2009)

Critérios de Inclusão: Funcionários da UNESP com idade maior que 18 anos.

Critérios de Exclusão: Idade menor que 18 anos, estudantes, estagiários e pessoas que não fossem funcionárias da UNESP.

3.2 Métodos

As pessoas voluntárias foram submetidas a testes sorológicos digitais para o anti-VHC (HCV rapid test bioeasy - **ANEXO 1**), realizados nas sedes das Seções Técnicas de Saúde (STS) dos campi da UNESP do estado de São Paulo, após assinarem o TCLE (**ANEXO 4**).

O teste rápido contém uma tira membrana pré-coberta por antígeno recombinante capturado na região teste. O dispositivo do teste tem gravado em sua superfície as letras “T” e “C”, linha teste e linha controle, respectivamente. A linha teste e a linha controle na janela de resultados não são visíveis antes da aplicação da amostra. A linha controle é usada para controle do procedimento. A linha controle sempre deverá aparecer se o procedimento de teste for executado corretamente e se os reagentes testes da linha de controle estiverem funcionando corretamente. Dispensa-se 10 uL de amostra de soro, plasma ou sangue total

(usando uma micropipeta) dentro da cavidade “S” do dispositivo de teste e após, 3 gotas do tampão dentro da mesma cavidade. Quando começar a reação uma cor roxa moverá pela janela de resultados no centro do dispositivo de teste. A leitura dos resultados é feita entre 5 e 20 minutos. Considera-se o teste reagente quando ambas as linhas “T” e “C” aparecem visivelmente na janela do dispositivo, indicando presença de anticorpos HCV na amostra testada. É considerado não reagente quando somente uma linha, a linha “C”, aparece na região controle, indicando que não existe anticorpos HCV detectados. Esses testes já foram validados na literatura por outros autores (ARASH et al.,1993; AYOSHIKAWA et al., 1992), apresentando sensibilidade de 99%, especificidade de 99,4% e concordância com o anti-VHC Elisa comercial de 99,3.

Foram realizadas palestras prévias para esclarecimento e divulgação da importância do rastreamento do diagnóstico de hepatite C aos funcionários da Unesp e a todas as pessoas interessadas ao tema, dadas por mim pessoalmente, em cada um dos municípios analisados.

Equipes de saúde, composta de estudantes de enfermagem e enfermeiras, foram treinadas e orientadas por mim pessoalmente, em cada um dos campi dos 17 municípios estudados, para a aplicação dos testes e conscientização dos participantes sobre a importância do diagnóstico precoce do VHC e para ajuda nos esclarecimentos de dúvidas sobre a hepatite C.

Os testes foram fornecidos pela empresa MSD Indústria Química e Farmacêutica S.A.. Enquanto aguardavam o resultado do teste (cerca de 10 minutos), foi solicitado aos pacientes que preenchessem um questionário (**ANEXO 2**) com o objetivo de coletar dados referentes a um protocolo epidemiológico. O preenchimento foi realizado pelo próprio paciente. O protocolo constou de: etiqueta com número de identificação, dados antropométricos (sexo, idade, peso, altura, raça declarada - brancos, não brancos e amarelos - e profissão) e fatores de risco para contágio pelo VHC. Os pacientes não foram identificados em seus questionários, sendo mantido sigilo total das informações.

Os fatores de risco para a infecção pelo VHC investigados foram:

- Uso de drogas injetáveis (UDI).
- Uso de drogas inalatórias (UDIn).

- Uso de energizantes (Gluconergan®) ou anabolizantes, cuja aplicação ocorreu com compartilhamento de seringas ou com seringas de vidro.
- Transfusões sanguíneas ou de hemoderivados, antes e depois de 1993.
- Tatuagens ou piercings.
- Antecedentes cirúrgicos
- Ocupação profissional na área de saúde.
- Hemodiálise
- Promiscuidade sexual (4 ou mais parceiros sexuais diferentes por ano)
- Manipulação em manicure.

Todos os pacientes foram avaliados por um acolhimento, realizado por uma enfermeira ou por um médico, que informou sobre o resultado do teste e forneceu orientações e esclarecimentos aos mesmos, inclusive dúvidas a respeito do questionário. Os pacientes com o resultado sorológico positivo foram encaminhados ao centro de referência regional para tratamento de hepatites virais, via STS. O serviço da Faculdade de Medicina da Unesp (Ambulatório de Hepatites Virais da Disciplina de Gastroenterologia Clínica) ficou a disposição para receber ou para orientar aqueles pacientes que tiveram dificuldade no encaminhamento, quando necessário.

Nestes pacientes, foi realizado um teste confirmatório para a pesquisa do RNA do VHC (coleta em papel filtro - **ANEXO 3**), também fornecidos pela MSD Indústria Química e Farmacêutica S.A., sendo este teste confirmatório encaminhado para o Laboratório Centro de Genomas para o processamento da detecção do RNA do VHC e sua genotipagem. O resultado do exame foi destinado para a STS, que encaminhou ao centro de referência regional para tratamento de hepatites virais.

A coleta em papel-filtro é um método simples, possibilita o transporte eficiente, barato, sem necessidade de refrigeração ou congelamento e sem risco de degradação de RNA. Após a punção digital são feitos seis círculos de sangue em papel de filtro S&S 903; dois para sorologia e quatro para biologia molecular. Aplicam-se aproximadamente três gotas de sangue para a formação de cada círculo de sangue. Procede-se então a secagem por 30 minutos em temperatura ambiente ou até que a mancha de sangue esteja completamente seca

e o acondicionamento em envelope de alumínio (tipo tetrapak) juntamente com um saquinho contendo gel com sílica.

3.3 Metodologia Estatística

As variáveis categóricas foram analisadas através de tabelas de frequências absolutas e relativas. Nas variáveis contínuas, utilizou-se estatística descritiva, com valores de média, desvio padrão, mediana e valores extremos.

Para verificar se existe associação entre a positividade do VHC com as variáveis categóricas, foi utilizado o teste Qui-quadrado e o Teste Exato de Fisher, sendo considerado significativa a associação quando o p-valor $< 0,05$.

Para a análise das variáveis que influenciam na positividade do anti-VHC, utilizou-se a análise de regressão logística univariada e multivariada. Depois de feita a análise de regressão logística, foi utilizado o procedimento “stepwise” para selecionar as variáveis que melhor explicavam a variável positividade do anti-VHC.

O programa computacional utilizado foi: The SAS for Windows (Statistical Analysis System), versão 9.2 SAS Institute Inc, USA).

Foi também realizada análise por curva ROC da associação da idade com a positividade do VHC, sendo utilizado o programa SPSS Statistics 17.0.

3.4 Metodologia por Geoprocessamento

O presente estudo, de maneira inédita, a relação de fatores socioeconômicos locais (PIB, IDH e incidência de pobreza) (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE, 2010a,b;2003; Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento - PNUD 2003) dos municípios com a prevalência de anti-VHC nas amostras populacionais estudadas, através da representação espacial usando sistemas cartográficos. Essa análise foi realizada em parceria com o Laboratório de Geoprocessamento da Universidade Federal Fluminense do Rio de Janeiro. O programa utilizado foi o Arc Gis 9.3 da Esri.

4. RESULTADOS

Foram analisados dados de 3153 pessoas (num universo de 10776) de 17 municípios do estado de São Paulo, todos funcionários da UNESP (Tabela 1).

Tabela 1 - Número de funcionários e testes realizados por municípios

Municípios	Numero total de funcionários	Numero de testes realizados n (%)	Numero de testes positivos	Prevalência
ARAÇATUBA	479	209 (43,6%)	1	0,47%
ARARAQUARA	885	235 (26,5%)	1	0,42%
ASSIS	347	129 (37,1%)	3	2,32%
BAURU	897	327 (36,4%)	2	0,60%
BOTUCATU	2.913	710 (24,3%)	4	0,50%
FRANCA	232	84 (36,2%)	0	0
GUARATINGUETA	418	101 (24,1%)	0	0
ILHA SOLTEIRA	585	209 (35,7%)	1	0,47%
JABOTICABAL	810	285 (35,1%)	5	1,75%
MARÍLIA	353	124 (35,1%)	1	0,80%
PRESIDENTE PRUDENTE	429	122 (28,4%)	0	0
RIO CLARO	676	139 (20,5%)	3	2,15%
SÃO JOSE DOS CAMPOS	231	87 (37,6%)	0	0
SÃO JOSE DO RIO PRETO	434	137 (31,5%)	0	0
SÃO PAULO	992	205 (20,6%)	1	0,48%
REGISTRO	47	28 (59,5%)	0	0
ITAPEVA	48	22 (45,8%)	0	0
TOTAL	10776	3153 (29,25%)	22	0,7%

A prevalência geral foi de 0,7% (Gráfico1), variando nos municípios estudados de 0 a 2,32% (Gráfico 2). Foram detectados 22 casos positivos para o anti-VHC (Tabela 1).

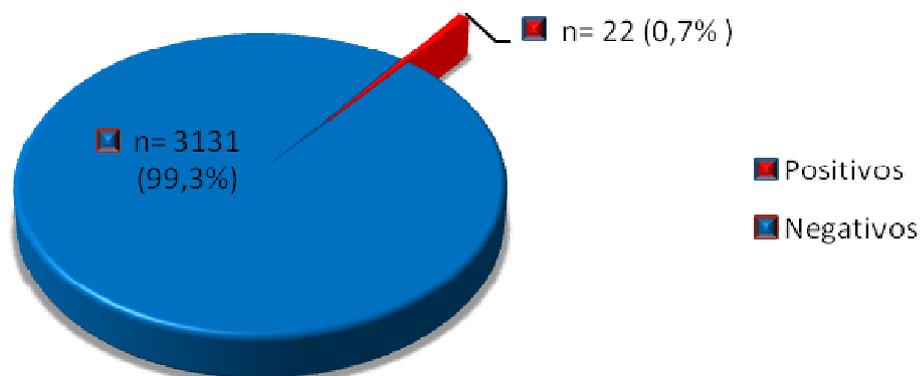


Figura 2 – Representação gráfica da prevalência geral da amostra estudada.

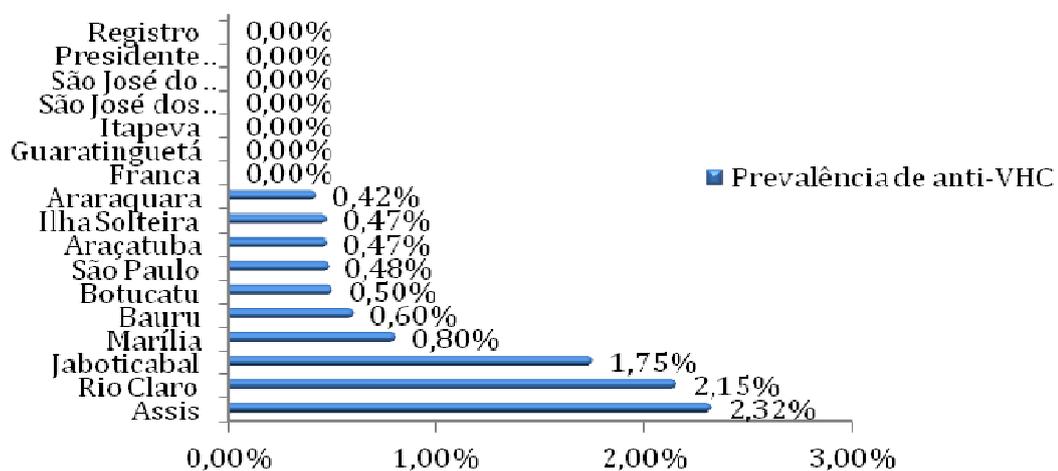


Figura 3 – Representação gráfica da prevalência do anti-VHC nos municípios estudados.

Todos os 22 casos anti-VHC positivos pelo testes digitais foram confirmados pelo teste ELISA, havendo uma concordância de 100%.

Em todos foram realizados RNA e genotipagem, sendo detectados 21 RNA positivos, com predominância do genótipo 1 (n=14) em relação ao genótipo 3 (n=7) (gráfico 3). Houve variação na distribuição dos genótipos nos municípios estudados (Gráficos 4 e 5).

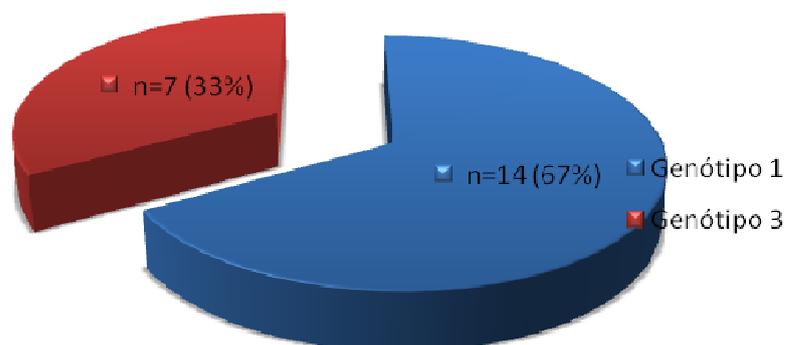


Figura 4 – Representação gráfica da distribuição dos genótipos na amostra estudada.

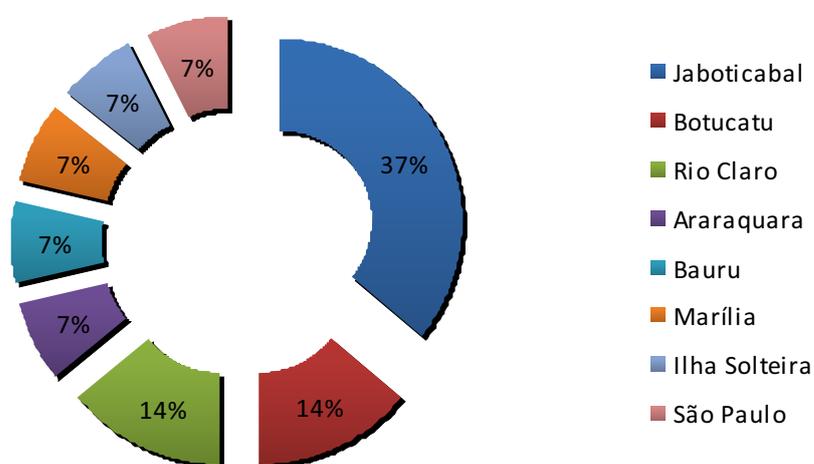


Figura 5 – Representação gráfica da distribuição do genótipo 1 nos municípios estudados.

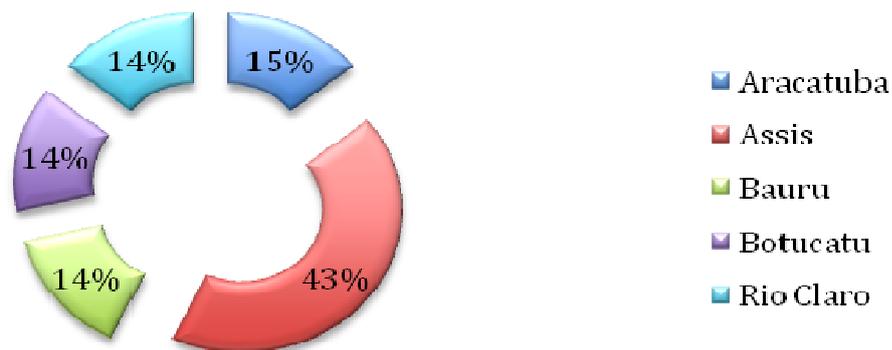


Figura 6 – Representação gráfica da distribuição do genótipo 3 nos municípios estudados.

Com relação a distribuição dos indivíduos quanto ao gênero (Tabela 2, gráfico 6), idade (Tabela 4), IMC (Tabela 4) e etnia (Tabela 3, gráfico 7), observamos que a maioria deles são do sexo feminino, brancos, com sobrepeso e encontram-se na faixa etária dos 40 aos 50 anos de idade. Não houve associação do gênero ($p=0,08$) e etnia ($p=0,18$) com a positividade do anti-VHC.

Tabela 2 - Distribuição da amostra quanto ao gênero

Gênero	N (%)
Masculino	1407 (44,9%)
Feminino	1728(55,1%)
Total	3135 (100%)

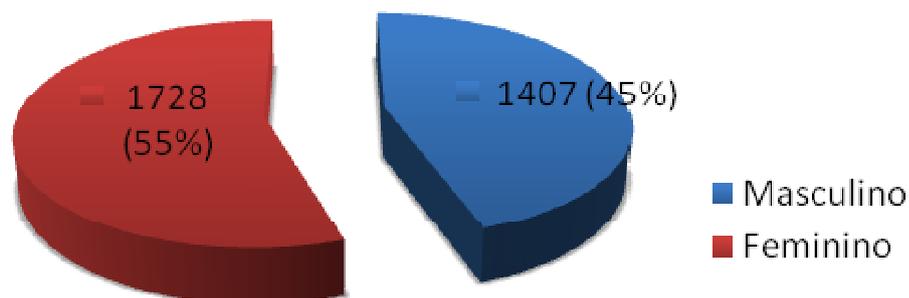


Figura 7 – Representação gráfica da distribuição da amostra quanto ao gênero.

Tabela 3 - Distribuição da amostra quanto a etnia

Branco	Não branco	Amarelo	N
2628 (85,49%)	328 (11%)	108 (3,51%)	3074 (100%)

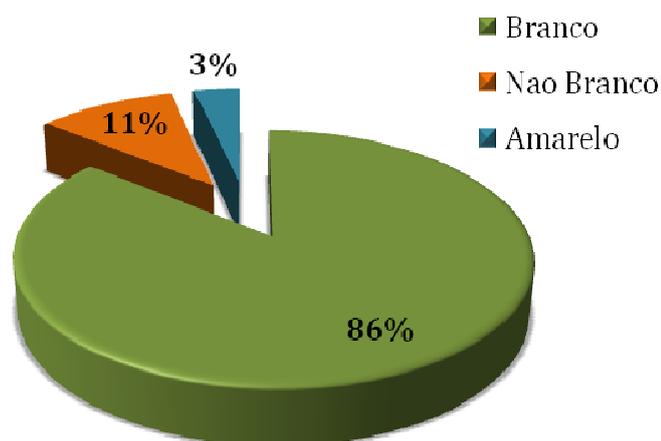


Figura 8 - Representação gráfica da distribuição da amostra quanto a etnia.

Tabela 4 - Características da amostra estudada

Variável	Média	Desvio Padrão	Mediana	Quartil inferior	Quartil superior
Idade	43,9	10,2	45	37	51
Peso	73,1	15,2	71	62	82,5
Altura	1,67	0,08	1,67	1,6	1,73
IMC	26,1	4,5	25,5	22,8	28,7

Com relação a variável idade, encontramos associação da idade > 40 anos com aumento de risco para a positividade do anti-VHC ($p=0,04$) (Tabela 5) (Gráfico 8).

Tabela 5 - Fatores de risco nos indivíduos anti-VHC positivos (n=22)

N	Idade >40a	Transfusão	UDI	UDIn	Gluconergan®	Seringa vidro	Tatuagem	Piercing	Profissional Saúde	Cirurgia prévia	Icterícia prévia	Hemodiálise	Promiscuidade sexual	Manicure
1	●	-	-	-	-	-	-	-	●	●	-	-	-	-
2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	●	●	●	●	●
3	●	-	-	-	-	-	-	-	-	●	-	-	-	-
4	●	-	-	●	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5	●	-	-	-	●	-	-	-	-	●	-	-	-	-
6	●	-	-	-	-	-	-	-	-	●	-	-	-	-
7	●	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
8	-	-	●	●	-	-	-	-	-	-	●	-	-	-
9	●	●	-	-	●	●	-	-	-	●	-	-	-	-
10	●	●	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
11	●	-	-	-	-	-	-	-	-	●	-	-	-	●
12	●	-	-	-	-	-	-	-	-	●	-	-	-	●
13	●	-	-	-	-	-	●	-	-	●	-	-	-	-
14	●	-	-	-	-	-	●	-	-	●	-	-	-	-
15	●	-	-	-	-	-	●	-	●	●	-	-	●	-
16	●	-	●	-	-	-	-	-	-	●	-	-	-	-
17	●	-	-	●	-	-	-	-	-	●	-	-	-	-
18	●	-	-	-	-	●	-	-	-	●	-	-	-	-
19	●	-	-	●	-	●	-	-	-	●	-	-	-	-
20	●	●	-	-	-	-	-	-	-	●	●	-	-	●
21	●	-	-	-	●	-	-	-	-	-	-	-	-	-
22	-	-	-	●	-	-	●	-	-	-	-	-	-	-

●: presença; -: ausência.

Nota-se que 19 dos 22 pacientes anti-VHC positivos apresentavam uma idade maior ou igual a 45 anos. Observa-se também que 6 (27,3%) dos 22 pacientes apresentavam além da idade, somente fatores de risco não totalmente aceitos na literatura como cirurgia prévia, profissional de saúde e manipulação em manicure. Um deles não apresentou nenhum fator de risco identificado além da idade (Tabela 5).

Tabela 6 - Associação da idade com a positividade do anti-VHC

Anti-VHC	Idade ≤ 40	Idade > 40
Negativo	1126 (99,73%)	2005 (99,06%)
Positivo	3 (0,27%)	19 (0,94%)
Total	1129 (100%)	2024 (100%)

Teste Exato de Fisher p = 0,04

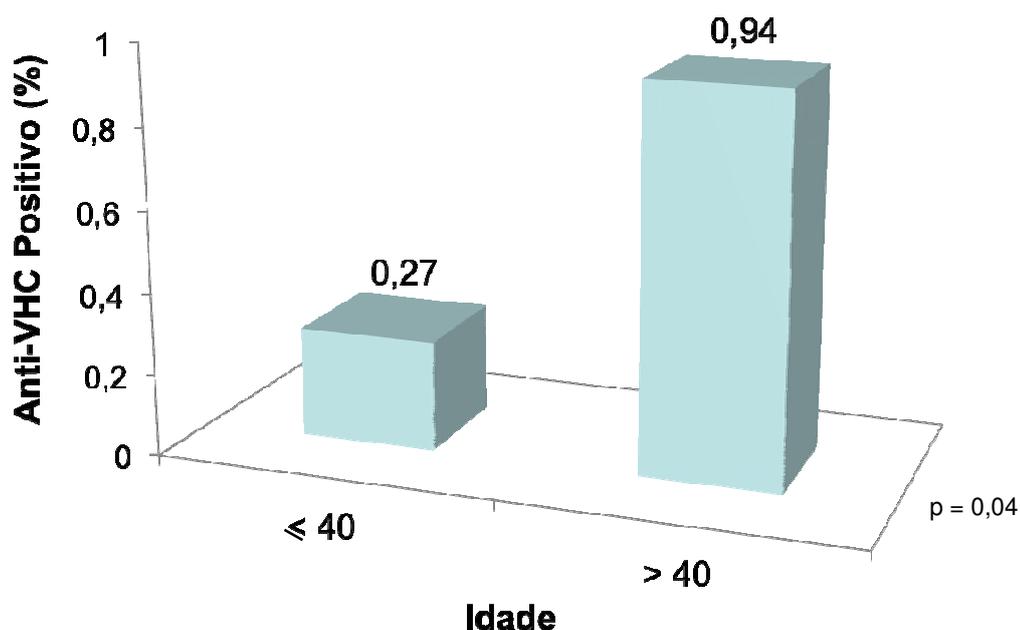


Figura 9 – Representação gráfica da associação da idade com a positividade do anti-VHC.

Como ilustrado acima (Gráfico 9), houve uma tendência da associação do anti-VHC positivo com o aumento da faixa etária categorizada.

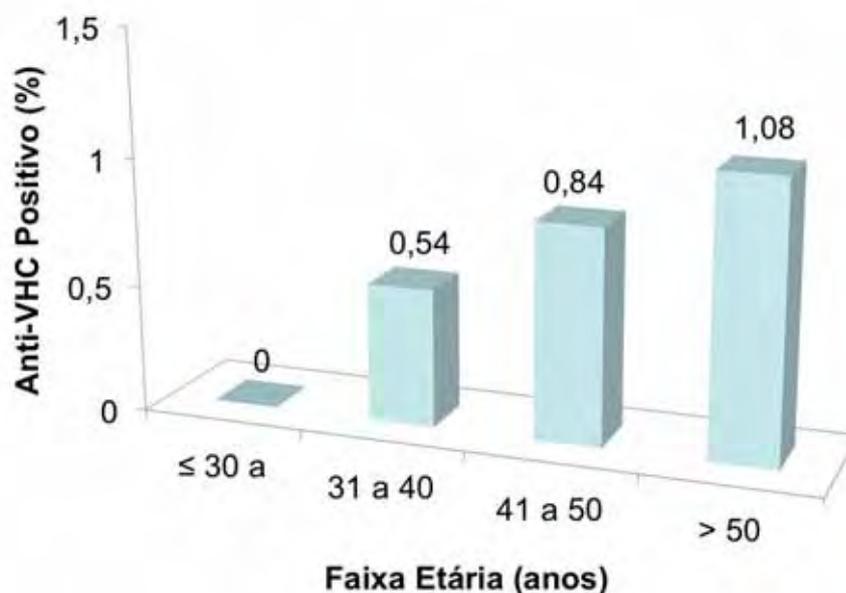


Figura 10 – Representação gráfica da associação do anti-VHC positivo de acordo com a faixa etária categorizada.

Com a relação a distribuição dos indivíduos quanto ao passado de transfusão sanguínea antes de 1993, época em que se iniciou o teste anti-VHC para “screening” em doadores de sangue no Brasil, 88 (2,8%) relataram esse antecedente (Tabela 9).

Tabela 7 - Distribuição da amostra quanto ao passado de transfusão sanguínea

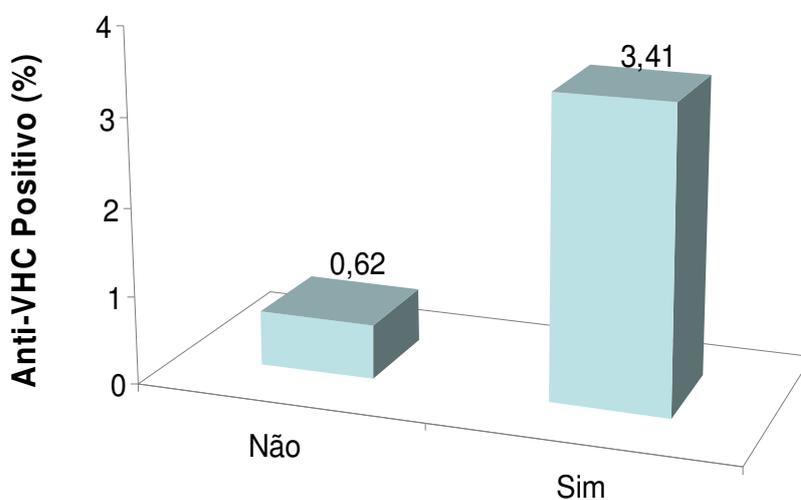
Transfusão de Sangue	n (%)
Sim	88 (2,8%)
Não	3062 (97,2%)
Total	3150 (100%)

Observamos que 3 destes pacientes apresentaram positividade para o anti-VHC, havendo associação desse fator de risco com o teste positivo (Tabela 10) (Gráfico 9).

Tabela 8 - Associação de transfusão sanguínea antes de 1993 com a positividade do anti-VHC

Anti-VHC	Transfusão de sangue antes de 1992	
	Não	Sim
Negativo	3043 (99,38%)	85 (96,59%)
Positivo	19 (0,62%)	3 (3,41%)
Total	3062 (100%)	88 (100%)

Teste Exato de Fisher p = 0,02



Transfusão Sanguínea de 1993

Figura 11 – Representação gráfica da associação de transfusão sanguínea antes de 1993 com a positividade do anti-VHC.

Em relação ao antecedente de uso de drogas injetáveis, somente 8 (0,25%) indivíduos relataram esse fator de risco (Tabela 11).

Tabela 9 - Distribuição da amostra quanto ao antecedente de uso de drogas injetáveis

UDI	n (%)
Sim	08 (0,25%)
Não	3145 (99,75%)
Total	3153 (100%)

Destes 8 indivíduos, 2 apresentaram positividade para o anti- VHC, ocorrendo associação desse fator de risco com a presença do anticorpo (Tabela 12) (Gráfico 10).

Tabela 10 - Associação do uso de drogas injetáveis com a positividade do anti-VHC

Anti-VHC	Uso de drogas injetáveis	
	Não	Sim
Negativo	3125 (99,36%)	6 (75%)
Positivo	20 (0,64%)	2 (25%)
Total	3145 (100%)	8 (100%)

Teste Exato de Fisher $\rho = 0,001$



Figura 12 – Representação gráfica da associação do uso prévio de droga injetável com a positividade do VHC.

Da amostra estudada, 24 (0,76%) indivíduos citaram antecedente de uso de drogas inalatórias (Tabela 13).

Tabela 11 - Distribuição da amostra quanto ao antecedente de uso de drogas inalatórias

UDIn	n (%)
Sim	24 (0,76%)
Não	3129 (99,24%)
Total	3153 (100%)

Desses 24 pacientes, 5 mostraram positividade para o anti-VHC, havendo associação desse fator de risco com a presença do anticorpo (Tabela 14) (Gráfico 11)

Tabela 12 - Associação do uso de drogas inalatórias com a positividade do anti-VHC

Anti-VHC	Uso de drogas inalatórias	
	Não	Sim
Negativo	3112 (99,46%)	19 (79,17%)
Positivo	17 (0,54%)	5 (20,83%)
Total	3129 (100%)	24 (100%)

Teste Exato de Fisher $\rho < 0,0001$



Figura 13 – Representação gráfica da associação do uso prévio de drogas inalatórias com a positividade do anti-VHC.

Quanto ao uso do gluconergan®, 7 (0,22%) pessoas referiram esse antecedente (Tabela 15).

Tabela 13 - Distribuição da amostra quanto ao uso prévio do gluconergan®

Gluconergan®	n (%)
Sim	07 (0,22%)
Não	3145 (99,78%)
Total	3152 (100%)

Destes, 3 (43%) apresentaram positividade para o anti-VHC, havendo associação desse fator de risco com a presença do anticorpo (Tabela 16) (Gráfico 12).

Tabela 14 - Associação do uso prévio do gluconergan® com a positividade do anti-VHC

Anti-VHC	Uso de gluconergan®	
	Não	Sim
Negativo	3126 (99,4%)	4 (57,14%)
Positivo	19 (0,6%)	3 (42,86%)
Total	3145 (100%)	7 (100%)

Teste Exato de Fisher $p < 0,0001$

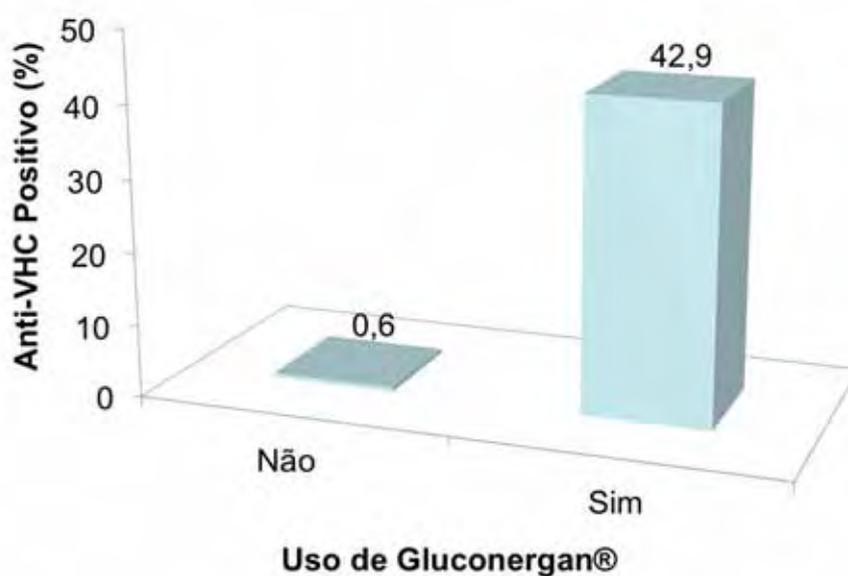


Figura 14 – Representação gráfica da associação do uso prévio de gluconergan® com a positividade do anti-VHC.

Com relação ao uso de seringa de vidro no passado, 66 (2,1%) dos indivíduos relataram esse fato (Tabela 17).

Tabela 15 - Distribuição da amostra em relação ao uso prévio de seringas de vidros.

Seringa de vidro	n (%)
Sim	66 (2,09%)
Não	3087 (97,91%)
Total	3153 (100%)

Dessas 66 pessoas, 3 delas foram positivas para o anti-VHC, havendo associação entre esse antecedente e a positividade do anti-VHC (Tabela 18) (Gráfico 13).

Tabela 16 - Associação do antecedente de uso de seringa de vidro com a positividade do anti-VHC

Anti-VHC	Uso de seringas de vidro	
	Não	Sim
Negativo	3068 (99,38%)	63 (95,45%)
Positivo	19 (0,62%)	3 (4,55%)
Total	3087 (100%)	66 (100%)

Teste Exato de Fisher $p = 0,01$



Figura 15 – Representação gráfica do uso prévio de seringa de vidro associado com a positividade do anti-VHC.

Em relação ao antecedente de hemodiálise, 4 (0,13%) dos indivíduos relataram a presença desse fator de risco na amostra estudada (Tabela 19).

Tabela 17 - Distribuição da amostra em relação ao antecedente de hemodiálise.

Hemodiálise	n (%)
Sim	04 (0,13%)
Não	3148 (99,87%)
Total	3152 (100%)

Dos 4 pacientes, 1, ou seja, 25% deles apresentaram positividade para o anti-VHC, havendo associação desse fator de risco com a positividade do anti-VHC (Tabela 20) (Gráfico 14).

Tabela 18 - Associação de antecedente de hemodiálise com a positividade do anti-VHC.

Anti-VHC	Antecedente de hemodiálise	
	Não	Sim
Negativo	3127 (99,33%)	3 (75%)
Positivo	19 (0,67%)	1 (25%)
Total	3148 (100%)	4 (100%)

Teste Exato de Fisher $p = 0,027$

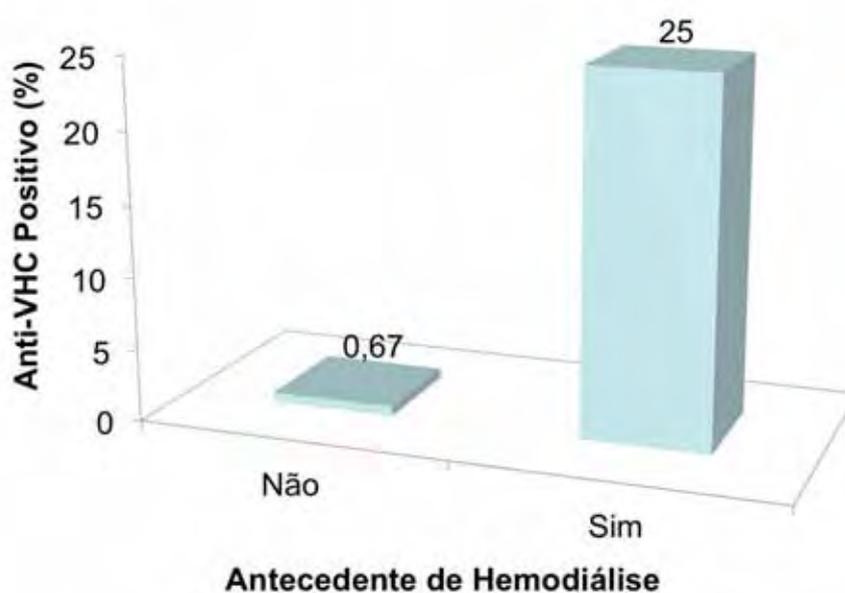


Figura 16 – Representação gráfica da associação de hemodiálise com a positividade do anti-VHC.

Relataram antecedente de tatuagem 189 pessoas (6%) (Tabela 21).

Tabela 19 - Distribuição das pessoas quanto à presença de tatuagem

Tatuagem	n (%)
Sim	189 (5,99%)
Não	2964 (94,01%)
Total	3153 (100%)

Dessas 189 pessoas, 4 apresentaram positividade para o anti-VHC, ocorrendo associação desse antecedente com a positividade do anticorpo (Tabela 22) (Gráfico 15).

Tabela 20 - Associação da presença de tatuagem com a positividade do anti-VHC.

Anti-VHC	Antecedente de tatuagem	
	Não	Sim
Negativo	2946 (99,39%)	185 (97,88%)
Positivo	18 (0,61%)	4 (2,12%)
Total	2964 (100%)	189 (100%)

Teste Exato de Fisher $p = 0,03$

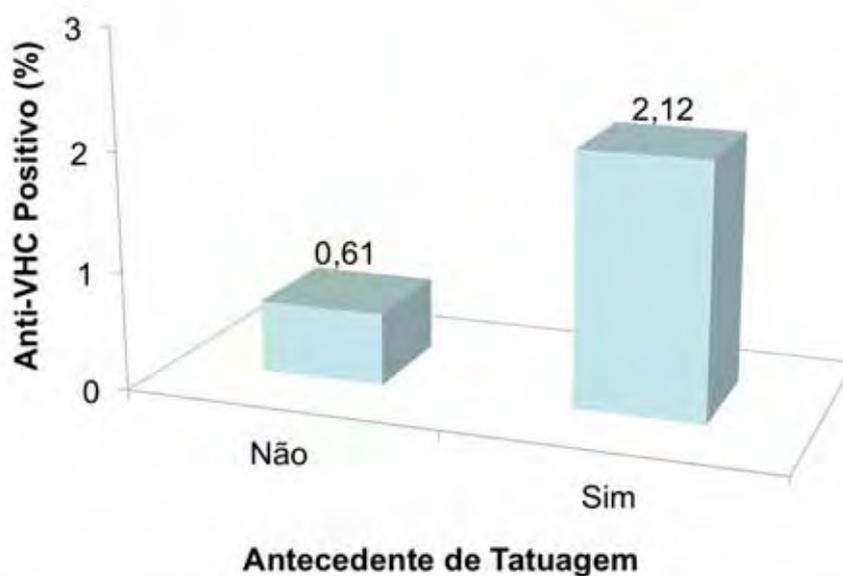


Figura 17 – Representação gráfica da presença de tatuagem associada com a positividade do anti-VHC.

Consideramos promiscuidade sexual o relato de 4 ou mais parceiros sexuais em 1 ano (Tabela 23). 51 (1,6%) pessoas da amostra relataram esse antecedente.

Tabela 21 - Distribuição da amostra quanto ao antecedente de promiscuidade sexual

Promiscuidade sexual	n (%)
Sim	51 (1,62%)
Não	3102 (98,38%)
Total	3150 (100%)

Dessas 51 pessoas, 2 apresentaram positividade para o anti-VHC, ocorrendo associação desse fator com a presença do anti-VHC (Tabela 24) (Gráfico 16).

Tabela 22 - Associação de promiscuidade sexual com a positividade do anti-VHC

Anti-VHC	Promiscuidade sexual	
	Não	Sim
Negativo	3082 (99,36%)	49 (96,08%)
Positivo	20 (0,64%)	2 (3,92%)
Total	3102 (100%)	51 (100%)

Teste Exato de Fisher $\rho = 0,048$

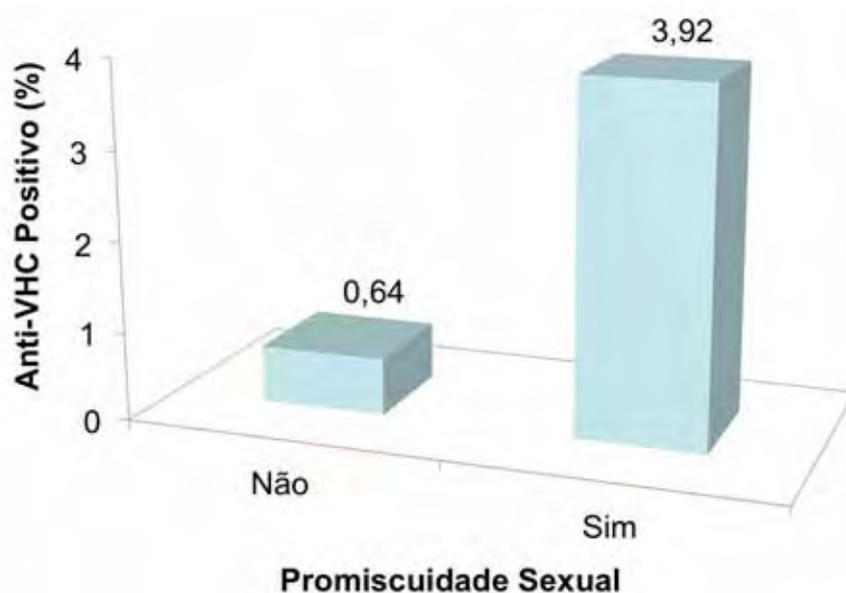


Figura 18 – Representação gráfica da associação da promiscuidade sexual com a positividade do anti-VHC.

No presente estudo também foram avaliados outros possíveis fatores de risco para o VHC: uso de piercing, manipulação em manicure (sem material estéril), profissional de saúde, cirurgias prévias e antecedente de icterícia, não ocorrendo associação de nenhum desses fatores com a positividade do anti-VHC (Tabelas 25, 26, 27, 28 e 29).

Tabela 23 - Associação do uso de piercing com a positividade do anti-VHC

Anti- VHC	Uso de piercing	
	Não	Sim
Negativo	3028 (99,28%)	102 (100%)
Positivo	22 (0,72%)	0
Total	3050 (100%)	102 (100%)

Teste Exato de Fisher $p = 0,38$

Tabela 24 - Associação de manipulação em manicure com a positividade do anti-VHC

Anti-VHC	Manipulação em manicure	
	Não	Sim
Negativo	2031 (99,12 %)	1097 (99,64%)
Positivo	18 (0,88%)	4 (0,36%)
Total	2049 (100%)	1101 (100%)

Teste Exato de Fisher $p = 0,11$

Tabela 25 - Associação de profissional de saúde com a positividade do anti-VHC

Anti-VHC	Profissional de saúde	
	Não	Sim
Negativo	2693 (99,26%)	435 (99,54%)
Positivo	20 (0,74%)	2 (0,46%)
Total	2713 (100%)	437 (100%)

Teste Exato de Fisher $p = 0,75$

Tabela 26 - Associação de cirurgia prévia com a positividade do anti-VHC

Anti-VHC	Cirurgia prévia	
	Não	Sim
Negativo	1368 (99,56%)	1763 (99,10%)
Positivo	6 (0,44%)	16 (0,90%)
Total	1374 (100%)	1779 (100%)

Teste Exato de Fisher $p = 0,13$

Tabela 27 - Associação de antecedente de icterícia com a positividade do anti-VHC.

Anti-VHC	Icterícia prévia	
	Não	Sim
Negativo	2938 (99,36%)	193 (98,47%)
Positivo	19 (0,64%)	3 (1,53%)
Total	2957 (100%)	196 (100%)

Teste Exato de Fisher $p = 0,15$

Foi realizada análise de regressão logística, obtendo-se como fatores de riscos independentes para a infecção pelo VHC: idade >40 anos ($p=0,01$, OR

5,6, IC 1,4-22,8), uso de droga inalatória ($p < 0,0001$, OR=96,8, IC 24,1-388,2), uso do gluconergan® ($p = 0,0009$, OR=44,4, IC 4,7-412,7) e hemodiálise ($p = 0,0004$, OR= 90,1, IC 7,5- >999.999) (Tabela 30).

Na análise realizada por município, foram FR independentes para a infecção pelo VHC: antecedente de transfusão de sangue antes de 1993 ($p = 0,03$, OR= 24,6, IC 1,3-460,2), uso de droga inalatória ($p = 0,002$, OR 66,9, IC 4,3- >999.999) e seringa de vidro ($p = 0,01$, OR =24,5, IC 2,1-283) no município de Botucatu e tatuagem ($p = 0,001$, OR = 65,4, IC 4,8-880,4) no município de Rio Claro.

Tabela 28 - Resultado da análise de regressão logística multivariada na amostra geral estudada

Variáveis	OR	IC (95%)	P
Idade >40 anos	5,6	1,4- 22,8	0,01
Droga Inalatória	96,8	24,1- 388,2	< 0,0001
Gluconergan®	44,4	4,7- 412,7	0,0009
Hemodiálise	90,1	7,5- >999.999	0,0004

Análise por Curva ROC da idade associada a positividade do Anti-VHC

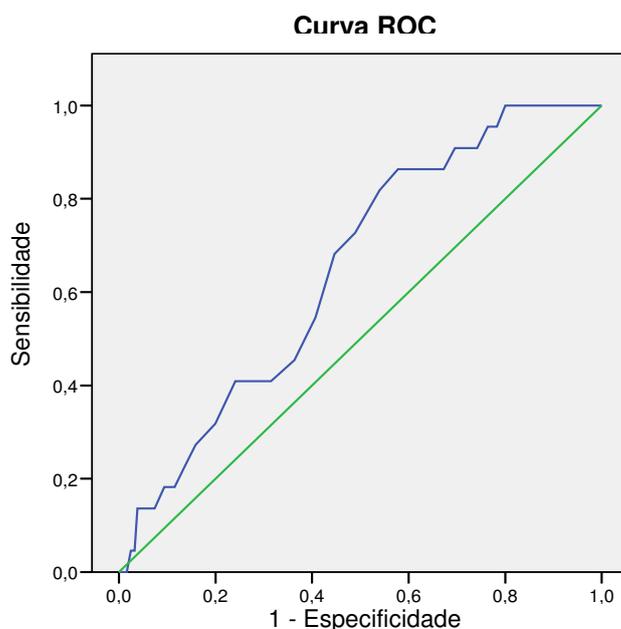


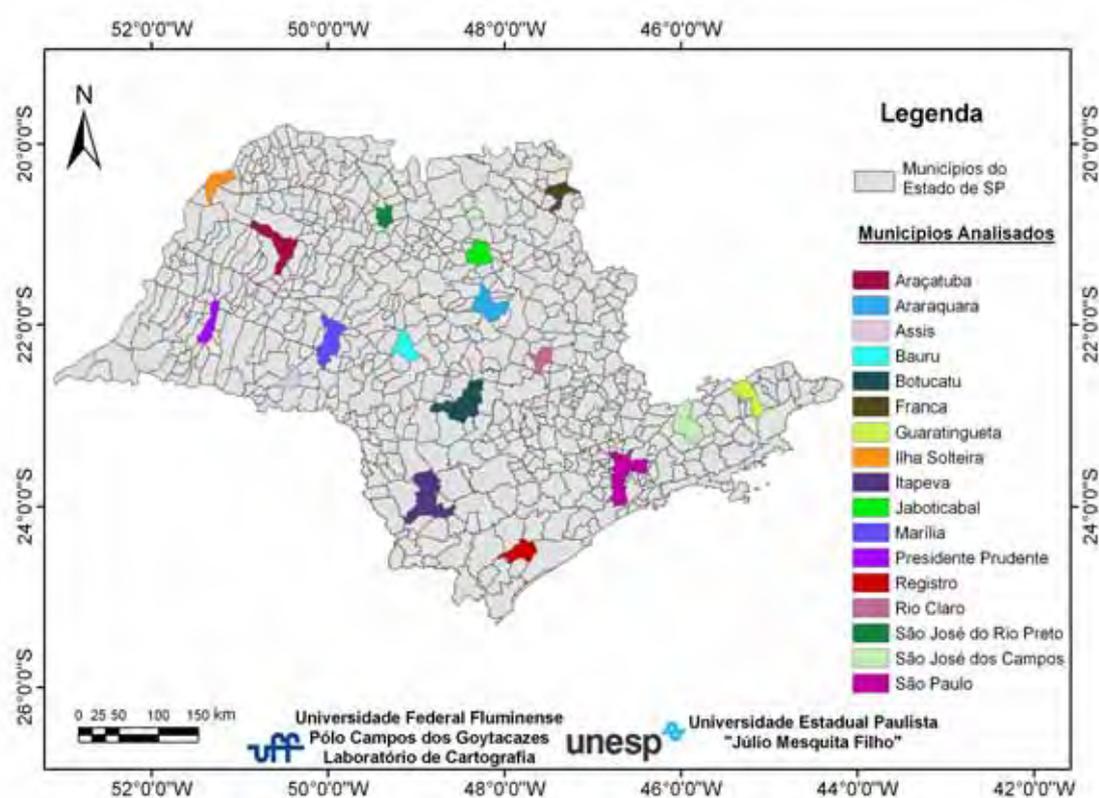
Figura 19 – Representação gráfica da área sobre a curva.

Tabela 29 - Análise por curva ROC da idade associada a positividade do anti-VHC.

Variáveis	Área	IC (95%)	P
Idade	0,648	0,553-0,744	0,017

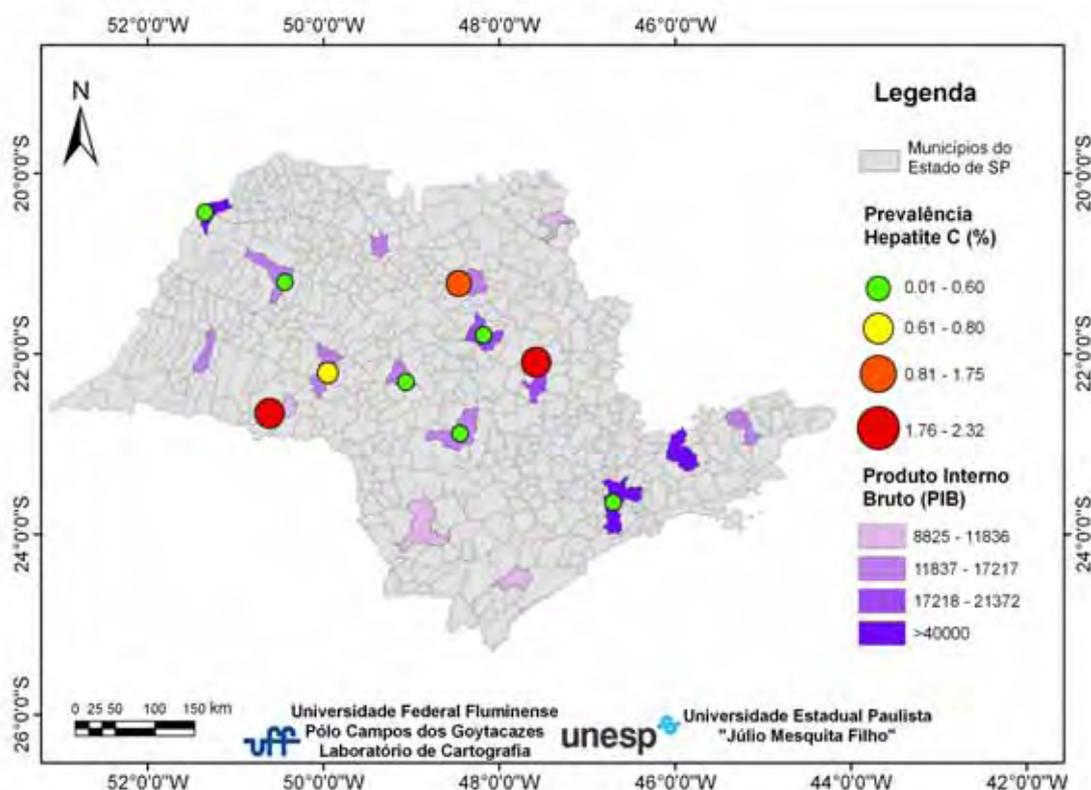
Embora não seja uma área sobre a curva ideal (Gráfico 17), foram encontrados dados estatisticamente significantes, como mostrado na tabela 28. Tomando-se a idade de 45,5 anos, obtivemos um ponto de corte considerado ideal na análise, com uma especificidade de 72,7% e uma sensibilidade de 51,1% associada a positividade do anti-VHC.

Geoprocessamento: Representação Espacial



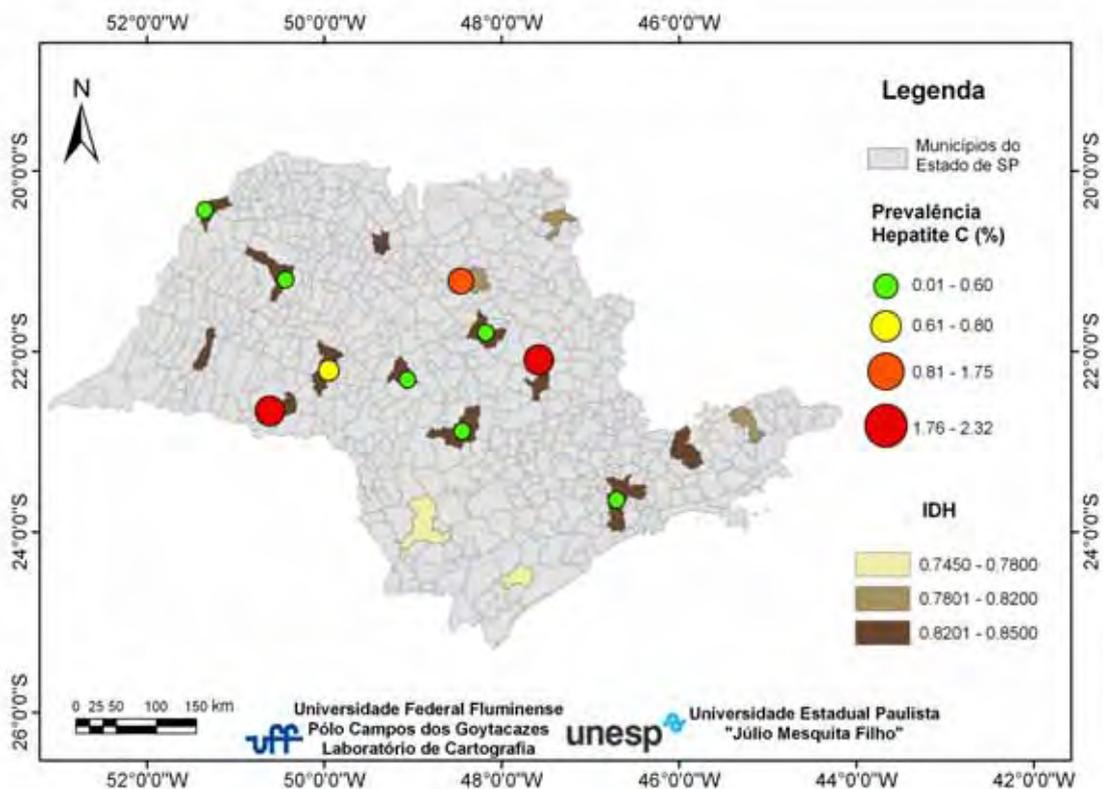
Mapa 1: Representação espacial dos municípios estudados.

Como demonstrado no mapa acima, foram estudadas amostras populacionais de todas as regiões do estado de São Paulo, num total de 17 municípios, incluindo a capital do estado.



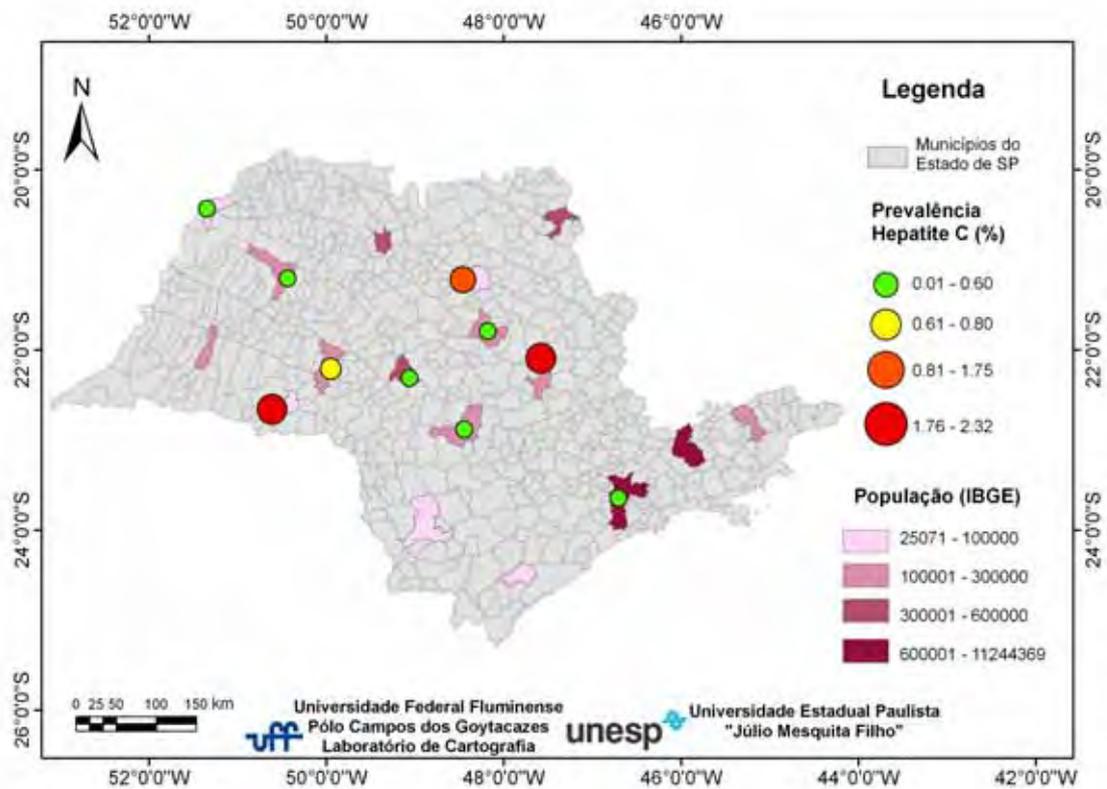
Mapa 2: Representação espacial da prevalência do anti-VHC relacionado ao PIB dos municípios estudados.

Nota-se que não houve correlação espacial da prevalência do anti-VHC nas amostras populacionais em relação ao PIB de cada município, observando-se regiões tanto com PIB alto como baixo com uma prevalência mais alta de positividade do anti-VHC e áreas de prevalência baixa tanto em regiões com PIB alto como mais baixo.



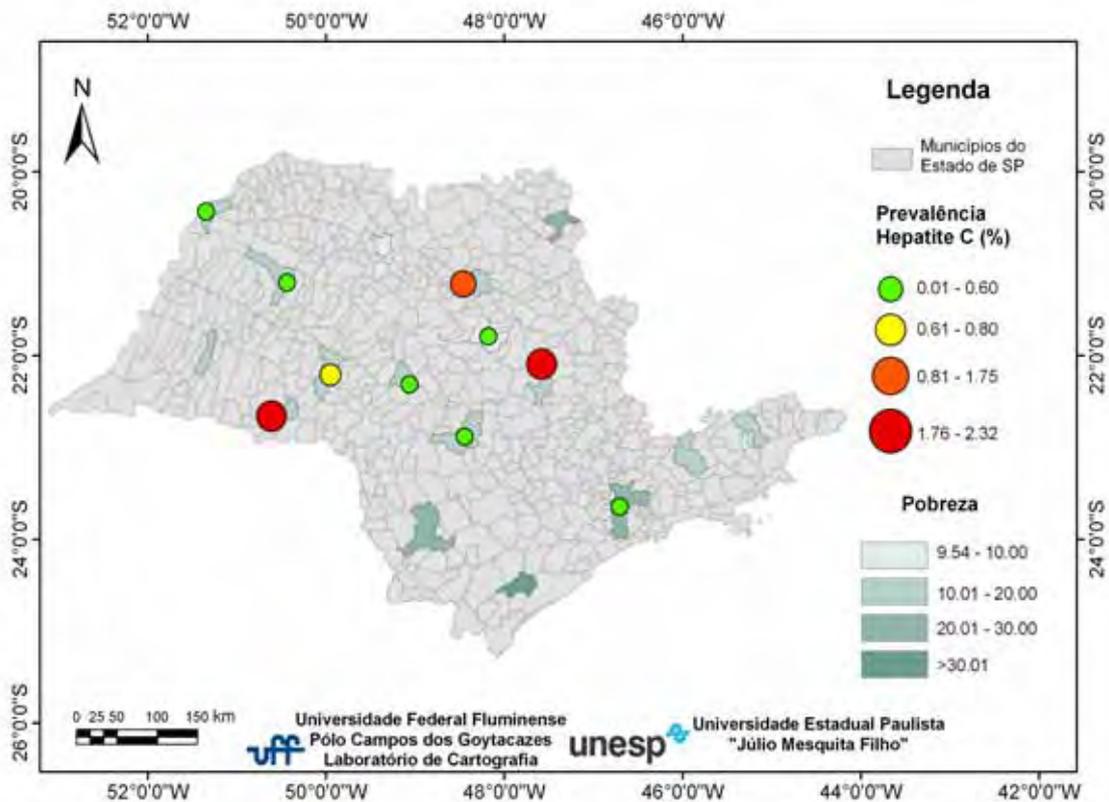
Mapa 3: Representação espacial da prevalência do anti-VHC relacionado ao IDH dos municípios estudados.

Nota-se que não houve correlação espacial da prevalência do anti-VHC nas amostras populacionais em relação ao IDH de cada município, observando-se regiões com IDH alto com taxas variáveis de prevalência do anti-VHC. Porém observa-se que nos municípios com IDH mais baixo e na maioria daqueles com IDH intermediário, não foram encontrados casos positivos de anti-VHC.



Mapa 4: Representação espacial da prevalência do anti-VHC relacionado a população de cada município.

Observa-se que não houve correlação do tamanho populacional de cada município com a prevalência do anti-VHC nas amostras estudadas.



Mapa 5: Representação espacial da prevalência do anti-VHC relacionado ao índice de pobreza dos municípios estudados.

Como representado nos mapas acima, no presente estudo foram os municípios onde foi encontrada uma taxa de prevalência mais alta eram municípios com um índice de pobreza menor, embora em outros municípios com índice similar foi encontrada uma prevalência baixa ou ausente. Observa-se também que nos municípios com índice de pobreza maiores não foram encontrados indivíduos com anti-VHC positivo.

Foi optado pela não realização da geoestatística pelo fato de que os pontos estudados (municípios) são muito esparsos no contexto do mapa do estado de São Paulo.

5. DISCUSSÃO

5.1 Considerações sobre a casuística

A hepatite crônica pelo VHC tem uma evolução para a cronicidade em torno de 85% dos casos. Destes, cerca de 20 a 30% evoluirão para a cirrose em um período de tempo médio de 20 anos (SEEFF et al., 1997; ALTER; SEEFF, 2000). Ainda não podemos prever qual será a parcela de pacientes que terá este desfecho desfavorável. Sabe-se que alguns fatores, como a idade do paciente no momento da contaminação, a duração da doença, a coinfeção pelo vírus da hepatite B e pelo vírus VHC e o consumo excessivo de álcool, podem interferir na evolução desta infecção, acelerando a formação da fibrose hepática. O genótipo do VHC, um fator relacionado ao próprio vírus, possivelmente poderia ter uma participação na evolução da fibrose, porém não é consensual a sua influência nesse processo. É provável que possíveis fatores ligados ao hospedeiro também contribuam para a progressão da doença (POYNARD; BEDOSSA; OPOLON, 1997; FARCI; PURCELL, 2000; DI BISCEGLIE, 2000).

A história natural da infecção VHC ainda não é totalmente clara. O curso evolutivo desta, associado a pobreza de sintomas, tanto na fase aguda como nas formas crônicas, dificultam o pleno conhecimento e uma melhor caracterização desta infecção.

Os estudos epidemiológicos são extremamente válidos nesta enfermidade, pois podem ajudar no clareamento da sua história natural e também orientar intervenções através de profilaxia primária, uma vez que a vacina e a imunoglobulina para a doença não existem.

Também, com o melhor esclarecimento dos dados epidemiológicos, pode-se realizar profilaxia secundária nos pacientes contaminados, seja pela atuação terapêutica, tentando desviar a trajetória evolutiva da infecção, ou pelo reconhecimento de indivíduos com precedentes de risco para a infecção pelo VHC, evitando a propagação da doença (WASLEY; ALTER, 2000).

A grande maioria dos estudos é realizada em doadores de sangue ou em populações específicas, como usuários de drogas injetáveis ou presidiários.

Portanto, não se tem conhecimento da real prevalência do HCV, principalmente no Brasil onde os estudos nessa área são escassos.

O grupo de pacientes deste estudo é de pessoas assintomáticas, funcionários da Universidade Estadual Paulista (UNESP), de 17 municípios do estado de São de Paulo, que procuraram espontaneamente as STS, onde foram realizadas campanhas de prevenção e realização dos exames de screening para o anti-VHC. Portanto, não caracteriza totalmente a população geral, permite analisar pessoas potencialmente híginas, portadoras da infecção pelo VHC. Pode ser considerado um ponto negativo desse estudo o fato da amostra não ter sido randomizada, podendo causar viés de amostragem. Entretanto, se tivesse sido realizada randomização, teríamos perdido o benefício de estar realizando screening num número maior de pessoas, além do fato de estar discriminando a realização dos testes de screening para anti-VHC, nas campanhas de prevenção, somente nos funcionários randomizados. Por outro lado houve um número relativamente alto de pessoas estudadas (n=3153), considerando um poder amostral de 92%. A população desse estudo talvez possa ser considerada uma população de baixo risco (99,3% apresentavam 4 ou menos fatores de risco para o HCV e 26,5% não apresentaram nenhum fator de risco idêntico). A prevalência encontrada (0,7%) foi similar a encontrada em outros estudos realizados em população de alto risco, devendo-se considerar a discussão sobre a necessidade de realizar screening para toda a população e não somente nos grupos de risco.

As características antropométricas foram similares nas cidades estudadas, com exceção da idade (menor) em Itapeva e Registro.

5.2 Considerações sobre a Metodologia

Um ponto positivo desse estudo estudo foi a eficácia testada do teste rápido digital, que usa uma técnica de imunocromatografia, já validada por outros estudos (ARASH et al.,1993) (YOSHIKAWA et al., 1992), havendo no presente estudo uma concordância de 100% com o teste ELISA nos casos

positivos. Uma vantagem desse método é a praticidade na coleta e a rapidez do resultado do exame.

Em todos os casos positivos no teste digital foram realizados o teste ELISA e RNA e genotipagem, a partir da coleta através da técnica de papel filtro (metodologia de coleta “dry spot”- sangue seco), já validado por outros autores (MARIACARMELA et al., 2002) (HAYLEY et al., 2006). Esta metodologia resolve o problema na logística de coleta e transporte de amostras, especialmente em um país tropical com dimensões continentais como o Brasil. Isto é especialmente importante para testes diagnósticos que utilizem ácido nucléico, como é o caso do PCR e genotipagem do HCV, onde a temperatura ambiente e condições ambientais desfavoráveis podem degradar o RNA do vírus. Desta forma, metodologias inovadoras como o diagnóstico em sangue seco, podem viabilizar a abordagem em grande número de pessoas e em localidades remotas.

Em 21 dos 22 casos com anti-VHC positivos (pelo teste digital e confirmado pelo ELISA) foi detectado RNA positivo pelo método de PCR. No caso com RNA negativo, provavelmente trata-se de um indivíduo que se infectou pelo VHC no passado e obteve cura imunológica espontânea, embora não tenha sido realizado o teste RIBA (por indisponibilidade do mesmo).

Outro ponto positivo desse estudo foi a aplicação, de maneira inédita no Brasil em estudos sobre a hepatite C, da técnica de geoprocessamento, através da representação espacial da prevalência da infecção pelo VHC correlacionado com fatores socioeconômicos dos municípios estudados. Embora tenha sido analisado a prevalência de uma população específica com dados socioeconômicos de toda a população dos municípios, e embora não tenha havido correlação espacial positiva, essa análise foi a primeira realizada em estudos envolvendo hepatite C e pode servir de estímulo para estudos futuros nessa área.

5.3 Considerações sobre os Resultados

Os principais resultados encontrados foram: associação dos seguintes fatores de risco com a positividade do anti-VHC pela análise univariada na amostra estudada: idade, transfusão de sangue, uso de droga injetável, uso de

droga inalatória, uso de gluconergan®, uso de seringa de vidro, tatuagem, hemodiálise e promiscuidade sexual.

Após a análise multivariada realizada por regressão logística foram encontrados como fatores de risco independentes: idade > 40 anos, uso de droga inalatória, uso de gluconergan® e hemodiálise.

Na análise por curva ROC da idade associada a positividade do anti-VHC, foi encontrada a idade de 45,5 anos como ponte de corte, com significância estatística.

Na análise espacial por geoprocessamento não foi encontrada correlação espacial da positividade do anti-VHC com fatores socioeconômicos nos municípios estudados.

5.3.1 Gênero

Determinadas doenças hepáticas podem manifestar-se predominantemente no sexo feminino ou no masculino. Particularmente na doença hepática causada pelo VHC, não acontece predominância em determinado sexo. Entretanto, no nosso trabalho houve uma predominância da presença do anti-VHC no sexo masculino (1%), embora essa associação não tenha sido estatisticamente significativa ($p=0,08$).

5.3.2 Idade

O nosso trabalho apresenta paciente jovens, com idade média de 44 anos, e com os valores extremos de 37 a 51 anos. Este perfil na idade da população estudada é consequência dos funcionários em atividade profissional da UNESP. Embora a média de idade baixa na nossa amostra, foi demonstrada associação estatisticamente significativa de positividade do anti-VHC em pessoas com idade > 40 anos (86,4%), $p=0,04$. Na realização de análise multivariada, a idade >40 anos foi confirmada como fator de risco independente para a infecção pelo VHC ($p=0,01$, OR 5,6, IC 1,4-22,8), sugerindo um padrão de infecção similar ao encontrado nos EUA e Austrália (infecção contraída em um passado recente,

10 a 30 anos atrás), fato também observado por Focaccia et al.(1998) estudando uma amostra populacional da cidade de São Paulo e também confirmado por dados do Ministério da Saúde, que mostraram maior proporção de casos de hepatite C, confirmados entre 1999 e 2010, encontrando-se na faixa etária de 40 a 59 anos (54,4% dos casos). Porém, a população estudada nos impossibilita de avaliar a prevalência numa faixa etária mais alta, o que poderia sugerir uma infecção num passado mais remoto (há 30 a 50 anos atrás), como o padrão encontrado em países como a Itália, Japão, Turquia, Espanha e China.

Na análise realizada por curva ROC, obtivemos uma idade de corte (45,5 anos) associada a positividade do anti-VHC. Esse dado condiz com os dados encontrados pelo Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) dos EUA revisando estudos de prevalência publicados entre 1995 e 2012. O CDC, a partir de 2012 passou a recomendar screening comum teste anti-VHC para todos os indivíduos que nasceram entre os anos de 1965 e 1945, ou seja, entre 47 e 67 anos de idade, devido ao considerável aumento de prevalência da positividade do anti-VHC nessa faixa etária. Embora numa amostra específica, encontramos dados similares, o que pode motivar mais estudos nacionais dando ênfase nesse achado.

5.3.3 Raça

Na nossa casuística observamos 85,5% dos indivíduos de etnia branca, 11% de etnia não branca e 3,5% de etnia amarela, sendo que dos 22 casos positivos para VHC, 77,3% foram brancos, 22,7% não brancos e nenhum caso detectado de etnia amarela. Estes dados foram similares aos encontrados nos casos de hepatite C detectados no Brasil em 2010 (BRASIL, 2011). Houve uma prevalência maior em não brancos (1,48%) comparado com brancos (0,65%). Porém não houve associação, na amostra estudada, da etnia com positividade para o VHC ($p=0,18$).

5.3.4 Fatores de Risco

Os estudos epidemiológicos da hepatite NANB, antes da identificação do VHC, relacionavam-na à transfusão de sangue e ao uso de drogas injetáveis. Após o reconhecimento do VHC, comprovou-se que cerca de 90% das hepatites pós-transfusionais eram causadas por este agente.

Com a introdução, pelos hemocentros, dos testes sorológicos de “screening” para o VHC, o modo de contaminação via transfusão sanguínea caiu agudamente. Nos Estados Unidos da América, a partir da realização do anti-VHC de primeira geração, a incidência de contaminação por esta via caiu de 5 a 13% para 0,6 a 3%, e, após a implementação dos testes de terceira geração, declinou para 0,001 a 0,9% (WASLEY; ALTER, 2000).

Khan et al., (2000), analisando 455 pacientes na Austrália, observaram que nos pacientes não nascidos neste continente, em uma boa parte não se conseguiu identificar uma via de contaminação do VHC, classificando-os como portadores de transmissão esporádica. Possivelmente, uma explicação para tal fato seria a existência de hábitos ou costumes nesta população não conhecidos pelos autores, e que não foram questionados.

Murphy et al., (2000), estudando doadores de sangue nos Estados Unidos da América que responderam a um questionário enviado após a confirmação do VHC, observaram que em pelo menos 90% dos casos apresentavam 1 fator de risco independente, associado com esta infecção. Neste questionário, foram incluídos, também, hábitos como escarificação religiosa, sexo com usuários de drogas, “piercing”, uso prévio de imunoglobulinas e antecedentes de prisão por mais de 3 dias.

Estudos realizados no Brasil também reportam taxas de 30 a 40%, onde não se estabelece qualquer fator de risco relacionado à infecção pelo VHC (LIMA et al., 1995; GUZ, 1998; BASSIT et al., 1999; BRASIL, 2011).

No presente estudo, das 3153 pessoas analisadas, 74,5% relataram pelo menos 1 antecedente compatível com risco de infecção para o VHC, embora somente 0,66% relataram mais que 4 fatores de risco. Não houve associação nesse estudo, das pessoas que relataram mais que 4 fatores de risco comparadas

com as que apresentaram 4 ou menos, com positividade do anti-VHC, dado que talvez possa ser explicado pelas diferenças de importância, entre os fatores de risco mencionados no inquérito epidemiológico, na transmissão do VHC. Foi encontrado também que 26,5% da amostra estudada não apresentava nenhum fator de risco e que um paciente com positividade para o anti-VHC não apresentou nenhum fator de risco identificável.

5.3.4.1 Uso de Drogas Injetáveis (UDI)

O UDI foi uma das principais formas de transmissão do HCV nos últimos 40 anos em países como os Estados Unidos e a Austrália e é atualmente considerado o principal fator de risco em países desenvolvidos (ALTER, 2002; DORE et. al., 2003). No Brasil, as estatísticas são escassas. No entanto, um trabalho que avaliou a prevalência do anti-VHC em usuários de drogas injetáveis da cidade de Santos, demonstrou taxa de 75% (DE CARVALHO et al.,1996).

Na nossa casuística, somente 0,25% das pessoas referiram UDI, embora destes 25% confirmaram positividade para o anti-VHC, sendo encontrada uma associação entre o UDI e a infecção pelo VHC ($p=0,001$). Dos casos positivos para anti-VHC, 9,1% relataram antecedente de UDI. No Brasil, o UDI como fator de risco para infecção pelo VHC é relatado em uma frequência variável em vários estudos: LIMA, et al., (1995) encontraram 11,2% dos doadores anti-VHC positivo com passado de drogadição; GUZ (1998) relatou passado de UDI em 20% de seus pacientes assintomáticos e Bassit et al., (1999), em 12% dos seus pacientes em tratamento anti-viral.

É importante ressaltar o fato de que um considerável número de funcionários possa ter negado passado de UDI no preenchimento do questionário e na entrevista realizada por receio de discriminação, embora tenham sido esclarecidos do sigilo das informações. Este acontecimento também foi relatado por Thomaz et al. (2000), em editorial.

5.3.4.2 Uso de Drogas Inalatórias (UDIn)

O uso de drogas inalatórias, particularmente a cocaína, tem sido associado à infecção pelo VHC (CONRY-CANTINELLA et al., 1996; ALTER, 1997; WILLIAMS, et al., 1998), porém não é consensual a aceitação desta via como modo de transmissão desta infecção (WASLEY; ALTER, 2000; ALTER; SEEFF, 2000).

Alter et al. (1997), entrevistando usuários de cocaína inalatória, relatou que cerca de 30% deles referiram apresentar epistaxes durante o ato de inalar, e que outros 30% observaram o sangramento nasal nos companheiros. Portanto, esta rota de contaminação parece ser viável biologicamente, quando acontece o compartilhamento do “canudinho” pelos usuários, especialmente naqueles que apresentam epistaxes.

Um relato que chama a atenção foi feito por Alter e Seef, (2000), onde pessoas com antecedentes de terem fumado maconha tiveram mais chances de estarem contaminados pelo VHC, muito embora este precedente não justifique biologicamente a contaminação por este vírus. Entretanto, estas pessoas poderiam estar omitindo o uso de drogas por outras vias, que poderiam, sim, estar relacionadas à contaminação pelo VHC.

Na nossa casuística, 24 pessoas (0,76%) relataram ter feito uso de drogas inalatórias, sendo que 5 delas (20,8%) apresentaram positividade para o VHC, tendo sido mostrada associação com a infecção ($p=0,0001$), confirmada pela análise de regressão logística ($p= 0,02$; OR:66,9; IC: 24,1-388,2). Dos casos positivos para anti-VHC, 22,7% relataram esse fator de risco. No Brasil são escassos estudos avaliando essa associação.

5.3.4.3 Uso do Gluconergan®

Esta medicação é composta pelas seguintes substâncias: glicose, vitamina C e pelo cloridrato de ácido 2-amino-5-guanidinovalérico. Era indicada como um tônico e tinha seu uso destinado a promover uma melhor atuação em

jogos esportivos e bailes de carnaval. Esta medicação foi proscrita do mercado brasileiro há vários anos.

Na casuística apresentada, 7 (0,22%) pessoas referiram este antecedente, e, dentre estes, 3 casos (42,8%) apresentaram-se com positividade para o VHC, existindo associação ($p < 0,0001$) desse fator de risco com a positividade do VHC, confirmado pela análise multivariada (OR:44,4). Essa associação é de relato escasso na literatura. Dos casos positivos para anti-VHC, 13,6% relataram antecedente do uso dessa substância. Silva et al. (2005) já havia relatado a presença desse fator de risco em 48% de sua amostra de doadores de sangue com anti-VHC positivo.

Atualmente, em algumas regiões do mundo, principalmente nos países com padrão tipo 2 na prevalência idade-específica, (Itália e Japão), há relatos de alguns costumes destas populações, em uma época remota, associados à infecção pelo VHC.. No Japão, o uso de práticas de acupuntura, realizadas por profissionais sem formação médica, também foi associado com esta infecção (NOGUCHI et al., 1997). No leste da Europa também documentou-se a transmissão de certos patógenos, dentre eles o VHC, por meio de injeções inseguras (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 1999).

Desse modo, particularidades próprias de cada país podem estar implicadas na contaminação do VHC por certas rotas específicas. E se estas rotas não forem reconhecidas, uma parcela de pessoas infectadas pelo VHC pode ser taxada como portadores de transmissão esporádica, ou pode-se associá-las à contaminação por outras vias.

5.3.4.4 Passado de Transfusões Sanguíneas antes de 1993

A prevalência de passado de transfusões antes de 1993 foi de apenas 88 pessoas (2,8%) na nossa casuística, sendo somente 3 deles positivos para o VHC, havendo associação ($p=0,02$) desse fator de risco com a positividade do VHC, porém não confirmado como fator de risco independente após a análise de regressão logística. Dos casos positivos para anti-VHC, 13,6% relataram esse antecedente.

No Brasil, Guz (1998) reportou antecedente de transfusão em 20% dos pacientes assintomáticos e em 38% dos sintomáticos. Bassit et al., (1999) tinha este modo de contaminação em seus pacientes com hepatite crônica pelo VHC submetidos a tratamento anti-viral, também em 38%. Lima et al. (1995), estudando doadores de sangue com anti-VHC positivo na região sul do Brasil, encontrou uma prevalência de 13% de antecedente transfusional.

Estudando doadores de sangue nos Estados Unidos, no período de 1994 a 1995, Murphy et al., (2000), detectaram uma prevalência de passado de transfusões em 17% da amostra.

5.3.4.5 Tatuagem

Da nossa amostra, 189 (6%) das pessoas eram tatuados, sendo que 4 delas apresentaram positividade para o VHC, havendo associação ($p=0,039$) desse fator de risco com o anti- VHC positivo, não sendo confirmado como fator de risco independente após a análise de regressão logística. Dos casos positivos, 18,2% apresentavam esse possível fator de risco. Hepatite C pode ser transmitida durante a tatuagem através de instrumentos reutilizados ou inadequadamente esterilizados (HAYES; HARKNESS, 2001; HALEY; FISCHER, 2001). Em uma meta-análise de 83 estudos, o odds ratio de hepatite C entre os portadores de tatuagem foi de 2,74 (IC 95% 2,38-3,15) (JAFARI et al., 2010).

5.3.4.6 Risco Sexual

O risco relacionado à transmissão sexual pelo HCV ainda não está completamente elucidado, sendo esse fator de risco um dos mais controversos na epidemiologia da hepatite C pelos resultados divergentes observados nos diferentes estudos (SY; JAMAL, 2006).

Além disso, a possibilidade de transmissão intrafamiliar por compartilhamento de material de higiene pessoal ou eventual exposição a sangue contaminado dificulta a interpretação dos estudos que avaliaram a transmissão sexual do VHC (WAURE et al., 2010).

Entretanto, a incidência da infecção pelo VHC em pessoas com hábito sexuais de risco permanece mais elevada do que na população geral. Todavia, não podemos saber exatamente se esta população, com práticas sexuais não seguras, omite outros fatores de risco.

No presente estudo, consideramos risco sexual antecedente de 4 ou mais parceiros sexuais diferentes em 1 ano, sendo que 51(1,62%) pessoas relataram esse antecedente, sendo 2 positivas para o VHC, existindo associação pelo análise univariada ($p=0,048$), não sendo confirmada essa associação na análise multivariada. Dos casos positivos 6% referiram esse fator de risco.

5.3.4.7 Antecedente de Uso de Seringa de Vidro

Nesse presente estudo consideramos o antecedente de uso de seringa de vidro como possível fator de risco para o contágio pelo VHC, por ter sido uma prática muito utilizada no passado o uso de seringas de vidro não esterilizadas. Na nossa casuística houve 66 pessoas (2,1%) relatando esse antecedente, 3 delas apresentando positividade para o VHC, havendo associação de risco pela análise univariada ($p=0,01$), porém não confirmado como fator de risco independente após a análise multivariada. Dos casos positivos para anti-VHC da nossa amostra, 13,6% referiram passado de uso de seringas de vidro. Na Itália, Maio et al., (2000) relataram como fator de risco independente para o anti-VHC positivo antecedente de reutilização de seringas de vidro (OR:3,4) entre familiares ou vizinhos. No Brasil faltam estudos para avaliar associação desse fator de risco com o VHC.

5.3.4.8 Hemodiálise

Um número de fatores de risco foram identificados para a infecção pelo HCV entre pacientes de diálise, incluindo transfusões de sangue, a duração do estágio final da doença renal (e diálise), o tipo de diálise (risco é maior com hemodiálise e menor com diálise peritoneal), e a prevalência da infecção por HCV na unidade de diálise.

A maior segurança no uso de derivados do plasma (como a eritropoietina) após 1992 com o advento do uso do teste do anti-VHC em doadores de sangue e a melhora das práticas de assepsia e antissepsia no meio hospitalar entre os profissionais da área de saúde tendem a diminuir a infecção pelo VHC entre os pacientes hemodialisados. A incidência e prevalência da infecção pelo HCV entre pacientes em diálise tem diminuído nos últimos anos.

Na nossa casuística apenas 0,13% das pessoas da amostra relataram antecedente ou ainda encontrava-se em uso de hemodiálise, sendo que em 25% delas foi encontrado positividade para o VHC, ocorrendo associação com o anti-VHC positivo na análise univariada ($p=0,027$), e também na análise multivariada (OR:90,1). Dos casos positivos, somente 4,5% relataram esse fator de risco.

5.3.4.9 Outros Fatores de Risco

Consideramos no presente estudo outros fatores de risco relatados na literatura como possíveis fatores de risco associados a infecção pelo VHC: uso de piercing”, profissional da área de saúde, cirurgia prévia, antecedente de icterícia e manipulação em manicure com material não sabidamente esterilizado. Não houve associação de nenhum desses fatores de risco com a positividade para o VHC na amostra estudada.

5.3.5 Genótipos do VHC

A prevalência dos genótipos do VHC no Brasil mostram uma predominância dos tipos 1 e 3. No estado de São Paulo, cerca de 70% dos VHC são classificados como genótipo 1, 23% como genótipo 3 e 8% como genótipo 2 (GRUPO DE ESTUDO DA SBH, 1999). No estado do Rio Grande do Sul, a distribuição dos genótipos difere dos dados encontrados até agora em São Paulo, mostra resultados menos distantes para a prevalência entre os genótipos citados, com valores de 50 a 40% para os genótipos 1 e 3, respectivamente (CHEINQUER et al., 1998; SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOLOGIA, 1999). (BASSIT et al.,1999). Em outros estados de federação, a distribuição dos genótipos mostram

uma taxa mais expressiva do tipo 1 (60 a 88%) e menos para o tipo 3 (8 a 20%) (SBH SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOLOGIA, 1999; SILVA et al., 2000; SILVA et al., 2005).

No presente estudo, observamos a seguinte distribuição dos genótipos do VHC: 66,6% para o tipo 1 e 33,4% para o tipo 3. Interessante observar a distribuição dos genótipos: 35,7% dos genótipos 1 foi encontrado no município de Jaboticabal e que 42,8% dos genótipos 3 foi encontrado no município de Assis.

O padrão da distribuição dos genótipos do VHC encontrado no presente trabalho é similar a dos outros estudos realizados no Brasil previamente, exceto na região Sul do país. Este resultado pode ser característico da região estudada ou do perfil da população em estudo.

Neste estudo, não encontramos diferenças estatisticamente significantes quando analisamos a distribuição dos pacientes quando ao modo de transmissão com os genótipos do VHC. Também não encontramos diferenças com a análise da distribuição dos genótipos quanto ao município.

5.3.6 Considerações Finais sobre os Resultados

Independente dos resultados, foi o primeiro estudo de prevalência no Brasil abrangendo vários municípios do interior, em todas as regiões do estado de São Paulo.

Foi encontrada uma prevalência maior do anti-VHC nos municípios de Assis, Jaboticabal e Rio Claro. Esse resultado pode ser explorado futuramente no sentido de se realizar campanhas nesses municípios para se tentar confirmar esses achados na população geral. Deve-se atentar também para possíveis particularidades ainda não detectadas nessas regiões como veículos de contágio para a infecção pelo VHC.

Foi encontrada associação do uso de seringa de vidro com a positividade do anti-VHC, achado pouco relatado na literatura mundial e de escasso estudo na literatura nacional, embora essa prática tenha sido frequente

no Brasil e possa ser a causa de infecção em muitos dos portadores de causa desconhecida.

Outro achado interessante foi a associação do uso do gluconergan® (confirmado pela análise multivariada, OR: 44,4) com a positividade do anti-VHC. Esse fator de risco já foi relatado por outros estudos nacionais e confirma esse fator de risco como importante forma de contágio no nosso país.

Um ponto importante do estudo foi a análise da idade como fator de risco para a positividade do anti-VHC. Além da associação na análise univariada e confirmada pela análise multivariada (OR: 5,6), obtivemos uma idade de corte pela curva ROC de 45,5 anos, similar a idade recomendada atualmente pelo CDC nos EUA para realização de screening para o VHC (entre 47 e 67 anos). Esses dados podem estimular mais estudos numa população geral e sugere a realização de screening para essa faixa etária no nosso país.

De maneira inédita utilizamos o geoprocessamento (através da análise espacial) no estudo da infecção pelo VHC e tentamos correlacionar alguns dados socioeconômicos regionais com a presença do anti-VHC. Embora não tenha achado correlação positiva, essa iniciativa pode estimular novos estudos com essa ferramenta no estudo da hepatite C.

6. CONCLUSÕES

- 1) A prevalência da infecção pelo VHC nas amostras estudadas foi de 0,7%, com predomínio do genótipo 1. Essa prevalência não foi uniforme nos municípios estudados.
- 2) Os fatores de risco independentes para a infecção pelo VHC foram idade >40 anos, uso de droga inalatória, uso de gluconergan® e hemodiálise.
- 3) Houve uma tendência de associação da positividade do anti-VHC com o aumento da faixa etária categorizada.
- 4) O ponto de corte de 45,5 anos para a idade mostrou-se associada a positividade do anti-VHC.
- 5) Não houve correlação espacial da prevalência do VHC nas amostras estudadas com fatores sócio econômicos dos municípios.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABDEL-AZIZ, F. et al. Hepatitis C virus (HCV) infection in a community in the Nile Delta: population description and HCV prevalence. **Hepatology**, v.32, p.111-115, 2000.
- ACKERMAN, Z.; PALTIEL, O. Intrafamilial transmission of hepatitis Virus: a systematic review. **J. Viral Hepat.**, v.7, p.93-103, 2000.
- AGNELLO, V.; DE ROSA, F.G. Extra-hepatic disease manifestation of HCV. **J. Hepatol.**, v.40, p.341-352, 2004.
- ALLAIN, J.P. et al. Transfusion risks of yesterday and of today. **Transfus. Clin. Biol.**, v.10, p.1-5, 2003.
- ALTER, H.J. et al. - Hepatitis C in asymptomatic blood Donors. **Hepatology**, v.26, suppl. 1, p.S29-S33, 1997.
- ALTER, H.J.; SEEFF, L.B. Recovery, persistence, and sequelae in hepatitis C virus Infection: a perspective on long-term outcome. **Semin. Liver Dis.**, v.20, p.17-35, 2000.
- ALTER, M.J. Epidemiology of hepatitis in the West. **Semin. Liver Dis.**, v.15, p.5-14, 1995.
- ALTER, M.J. Epidemiology of hepatitis C virus infection. **World J. Gastroenterol.**, v.13, p.2436-2441, 2007.
- ALTER, M.J. Epidemiology of hepatitis C. **Hepatology**, v.26, p.S62-S65, 1997a.
- ALTER, M.J. et al. The prevalence of hepatitis C Virus infection in the United States, 1998 through 1994. **N. Engl. J. Med.**, v.341, p.556-562, 1999.
- ALTER, M.J. Prevention of spread of hepatitis C. **Hepatology**. v.36, p.93-98, 2002.
- ANGELICO, M. et al. Hepatitis C virus infection in Italian kidney graft recipients. Changing risk factors and hepatitis C virus genotypes. **Ital. J. Gastroenterol. Hepatol.**, v.29, p.448-455, 1997.

- ANSALDI, F. et al. Different seroprevalence and molecular epidemiology patterns of hepatitis C virus infection in Italy. **J. Med. Virol.**, v.76, p.327-332, 2005.
- ARASH, G.C. et al. Expression e identification of hepatitis C virus polyprotein cleavage products. **J. Virol.**, p.1385-1395, 1993.
- ARMSTRONG, G.L. et al. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1999 through 2002. **Ann. Intern. Med.**, v.144, p.705-714, 2006.
- BAILEY, T.C; GATTRELL, A.C. **Interactive spatial data analysis**. London: Longman Scientific & Technical, 1995. 435p.
- BARCELLOS, C. et al. Colocando dados no mapa a escolha da unidade espacial de agregação e integração de bases de dados em saúde e ambiente através de geoprocessamento. **Inf. Epidemiol. SUS**, v.1, p.20-29,1997.
- BARCELLOS, C.; RAMALHO, W. Situação atual do geoprocessamento e da análise de dados espaciais em saúde no Brasil. **Inform. Pública**, v.4, p.221-230, 2002.
- BARRETOS, S.M. et al. Sistema de informações geográficas para distritos de saúde. **Rev. Baiana Saúde Pública**, v.21, p.57-70, 1995.
- BASSIT, L. et al. Anti-HCV PCR positivity subtypes among screening positive blood donors from São Paulo. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v.27, suppl.1, p.100, 1994.
- BASSIT, L. et al. Chronic hepatitis C virus infections in Brazilian patients: association with genotypes, clinical parameters and response to long term alpha interferon therapy. **Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo**, vol.41, p.183-189, 1999.
- BELZA, M.J. et al. Social and work conditions, risk behavior and prevalence of sexually transmitted diseases among female immigrant prostitutes in Madrid (Spain). **Gac. Sanit.**, v.18, p.177-183, 2004.
- BERG, T. et al. Distribution of hepatitis C virus genotypes in German patients with chronic hepatitis C: correlation with clinical and virological parameters. **J. Hepatol.**, v.26, p.484-491, 1997.

BRANDÃO, A. et al. Fatores de risco para infecção pelo vírus da hepatite C em doadores de sangue no sul do Brasil. **GED, Gastroenterol. Endosc. Digest.**, suppl.17, p.540, 1998.

BRASIL. Ministério da Saúde, Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C e Coinfecções. Brasília. Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais, 2011. p.1-103.

BUCKTON, A.J. et al. Multitypic hepatitis C virus infection identified by real- time nucleotide sequencing of minority genotypes. **J. Clin. Microbiol.**, v.44, p.2779-2784, 2006.

BUKH, J.; MILLER, R.H.; PURCELL, R.H. Genetic heterogeneity of hepatitis C virus: Quasispecies and Genotypes. **Semin. Liv. Dis.**, v.15, p.41-63, 1995.

BUSCH, M.P. et al. Closing the windows on viral transmission by blood transfusion. In: STRAMER SL (Ed.). **Blood safety in the new millennium.** Bethesda: American Association of Blood Banks, 2001. p.33-54.

BUSCH, M.P. et al. Use of third-generation hepatitis C virus (HCV) enzyme immunoassay (EIA) to resolve second-generation HCV EIA-reactive and second-generation recombinant immunoblot assay-indeterminate blood samples: data to support current Food and Drug Administration guidance on HCV lookback. **Transfusion**, v.40, p.10-14, 2000.

BUSCH, M.P. et al. A new strategy for estimating risks of transfusion-transmitted viral infections based on rates of detection of recently infected donors. **Transfusion**, v.45, p.254-264, 2005.

CAMPIOTTO, S. et al. Distribuição dos Genótipos do vírus da hepatite C na diferentes regiões do Brasil. Dados preliminares. **GED, Gastroenterol. Endosc. Digest.**, suppl.17, p.564, 1998.

CARVALHO, M.S. **Aplicação de métodos de análise espacial na caracterização de áreas de riscos à saúde.** Tese (Doutorado) - Universidade Federal do Rio de

Janeiro, Rio de Janeiro, 1997. Disponível em: <<http://www.proc.fiocruz.br/~marilia>>. Acesso em: 23 jun. 2011.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Frequency of vaccine-related and therapeutic injections: Romania 1998. **Mmwr. Morb. Mort. Wkly. Rep.**, v.48, p.271-274, 1999.

CHEINQUER, H. et al. Genótipos do vírus da hepatite C em Porto Alegre, sul do Brasil. **GED, Gastroenterol. Endosc. Digest.**, suppl.17, p.S40, 1998.

CHOO, Q.L. et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne Non-A, Non-B viral hepatitis Genome. **Science**, v.244, p.359-362, 1989.

COLIN, W.S.; LYN, F.; MIRIAM, J.A. Global epidemiology of hepatitis C virus infection - Review. **Lancet. Infect. Dis.**, v.5, p.558-567, 2005.

CONRY-CANTILENA, C. et al. Routes of infection. **New Engl. J. Med.**, v.334, p.1691-1696, 1996.

DALGARD, O. et al. Hepatitis C in the general adult population of Oslo: prevalence and clinical spectrum. **Scand. J. Gastroenterol.**, v.38, p.864-870, 2003.

DAVIS, G.L. et al. Projecting the future Healthcare burden from Hepatitis C in the United States. **Hepatology**, v.28, suppl.2, p.S909-S912, 1998.

DE CARVALHO, H.B. et al. HIV and infections of similar transmission patterns in a drug injectors community of Santos, Brazil. **J. Acquir Immune Defic. Syndr Hum. Retrovirol.**, v.12, p.84-92, 1996.

DI BISCEGLIE, A.M. et al. Natural history of hepatitis C: its impact on clinical management. **Hepatology**, v.31, p.1014-1018, 2000.

DI MARCO, V. et al. A randomized controlled trial of high-dose maintenance interferon therapy in chronic hepatitis C. **J. Med. Virol.**, v.51, p.17-24, 1997.

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

- DORE, G.J. et al. Epidemiology of hepatitis C virus infection in Australia. **J. Clin. Virol.**, v.26, p.171-184, 2003.
- EASL International Consensus Conference On Hepatitis C. CONSENSUS STATEMENT. **J. Hepatol.**, v.30, p.956-961, 1999.
- ESTEBAM, J.I.; SAULEDA, S.; QUER, J. Review: the changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe. **J. Hepatol.**, v.48, p.148-162, 2008.
- European Centre For Disease Prevention and Control. **Surveillance and prevention of Hepatitis B and C in Europe**. Stockholm: ECDC, 2010.
- FANG, J.W.S.; CHOW, V.; LAU, J.Y.N. Virology of hepatitis C virus in. **Clin. Liv. Dis.**, v.3, p.493-514, 1997.
- FARCI, P.; PURCELL, R.H. Clinical significance of hepatitis C virus genotypes and quasispecies. **Semin. Liv. Dis.**, v.20, p.103-126, 2000.
- FARREL, J. **A assustadora história das pestes e epidemias**. São Paulo: Ediouro, 2003.
- FATTOVICH, G. et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. **Gastroenterology**, v.112, p.463-472, 1997.
- FERNANDEZ, I. et al. Influence of Viral genotype and level of viremia on the severity of liver injury and the response to Interferon therapy in Spanish patients with chronic C infection. **Scand. J. Gastroenterol.**, v.32, p.70-76, 1997.
- FOCACCIA, R. et al. Estimated prevalence of viral hepatitis in general population of the municipality of Sao Paulo, measured by a serologic survey of a stratified, randomized and residence-based population. **Braz. J. Infect. Dis.**, v.2, p.269-284, 1998.
- GERMANO, F.N. et. al. Prevalence of hepatitis C virus among users attending a voluntary testing center in Rio Grande, southern Brazil: predictive factors and hepatitis C virus genotypes. **Int. J. STD AIDS**, v.21, p.466-471, 2010.

GONZALEZ, A. et al. Efficacy of screening donors for antibodies to the hepatitis C virus to prevent transfusion-associated hepatitis: final report of a prospective trial. **Hepatology**, v.22, p.439-445, 1995.

GORRIN, G.; FRIESENHAHN, M.; LIN, P. et al. Performance evaluation of the VERSANT HCV RNA qualitative assay by using transcription-mediated amplification. **J. Clin. Microbiol.**, v.41, p.310, 2003.

GRUPO DE ESTUDO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOLOGIA. Epidemiologia da Infecção pelo vírus da Hepatite C no Brasil. **GED, Gastroenterol. Endosc. Digest.**, suppl. 1, v.18, p.S3-S8, 1999.

GUADAGNINO, V. et al. Prevalence, risk factors, and genotype distribution of hepatitis C virus infection in the general population: a community-based survey in the southern Italy. **Hepatology**, v.26, p.1006-1011, 1997.

GUAYDER D. et al. Risk factors of hepatitis C virus transmission in 249 patients with Sporadic infection. A case control study. **Hepatology**, suppl. 2, v.28, p.S1221-S1224, 1998.

GUNN, R.A. et al. Evaluation of screening criteria to identify persons with hepatitis C virus infection among sexually transmitted disease clinic clients. **Sex. Transm. Dis.**, v. 30, p.340-44, 2003.

GUZ, B. **Hepatite Crônica pelo vírus C em pacientes sintomáticos e assintomáticos: características epidemiológicas, clínicas, laboratoriais e anatomopatológicas.** 1990. São Paulo, Tese (Doutorado) - Hospital do Servidor Público Estadual, São Paulo, 1998.

HALEY, R.W.; FISCHER, R.P. Commercial tattooing as a potentially importante source of hepatitis C infection. Clinical epidemiology of 626 consecutive patients unaware of their hepatitis C serologic status. **Medicine (Baltimore)**, v.80, p.134, 2001.

- HAMMER, G.P. et al. Low incidence and prevalence of hepatitis C virus infection among sexually active non-intravenous drug-using adults, San Francisco, 1997-2000. **Sex. Transm. Dis.**, v.30, p.919-924, 2003.
- HAYES, M.D.; HARKNESS, G.A. Body piercing as a risk factor for viral hepatitis: an integrative research review. **Am. J. Infect. Control**, v.29, p.271, 2001.
- HAYLEY, A.C. et al. Commercial Enzyme Immunoassay adapted for the detection of antibodies to hepatitis C virus in dried blood spots. **J. Clin. Virol.**, v.36, p.68-72, 2006.
- HICKMAN, M. et al. Hepatitis C virus (HCV) prevalence, and injecting risk behaviour in multiple sites in England in 2004. **J. Viral Hepat.**, v.14, p.645-652, 2007.
- HLADIK, W. et al. Prevalence and screening costs of hepatitis C virus among Ugandan blood donors. **Trop. Med. Int. Health**, v.1, p.951-954, 2006.
- HOOFNAGLE, J.H. et al. Hepatitis C: The clinical spectrum of disease. **Hepatology**, v.26, suppl.1, p.S15 -S20, 1997.
- HOUGHTON M. et al. Molecular biology of the hepatitis C viruses: implications for diagnosis, development and control of viral disease. **Hepatology**, v.14, p.381, 1991.
- HU, K-Q.; TONG, M.J. The long-term outcomes of patients with compensated hepatitis C virus-related cirrhosis and history of parenteral exposure in the United States. **Hepatology**, v.29, p.1311-1316, 1999.
- HUTCHINSON, S.J. et al. Hepatitis C virus infection in Scotland: epidemiological review and public health challenges. **Scott. Med. J.**, v.51, p.8-15, 2006.
- IBGE. Censo Demográfico 2010. 2010a. Disponível em: <[http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populace/censo 2010](http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populace/censo%2010)> Acesso em: 18 jan. 2011.

IBGE. Produto Interno Bruto dos Municípios 2005-2009. 2010b. Disponível em: < http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/economia/pibmunicipios/2005_2009>. Acesso em 18 jan. 2011.

IBGE. Mapa de Pobreza e Desigualdade - Municípios Brasileiros, 2003. 2003. Disponível em: < <http://www.ibge.gov.br/cidades>>. Acesso em 18 jan. 2011.

IDEO, G. et al. Interferon treatment of chronic hepatitis C patients with normal or near normal alanine-amino-transferase levels: might it be harmful rather than useful? **Int. Hepatol. Communic.**, v.6, p.8-15, 1996.

JAFARI, S. et al. Tattooing and the risk of transmission of hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. **Int. J. Infect. Dis.**, v.14, p.928-940, 2010.

JUDD, A. et al., Incidence of hepatitis C virus and HIV among new injecting drug users in London: prospective cohort study. **BMJ**, v.330, p.24-25, 2005.

KAMPEL, A.M.; CÂMARA, G.; QUINTANILHA, J. Análise Exploratória das relações espaciais do desflorestamento da Amazônia Legal Brasileira. In: SIMPÓSIO BRASILEIRO DE GEOTECNOLOGIAS - GISBRASIL. 2000, Salvador. Disponível em: <<http://www.dpi.Inpe.Br/Gilberto/artigos/Silvana-gisbrasil2000.pdf>. Acesso em: 23 jun. 2011.

KASI, S. et al. Hepatitis C infection in potencial recipients with normal liver biochemistry does not preclude renal transplantation. **Digest. Dis. Sci.**, v.39, p.961-964, 1994.

KHAN, M.H. et al. Which Patients with hepatitis C develop liver complications? **Hepatology**, v.31, p.513-520, 2000.

KODA, T. et al. Hepatitis C transmission between spouses. **J. Gastroenterol. Hepatol.**, v.11, p.1001-1005, 1996.

KUPEK E. et al. Transfusion risk for hepatitis B, hepatitis C, and HIV in the State of Santa Catarina, Brazil, 1991-2001. **Braz. J. Infect. Dis.**, v.8, p.236-240, 2004.

KUPER, A.; TZONOU, A.; KAKLAMANI, E. Tobacco smoking, alcohol consumption and their interaction in the causation of hepatocellular carcinoma. **Int. J. Cancer**, v.85, p.498-502, 2000.

KWO, P.Y. et al. Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naive patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. **Lancet**, v.376, p.705, 2010.

LAW, M.G. et al. Modelling hepatitis C virus incidence, prevalence and long-term sequelae in Australia, 2001. **Int. J. Epidemiol.**, v.32, p.717-724, 2003.

LEE, S.R. et al. Evaluation of a rapid, point-of-care test device for the diagnosis of hepatitis C infection. **J. Clin. Virol.**, v.48, p.15, 2010.

LIMA, J.P. et al. Anticorpos séricos ao VHC: Análise dos fatores de risco da soropositividade, avaliação bioquímica e histológica do fígado numa população de doadores voluntários de sangue em Porto Alegre. **GED, Gastroenterol. Endosc. Digest.**, v.14, p.201-212, 1995.

LINDSAY, K.L. et al. Response to higher doses of interferon alfa-2b in patients with chronic hepatitis C: a randomized multicenter trial. **Hepatology**, v.24, p.1034-1040, 1996.

LUCIDARME, D. et al. Incidence and risk factors of HCV and HIV infections in a cohort of intravenous drug users in the North and East of France. **Epidemiol. Infect.**, v.132, p.699-708, 2004.

MAIO, G. et al. Hepatitis C vírus infection and alanine transaminase levels in the general population: a survey in a southern Italian town. **J. Hepatol.**, v.33, p.116-120, 2000.

MANSELL, C.J.; LOCARNINI, S.A. Epidemiology of hepatitis C in the East. **Semin Liver Diseases**, v.15, p.15-32, 1995.

MARIACARMELA, S. et al. Simple and Reliable Method for Detection and Genotyping of Hepatitis C Virus in Dried Blood Spots Stored at Room Temperature. **J. Clin. Microbiol.**, v.40, p.3512-3514, 2002.

MATHEI, C. et al. Evidence for a substantial role of sharing of injecting paraphernalia other than syringes/needles to the spread of hepatitis C among injecting drug users. **J. Viral. Hepat.**, v.13, p.560-570, 2006.

MATHEI, C. et al. Molecular epidemiology of hepatitis C among drug users in Flanders, Belgium: association of genotype with clinical parameters and with sex- and drug-related risk behaviours. **Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.**, v.24, p.514-522, 2005.

MEDINA, M.; SCHIFF, E.R. Hepatitis C: Diagnostic assays. **Semin. Liver Dis.**, v.15, p.33-40, 1995.

MELO, E.C.P.; CARVALHO, M.S.; TRAVASSOS, C. Distribuição espacial da mortalidade por infarto agudo do miocárdio no município do Rio de Janeiro, Brasil. **Cad. Saúde Pública**, v.22, p.1225-1236, 2006.

MIZOKAMI, M. et al. Hepatitis C virus types 7, 8 and 9 should be classified as type 6 subtypes. **J. Hepatol.**, v.24, p.662-624, 1996.

MONDELLI, M.; SILINI, E. Clinical significance of hepatitis C virus genotypes. **J. Hepatol.**, suppl. 31, p. 65-70, 1999.

MOURA, A.C.M. Globalização e metodologia no uso do geoprocessamento de casos diferentes abordagens de análise espaciais. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE CARTOGRAFIA, 1997, Curitiba. **Anais...** Curitiba: IAP, UNILIVRE, 1997.

MUHLBERGER, N. et al. HCV-related burden of disease in Europe: a systematic assessment of incidence, prevalence, morbidity, and mortality, **BMC Public Health**, v.9, p.34, 2009.

MURPHY, E.L. et al. Demographic determinants of hepatitis C virus: seroprevalence among blood donors. **JAMA**, v.275, p. 995-999, 1996.

- MURPHY, E.L. et al. Risk factors for hepatitis C virus infection in United States blood donors. **Hepatology**, v.31, p.756-762, 2000.
- MURRAY, J.M. et al. The impact of behavioural changes on the prevalence of human immuno- deficiency virus and hepatitis C among injecting drug users. **Int. J. Epidemiol.**, v.31, p.708-714, 2003.
- NOGUCHI, S. et al. Routes of transmission of hepatitis C virus in a epidemic rural area of Japan. Molecular epidemiologic study of hepatitis C virus infection. **Scand. J. Infect. Dis.**, v.29, p.23-28, 1997.
- OKAMOTO, H. et al. Nucleotide sequence of the genomic RNA of hepatitis C virus isolated from a human carrier: comparison with reported isolates for conserved and divergente regions. **J. General Virol.**, v.72, p.2697-2704, 1991.
- OSTAPOWICZ, G.; BELL, S.J.; DESMOND, P.V. Severity of liver disease in hepatitis C infection contracted through injecting drug use. **Aust. N. Z. J. Med.**, v.29, p.776-781, 1999.
- PALTANIN, L.F.; REICHE, E.M.V. Seroprevalence of anti-hepatitis C virus antibodies among blood donors, Brazil. **Rev Saúde Pública**, v.36, p.393-399, 2002.
- PAWLOTSKY J.M. et al. Diagnostic tests for hepatitis C. **J. Hepatolol.**, v.31, suppl.1, p.71-79, 1999.
- PAWLOTSKY, J.M. et al. Relationship between hepatitis C virus genotypes and sources of infection in patients with chronic hepatitis C. **J. Infect. Dis.**, v.171, p.1607-1610, 1995.
- PEREIRA, M.G. **Métodos empregados em epidemiologia**. In: PEREIRA, M.G. *Epidemiologia teoria e prática*. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. p.269-288.
- PETROSILLA, N. et al. Prevalence of hepatitis C antibodies in health-care workers. **Lancet**, v.343, p.1618-1620, 1994.

PFAN, P.R. et al. Hepatitis C transmission and infection by orthotopic heart transplantation. **J. Heart Lung Transplant.**, v.19, p.350-354, 2000.

PNUD. Ranking do IDH dos Municípios do Brasil 2003. 2003. Disponível em: <<http://www.pnud.org.br/IDH>. Acesso em: 18 jan. 2011.

POYNARD, T.; BEDOSSA, P.; OPOLON, P.; **for the OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR and DOSVIRC GROUPS**. Natural history of liver fibrosis progression in patients with Chronic hepatitis C. **Lancet**, v.349, p.825-832, 1997.

PRATI, D. et al. Transmission of viral hepatitis by blood and blood derivatives: current risks, past heritage. **Dig. Liver Dis.**, v.34, p.812-817, 2002.

PRATI, D. Transmission of hepatitis C virus by blood transfusions and other medical procedures: a global review. **J. Hepatol.**, v.45, p.607-616, 2006.

REID, A.E. et al. Hepatitis C virus genotypes and viremia and hepatocellular carcinoma in the United States. **Am. J. Gastroenterol.**, v.94, p.1619-1626, 1999.

RODGER, A.J. et al. Assessment of long-term outcomes of community-acquired hepatitis C infection in a cohort with sera stored from 1971 to 1975. **Hepatology**, v.32, p.582-587, 2000.

ROMANOWSKI, B. et al. Preiksaitis J, Campbell P, Fenton J. Hepatitis C seroprevalence and risk behaviors in patients attending sexually transmitted disease clinics. **Sex. Transm. Dis.**, v.30, p.33-38, 2003.

SAEED, A.A. et al. Hepatitis C virus in Egyptian blood donors in Riyadh. **Lancet**, v.33, p.359-360, 1991.

SAGNELLI, E. et al. The importance of HCV on the burden of chronic liver disease in Italy: a multicenter prevalence study of 9,997 cases. **J. Med. Virol.**, v.75, p.522-527, 2005.

- SALMERON, F.J. et al. Epidemiology, serological markers, and hepatic disease of anti-HCV ELISA-2- positive blood donors. **Digest. Dis. Scienc.**, v.41, p.1933-1938, 1996.
- SCHIFF, E.R.; MEDINA, M.; KAHN, R.S. New perspectives in the diagnosis of hepatitis C. **Semin. Liver Dis.**, v.19, p.3-15, 1999.
- SCHREIBER, G.B. et al. The risk of transfusion-transmitted viral infections. The Retrovirus Epidemiology Donor Study. **N. Engl. J. Med.**, v.334, p.1685-1690, 1996.
- SEEF, L.B. et al. Natural History of Chronic Hepatitis C. **Hepatology**, v.36, suppl.1, p.s35-s46, 2002.
- SEEFF, L.B. et al. Natural history of hepatitis C. **Hepatology**, v.26, suppl.1, p.S21-S28, 1997.
- SERFATY, L. et al. Determinants of outcome of compensated hepatitis C virus-related cirrhosis. **Hepatology**, v.27, p.1435-1440, 1998.
- SHEPARD, C.W.; FINELLI, L.; ALTER, M.J. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. **Lancet Infect. Dis.**, v.5, p.558-567, 2005.
- SHERLOCK, S. et al. Hepatitis C virus: a historical perspective. **Dig. Dis. Sci.**, v.41, suppl., p.3S-5S, 1996.
- SHERMAN, K.E. et al. Telaprevir in combination with peginterferon alfa2a and ribavirin for 24 or 48 weeks in treatment-naive genotype 1 HCV patients who achieved an extended rapid viral response: Final results of phase 3 ILLUMINATE study. **Hepatology**, v.52, p.401a, 2010.
- SILINI, E. et al. Molecular epidemiology of hepatitis C virus infection among intravenous drug users. **J. Hepatol.**, v.22, p.691-695, 1995.
- SILVA, G.F. et al. Grading and staging of chronic hepatitis C and its relation to genotypes and epidemiological factors in Brazilian blood donors. **Braz. J. Infect. Dis.**, v.9, p.142-149, 2005.

- SILVA, G.F. et al. Influence of a regional habit on the hepatitis C vírus infection: the role of gluconergan®. **Hepatology**, v.34, p.574a, 2001.
- SILVA, L.K. et al. Hepatitis C vírus genotypes in a northeastern area of Brazil. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, v.62, p.257-260, 2000.
- SIMMONDS, P. et al. Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes. **Hepatology**, v.42, p.962, 2005.
- SIMMONDS, P. et al. Variability of Hepatitis C virus. **Hepatology**, v.21, p.570-583, 1995.
- SNOW, J (1813-1858). **Sobre a maneira de transmissão das doenças no espaço e no tempo**. Rio de Janeiro: ABRASCO, 1999.
- SOLDAN, K. et al. Estimation of the risk of hepatitis B virus, hepatitis C virus and human immunodeficiency virus infectious donations entering the blood supply in England, 1993-2001. **Vox Sang**, v.84, p.274-286, 2003.
- SULKOWSKI, M.S.; THOMAS, D.L. Hepatitis C in the HIV-infected person. **Ann. Intern. Med.**, v.138, p.197-207, 2003.
- SUTTON, A.J.; EDMUNDS, W.J.; GILL, O.N. Estimating the cost- effectiveness of detecting cases of chronic hepatitis C infection on reception into prison. **BMC Pub. Health**, v.6, p.170, 2006.
- SY, T.; JAMAL, M. Review Epidemiology of Hepatitis C Virus (HCV) Infection. **Int. J. Med. Sci.**, v.3, p.41-46, 2006.
- SY, T.; JAMAL, M.M. Epidemiology of hepatitis C virus (HCV) infection. **Int. J. Med. Sci.**, v.3, p. 41-46, 2006.
- TASSOPOULOS, N.C. Patterns of progression: Unpredictability and risk of descompensated cirrhosis. **Dig. Dis. Sci.**, v.41, p.41S-48, 1996.
- TENGAN, F.M. et al. Sexual transmission of hepatitis C vírus. **Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo**, v.43, p.133-137, 2001.

- TERRAULT, N.A. et al. Sexual activity as a risk factor for hepatitis C. **Hepatology**, v.36, suppl.1, p.S99-105, 2002.
- TESI, J. et al. Chronic viral hepatitis and the human genome. **Hepatology**, v.31, p.819-827, 2000.
- THOMAZ, D.L. et al. Hepatitis C epidemiology, injecting new tools in the field. **Hepatology**, v.31, p.790-791, 2000.
- THORPE, L.E. et al. Risk of hepatitis C virus infection among young adult injection drug users who share injection equipment. **Am. J. Epidemiol.**, v.155, p.645-653, 2002.
- TOM, W.; SAMUEL, S. L. Hepatitis C: a review for primary care physicians. **Car. Med. Assoc. J.**, v.174, p.649-59, 2006.
- TONG, M.J. et al. Clinical outcomes after transfusion-associated hepatitis C. **N. Engl. J. Med.**, v.332, p.1463-1466, 1995.
- TOUZET, S. et al. Epidemiology of hepatitis C virus infection in seven European Union countries: a critical analysis of the literature. HENCORE Group (Hepatitis C European Network for Cooperative Research). **Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.**, v.12, p.667-678, 2000.
- TREPO, C.; PRADAT, P. Hepatitis C virus infection in Western Europe. **J. Hepatol.**, v.31, p.80-83, 1999.
- TSUBOTA, A. et al. Relationship between pretreatment viremia level and response to interferon-alpha therapy in chronic hepatitis C differs in viral type 1 and 2 infections. **Dig. Dis. Sci.**, v.41, p.1925-1932, 1996.
- UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO. Núcleo de Pós-Graduação. RELATÓRIO DE PESQUISA, BRASIL. **Estudo de prevalência de base populacional das infecções pelos vírus das hepatites A, B e C nas capitais do Brasil: Relatório de Pesquisa.** Recife, 2010.

VANDERBORGHT, B.O.M. et al. Prevalence of anti-hepatitis C virus in the Blood donor population of Rio de Janeiro. **Vox Sang.**, v.65, p.122-125, 1993.

VERBEECK, J. et al. Investigating the origin and spread of hepatitis C virus genotype 5a. **J. Virol.**, v.80, p.4220-4226, 2006.

VERMEHREN, J. et al. Differences between two real-time PCR-based hepatitis C virus (HCV) assays (Real Time HCV and Cobas AmpliPrep/Cobas TaqMan) and one signal amplification assay (Versant HCV RNA 3.0) for RNA detection and quantification. **J. Clin. Microbiol.**, v.46, p.3880, 2008.

VILLANO, S.A. et al. Incidence and risk factors for hepatitis C among injection drug users in Baltimore, Maryland. **J. Clin. Microbiol.**, v.35, p.3274-3277, 1997.

WAQUAR, A. et al. A brief review on molecular, genetic and imaging techniques for HCV fibrosis evaluation. **Virol. J.**, v.8, p.53, 2011.

WASLEY, A.M.; ALTER, M.J. Epidemiology of hepatitis C: geographic differences and temporal trends. **Semin. Liver Dis.**, v.20, p.1-16, 2000.

WAURE, C. et al. Intrafamilial transmission of hepatitis C virus in Italy: a systematic review. **J. Epidemiol. Commun. Health**, v.64, p.843-848, 2010.

WEISBORD, J.S. et al. Prevalence of and risk factors for hepatitis C virus infection among STD clinic clientele in Miami, Florida. **Sex. Transm. Infect.**, v.79, p.E1, 2003.

WEJSTAL, R. et al. Sexual transmission of hepatitis C virus. **J. Hepatol.**, v.31, suppl.1, p.92-95, 1999.

WILLIAMS, I.T. et al. Current patterns of hepatitis C virus transmission in the United States: The role of drugs and Sex. **Hepatology**, v.28, suppl.2, p.S1337-S1340, 1998.

WONG, J.B. et al. Hepatitis C: cost of illness and considerations for the economic evaluation of antiviral therapies. **Pharmacoeconomics**, v.24, p.661-672, 2006.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global surveillance and control of hepatitis C. Report of a WHO Consultation organized in collaboration with the Viral

Hepatitis Prevention Board, Antwerp, Belgium. **J. Viral. Hepat.**, v.6, p.35-47, 1999.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Regional Office for Europe. Country Information. 2006. Disponível em: <<http://www.euro.who.int/countryinformation>>. Acesso em 25 jan. 2012.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **The Global Burden of Disease project**: results for 2002 and earlier years, methods, documentation and publications. Manuals, resources and software for carrying out national burden of disease studies. Disponível em <<http://www.who.int/healthinfo/bodproject/en/index.html>>. Acesso em: 28 jan. 2012.

YOSHIKAWA, A. et al. Serodiagnosis of Hepatitis C virus infection by Elisa for against the putative core protein (p20C) expressed in Escherichia coli. **J. Immunol. Methods**, v.148, p.143-150, 1992.

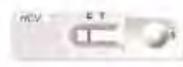
YOUNOSSI Z.; MCHUTCHISON J. Serological tests for HCV infection. **V. Hepat. Rev.**, v.2, p.161, 1996.

ZHANG, M. et al. Hepatitis C virus infection, Linxian, China. **Emerg. Infect. Dis.**, v.11, p.17-21, 2005.

ZYLBERBERG, H. et al. Significance of repeatedly normal aminotransferase activities in HCV- infected patients. **J. Clin. Gastroenterol.**, v.29, p.71-75, 1999.

8. ANEXOS

Anexo 1

METODO	AMOSTRA BIOLÓGICA
<p>Teste imunocromatográfico</p>	<p>1-Este teste pode ser realizado com amostras de sangue total, plasma e soro humano. 2-Seguem os procedimentos clínicos padrões para amostras de sangue total, soro e plasma. 3-O teste deve ser desenvolvido logo que possível após a coleta da amostra. Não deixar as amostras em temperatura ambiente por mais de 24 hs. Amostras de soro e plasma podem ser refrigeradas entre 2 a 8°C por 7 dias, e a -20°C ou menos para um armazenamento mais prolongado. Congelamento e descongelamento repetidos da amostra não são recomendados para este teste. 4-Amostras para serem transportadas devem estar empacotadas de acordo com as normas regulamentativas que cobrem o transporte de agentes biológicos.</p>
<p>FINALIDADE Teste rápido, imunocromatográfico, para detecção de anticorpos específicos da HCV (vírus Hepatite C) em amostras de sangue total, plasma ou soro humano. Somente para uso diagnóstico IN VITRO.</p>	<p>PROCEDIMENTOS 1-Ler o procedimento por inteiro e cuidadosamente antes de iniciar o teste. Amostras refrigeradas ou outros materiais devem atingir a temperatura ambiente antes do teste. 2-Remover o dispositivo da bolsa de alumínio antes de iniciar o teste. Colocar o dispositivo sobre uma superfície plana. Dispensar 10ul. de amostra de soro, plasma ou sangue total (usando uma micropipeta) dentro da cavidade "S" do dispositivo de teste. 3-Adicionar 3 gotas do Tampão dentro da cavidade "T" do dispositivo de teste. 4-Quando começar a reação, uma cor roxa moverá pela janela de resultados no centro do dispositivo de teste. 5-Fazer a leitura do resultado entre 5 e 20 minutos. Não ler os resultados após 20 minutos.</p>
<p>FUNDAMENTO O HCV Rapid Test Bioeasy contém uma tira membrana pré-coberta com antígeno recombinante capturado (core, NS3,NS4 E NS5) na região teste. A proteína A-conjugado coloidal de ouro e amostra sorológica migram através de membrana imunocromatográfica para região teste (T), formando uma linha visível com alto grau de sensibilidade e especificidade. Este dispositivo de teste tem gravado em sua superfície as letras "T e C", linha teste e linha controle respectivamente. A linha teste e a linha controle na janela de resultados não são visíveis antes da aplicação da amostra. A linha controle é usada para controle do procedimento. A linha controle sempre deverá aparecer se o procedimento de teste for executado corretamente e os reagentes testes da linha de controle estiverem funcionando corretamente.</p>	 <p>Adicione 10 ul de soro ou plasma ou sangue total na janela de amostra usando uma micropipeta.</p>
<p>SIGNIFICADO CLÍNICO O HCV é a maior causa de transmissão parental de hepatite não -A e não -B. É uma doença com alta incidência no mundo. O vírus da hepatite é do tipo RNA, pequeno, envelopado, senso-positivo. Relatórios de diagnósticos clínicos constaram a presença de anticorpos do HCV em sangue total, soro e plasma humano por imunohisto. Eles são expressões de genes construídos de antígenos recombinados no sistema de bactérias como a E. Coli e em regiões estruturais e não estruturais do HCV-poliproteínas codificadas que definitivamente são imunogênicas. O maior antígeno imunogênico destas proteínas foi informado de centro NS3, NS4 e NS5 região genômica da HCV que são regiões altamente imunodominantes. Para o diagnóstico da infecção por HC, este teste imunocromatográfico rápido usa proteínas recombinantes. Métodos convencionais fracassam no isolamento do vírus em culturas de células ou visualizados num microscópio eletrônico. Com o clone feito do genoma viral é possível desenvolver teste sorológicos que usam antígenos recombinantes. Comparado com a 1ª geração de testes para HCV antígeno recombinante simples. Nestes foram somados antígenos múltiplos que usam proteínas recombinantes afim de evitar reação cruzada não específica e aumenta a sensibilidade do teste do anticorpo do HCV.</p>	 <p>Adicione 3 gotas de diluente de ensaio na janela de amostra</p>
<p>PROPRIEDADES Teste simples; Detecção precisa; Resultados instantâneos.</p>	<p>INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS 1-REAGENTE: Linha C e Linha T, ambas aparecem visivelmente na janela do dispositivo, indicando a presença de anticorpos HCV na amostra testada. 2-NÃO REAGENTE: Somente uma linha, a linha C, aparece na região controle, indicando que não existe anticorpos HCV detectados e o resultado é não reagente. 3-INVÁLIDO: Quando nenhuma linha controle aparece na região controle dentro de 5 a 10 minutos, o teste deve ser inválido. Repetir com um novo dispositivo de teste.</p>
<p>IDENTIFICAÇÃO Conservar entre 15 a 30° C. 1-Dispositivos de teste selados em uma bolsa de alumínio com dessecante. Contém 1,0 ug de antígeno proteína A- conjugado coloidal de ouro altamente purificada. 1,5 ug de antígeno proteína recombinante anti-HVC (core-NS3, NS4, NS5) com afinidade purificada. 2ug de imunoglobulina de cabra.</p>	 <p>Nota: A intensidade da linha C e T podem ser diferentes, ou seja, a linha C poderá ser mais fraca que a linha T ou vice-versa. Considerar o resultado REAGENTE.</p>
<p>PRECAUÇÕES Manusear todas as amostras com cuidado, como se fossem capazes de transmitir infecções. Recomenda-se manuseá-las seguindo as instruções de biossegurança. Os reagentes não são biopercigosos e incorporam um componente químico seco que é ativado somente após a adição de amostras específicas. O tampão diluente contém azida sódica como conservante. Evitar contato com a pele e com mucosas. Os cuidados habituais de segurança são recomendados na manipulação do reagente. Utilizar luvas descartáveis quando manusear amostras e consequentemente lavar as mãos após o teste. Descartar todas as amostras e materiais como se possuísssem agentes infecciosos. Recomendamos utilizar as regulamentações normativas locais estaduais e federais para a preservação ambiental. Não usar o kit após a data de validade. O dispositivo de teste deve permanecer fechado antes do uso. Aconselhamos usar as boas práticas de laboratório na execução do teste.</p>	 <p>Nota: A totalidade da coloração vermelha na região da linha (T) variará dependendo da concentração de anticorpos anti-HCV presente.</p>
<p>ESTABILIDADE O teste foi desenvolvido para ser conservado em temperaturas entre 15 a 30°C. Os reagentes são estáveis, quando conservados nas condições recomendadas, até a data de validade impressa no rótulo do produto e na caixa. Não congelar o kit porque pode causar mal funcionamento. Evitar exposições do kit a temperaturas acima de 30° C (por exemplo, 1 semana a 45° C reduzirá a vida média do dispositivo de teste em 10 semanas). O Tampão Diluente formará um precipitado branco leitoso quando armazenado em baixas temperaturas. Para dissolver o precipitado, aqueça-lo até temperatura ambiente antes do uso. O fabricante garante a qualidade do produto, se este for conservado nas condições estabelecidas e na sua embalagem original.</p>	<p>LIMITAÇÕES 1-O teste deverá somente indicar a presença de anticorpos HCV na amostra e não deve ser usado como único critério para o diagnóstico de infecção da Hepatite C viral. 2-Como todo teste diagnóstico, todos os resultados devem ser considerados com outras informações clínicas disponíveis para o médico. 3-Se o resultado do teste é não reagente e os sintomas clínicos persistem, testes adicionais de acompanhamento usando outros métodos clínicos são recomendados. Um resultado não reagente em qualquer tempo não exclui a possibilidade de infecção recente do Hepatite C vírus.</p>
<p>MATERIAIS NECESSÁRIOS, NÃO FORNECIDOS Micropipetas; Material de coleta; Cronômetro</p>	

VALORES ESPERADOS

1-Sensibilidade e especificidade: O HCV Rapid Test Bioeasy, foi testado com amostras clínicas reagentes e não reagentes usando também um teste comercial anti-HCV ELISA Test. Os resultados demonstram que o HCV Rapid Test Bioeasy é tão frequente quanto o ELISA Test.

Método	CIA	HCV TEST BIOEASY		RESULTADOS TOTAIS
		Reagente	Não Reagente	
ELISA Test.	Reagente	206	2	208
	Não Reagente	3	497	500
Resultados Totais		209	499	708

DESEMPENHO DO TESTE

1-Sensibilidade e Especificidade.

Na comparação do HCV Rapid Test Bioeasy versus anti-HCV ELISA comercial, os resultados apresentados foram de sensibilidade de 99,0% (206/208), e especificidade de 99,4% (497/500), e concordância total de 99,3 (703/708).

Os antígenos recombinantes usados para teste codificados pelos genes para ambas as estruturas (nucleocapsídio) e proteínas não-estruturais incluindo as regiões Core NS 3, NS 4, NS 5. Este teste HCV é altamente específico para anticorpos Hepatitis C virus comparado ao teste ELISA Comercial HCV.

2-Precisão.

Intra-Test:

A precisão entre baterias foi determinada usando 10 replicatas de 4 espécies diferentes contendo concentrações de anticorpos amostras negativas, positiva baixa e positiva elevada. Os valores negativos e positivos foram corretamente identificados em 100% das amostras.

Inter-Test:

A precisão entre baterias foi determinada usando 4 amostras diferentes, contendo diferentes concentrações de anticorpos em 3 diferentes replicatas com 3 diferentes lotes de dispositivos de testes. Os resultados:

- 1- Dispositivos de teste -1
Tampão Diluente-1x 5,0ml
Instrução de uso
- 2- Dispositivos de teste -5
Tampão Diluente-1x 5,0ml
Instrução de uso
- 3- Dispositivos de teste -10
Tampão Diluente-1x 5,0ml
Instrução de uso
- 4- Dispositivos de teste -20
Tampão Diluente-1x 5,0ml
Instrução de uso
- 5- Dispositivos de teste -25
Tampão Diluente-1x 5,0ml
Instrução de uso
- 6- Dispositivos de teste -30
Tampão Diluente-1 x5,0ml
Instrução de uso
- 7- Dispositivos de teste -40
Tampão Diluente-2 x 5,0 ml
Instrução de uso
- 8- Dispositivos de teste -50
Tampão Diluente-2 x 5,0 ml
Instrução de uso
- 9- Dispositivos de teste -100
Tampão Diluente-2 x 5,0 ml
Instrução de uso

Nº de testes: 115, 110, 20, 25, 30, 40, 50 e 100 respectivamente.

Para esclarecimentos de dúvidas do cliente quanto ao produto:

Telefax (31) 3048-0008 - E-mail: bioeasy@bioeasy.com.br

Data de Fabricação, Data de Validade, N° do Lote vide rótulo do produto.

1-Arash G, Czeslaw, W, Chao Lin, Stephen, M, Feinstone and Charles M. Rice. expression and Identification of Hepatitis C Virus Polypeptide Cleavage Products. *Journal of Virology*, March 1993, P. 1385-1395.

2- Yong Gyu Cho, Min Kyung Y, Kyung Lib Jang, Chang Min Kim Young Chul Sung: cloning and overexpression of the Highly Immunogenic Region of HCV Genome From Korean Patients. *Mol Cells*, vol 3:407 - 416.

3- S. Osbome, E. Cecconeto, S. Griva, F. Granetto, R. Calogero, C. Rosa and F. Bonelli: Expression in E.coli and purification of a chimeric p22-NS3 recombinant Antigen of Hepatitis C Virus (HCV). *Federation of European Biochemical Societies* volume 324, number3, 253-257.

4- Ayoshikawa, K, Takahashi, S, Kishimoto: Serodiagnosis of Hepatitis C Virus infection by ELISA for antiogenes against the putative core protein (p20C) expressed in *Escherichia coli*. *Journal of Immunological Methods*, 148 (1992) 143-150.

PRODUZIDO PARA

Fabricação EXCLUSIVA para Bioeasy Diagnóstica Ltda - Rua João Ladeira de Sena, 28, Bairro Estoril, Belo-Horizonte, M.G., Brasil. - CEP: 30.450.500 Telefax: (31) 3048-0008. CNPJ (MF) 02.719715/0001-24 - Produzido por S.D., Inc. 573-34 Pojang-dong, Jangam-ku, Suwon-si, Kyonggi-do, Korea. Farmacêutico Responsável: Vinicius Silva Pereira - CRF - MG - 19800 - Autorização MS 1.03746,8-Reg: MS. N° 10374660091.

TERMO DE GARANTIA

A Bioeasy Diagnóstica Ltda se responsabiliza por este kit diagnóstico, desde que o mesmo esteja com sua integridade física inabalada e dentro do prazo de validade, seguida de comprovação pela assessoria técnica que não houve falhas na execução, manuseio ou conservação deste produto. A Bioeasy Diagnóstica Ltda e seus distribuidores não se responsabilizam por falhas no desempenho do kit sob essas condições.

Revisado em: 27/05/2001

Anexo 2



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
CAMPUS DE BOTUCATU
FACULDADE DE MEDICINA



DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA

BOTUCATU, SP – RUBIÃO JUNIOR – CEP. 18618-970 – CP. 584 – FONE-(14) 6822-2969 – FAX (14) 6822-2238

1. IDENTIFICAÇÃO

FICHA: _____

- ETIQUETA _____
- SEXO ___ M ___ F . IDADE _____
- PESO _____ ALTURA _____
- RAÇA ___ Branco ___ Não branco ___ Amarelo
- ENDEREÇO _____
- TELEFONE _____
- PROFISSÃO _____

2. FATORES DE RISCO

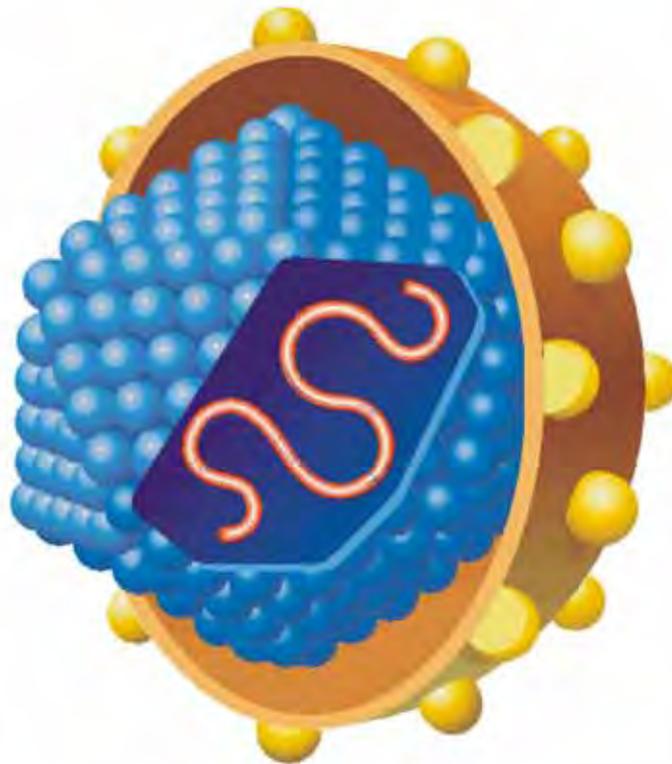
- TRANSFUSÃO ANTES 1993
 - Ano: _____
- USO DE DROGA INJETÁVEL TIPO DA DROGA: _____
 - Ano que iniciou: _____
- USO DE DROGA INALATÓRIA TIPO DA DROGA: _____
 - Ano que iniciou: _____
- USO DE GLUCONERGAN®
 - Ano que iniciou: _____
- USO FREQUENTE DE SERINGAS DE VIDRO
 - Ano: _____
- TATUAGEM
 - Ano: _____
- PIERCINGS
 - Ano: _____
- PROFISSIONAL DE SAÚDE

- ANTECEDENTES CIRÚRGICOS
 - Ano: _____
 - Cirurgia: _____
- ANTECEDENTE DE HEPATITE (ICTERÍCIA–olhos amarelos, urina cor coca-cola)
 - Ano: _____

- HEMODIÁLISE • Ano: _____
- PROMISCUIDADE SEXUAL(4 OU MAIS PARCEIROS SEXUAIS DIFERENTES POR ANO)
- MANIPULAÇÃO EM MANICURE

Anexo 3

**DOSSIÊ DO FLUXOGRAMA PARA O
DIAGNÓSTICO DA HEPATITE C ATRAVÉS DA
METODOLOGIA DE COLETA "DRY SPOT"
(SANGUE SECO)**



ANEXO

Composição do kit



Figura 2. Materiais enviados com o kit



Figura 3. Envelope resposta para envio do material.

MODELO DO MANUAL DE COLETA

CONTÉUDO DO KIT

1. Folha de coleta com o papel filtro
2. Lâmina de lâmina
3. Lâmina de lâmina
4. Lâmina de lâmina
5. Lâmina de lâmina
6. Lâmina de lâmina
7. Lâmina de lâmina
8. Lâmina de lâmina
9. Lâmina de lâmina
10. Lâmina de lâmina
11. Lâmina de lâmina
12. Lâmina de lâmina

PROCEDIMENTOS

Antes da realização de cada procedimento, recomenda-se lavar as mãos para minimizar a contaminação dos materiais e evitar a infecção.

• Sempre lavar as mãos com água e sabão.
• Usar luvas descartáveis e descartá-las imediatamente após o uso.
• Não tocar diretamente na lâmina, tampão tampão e tampão tampão.
• Não tocar diretamente na lâmina, tampão tampão e tampão tampão.

Identifique a folha de coleta com o nome do paciente, o número da amostra e o local de coleta, como mostra a Foto 1.

COLETA DE SANGUE EM PAPEL FILTRO

FOTO 1



Colocar o nome do paciente, o número da amostra e o local de coleta, como mostra a Foto 1.

FOTO 2



Após a identificação da folha de coleta, proceder com a coleta de sangue em papel filtro, como mostra a Foto 2.

FOTO 3



Desprezar a lâmina, girar a lâmina e retirar o tampão tampão, como mostra a Foto 3.

FOTO 4



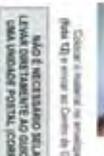
Após a identificação da folha de coleta, proceder com a coleta de sangue em papel filtro, como mostra a Foto 4.

FOTO 5



Após a identificação da folha de coleta, proceder com a coleta de sangue em papel filtro, como mostra a Foto 5.

FOTO 6



Após a identificação da folha de coleta, proceder com a coleta de sangue em papel filtro, como mostra a Foto 6.

PROCEDIMENTOS PARA USO DA LANCETA

Colocar a lâmina para a coleta de sangue, como mostra a Foto 7.

FOTO 7



Após a identificação da folha de coleta, proceder com a coleta de sangue em papel filtro, como mostra a Foto 7.

FOTO 8



Após a identificação da folha de coleta, proceder com a coleta de sangue em papel filtro, como mostra a Foto 8.

FOTO 9



Após a identificação da folha de coleta, proceder com a coleta de sangue em papel filtro, como mostra a Foto 9.

FOTO 10



Após a identificação da folha de coleta, proceder com a coleta de sangue em papel filtro, como mostra a Foto 10.

FOTO 11



Após a identificação da folha de coleta, proceder com a coleta de sangue em papel filtro, como mostra a Foto 11.

FOTO 12



Após a identificação da folha de coleta, proceder com a coleta de sangue em papel filtro, como mostra a Foto 12.

NOTA: O envio de lâminas deve ser feito imediatamente após a coleta, para evitar a contaminação dos materiais e evitar a infecção.

PROCEDIMENTOS PARA USO DA LANCETA

Colocar a lâmina para a coleta de sangue, como mostra a Foto 13.

FOTO 13



Após a identificação da folha de coleta, proceder com a coleta de sangue em papel filtro, como mostra a Foto 13.

FOTO 14



Após a identificação da folha de coleta, proceder com a coleta de sangue em papel filtro, como mostra a Foto 14.

FOTO 15



Após a identificação da folha de coleta, proceder com a coleta de sangue em papel filtro, como mostra a Foto 15.

INFORMAÇÕES CARTÃO DE COLETA

O kit está dividido em 05 etapas para preenchimento:

Dados da coleta

Dados do médico

Dados do paciente

Forma de envio dos resultados

02 vias do termo de consentimento sobre o exame

O paciente levará uma parte do kit com o consentimento e fluxo do diagnóstico.

O kit também contém dois campos para coleta do material biológico;

Dois círculos para a sorologia;

Quatro círculos para os testes moleculares;

CD ilustrativo com etapas da coleta.

Anexo 4



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
CAMPUS DE BOTUCATU
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA



BOTUCATU, SP – RUBIÃO JÚNIOR – CEP. 18618-970 – CP. 584 – FONE-(14) 6822-2969 – FAX (14) 6822-2238

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Venho por meio deste documento convidá-lo a participar do projeto “**ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO DA PREVALÊNCIA DA HEPATITE C NO ESTADO DE SÃO PAULO**”, que será realizado pelo pesquisador Cássio Vieira de Oliveira, orientado pelo professor doutor Giovanni Faria Silva.

O objetivo deste projeto é realizar um estudo observacional sobre a prevalência e os fatores de risco da infecção pelo vírus da hepatite C (VHC).

Será coletado uma gota de seu sangue para realização de exame para detecção da doença da hepatite C. A coleta poderá trazer um desconforto local. Você poderá ficar sabendo se é ou não portador de hepatite C. Um exame alternativo que poderia ser realizado para o mesmo objetivo seria o Elisa, no qual teria de ser coletado uma amostra de 3ml de seu sangue, porém seu custo é maior e com resultado mais demorado.

A sua participação é muito importante para a geração de informações sobre a prevalência da hepatite C crônica, que futuramente poderão ser úteis para os profissionais de saúde e pacientes portadores de hepatite C crônica.

Não haverá nenhuma forma de ressarcimento ou indenização com a sua participação no projeto.

Se você permitir que sejam coletadas informações sobre possíveis fatores de risco para a infecção e dados antropométricos (peso, altura, idade, etc), será guardado sigilo sobre a sua identidade. Assim as informações coletadas serão codificadas somente com um número de identificação.

Caso você não aceite participar desse projeto, isso não acarretará em nenhum prejuízo, nem afetará o seu acompanhamento médico habitual.

Sua assinatura indica que você leu este formulário, esclareceu todas as suas dúvidas e consente que as referidas informações sejam coletadas. Você receberá uma cópia deste formulário.

Declaro que li, entendi e recebi respostas adequadas a todas as minhas perguntas sobre este projeto e concordo em participar voluntariamente.

Nome e assinatura do paciente ou responsável

Local e data

Nome e assinatura do profissional que realizou as explicações

Assinatura do responsável pelo estudo – Cássio Vieira de Oliveira

Autor: Cássio Vieira de Oliveira – End. Resid. Av. Camilo Mazoni 855 Casa 4 Tel(14)3354 4920– e-mail:cassiovieira@zipmail.com.br / Orientador: Prof Dr. Giovanni Faria Silva -Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Faculdade de Medicina de Botucatu, Departamento de Clínica Médica. Rubião Júnior 18618970 - Botucatu, SP - Brasil - Caixa-Postal: 584 Telefone: Tel: 14 3811 6213