

C751928
R1547658102
04/11/02
13.2.2

MARIA TERESA GONÇALVES DE MEDEIROS

**PREVALÊNCIA, INCIDÊNCIA E FATORES ASSOCIADOS AO
ANTI-VHC EM PACIENTES DE CLÍNICAS DE HEMODIÁLISE EM
FORTALEZA, CEARÁ, NO ANO DE 1997**

Dissertação submetida ao Curso de Mestrado em
Medicina - Clínica Médica, do Departamento de Medicina
Clínica da Faculdade de Medicina da Universidade
Federal do Ceará, para obtenção do Título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. José Milton de Castro Lima
Co-orientador: Prof. Dr. José Wellington de Oliveira Lima

D
616.3623
M 44P

**Fortaleza-CE
1998**

M44p *Medeiros, Maria Teresa Gonçalves de*

Prevalência, incidência e fatores associados ao anti-VHC em pacientes de clínicas de hemodiálise em Fortaleza, Ceará, no ano de 1997 / Maria Teresa Gonçalves de Medeiros. – Fortaleza, 1998.

133 f. : il.

Orientador: Prof. Dr. José Milton de Castro Lima
Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Ceará. Departamento de Medicina Clínica

1. Hepatite C – Hemodiálise. 2. Hepatite C – Prevalência, Incidência – Hemodiálise. 3. Hepatite C – Epidemiologia – Hemodiálise. I. Título

CDD 616.3623

O trabalho de pesquisa é procura, é busca da verdade. Como na vida, não é possível sempre achá-la. Mas, achando-a, tanto melhor...

(Geraldo Gonçalves)

AGRADECIMENTOS

Agradeço

Ao meu pai Geraldo, meu ideal de vida, por me mostrar que seriedade e responsabilidade podem conviver com a alegria e a leveza.

À minha mãe Yeda, meu exemplo de força interior, por estar sempre presente mesmo quando estamos separadas.

Aos meus filhos queridos, Mateus, Gabriel e Marcelo, porque são meu porto de paz e amor.

Aos meus irmãos e familiares, pelo apoio irrestrito.

Ao Prof. José Milton de Castro Lima, pela orientação valiosa e paciente e por ser um exemplo de compromisso e seriedade profissionais.

Ao Prof. José Wellington Oliveira, por sua generosa colaboração e sobretudo, por sua admirável capacidade de trabalho.

Ao professor João Macedo Coelho Filho, pela postura ética que adota e pela contribuição absoluta ao nosso estudo.

Ao Prof. Henry de Holanda Campos, pelas idéias e sugestões sempre relevantes, a minha gratidão.

Aos diretores e demais profissionais das clínicas de diálise de Fortaleza, pela maneira cordial com que me receberam.

A todos os pacientes que participaram desse estudo, por terem contribuído não só para o meu desenvolvimento científico, mas principalmente, para meu crescimento como ser humano.

Aos que fazem o Laboratório Louis Pasteur, na pessoa do professor Raimundo Tadeu Pires Sobreira, pela presteza e deferência sempre dispensadas à minha pessoa.

Aos meus colegas Jorge Luís Nobre Rodrigues, Marta Maria das Chagas Medeiros e Maria Goretti Ribeiro Sales, pelo incentivo e colaboração.

Aos meus amigos funcionários do Departamento de Medicina Clínica, Vânia, Amparo, Ivone e Sr. Antônio, pelo carinho que me dedicaram em todos os momentos.

À Dra. Maria Vaudelice Mota, pela amizade certa e ajuda permanentemente colocadas em meu favor.

Aos meus colegas de mestrado, Ângela, Cláudia, Maísa, Sílvia, Sônia Holanda, Sônia Leite, Bruno e George, pelo imenso prazer de, juntos, termo-nos sentido alunos novamente.

À Norma Linhares e a todos os funcionários da Biblioteca do Centro de Ciências da Saúde, pela atenção e competência com as quais sempre me receberam.

À Escola de Saúde Pública do Ceará, pelo suporte a este trabalho.

Ao Laboratório ROCHE, pela colaboração dispensada.

Enfim, a todos que compartilharam comigo os momentos difíceis e que contribuíram de alguma maneira para a realização deste trabalho, meus sinceros agradecimentos.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Prevalência de anticorpos anti-VHC entre pacientes renais crônicos submetidos a hemodiálise em Fortaleza, segundo a clínica.	43
Tabela 2 - Prevalência de anticorpos anti-VHC entre pacientes renais crônicos submetidos a hemodiálise em Fortaleza, segundo o sexo .	44
Tabela 3 - Prevalência de anticorpos anti-VHC entre pacientes renais crônicos submetidos a hemodiálise em Fortaleza, segundo a faixa etária.	45
Tabela 4 - Prevalência de anticorpos anti-VHC entre pacientes renais crônicos submetidos a hemodiálise em Fortaleza, segundo o estado civil.	46
Tabela 5 - Prevalência de anticorpos anti-VHC entre pacientes renais crônicos submetidos a hemodiálise em Fortaleza, segundo a profissão.	47
Tabela 6 - Prevalência de anticorpos anti-VHC entre pacientes renais crônicos submetidos a hemodiálise em Fortaleza, segundo a renda familiar.	48
Tabela 7 - Prevalência de anticorpos anti-VHC entre pacientes renais crônicos submetidos a hemodiálise em Fortaleza, de acordo com o saber ler.	49
Tabela 8 - Prevalência de anticorpos anti-VHC entre pacientes renais crônicos submetidos a hemodiálise em Fortaleza, segundo o número de unidades de sangue recebidas.	50
Tabela 9 - Prevalência de anticorpos anti-VHC entre pacientes renais crônicos submetidos a hemodiálise em Fortaleza, segundo o tempo de hemodiálise.	52
Tabela 10 - Prevalência de anticorpos anti-VHC entre pacientes renais crônicos submetidos a hemodiálise em Fortaleza, segundo tratamento prévio em diálise peritoneal.	53
Tabela 11 - Prevalência de anticorpos anti-VHC entre pacientes renais crônicos submetidos a hemodiálise em Fortaleza, segundo a atividade da alanina aminotransferase.	54

Tabela 12 - Prevalência de anticorpos anti-VHC entre pacientes renais crônicos submetidos a hemodiálise em Fortaleza, segundo relato de uso de álcool.	55
Tabela 13 - Prevalência de anticorpos anti-VHC entre pacientes renais crônicos submetidos a hemodiálise em Fortaleza, segundo número de procedimentos cirúrgicos.	56
Tabela 14 - Prevalência de anticorpos anti-VHC entre pacientes renais crônicos submetidos a hemodiálise em Fortaleza, segundo número de cateteres.	57
Tabela 15 - Prevalência de anticorpos anti-VHC entre pacientes renais crônicos submetidos a hemodiálise em Fortaleza, segundo número de parceiros.	58
Tabela 16 - Prevalência de anticorpos anti-VHC entre pacientes renais crônicos submetidos a hemodiálise em clínicas de Fortaleza segundo segregação de pacientes em sala de diálise.	59
Tabela 17 - Prevalência de anticorpos anti-VHC entre pacientes renais crônicos submetidos a hemodiálise em clínicas de Fortaleza, segundo existência ou não de segregação no reprocessamento de dialisadores.	61
Tabela 18 - Prevalência de anticorpos anti-VHC entre pacientes renais crônicos submetidos a hemodiálise em clínicas de Fortaleza, segundo o preparo rotineiro de heparina na seringa, antes de manusear os pacientes.	62
Tabela 19 - Prevalência de anticorpos anti-VHC entre pacientes renais crônicos submetidos a hemodiálise em clínicas de Fortaleza, segundo uso rotineiro de manômetro com isolador de pressão.	63
Tabela 20 - Prevalência de anticorpos anti-VHC entre pacientes renais crônicos submetidos a hemodiálise em clínicas de Fortaleza, segundo procedimento rotineiro de desinfecção de equipamentos e máquinas de diálise.	64
Tabela 21 - Prevalência de anticorpos anti-VHC entre pacientes renais crônicos submetidos a hemodiálise em clínicas de Fortaleza, segundo observação de existência ou não de falha no uso ou troca de luvas, no manuseio de pacientes.	65
Tabela 22 - Características gerais dos pacientes renais crônicos em hemodiálise, incluídos no estudo de incidência de anti-VHC.	68

Tabela 23 - Incidência de anticorpos anti-VHC entre pacientes renais crônicos submetidos a hemodiálise em Fortaleza, segundo o número de transfusões sanguíneas.	69
Tabela 24 - Incidência de soroconversão para anticorpo anti-VHC entre pacientes renais crônicos submetidos a hemodiálise em Fortaleza, segundo tempo de hemodiálise.	70
Tabela 25 - Incidência de anticorpos anti-VHC entre pacientes renais crônicos submetidos a hemodiálise, segundo diálise peritoneal prévia, relato de uso de álcool, número de procedimentos cirúrgicos, número de cateteres e número de parceiros sexuais.	72
Tabela 26 - Incidência de anticorpos anti-VHC entre pacientes renais crônicos submetidos a hemodiálise, segundo atividade da alanina aminotransferase.	71
Tabela 27 - Incidência de anticorpos anti-VHC entre pacientes renais crônicos submetidos a hemodiálise em clínicas de Fortaleza segundo segregação de pacientes em sala de diálise.	73
Tabela 28 - Incidência de anticorpos anti-VHC entre pacientes renais crônicos submetidos a hemodiálise em clínicas de Fortaleza, segundo segregação no reprocessamento de dialisadores.	74
Tabela 29 - Incidência de anticorpos anti-VHC entre pacientes renais crônicos submetidos a hemodiálise em clínicas de Fortaleza, segundo o preparo rotineiro de heparina na seringa, antes de manusear os pacientes.	75
Tabela 30 - Incidência de anticorpos anti-VHC entre pacientes renais crônicos submetidos a hemodiálise em clínicas de Fortaleza, segundo uso rotineiro de manômetro com isolador de pressão.	76
Tabela 31 - Incidência de anticorpos anti-VHC entre pacientes renais crônicos submetidos a hemodiálise em clínicas de Fortaleza, segundo procedimento rotineiro de desinfecção de máquinas de diálise.	77
Tabela 32 - Incidência de soroconversão para anticorpo anti-VHC entre pacientes renais crônicos submetidos a hemodiálise em clínicas de Fortaleza, segundo falha no uso ou troca de luvas no manuseio de pacientes.	78

Tabela 33 - Variáveis selecionadas para o modelo logístico multivariado e verificação de associação com prevalência de anti-VHC, com os valores p, <i>Odds ratio</i> e Intervalos de confiança (95%), nos pacientes renais crônicos submetidos a hemodiálise em clínicas de Fortaleza.	80
Tabela 34 – Variáveis do modelo discriminante final para prevalência de anti-VHC e fatores associados com os valores p, <i>Odds ratio</i> e Intervalos de confiança (95%), nos pacientes renais crônicos submetidos a hemodiálise em clínicas de Fortaleza.	81
Tabela 35 - Variáveis selecionadas do estudo da incidência para análise multivariada, para verificação de associação com anti-VHC reagente, com os valores p, <i>Odds ratio</i> e Intervalos de confiança (95%).	82
Tabela 36 - Variáveis do modelo discriminante final para incidência de anti-VHC e fatores associados com os valores p, <i>Odds ratio</i> e Intervalos de confiança (95%), nos pacientes renais crônicos submetidos a hemodiálise em clínicas de Fortaleza.	82

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 -	Prevalência de anti-VHC nas 12 clínicas de hemodiálise de Fortaleza.	42
Gráfico 2 -	Prevalência de anticorpos anti-VHC de acordo com o número de transfusões sanguíneas	51
Gráfico 3 -	Prevalência de anti-VHC e média do tempo de hemodiálise	52
Gráfico 4 -	Distribuição dos valores de ALT nos pacientes em hemodiálise.	55
Gráfico 5 -	Prevalência de anticorpos anti-VHC de acordo com a segregação em sala de diálise	60
Gráfico 6 -	Prevalência do anti-VHC em relação a segregação no reprocessamento do dialisador.	61
Gráfico 7 -	Prevalência do anticorpo anti-VHC em relação ao preparo prévio da heparina .	62
Gráfico 8 -	Prevalência de anti-VHC em relação ao uso do manômetro com isolador	63
Gráfico 9 -	Prevalência de anticorpos anti-VHC em relação a rotina de desinfecção da máquina	64
Gráfico 10 -	Prevalência de anticorpos anti-VHC em relação a falha no uso de luvas	66
Gráfico 11-	Incidência de soroconversão de anticorpos anti-VHC em unidades de hemodiálise	67
Gráfico 12 -	Relação do tempo de hemodiálise com a prevalência, nas diferentes clínicas	93

LISTA DE QUADROS E FIGURAS

Figura 1 – Genoma do Vírus da Hepatite C	5
Quadro 1 – Prevalência relatada de anti-VHC em pacientes hemodialisados, em vários países.	86

RESUMO

A prevalência da infecção pelo vírus da hepatite C (VHC) é maior em pacientes submetidos a hemodiálise que na população em geral, possivelmente refletindo maior exposição a situações de risco. O objetivo desse estudo foi determinar a prevalência de anticorpos anti-VHC em pacientes em hemodiálise, a incidência após seis meses, e identificar fatores, relacionados às clínicas e aos pacientes, associados a transmissão do VHC. Realizou-se estudo transversal de todos os 752 pacientes em hemodiálise em todas as 12 clínicas de Fortaleza, Ceará, que foram testados com anticorpos anti-VHC por ELISA de terceira geração. Nova sorologia foi realizada em 283 pacientes negativos, após seis meses da primeira coleta. Entrevistou-se 663 pacientes quanto a aspectos sócio-demográficos, clínicos e epidemiológicos. Fatores nosocomiais foram investigados utilizando-se questionário específico. A prevalência de anti-VHC foi 52% (390/746; variando de 6% a 72%) sendo maior em pacientes: previamente submetidos a diálise peritoneal ($p=0,0001$), com maior número de transfusões de sangue ($p=0,0001$) e naqueles com elevações nos níveis séricos de ALT ($p=0,038$). O tempo de hemodiálise associou-se com positividade do anti-VHC (OR=1,4; IC95% 1,3-1,6). Procedimentos nas clínicas associados a positividade do anti-VHC foram: preparo prévio de heparina (OR=2,6; IC95% 1,1-6,1), falha no uso ou troca de luvas (OR=4,1; IC95% 1,8-9,2) e desinfecção de máquinas de diálise (OR=2,8; IC95% 1,6-5,0). A incidência do anti-VHC após seis meses foi 9% (0 a 40%). Estes resultados mostram elevada prevalência de anti-VHC em pacientes sob hemodiálise. Fatores de transmissão nosocomial estão associados com novos casos de infecção pelo VHC.

SUMMARY

The prevalence of hepatitis C virus (HCV) is higher in patients on hemodialysis than in general population, probably reflecting a larger exposition to risk situations. The aim of this study was to determine the anti-HCV antibodies prevalence in hemodialysis patients, the six months follow-up incidence and to identify clinics and patients factors associated with the transmission of HCV. A cross-sectional study was accomplished in which all the 752 patients in all the 12 dialysis clinics of Fortaleza, Ceará, were tested by the third generation ELISA screening method. Such screening was also carried out in 283 negatives patients, after six months of the first measurement. Socio-demographic, clinical and epidemiologic aspects of 663 patients were recorded. Nosocomial factors were recorded with a specific instrument. The prevalence of anti-HCV was 52% (390/746; ranged from 6% to 72%) and larger in patients with: previous peritoneal dialysis ($p=0,0001$), higher transfusion rates ($p=0,0001$) and larger serum ALT ($p=0,038$). Dialytic age has been associated to anti-HCV positivity (OR=1,4; IC95% 1,3-1,6). Clinics policies related to anti-HCV positivity were: previous heparin preparation (OR=2,6; IC95% 1,1-6,1), failure in the use or change of gloves (OR=4,1; IC95% 1,8-9,2) and dialysis machines disinfection (OR=2,8; IC95% 1,6-5,0). The six-month anti-HCV positivity incidence was 9% (0 to 40%). These results show high anti-HCV prevalence among hemodialysed patients. Also some nosocomial factors are associated with new HCV infection cases.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	1
2	OBJETIVOS	28
3	CASUÍSTICA E MÉTODOS	30
4	RESULTADOS	41
5	DISCUSSÃO	83
6	CONCLUSÕES	103
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	106
8	ANEXO	133

1 INTRODUÇÃO

1.1 CONSIDERAÇÕES GERAIS

As hepatites virais representam um sério problema de saúde pública. Estima-se que em todo o mundo existam 300 milhões de portadores do vírus da hepatite B e 200 milhões de pessoas cronicamente infectadas pelo vírus da hepatite C.

Hepatite é a inflamação do fígado, associada à degeneração ou necrose da célula hepática. O termo hepatite viral é reservado para o acometimento primário do fígado.

Atualmente seis vírus estão identificados como agentes de hepatites virais, afetando o fígado de forma primária: os vírus da hepatite A (VHA) e hepatite E (VHE), de transmissão fecal/oral e que não levam à cronificação; os vírus da hepatite B (VHB), hepatite C (VHC), hepatite D (VHD) e hepatite G (VHG), de transmissão parenteral e com potencial variável para cronificação (SJOGREN, 1996).

O avanço nas técnicas de diagnóstico, a obrigatoriedade de métodos de triagem nos bancos de sangue e o desenvolvimento da vacina contra o vírus da hepatite B, levaram a uma maior segurança quanto ao sangue a ser transfundido, reduzindo o risco de hepatites pós-transfusionais associadas ao VHB; porém, persistiram casos de hepatites associados às transfusões, relacionados a vírus não-A não-B (NANB) (AACH et al., 1991).

O vírus C é o responsável pela maioria das hepatites pós-transfusionais não-A não-B (NANB) (CHOO et al., 1989; KUO et al., 1989). Apesar da infecção pelo VHC ocorrer predominantemente através do contato com sangue contaminado, esta

via não explica, por completo, sua transmissão. Em verdade, o vírus C também responde por grande número de casos de hepatites adquiridas na comunidade. Como não existem ainda técnicas para imunização ativa, precisamos de maiores conhecimentos a respeito de modos de transmissão para o desenvolvimento de medidas profiláticas mais eficazes.

A hepatite C é uma causa importante de doença hepática em pacientes com insuficiência renal crônica em tratamento hemodialítico. A sua prevalência nesses pacientes é maior que na população em geral, sugerindo que a hemodiálise (HD) é um fator de risco para a infecção (FUJIYAMA et al., 1995; CORCORAN et al., 1994).

Ainda que a via de transmissão, sangue e hemoderivados, esteja razoavelmente estabelecida, persistem dúvidas quanto ao modo de transmissão dentro da unidade de diálise. É possível que procedimentos inerentes à diálise possam facilitar o contágio. De tal forma, o compartilhamento de instrumentos, a inobservância de “precauções universais” para sangue e líquidos corporais (MMWR, 1988; LEÃO & GRINBAUN, 1997) e outros fatores relacionados às clínicas proporcionam situações potenciais de risco, que podem ser responsáveis pela maior prevalência do VHC nesses pacientes.

Em nosso meio, poucos são os dados disponíveis sobre a prevalência, incidência, e fatores associados à infecção pelo VHC em pacientes em hemodiálise, sendo o conhecimento desses aspectos essencial para o controle da infecção e, conseqüentemente, para a melhoria na qualidade de vida de pacientes renais crônicos.

1.2 HEPATITE POR VÍRUS C

As evidências clínicas da existência de hepatite remontam à Hipócrates. Foi porém Virchow (1864), o responsável pelo conceito de icterícia “catarral”, uma forma dominante de icterícia hepatocelular, de etiologia desconhecida e que seria resultante de alterações “catarrais” no duodeno e vias biliares (VIRCHOW *apud* * BOCKUS, 1951). Estudos em soldados ictéricos, mortos em combate, durante a primeira grande guerra mundial (1914-1918), trouxeram progressos ao conhecimento da etiopatogenia de doenças ictéricas. Não obstante, somente a partir da década de 60, ocorreram avanços de suma importância para a hepatologia moderna, culminando na caracterização de uma forma de hepatite de transmissão predominantemente parenteral, denominada hepatite B (BLUMBERG et al., 1965; DANE et al., 1970; PRINCE et al., 1974). Em consequência, o desenvolvimento e a aplicação de meios imunoenzimáticos de diagnóstico, somados a outras medidas, como a exclusão de doadores de sangue remunerados, favoreceram a redução de hepatites pós-transfusionais pelo VHB (PRINCE et al., 1974).

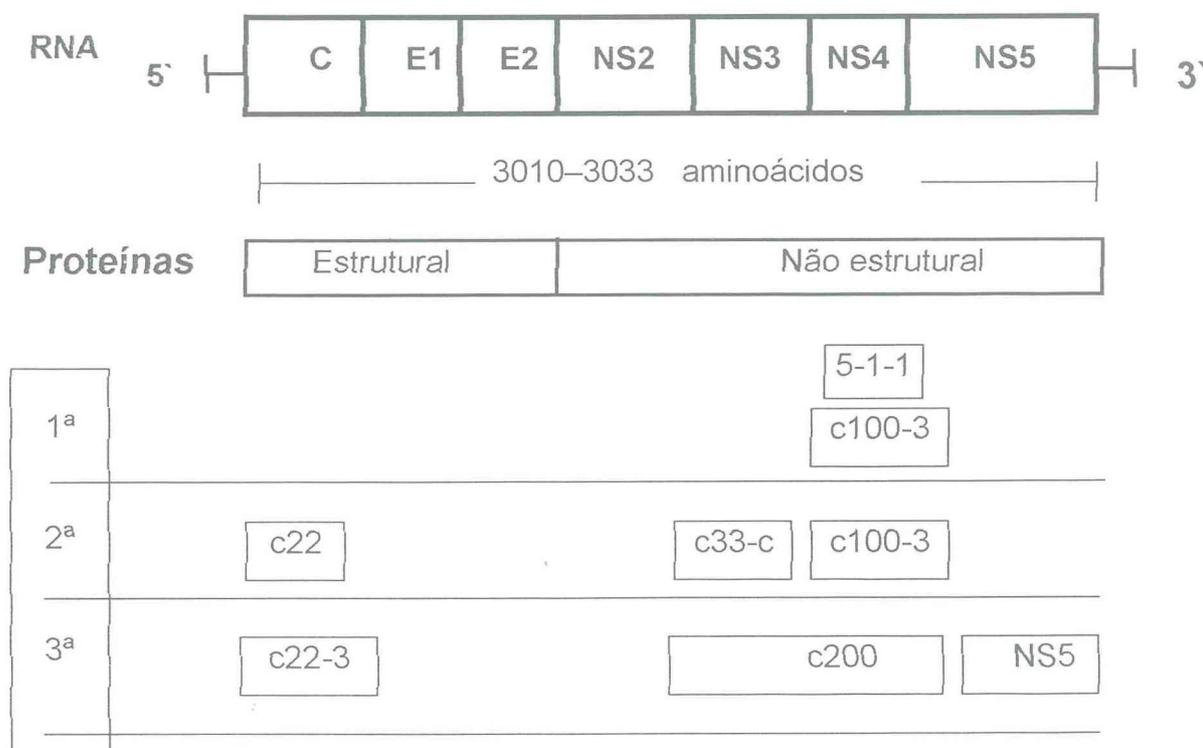
A esse mesmo tempo, alguns estudos já sugeriam a existência de outro agente responsável por hepatite associada a transfusões sanguíneas (RATZAN et al. 1971; FEINSTONE et al. 1975).

Finalmente, em 1989, Choo et al. clonaram e identificaram um vírus de transmissão parenteral, não-A não-B (NANB), denominado então de vírus da hepatite C (VHC).

* VIRCHOW, R. *apud* BOCKUS, H.L. Gastroenterologia, Rio de Janeiro: Guanabara, 1951.

O VHC pertence à família Flaviviridae, possui um envelope lipídico, tem 55 a 65 nanômetros e é constituído de uma molécula simples, positiva, de ácido ribonucléico (RNA). O genoma do VHC possui cerca de 9400 nucleotídeos e consiste de duas regiões não codificantes, 5' e 3', as quais margeiam uma longa região aberta para leitura (*open reading frame*, ORF). Esta região codifica três proteínas estruturais, na região amino-terminal (*core*, E1, E2) e seis proteínas não estruturais na região, carboxi-terminal (NS2, NS3, NS4a, NS4b, NS5a e NS5b). O genoma do VHC é heterogêneo; suas regiões mais conservadas são partes da região 5' e da região 3'. A porção mais conservada da ORF é o gene do capsídeo. A região mais heterogênea do genoma é a do envelope 2 (NS1/E2), região hipervariável, onde se apresentam as mutações (CHOO et al., 1989; HOUGHTON et al., 1991) (Figura 1).

Figura 1 - Genoma do Vírus da Hepatite C
Peptídios usados nos testes de ELISA (1^a, 2^a e 3^a geração)



Várias cepas do VHC foram clonadas, analisadas e seqüenciadas em diferentes regiões do mundo. A análise de algumas cepas permitiu a identificação de pelo menos 6 genótipos diferentes e vários subtipos (SIMMONDS et al., 1994). A freqüência desse genótipos varia consideravelmente entre as diferentes regiões geográficas. No Brasil foi constatada essa variação, sendo mais freqüente na região nordeste, os subtipos 1b e 3a; na região sudeste, 1b e 1a; na região centro-oeste, 1a e 3a (MARTINS et al., 1998).

A replicação do vírus da hepatite C é um processo ineficiente, uma vez que mutações pontuais em seu genoma têm desenvolvimento regular. As variações mínimas que ocorrem na seqüência de nucleotídeos do RNA VHC, mas que conservam determinado grau de semelhança, dando-lhes características de uma população viral capaz de se auto perpetuar, são as chamadas *quasisespécies*. Geralmente um indivíduo é infectado com um único genótipo, muito embora possa ter várias *quasisespécies* do vírus, continuamente se multiplicando. Essa variação genética pode ter implicações sobre a patogenicidade, a resposta imunológica e terapêutica, dificultando sobretudo, o desenvolvimento de vacinas (DOMINGO, 1996).

Após o desenvolvimento de testes para detecção de anticorpos para o VHC, verificou-se que este era responsável por mais de 90% dos casos de hepatites pós-transfusionais NANB (CHOO et al., 1989; ESTEBAN et al., 1989; TREMOLADA et al., 1991) e por 50 a 60% dos casos de hepatite NANB esporádica ou comunitária (CHOO et al., 1989; ALTER, M., et al., 1992).

1.3 EPIDEMIOLOGIA

1.3.1 Prevalência

A infecção pelo vírus da hepatite C tem distribuição mundial com prevalência variável em diferentes regiões. Nos doadores de sangue, em estudos com utilização de métodos de segunda e terceira geração, a prevalência de anti-VHC, nos Estados Unidos, variou de 0,33% a 0,9% (KLEINMAN et al., 1992; LEE et al., 1995) e na França e Reino Unido, de 0,3% a 0,4% (ALLAIN et al., 1996; SERFATY et al., 1995). No Japão, houve variação de 0,4% a 3,3% na prevalência de anticorpos anti-VHC na população geral (HAYASHI et al., 1994b).

No Brasil, foram encontrados valores de 1,14% a 2,9% (VANDERBORGHT et al., 1993; PATIÑO-SARCINELLI et al., 1994; VASCONCELOS et al., 1994). Em estudo de amostra da população geral, no Nordeste, SILVA et al. (1995) relataram prevalência de 1,25% em zona urbana e prevalência zero para o anti-VHC, em população rural, na Bahia. No Ceará, em doadores de sangue, foram observados valores de 0,97% a 1,6% (ALCANTARA et al., 1998; PONTE, 1998).

O VHC parece ser endêmico em algumas regiões, como o Egito, onde a prevalência de anti-VHC na população geral, variou de 12-22% (ABDEL-WAHAB et al., 1994). Na Tailândia houve variação de 4% a 22% entre doadores de sangue, escolares e soldados; quando de confirmação pelo RNA-VHC, somente 0,8% dos indivíduos permaneceram positivos (LUENGROJANAKUL et al., 1994).

As maiores taxas de prevalência de anti-VHC têm sido encontradas em: usuários de drogas E.V., pelo compartilhamento de agulhas e seringas, sendo a positividade de anticorpo anti-VHC, nesse grupo, superior a 40% (ALTER et al., 1990). Os usuários de cocaína por inalação nasal, talvez pela associação com uso de outras drogas E.V. e pacientes submetidos à Terapia Renal Substitutiva (diálise e transplante renal), os quais são mais expostos a transfusões de sangue e a outros fatores de risco, também apresentam maior prevalência de infecção pelo VHC. Setenta a oitenta por cento dos pacientes hemofílicos, apesar do tratamento com preparações mais seguras de fatores de coagulação ter levado à diminuição da positividade de anti-VHC, ainda apresentam anticorpos anti-VHC (ESTEBAN et al., 1989; MORFINI et al., 1994). Nos indivíduos infectados pelo HIV (vírus da imunodeficiência humana) a co-infecção com o VHC varia de 8% a 51% (QUAN et al., 1994; HEINTGES & WANDS, 1997) sendo comum, particularmente, em adictos de drogas ilícitas.

1.3.2 Transmissão

O modo de transmissão da hepatite C ainda se constitui objeto de estudos. Em geral, para que se processe a transmissão, são necessários grandes inóculos, como acontece em transfusões, ou pequenos inóculos de repetição, como ocorre no caso dos usuários de drogas endovenosas. Apesar do sangue contaminado se constituir a principal forma de transmissão, uma parcela importante de indivíduos infectados nega exposição a sangue, sugerindo a existência de outros modos de transmissão da hepatite C.

A possibilidade de transmissão por via sexual parece ser baixa. Os estudos iniciais de ALTER et al. (1989,1990) sugeriam que os indivíduos heterossexuais de comportamento promíscuo, tinham um papel importante na transmissão da hepatite NANB; mas, foram estudos baseados na exclusão de marcadores para hepatite A e B ou em testes de primeira geração para detecção de anticorpos para o VHC; associados freqüentemente a falsos positivos, em populações de baixo risco. SÁNCHEZ-BEIZA et al. (1996) relataram caso de hepatite C de transmissão heterossexual, envolvendo simultaneamente dois genótipos diferentes. Em estudo realizado por BRESTERS et al., (1993) através de pesquisa de RNA-VHC, não foi observada transmissão sexual para parceiros heterossexuais de pacientes com infecção pelo VHC.

A baixa transmissão poderia ser explicada pelos baixos títulos séricos de RNA-VHC, o que não favoreceria sua passagem para secreções; no entanto, SILVERMAN et al. (1994) encontraram RNA-VHC em sangue menstrual e TABET et al. (1992), encontraram soroprevalência de até 20%, entre prostitutas.

Em suma, ao se depurar as possibilidades de erros de seleção relacionados aos usuários de drogas ilícitas, considerando que costumam ter um comportamento sexual promíscuo; levando em conta outras vias de transmissão domésticas e excluindo confecção com HIV, as taxas de prevalência entre parceiros monogâmicos ocidentais parecem ser semelhantes às da população em geral (BRESTERS et al., 1993).

A possibilidade de transmissão intra-familiar tem sido aventada, muito embora pareça ser baixa. Em familiares de pacientes em hemodiálise, o risco não ultrapassa o da população em geral. Em estudo conduzido por HOU et al. (1995), a prevalência de anti-VHC em parentes de pacientes dialisados não foi diferente daquela apresentada pela população controle de adultos saudáveis. Dentre os fatores estudados, a taxa de anticorpos anti-VHC em familiares tendeu a aumentar com a idade. Por sua vez, esposas de pacientes infectados tinham um risco maior que os outros membros da família. HO et al., (1994) observaram reatividade ao anticorpo anti-VHC em 8,1% de familiares de pacientes renais crônicos em hemodiálise infectados, em sua maioria pelo mesmo genótipo. Entretanto, houve uma limitação, já que a amostra foi de apenas 27 pacientes. Outras possibilidades de transmissão, como a partilha de lâminas de barbear ou de escovas de dentes (CALABRESE et al., 1991) necessitam ainda de maior investigação.

A transmissão vertical do VHC tem sido pesquisada. A detecção de anticorpos anti-VHC não é elucidativa, já que os anticorpos da mãe podem permanecer no filho durante meses. No entanto, não se pode relevar essa forma de transmissão. SILVERMAN et al. (1995), em 1432 amostras de sangue coletadas no cordão umbilical, encontraram 3,2% delas positivas para anticorpos para hepatite C. Há relatos sugerindo transmissão intra-uterina (WEINER et al., 1993), mas a transmissão pode ser perinatal, já que o RNA-VHC tem sido encontrado em fluidos puerperais (KURAUCHI et al., 1993). Atualmente aceita-se que é possível a transmissão por mães co-infectadas com o HIV ou com alta carga viral, não parecendo ser frequente em mães com baixa viremia (THOMAS et al., 1998).

A maioria dos pesquisadores não tem detectado o RNA-VHC no leite materno (KURAUCHI et al., 1993; LIN et al., 1995) assim sendo, há uma tendência a permitir a amamentação, mesmo que a mãe seja infectada com VHC.

A transmissão de hepatite C para os membros do *staff* nas clínicas de diálise, tem sido comparada à de profissionais de saúde de outras áreas. A prevalência geralmente é baixa (DJORDJEVIĆ et al., 1996). NIU et al. (1993), relataram incidência nula, em estudo prospectivo, com seguimento de 18 meses. Outros autores relataram prevalência mais alta, tais como MONDELLI et al. (1992), que encontraram 7% de positividade. No Rio de Janeiro, VANDERBORGHT et al. (1995) encontraram prevalência de 2,9%, no *staff* de clínicas de hemodiálise.

Outras possibilidades de transmissão têm sido aventadas, tais como: tatuagens, *piercing* e alguns procedimentos em medicina não convencional; no entanto, mesmo após intensa investigação, ainda restam casos, para os quais não se consegue identificar a origem da infecção pelo VHC.

1.3.3 História Natural

A história natural é um dos capítulos mais controvertidos no trato da hepatite C, principalmente pela dificuldade de se conduzir estudos prospectivos adequados, já que a fase aguda passa despercebida para a maioria dos pacientes e a progressão da doença é extremamente lenta. Em conseqüência, a maioria dos dados conhecidos vem de estudos prospectivos com tempo de seguimento relativamente pequeno, de estudos com a doença já plenamente estabelecida ou de estudos retrospectivos.

O período de incubação da hepatite aguda pelo VHC varia de duas semanas a cinco meses. Quando sintomático, as manifestações clínicas mais comuns desse período são semelhantes às de um estado gripal, com mialgias, artralguas, anorexia e astenia.

O curso clínico da hepatite aguda C é semelhante ao da hepatite B. O início é insidioso e, na maioria das vezes, o paciente é anictérico, oligosintomático ou assintomático. A possibilidade de hepatite fulminante após a infecção pelo VHC tem sido relatada, mas é uma ocorrência considerada rara.

A evolução para doença crônica ocorre em 50% a 80% dos pacientes, em sua maioria, de forma assintomática. ALTER et al. (1990) mostraram que 80% dos casos de hepatite crônica NANB-eram causados pelo VHC. Dentre os pacientes que evoluem para hepatite crônica, estima-se que 20 a 30% desenvolvem cirrose após 20 anos do início da infecção (VAN DER POEL et al., 1994); no entanto, segundo POYNARD et al. (1997), 31% dos pacientes podem não evoluir para cirrose ou levar pelo menos 50 anos, para tal. Em estudo conduzido por BRUIX et al. (1989), já era observada alta prevalência de anticorpos anti-VHC em pacientes com carcinoma hepatocelular, diagnosticado através de biópsia hepática e ultra-sonografia; esses achados foram confirmados posteriormente por SOETJIPTO et al. (1996). Estima-se que aproximadamente 1 a 2% de pacientes com vírus C e cirrose desenvolvem hepatocarcinoma a cada ano (MacDONALD et al., 1996).

Os fatores responsáveis pela cronicidade na hepatite C não estão ainda bem definidos. O baixo estímulo antigênico, a forma circulante do vírus (envolto em fosfolipídios ou como imunocomplexos), sua particularidade de produzir partículas

defectivas, a formação de *quasiespécies* e a tendência a mutações, dificultam e interferem com a resposta imunológica, possivelmente determinando a progressão da doença. Os efeitos de alguns fatores sobre a progressão para fibrose têm sido avaliados.

POYNARD et al. (1997) estudaram o efeito de idade à época da infecção, viremia, genótipo, consumo de álcool, duração da infecção, sexo, causa da infecção e grau de atividade histológica. Dentre esses, apenas idade na época da infecção, duração, sexo masculino e consumo de álcool, mostraram associação com progressão para fibrose.

GONZÁLEZ-QUINTELA et al. (1994) observaram elevada prevalência de anti-VHC em cirróticos com etilismo crônico. O consumo de álcool, mesmo em doses moderadas, tem sido associado com a progressão mais rápida da fibrose hepática (CALDWELL et al., 1993; POYNARD et al., 1997). Em trabalhos recentes, alguns autores relataram que a ingestão de álcool ou a infecção pelo VHC seriam fatores de risco independentes para cirrose hepática, mas o risco aumentaria com a associação destes dois fatores (CORRAO & ARICÒ, 1998; OSTAPOWICZ et al., 1998).

Vários mecanismos estão supostamente implicados na gênese da lesão hepática. Um deles seria a agressão citopática direta do VHC, evidenciada pela elevação paralela das aminotransferases e RNA viral no soro. Há no entanto, possível participação de um mecanismo imunomediado (KOZIEL, 1996), que torna-se mais visível pela freqüente associação de hepatite C com doenças autoimunes, como a glomerulonefrite membranoproliferativa, púrpura, porfiria cutânea tarda, e a crioglobulinemia mista essencial, entre outras (PAWLOTSKY et al., 1995). Vale

ressaltar que fatores relacionados ao vírus, como sua capacidade de mutação e de formação de *quasiespécies*, possivelmente são determinantes, tanto na gênese de lesão hepatocelular, como na evolução para cronicidade (DOMINGO, 1996).

1.4 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico das hepatites virais é baseado no quadro clínico, na exclusão de outras patologias e na constatação do agente viral, através de seus marcadores sorológicos, ou na determinação do DNA ou RNA viral.

Para a triagem de pacientes com hepatite C podem ser usados os testes imunoenzimáticos, realizados por *enzyme-linked immunosorbent* (ELISA) ou por radioimunoensaio. O ELISA é um dos testes de triagem mais utilizados para detecção de anticorpos contra o VHC. Sua técnica é simples, baseando-se na detecção de anticorpos contra antígenos recombinantes ou peptídios sintéticos, correspondentes a segmentos antigênicos (regiões estruturais e não estruturais) do VHC (**Figura 1**). Este método usa uma preparação da enzima superóxido dismutase que permite reação com anticorpos específicos para os determinantes antigênicos, produzindo uma coloração, que é medida por espectrofotometria.

O ELISA possui um custo relativamente baixo e é facilmente reproduzível, o que torna viável seu uso em triagens de grandes populações, como a de doadores de sangue.

A elaboração de um teste imunoenzimático de primeira geração (ELISA 1), para detecção de anticorpos contra um antígeno específico recombinante (c100) da

região NS4 do genoma viral (KUO et al. 1989), e seu emprego em triagem de doadores de sangue, têm respondido pela acentuada redução de hepatites pós-transfusionais (DONAHUE et al. 1992). Há que ser dito porém, que os anticorpos contra o antígeno c100 eram detectados tardiamente – 16 semanas, em média – podendo ultrapassar 12 meses, após uma transfusão com sangue contaminado (McHUTCHISON et al., 1991a; TREMOLADA et al., 1991). Outro problema com esse método era decorrente de limitações na especificidade e sensibilidade, o que levava a resultados falso-positivos, em indivíduos com hiperglobulinemia (AACH et al., 1991; McHUTCHINSON et al., 1991b; MITCHEL et al., 1993).

Os testes ELISA de segunda geração (ELISA 2) incorporaram o antígeno c22 do nucleocapsídeo e c200, composto pelo c33 e c100-3 da região NS3/NS4, sendo mais sensíveis que os testes de primeira geração (MAZZOTA et al., 1992; ALTER, H., et al., 1992), com detecção mais precoce de infecção pelo VHC (AACH et al., 1991; McHUTCHISON et al., 1991a; DA PORTO et al., 1992b; WANG et al., 1992; VAN DER POEL et al., 1992). A positividade para o anti-VHC aumenta em até duas vezes, com o ELISA 2, em relação aos testes de primeira geração (DI MAGGIO et al., 1992; CANTÙ et al., 1992). No entanto, apesar desse aumento de sensibilidade, permanece negativa uma parcela residual de pacientes com hepatite NANB aguda ou crônica (McHUTCHISON et al., 1992) e por outro lado, em pacientes com hepatite autoimune, foram encontrados resultados falso-positivos (NISHIGUCHI et al., 1992).

Com o objetivo de solucionar esses problemas, os testes de terceira geração (ELISA 3) incorporaram um antígeno recombinante da região NS5 e o antígeno correspondente à região NS3 foi melhorado. O ELISA 3 mostra uma maior sensibilidade que o ELISA 2 em doadores de sangue (LEE et al., 1995), em pacientes com hepatite crônica pós-transfusional (BARRERA et al., 1995) e em receptores de transplante renal (SOFREDINI et al., 1996), isso possivelmente pelo aumento na detecção de anti-c33c (NS3), mais que pela inclusão do antígeno NS5. Dessa forma, tem sido observado o desenvolvimento precoce de anticorpos que reagem com antígenos NS5, com conseqüente encurtamento do intervalo entre a infecção e a detecção da soroconversão de anti-VHC (BARRERA et al., 1995). Há porém alguns questionamentos a respeito do valor adicional obtido com o antígeno NS5 sobre a especificidade na triagem de doadores de sangue (UYTTENDAELE et al., 1994). Apesar disso, GÉRARD et al. (1996) observaram, para os métodos imunoenzimáticos de terceira geração, sensibilidade de 93 a 100% e especificidade de 77 a 93%, usando a detecção do RNA viral como referência.

Um teste anti-VHC negativo não exclui infecção; um anti-VHC positivo não implica, por sua vez, em infecção nem em proteção contra reinfecção com cepas homólogas ou heterólogas, pois são anticorpos não neutralizadores (FARCI et al., 1992). Os anticorpos anti-VHC no soro podem persistir por longos períodos de tempo (SIMON et al., 1994; COUROUCÉ et al., 1995) ou desaparecer em pacientes com infecção resolvida (GOESER et al., 1994) enquanto que, em pacientes imunocomprometidos os anticorpos podem não ser detectados no soro (KURZ et al., 1986; HOWARD et al., 1997).

Os resultados dos diferentes testes, quando aplicados simultaneamente, podem mostrar discrepâncias em virtude das diferenças na composição de proteínas e também de antígenos de cada teste. Tem sido sugerida a alternativa do uso da combinação de diferentes métodos de rastreamento para detectar resultados falso-positivos e falso-negativos entre doadores de sangue, como uma forma mais barata e tão segura e eficiente quanto a utilização de métodos confirmatórios (ALLAIN et al., 1996).

Os testes suplementares confirmatórios foram desenvolvidos paralelamente aos métodos imunoenzimáticos, pela necessidade de aumentar a especificidade diagnóstica. No *recombinant immunoblot assay* de primeira geração (RIBA 1), empregam-se dois antígenos recombinantes, o c100-3 e o 5-1-1. No RIBA 2, incorporam-se os antígenos c33-c e c22-3; o RIBA 3 detecta anticorpos para as proteínas recombinantes c33 e NS5, para o peptídeo sintético c22 e para uma mistura de peptídeos sintéticos c100. Sua alta especificidade reduziu significativamente a quantidade de resultados indeterminados, que necessitariam confirmação através da detecção do RNA por técnica de PCR (DAMEN et al., 1995). Os antígenos são lidos separadamente em fitas de nitrocelulose: se o anti-VHC estiver presente, reagirá com dois ou mais antígenos, em teste positivo. Será por outro lado considerado indeterminado, se reagir com apenas um antígeno e negativo quando não ocorrer reação. Uma desvantagem do RIBA é seu alto custo financeiro, além de não estabelecer a presença de viremia.

Os métodos de diagnóstico por biologia molecular têm sido utilizados na determinação de viremia e infectividade em hepatite C. O genoma do VHC (RNA-VHC) pode ser identificado no plasma ou tecido hepático, por amplificação de seqüências de ácido nucléico vírus específicas através de “Reação em Cadeia da Polimerase” (*Polymerase Chain Reaction* - PCR).

A detecção do RNA-VHC por PCR é um método sensível, tanto que pode ser detectado no soro cerca de uma semana após a transfusão, mesmo na ausência de evidências bioquímicas de inflamação (ALTER M. et al., 1992) e de anticorpos anti-VHC (CARAMELO et al., 1996). As desvantagens ficam por conta de seu alto custo, além de ser laborioso, carecer de uniformização dos protocolos e ser passível de resultados falso-positivos por contaminação. Na presença de viremia intermitente o diagnóstico pode ser falseado (DUSSOL et al., 1996). Ao contrário da PCR, que é uma técnica semi-quantitativa, o *branched* DNA (DNA ramificado ou bDNA) é uma técnica quantitativa e de excelente reprodutibilidade, muito embora, sua sensibilidade seja menor que a da PCR e o custo igualmente alto (VAN DER POEL et al., 1994).

A detecção do RNA-VHC determina a presença ou não de infecção, sendo importante no acompanhamento e avaliação da resposta terapêutica, identificando aqueles que melhor respondem à terapêutica antiviral (HOUGHTON et al., 1993; POL et al., 1993).

Foi através de técnicas de biologia molecular que tornou-se possível identificar e classificar o VHC em seis genótipos. Estes, diferem amplamente em suas seqüências de nucleotídeos e têm mostrado diferentes distribuições

geográficas e epidemiológicas. Alguns genótipos do VHC, como os tipos 1a, 1b, 2a e 2b, têm uma distribuição mundial; outros, como o 5a e o 6a, somente são achados em certas regiões. O genótipo 1b tem sido relacionado a uma maior patogenicidade, sendo o genótipo prevalente em pacientes com carcinoma hepatocelular (SOETJIPTO et al., 1996). Há uma tendência em se considerar os genótipos 2a, 2b, e 3a como associados a uma melhor resposta ao tratamento com interferon, se comparados ao 1b, que seria relacionado a doença hepática mais grave. No entanto, em estudo recente, KLETER et al., (1998), não encontraram nenhuma relação entre os subtipos e gravidade de doença hepática, em particular a presença de cirrose.

A biópsia hepática é utilizada na determinação do dano hepático, avaliando o grau da inflamação, necrose e fibrose. Embora alguns achados histológicos, como agregados linfóides portais, esteatose e lesões de ductos biliares, sejam sugestivos de infecção pelo vírus C, esses achados não são suficientemente específicos para estabelecer o diagnóstico de hepatite C.

A importância da biópsia hepática reside na determinação da gravidade e prognóstico, na seleção dos pacientes e na avaliação de resposta terapêutica ao tratamento específico. Além disso, a biópsia permite o diagnóstico de outras condições concomitantes, a avaliação do risco de evolução para cirrose e de complicações como hepatocarcinoma (MacDONALD et al., 1996; POYNARD et al., 1997).

Os exames bioquímicos, como a dosagem das aminotransferases (alanina aminotransferase, ALT e aspartato aminotransferase, AST), constituíram durante vários anos um instrumento para o diagnóstico das hepatites virais. Porém, a

flutuação dos níveis de atividade da ALT, freqüentemente encontrada na hepatite crônica C, e até casos em que seus valores são persistentemente normais, geram controvérsias quanto à sua eficácia como marcador de inflamação e lesão hepática (SIMON et al., 1994).

CABLE et al. (1997) não reconheceram o valor da ALT como marcador ao analisar a diminuição da transmissão de hepatite C por doadores de sangue. FABRIZI et al. (1995) sugeriram fraca correlação da ALT com doença hepática, ao relatar que somente 18% dos pacientes anti-VHC reagentes, com níveis aumentados de aminotransferases, eram RNA-VHC positivos. Em estudo conduzido por POL et al. (1993), menos de 30% dos pacientes com hepatite crônica pelo VHC apresentavam níveis elevados de aminotransferases, sugerindo sua baixa sensibilidade como marcador de lesão hepática. Já MATHURIN et al. (1998) sugeriram menor progressão para fibrose em pacientes com atividade normal de ALT.

1.5 TRATAMENTO

O tratamento da hepatite crônica pelo VHC tem como objetivo a erradicação do vírus, com interferência na progressão da doença para cirrose e diminuição do risco de carcinoma hepatocelular. A terapia ideal erradicaria o VHC e levaria à cura da doença hepática. Porém, em razão das limitações da terapia disponível no momento, esse resultado só ocorre em uma minoria de pacientes. A droga mais utilizada atualmente é o interferon, que tem sido usado em monoterapia ou

associado à Ribavirina, um análogo nucleosídico que funciona como imunomodulador da resposta imunológica.

Apesar do tratamento com o interferon produzir diminuição dos valores séricos de ALT na maioria dos pacientes, indicando resposta terapêutica, a resposta sustentada é limitada (DJORDJEVIC´ et al., 1998), o que faz com que alguns fatores sejam identificados como preditivos dessa resposta, a exemplo de: sexo feminino, pacientes mais jovens, duração menor de doença, ausência de cirrose, títulos baixos de RNA-VHC, HIV negativo e genótipos diferentes de 1b (MARTIN, 1995; POL et al., 1995).

1.6 HEPATITE C EM PACIENTES RENAI CRÔNICOS

1.6.1 Prevalência e Incidência

Há uma grande variação na prevalência do anti-VHC em pacientes submetidos a hemodiálise, entre diferentes países e também dentro de um mesmo país. Nos EUA, foi encontrada prevalência de 10% por NIU et al. (1993), enquanto que DUBOIS et al. (1994) encontraram 21% de pacientes em hemodiálise, positivos para o anti-VHC. No Norte da Europa, incluindo França, Reino Unido, Bélgica e Alemanha, as variações foram de 13,4% a 42,1% (JADOUL et al., 1993; SIMON et al., 1994; COUROUCÉ et al., 1995; OLMER et al., 1996; DE LAMBALLERIE et al., 1996; CORCORAN et al., 1994; CARDOSO et al., 1994; SEELIG et al., 1994; BOSMANS et al., 1997). Em outros países do Norte Europeu, a prevalência foi mais baixa, sendo de 6,1% na Holanda (KEUR et al., 1997) e de 8,2% na Dinamarca

(KNUDSEN et al., 1993). Na Itália, variou amplamente, de 15,7% a 55%, com prevalência maior ao Norte (DA PORTO et al., 1992b; MONDELLI et al., 1992; DI MAGGIO et al., 1992; FABRIZI et al., 1995; FABRIZI et al., 1997b) e na Bulgária registrou-se positividade de 65,8% para anticorpos anti-VHC (TODOROV et al., 1998). No Japão, há grande variação entre regiões: 9,1% a 51,9% (HAYASHI et al., 1994b; NAKAYAMA et al., 1996). Prevalência mais elevada foi encontrada na Arábia Saudita, com variação de 15,4% a 94,7% (HURAIB et al., 1995; BOSMANS et al., 1997). No Egito foi encontrada uma prevalência de 46% de pacientes positivos para o anti-VHC, em hemodiálise (ABDEL-WAHAB et al., 1994).

Na América do Sul, incluindo o Chile e a Venezuela, foram obtidas taxas de prevalência de 13% a 71% (GONZALEZ et al., 1995; PUJOL et al., 1996). No Brasil, a prevalência foi de 35,1% em São Paulo (CENDOROGLO NETO et al., 1995); com variação de 43,41% a 64,7%, no Rio de Janeiro (FIGUEIREDO et al., 1995; VANDERBORGHT et al., 1995) (**Quadro 1**).

De acordo com esses estudos, a prevalência do anti-VHC entre pacientes submetidos a diálise é bem mais alta que na população em geral, o que indica que os pacientes em diálise tenham um alto risco de adquirir a infecção pelo vírus C.

Assim como a prevalência, a incidência de hepatite C em pacientes sob hemodiálise apresenta grande variação. Após a introdução de testes sorológicos para triagem em doadores de sangue, observou-se a diminuição na incidência em várias regiões (DONAHUE et al., 1992). Porém, mesmo com o controle mais rigoroso do sangue, ainda têm sido observadas taxas de incidência variando de 0 até 30,4% (SIMON et al., 1994; VANDERBORGHT et al., 1995; AUCELA et al.,

1996), sugerindo outros fatores associados ao risco de soroconversão em pacientes submetidos a hemodiálise.

1.6.2 Fatores de risco para contrair infecção pelo VHC em hemodiálise

1.6.2.1 Transfusões de sangue

Os pacientes em diálise recebem, em geral, mais transfusões de sangue que a maioria da população. Em alguns estudos foi relatado que os pacientes em hemodiálise anti-VHC positivos receberam mais unidades de sangue que os pacientes anti-VHC negativos (NIU et al., 1993; HURAIB et al., 1995). Considerando-se que a grande maioria dos pacientes renais crônicos em diálise apresenta anemia acentuada, é de se entender que a origem dessa anemia esteja principalmente relacionada à produção deficiente de eritropoetina. Com a disponibilidade da eritropoetina recombinante humana houve um melhor controle dos níveis hematimétricos e, conseqüentemente, uma redução na necessidade de transfusões sangüíneas nesses pacientes (ROMÃO JÚNIOR et al., 1992)

Além do mais, com a disponibilidade de testes sorológicos para triagem de doadores de sangue, o risco de desenvolvimento de infecção pelo VHC, através de transfusões foi reduzido. Quando não havia triagem de espécie alguma, o risco era de 3,84% por paciente; a queda para 0,57% por paciente se verificou com o *screening* para anti-VHC (DONAHUE et al., 1992) e hoje, estima-se um risco menor que um para 200.000 unidades de sangue transfundidas.

1.6.2.2 Tempo de diálise

Um outro fator de risco identificado na população de pacientes em diálise é o tempo de tratamento dialítico (meses, anos). Este se correlaciona diretamente com a prevalência da infecção pelo VHC na ausência de antecedentes de transfusões de sangue, uso de drogas endovenosas ou outros fatores de exposição parenteral (HARDY et al., 1992). Os pacientes anti-VHC positivos têm um tempo de diálise maior quando comparados aos negativos (GILLI et al., 1990; DI MAGGIO et al., 1992; MEDICI et al., 1992; BRUGNANO et al., 1992; FABRIZI et al., 1995). HARDY et al. (1992) estimaram em 10% o risco de um paciente em diálise adquirir a infecção pelo VHC.

1.6.2.3 Modo de diálise

Há relatos de uma maior prevalência do anti-VHC em pacientes em hemodiálise (HD) quando comparados a pacientes de diálise peritoneal ambulatorial contínua (CAPD) ou diálise peritoneal intermitente (DPI) (BRUGNANO et al., 1992; NAGHETTINI et al., 1997). O menor risco de infecção pelo VHC entre os pacientes submetidos a outras modalidades de diálise parece dever-se à menor necessidade de procedimentos invasivos, o que diminuiria o risco de exposição parenteral ao vírus. Além disso, pelo fato da CAPD ser um procedimento principalmente domiciliar, oferece um meio ambiente mais isolado, o que provavelmente contribui para a menor prevalência de hepatite C e menor taxa de soroconversão de anti-VHC em

pacientes em CAPD, quando comparada às taxas de pacientes recebendo HD em clínicas (GILLI et al., 1990; CENDOROGLO et al., 1995).

1.6.2.4 Transmissão nosocomial

Vários surtos de hepatite C em unidades de HD têm sido associados a falhas nas práticas de controle de infecção, tais como não trocar luvas entre o manuseio de pacientes durante a realização da HD, ou o uso compartilhado do frasco da heparina multidoses por vários pacientes (GILLI et al., 1990).

Medidas como lavagem e desinfecção de superfícies e instrumentos, ou o não compartilhamento de objetos entre pacientes, resultaram em uma queda na incidência da infecção pelo VHC em unidades de diálise (NIU et al., 1992).

Vários estudos têm relacionado o compartilhamento das máquinas de diálise com a alta incidência de infecção pelo VHC (BRUGNANO et al., 1992). DA PORTO et al. (1992a) relataram que pacientes sem história prévia de transfusão de sangue eram tratados durante o mesmo turno e na mesma sala por ocasião da soroconversão. PINTO DOS SANTOS et al. (1996) observaram diminuição de incidência de hepatite C com o uso de máquinas exclusivas e áreas isoladas para pacientes VHC positivos, associados a reforço nas precauções universais.

Um outro modo potencial de transmissão está relacionado ao dialisador. A possibilidade da passagem do VHC através de seus poros parece improvável, já que o diâmetro destes é menor que o das partículas virais (HUBMANN et al., 1995). Existe porém a possibilidade de que haja alteração no tamanho dos poros ou ruptura

da integridade da membrana levando à passagem do vírus para o compartimento de diálise.

A reutilização dos dialisadores é um procedimento de rotina em muitas clínicas, mas alguns estudos não têm verificado associação estatisticamente significativa entre infecção pelo VHC e reprocessamento dos dialisadores (JADOUL et al., 1993; PINTO DOS SANTOS et al., 1996).

1.6.2.5 Outros fatores

Vários estudos sugerem a participação de outros fatores de risco para hepatite C em diálise, tais como o transplante renal prévio (DI MAGGIO et al. 1992), possivelmente associado ao estado de imunodepressão do receptor ou à transmissão pelo órgão do doador (CENDOROGLO et al., 1995); pacientes tratados em clínicas de diálise com alta prevalência de infecção pelo VHC, que parecem ter um risco aumentado de adquirir a infecção (JADOUL et al., 1993; PINTO DOS SANTOS et al., 1996); outros fatores associados à transmissão de hepatite C na população em geral, como uso de drogas ilícitas e tatuagens.

Baseando-se pois, na importância que o conhecimento da hepatite C em clínicas de hemodiálise possa ter, procurou-se determinar a ocorrência de anticorpos anti-VHC em pacientes em hemodiálise, em Fortaleza. Nesse sentido, foram analisados alguns fatores já reconhecidos como significativos para transmissão da hepatite C, e introduzidas algumas variáveis que, por observação, foram julgadas procedentes sua inclusão, tais como o preparo prévio da heparina e uso de

manômetro com isolador. De tal forma, foram levantadas possibilidades passíveis de avaliação futura, através de estudos prospectivos.

2 OBJETIVOS

- Determinar a prevalência e a incidência de anti-VHC, em pacientes renais crônicos submetidos a hemodiálise, no município de Fortaleza, durante o ano de 1997.
- Determinar fatores individuais associados à ocorrência de anticorpos anti-VHC, em pacientes renais crônicos em hemodiálise no município de Fortaleza, durante o ano de 1997.
- Investigar procedimentos utilizados na hemodiálise, capazes de contribuir para a transmissão do vírus da hepatite C em pacientes das diferentes clínicas de diálise no município de Fortaleza, durante o ano de 1997.

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 CASUÍSTICA

Pacientes renais crônicos submetidos a terapia renal substitutiva nas clínicas de hemodiálise de Fortaleza, Ceará, foram analisados quanto à presença do anticorpo para o vírus da hepatite C, no período de 28 de janeiro a 31 de outubro de 1997.

3.1.1 Critérios de inclusão

Para participar do estudo, os pacientes deveriam atender aos seguintes critérios:

- Ser portador de insuficiência renal crônica e encontrar-se em tratamento hemodialítico há pelo menos três meses.
- Realizar seu tratamento regular em uma das clínicas de diálise da cidade de Fortaleza, Ceará.
- Consentir, através de consentimento informado, em sua participação no estudo.

3.1.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos os pacientes em hemodiálise que apresentavam alguma das condições abaixo:

- Incapacidade de relatar sua história clínica, quando não houvesse um acompanhante hábil para informar os dados.
- Recusa na participação do estudo.

- Não comparecimento do paciente à unidade durante três visitas à mesma.

3.2 CARACTERIZAÇÃO E LOCAL DO ESTUDO

O estudo foi desenvolvido nas 12 clínicas de diálise de Fortaleza: Centro de Pesquisas em Doenças Hepato-Renais, Instituto de Doenças Renais, Instituto do Rim, Policlínica do Rim, Casa de Saúde e Maternidade São Raimundo, Rim Centro, Pronefron, Hospital Geral de Fortaleza, Instituto de Nefrologia do Ceará, Clínica de Nefrologia Ltda., Prorim e Prontorim. Havia 9 clínicas agregadas a hospitais e 3 unidades satélites (não agregadas a hospitais). Essas clínicas recebiam pacientes de todo o estado do Ceará, bem como de outros estados do Nordeste. O atendimento era feito através de convênio com o Sistema Único de Saúde (SUS), três vezes por semana, distribuídos em um a três turnos diários, com duração de 3 a 4 horas de tratamento.

3.3 DELINEAMENTO

O estudo foi realizado através de dois delineamentos:

- Estudo transversal de 752 pacientes em hemodiálise no período de 28 de janeiro a 7 de março de 1997, para determinação da prevalência de anticorpos anti-VHC

- Estudo longitudinal em 283 pacientes para verificação da incidência de anticorpos anti-VHC em pacientes em hemodiálise realizado durante os seis meses posteriores à primeira coleta de sangue.

3.4 INSTRUMENTOS E PROCEDIMENTOS UTILIZADOS

3.4.1 Instrumentos

Foram utilizados dois questionários para condução do estudo:

Questionário 1: Investigava dados sócio-demográficos e clínicos (**ANEXO I**) e foi aplicado por meio de entrevistas realizadas em parte pelo coordenador da pesquisa e em parte, por acadêmicos de medicina, durante as sessões de hemodiálise no período de março a agosto de 1997. Esse questionário visava à identificação de fatores associados aos pacientes que pudessem contribuir para a presença de anticorpo para hepatite C. As questões que o compuseram foram selecionadas com base em estudos sobre hepatite C (OGUCHI et al., 1992; FUJIYAMA et al., 1995) e na evolução natural da doença.

Questionário 2: Era composto de questões relacionadas a procedimentos realizados, rotineiramente, nas clínicas de diálise (**ANEXO II**). Foi preenchido pelo coordenador da pesquisa, através da observação direta de procedimentos realizados nas clínicas e, também, por informações colhidas junto à enfermagem, na busca de identificação de fatores relacionados à transmissão nosocomial da hepatite C. Este questionário foi aplicado para cada clínica de diálise em estudo, no período de agosto a outubro de 1997. As clínicas foram codificadas de A a M e o

pesquisador permaneceu em cada uma delas, por um período de 60 minutos em cada sala, a cada turno, no momento da punção e ligação de todos os pacientes às máquinas de diálise. Os profissionais e pacientes envolvidos nos procedimentos não tinham conhecimento de que estavam sendo observados, exceto em uma das clínicas, onde por motivos operacionais não foi possível assim proceder.

Os itens que compunham o questionário 2 foram selecionados com base em indagações levantadas em publicações atuais sobre os fatores de risco e modos de transmissão da hepatite C em pacientes nas clínicas de hemodiálise (PINTO DOS SANTOS et al., 1996), bem como em discussões com especialistas em controle de infecção hospitalar, em nefrologia e em gastroenterologia.

3.4.2 Definição operacional de termos e variáveis

Para efeito deste estudo, os termos e variáveis cujo entendimento de seu significado poderiam não ser uniformemente compreendidos, foram definidos de acordo com o que se segue:

Adesivos – São rolos de fita adesiva padronizados, utilizados para auxiliar a fixação de agulhas na pele dos pacientes.

Manômetro com isolador de pressão – Referente ao manômetro utilizado para aferir a pressão da linha venosa do sistema extra-corpóreo, acompanhado de instrumento descartável para isolá-lo e evitar sua contaminação, em caso de contato com sangue.

Tempo de diálise - Foi assim denominado, para cada paciente, o período de tempo transcorrido (em anos) desde o início do tratamento dialítico até o período deste estudo.

Número de cateteres – Se o paciente já dialisou através de cateteres (jugular, subclávia ou femural), quantos destes foram nele instalados.

Profissão de risco - Foi estipulada, como tal, aquela profissão que implica em contato direto ou em potencial com sangue e outros líquidos corporais que possam estar relacionados à transmissão de hepatite C. Nessa situação são incluídos: médicos; dentistas; enfermeiros e auxiliares de enfermagem; bioquímicos e auxiliares de laboratório que realizam coleta ou manuseiam sangue ou derivados; auxiliares de serviços de limpeza em laboratórios, hospitais e clínicas.

Falha no uso ou troca de luvas – Foi assim considerado, quando o profissional, no manuseio de pacientes, não usava luvas ou não as trocava entre um paciente e outro.

Todas as variáveis a seguir, só foram levadas em conta se as clínicas não modificassem suas práticas rotineiras, durante o período do estudo; caso contrário, foram excluídas da análise.

Segregação de pacientes reagentes e não reagentes para o anticorpo anti-VHC na sala de hemodiálise - Foi considerada em relação às seguintes categorias:

- Separação por sala, turno ou por máquinas

- Ausência de separação.

Segregação dos dialisadores de pacientes anti-VHC positivos e negativos na sala de reprocessamento - Foi categorizado em separação parcial e ausência de separação. Separação parcial implica em separação de pontos de lavagem na mesma sala ou o procedimento rotineiro de lavar primeiro os dialisadores de pacientes negativos.

Preparo prévio da heparina na seringa – Considerado quando a dose de heparina era retirada do frasco-ampola através da seringa para todos os pacientes antes da punção.

3.5 EXAMES DIAGNÓSTICOS

3.5.1 Sorologia

As amostras de sangue dos pacientes em hemodiálise foram colhidas em cada clínica, no início dos turnos, por ocasião da punção da fístula, antes da administração da heparina. Logo a seguir eram transportadas para o laboratório de análises clínicas de referência, onde após a retração do coágulo, o soro obtido era centrifugado a 3000 rotações por minuto durante 15 minutos e estocado em *freezer* a -20° C. Posteriormente, as amostras de soro foram testadas para a presença de anticorpos anti-VHC com um teste de ELISA de terceira geração (UBI[®] HCV EIA 4.0, Beijing United Biomedical Co.Ltd., Beijing, China). Os valores do *cut-off* foram calculados de acordo com as instruções do fabricante; as amostras com densidade óptica superiores ou inferiores a 10% do valor do *cut-off* foram interpretadas como

reagentes ou não reagentes, respectivamente. As amostras com valores de densidade ótica, intermediários aos valores definidos para reagente e não reagente, foram consideradas como “zona cinza”. Este método, para detecção de anticorpos para o anti-VHC, utiliza peptídios sintéticos correspondentes a segmentos antigênicos das porções estrutural e não estrutural do VHC (*core*, NS3, NS4, NS5).

Foi realizada outra coleta de amostras de sangue em 283 pacientes não reagentes para o anti-VHC, seis meses após a primeira, para determinação de incidência. A incidência foi definida como a proporção de pacientes anti-VHC negativos que haviam apresentado soroconversão por ocasião dessa segunda amostra, desde que tivessem permanecido em tratamento na mesma unidade por pelo menos 6 meses.

3.5.2 Aminotransferase

Obtivemos resultados da Alanina aminotransferase (ALT) dos pacientes em hemodiálise em dois momentos: à época da primeira colheita de amostras de sangue, por meio de registros dos exames dos pacientes; e por ocasião da segunda colheita, através de dosagem em sistema automático SYNCRON Clinical Systems CX[®] pelo Método de Automação Beckman, em laboratório de análises clínicas de referência. Consideramos, 60 UI / L como valor de referência, sendo a atividade de ALT considerada anormal quando excedeu o referido valor.

3.6 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Os pacientes foram esclarecidos sobre os objetivos da pesquisa sendo excluídos aqueles que se recusaram em participar. O projeto de pesquisa foi analisado e aprovado pela Comissão de Ética e Pesquisa (COMEPE) do Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará

3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Calculamos o percentual de pacientes portadores de anticorpos contra o vírus da hepatite C, segundo as categorias das diversas variáveis independentes: sexo, idade, estado civil, profissão de risco, renda familiar, saber ler, tempo de hemodiálise, número de unidades de sangue recebidas, relato de ingestão de álcool, número de cateteres, número de procedimentos cirúrgicos, número de parceiros sexuais e dosagem de ALT. Outras variáveis associadas a procedimentos nas clínicas de hemodiálise também foram consideradas segundo o percentual de pacientes anti-VHC positivos que dialisavam nessas clínicas: segregação em sala de diálise, segregação no reprocessamento, falha no uso ou troca de luvas, uso de manômetro com isolador de pressão, preparo prévio de heparina e desinfecção de máquinas de diálise.

A associação entre a condição de portador de anticorpo para o vírus da hepatite C e as diversas variáveis discretas independentes incluídas neste estudo foi medida pelo teste do qui-quadrado de Pearson, tendo sido consideradas significantes as associações cujas probabilidades (valor p) de ocorrer pelo acaso foram iguais ou menores que 0,05. Para as variáveis com mais de duas categorias

(número de unidades de sangue recebidas e desinfecção de máquinas de diálise), cujas prevalências de anti-VHC, nas diversas categorias, sugeriam um padrão crescente ou decrescente, utilizamos o Teste de Tendência de Cochran-Armitage, para medir a significância da tendência linear (HOTHMAN, 1986).

Algumas variáveis contínuas foram transformadas em categóricas (idade, renda, número de procedimentos cirúrgicos, número de cateteres, número de parceiros, dosagem de ALT), escolhendo-se como pontos de corte aqueles que proporcionavam a melhor discriminação da população, entre reagentes e não reagentes ao anti-VHC. Melhor discriminação significa que a tabulação univariada (variável independente *versus* anti-VHC) da variável contínua categorizada produzia o menor valor “p” no teste do -qui-quadrado. Quando a frequência esperada foi menor que cinco, utilizou-se a Prova Exata de Fisher.

Para a variável contínua “tempo de hemodiálise”, comparamos a média da variável entre os indivíduos anti-VHC reagentes, com a média entre os anti-VHC não reagentes, através do Teste t de Student.

Foram realizadas duas análises: uma para o estudo transversal e outra para o estudo de incidência.

Para conhecermos a associação independente de cada variável com a condição de anti-VHC reagente, controlando a associação das demais variáveis, usamos um modelo logístico multivariado (HOSMER, 1989). Inicialmente, introduzimos no modelo todas as variáveis independentes que na análise univariada (variável independente *versus* anti-VHC reagente) obtiveram um valor “p” igual ou menor que 0,25. Dessa forma, obtivemos um modelo multivariado.

Em seguida, foram excluídas uma a uma, as variáveis cujos intervalos de confiança do *odds ratio* incluíam a unidade, começando pela variável com maior valor “p” da significância do parâmetro *beta*, no modelo logístico. Esse processo foi repetido até restar, no modelo multivariado, apenas variáveis cujo intervalo de confiança do *odds ratio*, não incluía a unidade.

Os parâmetros da equação logística foram estimados pelo método *maximum-likelihood*, utilizando o *software* STATA[®] (STATACORP, 1995). A significância dos referidos parâmetros ($H_0 : \beta_i = 0$) foi obtida, exponenciando-se o parâmetro e obtendo-se o *odds ratio* e seu intervalo de confiança. Consideramos significantes, os parâmetros cujos intervalos de confiança de 95% do *odds ratio*, não incluíam o valor 1.

3.8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Foram seguidas as normas estabelecidas pela Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT) para referências bibliográficas – NBR 6023.

4 RESULTADOS

4.1 ESTUDO DE PREVALÊNCIA

Setecentos e cinqüenta e dois pacientes em hemodiálise nas 12 clínicas de Fortaleza, Ceará, foram incluídos no estudo de prevalência do anticorpo para o vírus da hepatite C (Tabela 1). Desses, 663 foram entrevistados para coleta de dados sócio-demográficos e clínicos. Os 83 pacientes restantes (48 não reagentes; 35 reagentes) participaram apenas do estudo de prevalência, não sendo portanto submetidos à análise, devido às seguintes razões: óbito (n=36), transplante renal (n=17), transferências para unidades não participantes ou não localização (n=16), alta (n=8), mudança de procedimento dialítico (n=5) e recusa (n=1). Além destes, seis pacientes não foram analisados, já que seu teste anti-VHC (ELISA) foi caracterizado como “zona cinza”.

4.1.1 Prevalência de anti-VHC positivo nas diversas clínicas de hemodiálise

A prevalência de anticorpos anti-VHC nas clínicas de hemodiálise de Fortaleza, foi de 52% (IC 95%: 48-55%). Constatou-se uma ampla variação na prevalência entre as clínicas: 6% a 72%. As clínicas G e L apresentaram a maior e a menor prevalência, respectivamente (Gráfico1, Tabela 1).

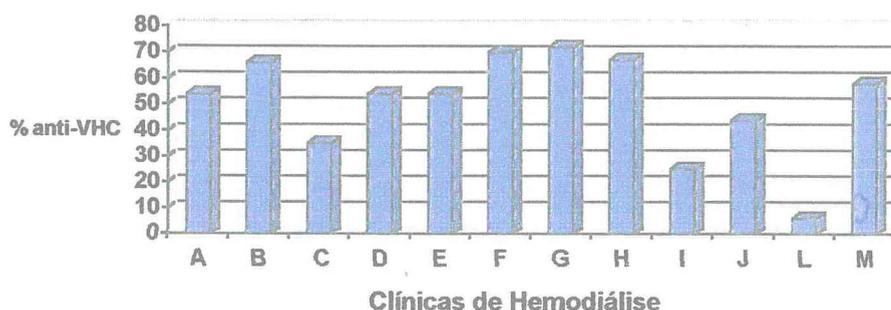


Gráfico 1 - Prevalência de anti-VHC nas 12 clínicas de hemodiálise de Fortaleza.

Tabela 1 - Prevalência de anticorpos anti-VHC entre pacientes renais crônicos submetidos a hemodiálise em Fortaleza, segundo a clínica.

Clínica de hemodiálise	Número de pacientes	Prevalência de anti-VHC n	Prevalência de anti-VHC %	Intervalos de confiança (95%)
A	55	30	54	41 – 68
B	83	55	66	55 – 76
C	75	26	35	24 – 46
D	150	81	54	46 – 62
E	57	31	54	39 – 66
F	54	38	70	56 – 82
G	62	45	72	60 – 83
H	54	36	67	51 – 77
I	48	12	25	13 – 39
J	9	4	44	14 – 79
L	49	3	6	1,2 – 16
M	50	29	58	43 – 72
Total	746	390	52	48 – 55

4.1.2 Dados sócio-econômicos e demográficos da população em hemodiálise

Dos pacientes entrevistados, 60% (397/663) foram do sexo masculino, a idade variou de 10 a 86 anos (média de 43,5 anos); desse grupo, 56% eram casados. Sessenta e seis por cento tinham renda de 1 a 2 salários mínimos mensais, 31% dos pacientes não sabiam ler e apenas 1,4% puderam ser categorizados em profissão de risco para contrair infecção pelo VHC.

4.1.3 Prevalência de anticorpos anti-VHC nos pacientes em hemodiálise, quanto ao sexo.

Foi observada reatividade ao anti-VHC em 55% dos homens e 51% das mulheres, não havendo portanto diferença significativa na prevalência de anti-VHC, em relação ao sexo dos pacientes (**Tabela 2**).

Tabela 2 – Prevalência de anticorpos anti-VHC entre pacientes renais crônicos submetidos a hemodiálise em Fortaleza, segundo o sexo.

Sexo	Número de pacientes	Prevalência de anti-VHC		Valor p
		n	%	
Masculino	397	217	55	0,323
Feminino	266	135	51	
Total	663	352	53	

4.1.4 Prevalência de anticorpos anti-VHC nos pacientes em hemodiálise, segundo a idade.

Na faixa etária de 10 a 40 anos, encontravam-se 46% (307/663) dos pacientes em hemodiálise. Entre estes, 57% (176/307) tinham sorologia anti-VHC positiva, observando-se uma pequena redução para 53% (81/153) na faixa etária de 40 a 50 anos, e para 47% (95/47) naqueles com mais de 50 anos, o que não chegou a constituir diferença estatisticamente significativa (**Tabela 3**).

Tabela 3 - Prevalência de anticorpos anti-VHC entre pacientes renais crônicos submetidos a hemodiálise em Fortaleza, segundo a faixa etária.

Faixa etária	Número de pacientes	Prevalência de anti-VHC		Valor p
		n	%	
10 a 40 anos	307	176	57	0,077
41 a 50 anos	153	81	53	
> 50 anos	203	95	47	
Total	663	352	53	

4.1.5 Prevalência de anticorpos anti-VHC nos pacientes em hemodiálise de acordo com o estado civil.

Houve uma ligeira predominância da positividade na categoria de solteiros, onde 57% (116/202) eram reagentes ao anti-VHC. Essa diferença entretanto não foi estatisticamente significativa em relação aos demais grupos (**Tabela 4**).

Tabela 4 - Prevalência de anticorpos anti-VHC entre pacientes renais crônicos submetidos a hemodiálise em Fortaleza, segundo o estado civil.

Estado civil	Número de pacientes	Prevalência de anti-VHC		Valor p
		n	%	
Casado	364	190	52	0,517
Solteiro	202	116	57	
Viúvo	42	20	48	
Separado	40	20	50	
Total	663	352	53	

4.1.6 Prevalência de anticorpos anti-VHC nos pacientes em hemodiálise, segundo o risco profissional

Apenas 8 pacientes eram categorizados nas profissões de risco para contrair infecção pelo vírus da hepatite C e somente 25% (2/8) destes eram reagentes. (Tabela 5).

Tabela 5 - Prevalência de anticorpos anti-VHC entre pacientes renais crônicos submetidos a hemodiálise em Fortaleza, segundo a profissão.

Profissão	Número de pacientes	Prevalência de anti-VHC		Valor p*
		n	%	
Com risco	8	2	25	0,159
Sem risco	529	279	53	
Total	537	281	44	

* Prova Exata de Fisher

4.1.7 Prevalência de anticorpos anti-VHC, de acordo com a renda familiar dos pacientes.

A maioria dos pacientes apresentava uma renda familiar de 1 a 2 salários mínimos e a prevalência de anti-VHC nessa categoria foi de 56% (213/379). Não houve diferença significativa em relação ao grupo com renda superior a 2 salários mínimos, no qual constatamos prevalência de 49% (139/284) (Tabela 6).

Tabela 6 - Prevalência de anticorpos anti-VHC entre pacientes renais crônicos submetidos a hemodiálise em Fortaleza, segundo a renda familiar.

Renda familiar	Número de pacientes	Prevalência de anti-VHC		Valor p
		n	%	
1 a 2 salários mínimos	379	213	56	0,064
> 2 salários mínimos	284	139	49	
Total	663	352	53	

4.1.8 Prevalência de anticorpos anti-VHC nos pacientes em hemodiálise, de acordo com o saber ler.

Vinte e nove por cento dos pacientes em hemodiálise não sabiam ler, sendo a prevalência de anti-VHC reagente neste grupo de 52% (97/187), sem diferença estatística entre as duas categorias avaliadas (Tabela 7).

Tabela 7 - Prevalência de anticorpos anti-VHC entre pacientes renais crônicos submetidos a hemodiálise em Fortaleza, de acordo com o saber ler.

Sabe ler	Número de Pacientes	Prevalência de anti-VHC n	Prevalência de anti-VHC %	Valor p
Sim	467	251	54	0,664
Não	187	97	52	
Total	654	348	53	

4.1.9 Prevalência de anticorpos anti-VHC segundo número de transfusões sangüíneas.

Noventa e um por cento (555/612) dos pacientes em hemodiálise foram transfundidos e entre eles 53% (294/555) apresentaram anticorpos anti-VHC, havendo uma correlação estatisticamente significativa ($p=0,0001$) entre o número de transfusões e a prevalência de anticorpos anti-VHC (Tabela 8, Gráfico 2).

Tabela 8 - Prevalência de anticorpos anti-VHC entre pacientes renais crônicos, submetidos a hemodiálise em Fortaleza, segundo o número de unidades de sangue recebidas.

Número de unidades de sangue	Número de Pacientes	Prevalência* n	de anti-VHC %
0	57	19	33
1 - 5	354	163	46
6 - 10	75	43	57
11 - 20	67	43	64
> 20	59	45	76
Total	612	313	51

*Teste de Tendência de Cochran-Armitage: $p=0,0001$

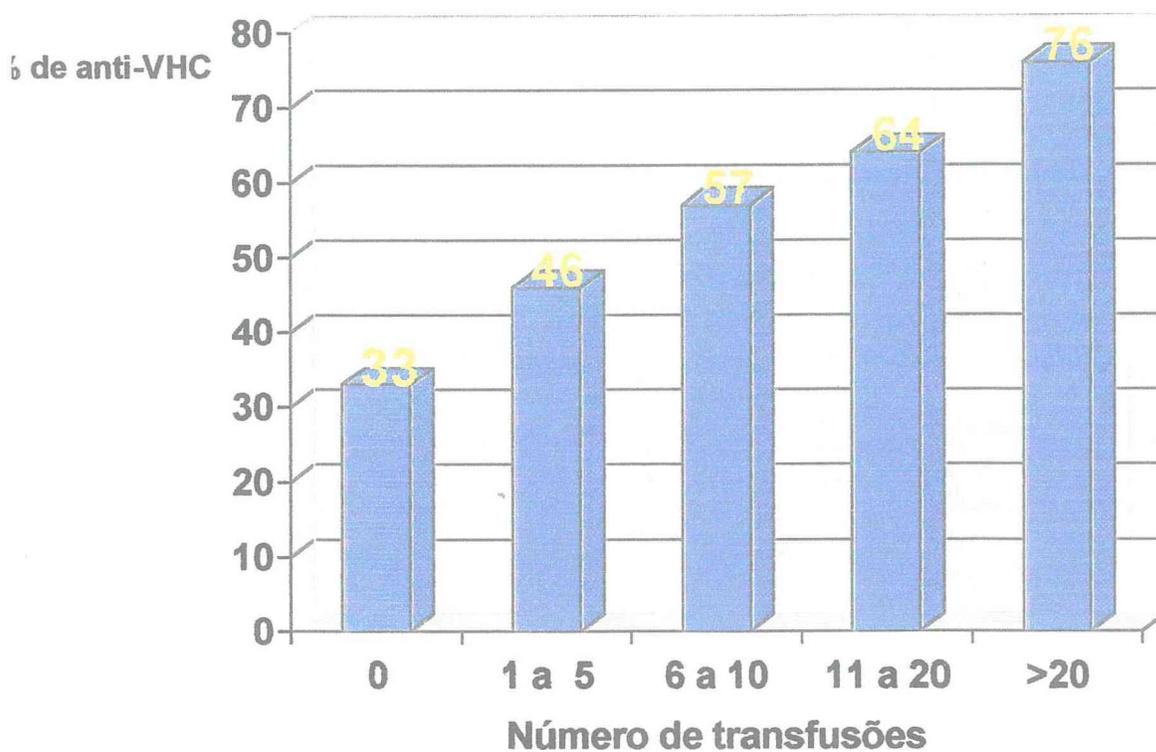


Gráfico 2 - Prevalência de anticorpos anti-VHC de acordo com o número de transfusões sanguíneas

4.1.10 Prevalência de anticorpos anti-VHC, segundo tempo de hemodiálise

A média de tempo de hemodiálise, dos pacientes com reatividade anti-VHC foi de 6,8 anos (mínimo: 1 ano; máximo: 20 anos), mostrando-se superior à média dos pacientes não reagentes, que foi de 3 anos (mínimo: 1 ano; máximo: 17 anos). A comparação entre as médias mostrou diferença estatisticamente significativa ($p=0,0001$) (Tabela 9, Gráfico 3).

Tabela 9 - Prevalência de anticorpos anti-VHC entre pacientes renais crônicos submetidos a hemodiálise em Fortaleza, segundo o tempo de hemodiálise.

Anti-VHC	Tempo de hemodiálise (anos) Média \pm dp§	variação	Comparação das médias valor p
Reagente	6,81 \pm 4,12	1 a 20 anos	0,0001
Não reagente	3,05 \pm 2,47	1 a 17 anos	

* Teste t de Student; § desvio padrão

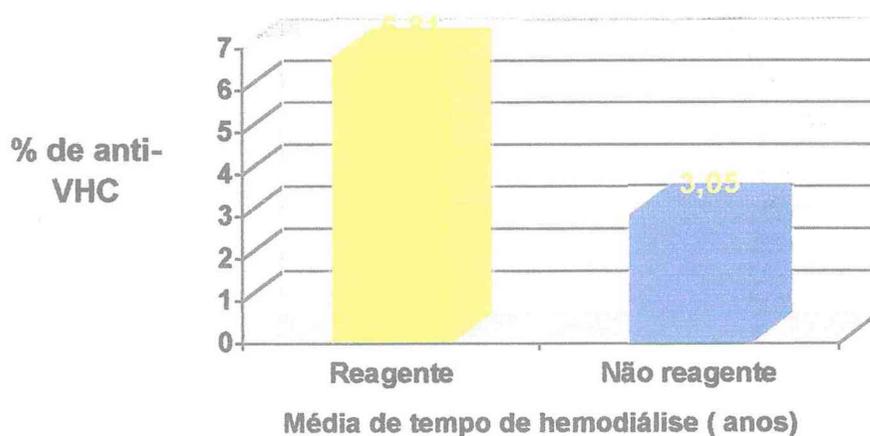


Gráfico 3 - Prevalência de anti-VHC e média de tempo de hemodiálise

4.1.11 Diálise peritoneal e prevalência de anti-VHC.

Trinta e nove por cento dos pacientes haviam sido previamente submetidos a diálise peritoneal e 68% destes apresentavam anticorpos anti-VHC ($p=0,0001$)

(Tabela 10)

Tabela 10 - Prevalência de anticorpos anti-VHC entre pacientes renais crônicos submetidos a hemodiálise em Fortaleza, segundo tratamento prévio em diálise peritoneal.

Diálise peritoneal	Número de pacientes	Prevalência de anti-VHC		Valor p
		n	%	
Não	381	174	46	0,0001
Sim	246	168	68	
Total	627	342	54	

4.1.12 Prevalência de anticorpos anti-VHC de acordo com a alanina aminotransferase.

Observou-se uma predominância de pacientes (96%) com atividade de alanina aminotransferase (ALT) abaixo de 60 UI/L, sendo 51% destes pacientes, reagentes ao anti-VHC. No entanto, dentre os pacientes com níveis acima de 60 UI/L, 75% (41/56) tinham sorologia positiva para anti-VHC. Essa diferença foi estatisticamente significativa ($p=0,038$) (Tabela 11 e Gráfico 4).

Tabela 11 - Prevalência de anticorpos anti-VHC entre pacientes renais crônicos submetidos a hemodiálise em Fortaleza, segundo a atividade da alanina aminotransferase.

ALT U/L	Número de Pacientes	Prevalência de anti-VHC n	Prevalência de anti-VHC %	Valor p
< 60	550	283	51	0,038
> 60	20	15	75	
Total	570	298	52	

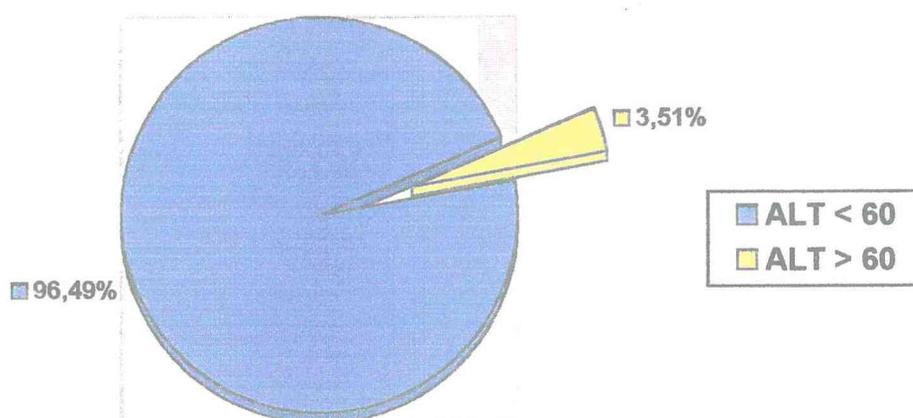


Gráfico 4 – Distribuição dos valores de ALT nos pacientes em hemodiálise

4.1.13 Prevalência de anticorpos anti-VHC, de acordo com relato de ingestão de álcool.

Houve relato de ingestão de bebidas alcoólicas em 47% (294/630) dos pacientes entrevistados. O uso de bebida alcoólica não exerceu influência sobre a prevalência de anticorpos anti-VHC ($p=0,669$) (Tabela 12).

Tabela 12 - Prevalência de anticorpos anti-VHC entre pacientes renais crônicos submetidos a hemodiálise em Fortaleza, segundo relato de uso de álcool.

Ingestão de álcool	Número de pacientes	Prevalência de anti-VHC		Valor p
		n	%	
Sim	294	156	53	0,669
Não	336	184	55	
Total	630	340	54	

4.1.14 - Prevalência de anticorpos anti-VHC de acordo com o número de procedimentos cirúrgicos.

A maioria dos pacientes, 61% (381/626), foi submetida a um ou dois procedimentos cirúrgicos, incluindo a confecção de fístulas artério-venosas. Ainda que entre aqueles submetidos a mais de dois procedimentos, 56% apresentassem anticorpos anti-VHC, não houve associação estatisticamente significativa entre o número de procedimentos realizados e a positividade da sorologia (**Tabela 13**).

Tabela 13 - Prevalência de anticorpos anti-VHC entre pacientes renais crônicos submetidos a hemodiálise em Fortaleza, segundo número de procedimentos cirúrgicos.

Número de procedimentos cirúrgicos	Número de pacientes	Prevalência de anti-VHC		Valor p
		n	%	
1 a 2	381	193	51	0,165
> 2	245	138	56	
Total	626	331	53	

4.1.15 - Prevalência de anti-VHC em pacientes de hemodiálise de acordo com o número de cateteres instalados.

Não se observou relação entre a prevalência de anticorpos anti-VHC e o número de cateteres instalados, como mostra a tabela 14 ($p=0,956$).

Tabela 14 - Prevalência de anticorpos anti-VHC entre pacientes renais crônicos submetidos a hemodiálise em Fortaleza, segundo número de cateteres.

Número de cateteres	Número de pacientes	Prevalência de anti-VHC		Valor p
		n	%	
0	109	57	52	
1	290	150	52	0,956
≥ 2	230	122	53	
Total	629	122	53	

4.1.16 Prevalência de anticorpos anti-VHC de acordo com o número de parceiros sexuais.

Sessenta por cento (313/523) dos pacientes tiveram apenas um parceiro sexual no último ano; 31,5% (165/523) não tiveram nenhum e 9% (45/523) tiveram dois ou mais parceiros. Dentre os pacientes sem parceiros sexuais, 56% (92/165) eram anti-VHC positivos, não havendo diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p=0,271$) (Tabela 15).

Tabela 15 - Prevalência de anticorpos anti-VHC entre pacientes renais crônicos submetidos a hemodiálise em Fortaleza, segundo número de parceiros sexuais.

Número de parceiros	Número de pacientes	Prevalência de anti-VHC		Valor p
		n	%	
0	165	92	56	0,271
1	313	167	53	
≥ 2	45	19	42	
Total	523	278	53	

4.2 PRÁTICAS E PROCEDIMENTOS UTILIZADOS NAS CLÍNICAS DE HEMODIÁLISE

4.2.1 Segregação de pacientes nas salas de hemodiálise

Estratégias de segregação de pacientes em salas de hemodiálise eram praticadas em 60% das clínicas (ANEXO III) e nestas, 45% dos pacientes (132/292) apresentavam reatividade anti-VHC, o que verificou-se em 61% (168/276) dos pacientes nas clínicas que não segregavam. Essa diferença foi estatisticamente significativa ($p=0,0001$) (Tabela 16 e Gráfico 5). As clínicas G e I ficaram excluídas desta análise por mudar seus procedimentos em sala de diálise durante o período do estudo.

Tabela 16 - Prevalência de anticorpos anti-VHC entre pacientes renais crônicos submetidos a hemodiálise em clínicas de Fortaleza, segundo segregação de pacientes em sala de diálise.

Segregação de pacientes anti-VHC reagentes	Número de pacientes	Prevalência de Anti-VHC		Valor p
		n	%	
Com segregação	292	132	45	0,0001
Sem segregação	276	168	61	
Total	568	300	52	

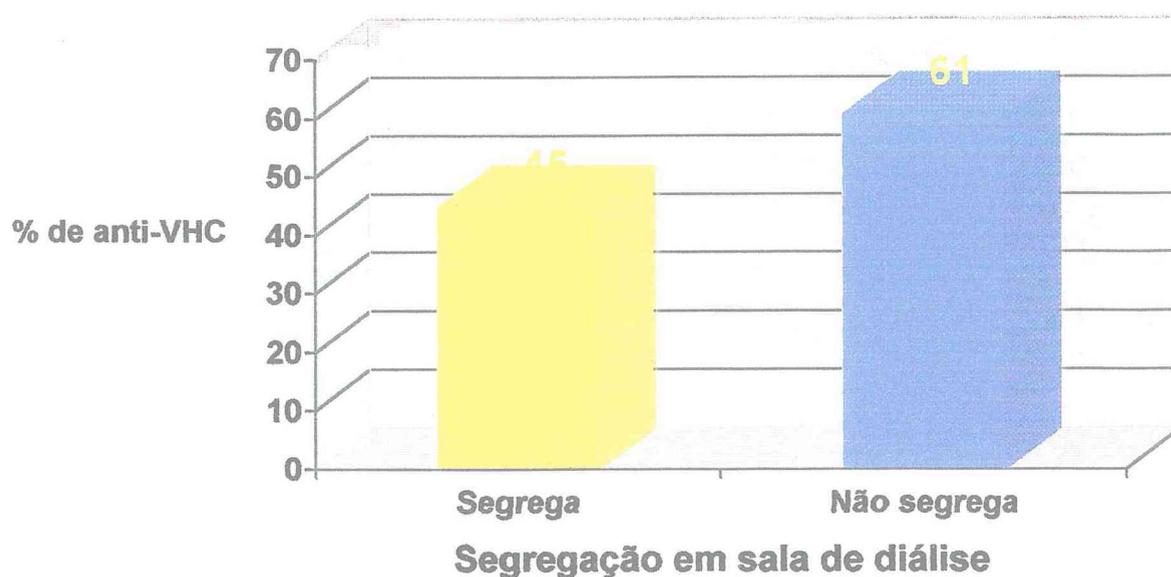


Gráfico 5 – Prevalência de anticorpos anti-VHC de acordo com a segregação em sala de diálise

4.2.2 Segregação no reprocessamento dos dialisadores nas clínicas de hemodiálise e a prevalência de anti-VHC.

Todas as clínicas de Fortaleza reutilizavam os dialisadores durante o período do estudo. O procedimento de segregação de dialisadores de pacientes anti-VHC positivos no reprocessamento ocorreu em 73% das clínicas (ANEXO III), verificando-se aí uma prevalência de anticorpos anti-VHC de 52% (252/483) contra 66% (90/137) naquelas unidades que não segregavam durante o reprocessamento dos dialisadores. A diferença foi estatisticamente significativa ($p=0,005$) (Tabela 17, Gráfico 6). A clínica I foi retirada da análise porque houve mudanças em sua rotina para reprocessamento de dialisadores no período do estudo.

Tabela 17 - Prevalência de anticorpos anti-VHC entre pacientes renais crônicos submetidos a hemodiálise em clínicas de Fortaleza, segundo existência ou não de segregação no reprocessamento de dialisadores.

Segregação no reprocessamento	Número de pacientes	Prevalência de anti-VHC n	Prevalência de anti-VHC %	Valor p
Sim	483	252	52	0,005
Não	137	90	66	
Total	620	342	55	

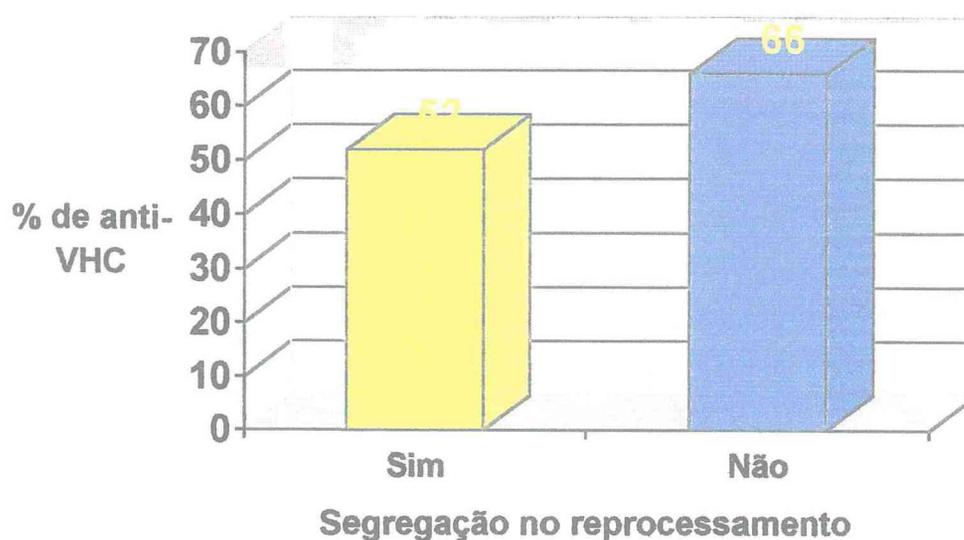


Gráfico 6 – Prevalência de anticorpos anti-VHC em relação a segregação no reprocessamento do dialisador

4.2.3 Preparo prévio da heparina e a prevalência de anti-VHC.

O preparo prévio da heparina foi procedimento rotineiro em 25% (3/12) das clínicas de hemodiálise (ANEXO III), observando-se associação estatisticamente significativa entre este procedimento e a positividade do anticorpo anti-VHC ($p=0,0001$) (Tabela 18 e Gráfico 7).

Tabela 18 - Prevalência de anticorpos anti-VHC entre pacientes renais crônicos submetidos a hemodiálise em clínicas de Fortaleza, segundo o preparo rotineiro de heparina na seringa antes de manusear os pacientes.

Preparo prévio da heparina	Número de pacientes	Prevalência de anti-VHC n	Prevalência de anti-VHC %	Valor p
Sim	192	70	36	0,000
Não	471	282	60	
Total	663	352	53	

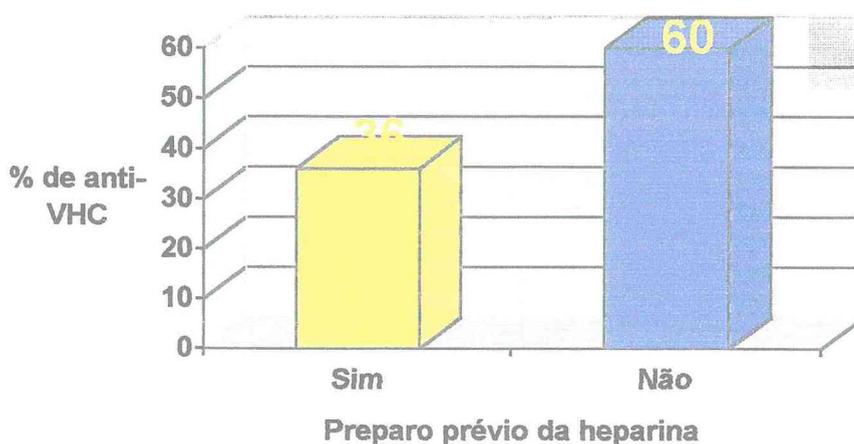


Gráfico 7 – Prevalência do anticorpo anti-VHC em relação ao preparo prévio da heparina

4.2.4 Uso do manômetro com isolador de pressão e a prevalência de anticorpos anti-VHC.

A utilização do manômetro com isolador, para aferição da pressão venosa do sistema extra-corpóreo, foi procedimento de rotina em 42% (5/12) das unidades de hemodiálise (ANEXO III). Houve associação estatisticamente significativa, entre esta prática e a presença de anticorpos anti-VHC ($p=0,0001$) (Tabela 19, Gráfico 8).

Tabela 19 - Prevalência de anticorpos anti-VHC entre pacientes renais crônicos submetidos a hemodiálise em clínicas de Fortaleza, segundo o uso rotineiro de manômetro com isolador de pressão.

Manômetro com isolador	Número de pacientes	Prevalência de anti-VHC n	Prevalência de anti-VHC %	Valor p
Sim	327	134	41	0,0001
Não	336	218	65	
Total	663	352	53	

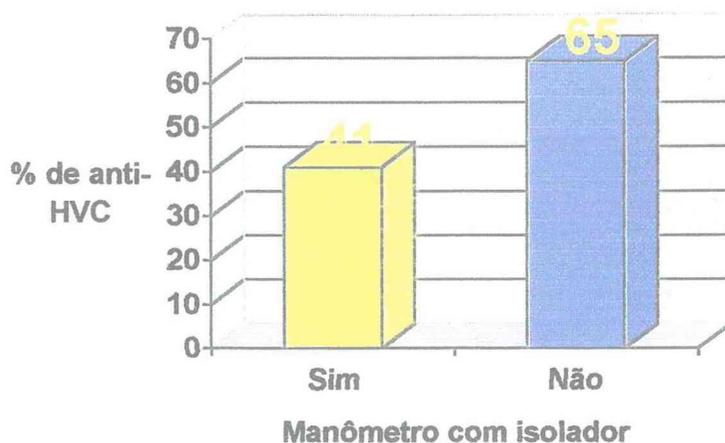


Gráfico 8 – Prevalência de anticorpos anti-VHC em relação ao uso do manômetro com isolador

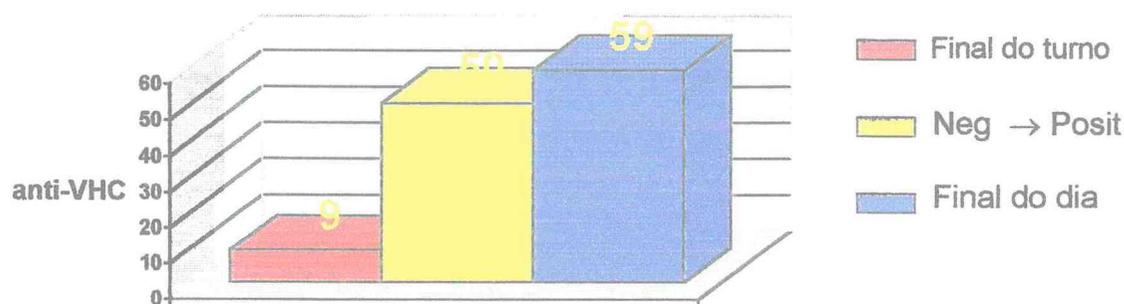
4.2.5 Desinfecção de máquinas de diálise e a prevalência de anti-VHC.

A desinfecção de todas as máquinas de diálise ao fim de cada turno, foi procedimento rotineiro em apenas 17% (2/12) das clínicas (ANEXO III). Esse procedimento associou-se à menor prevalência de anticorpos anti-VHC ($p=0,0001$), observando-se que naquelas, somente 9% (5/54) dos pacientes eram reagentes para o anti-VHC (Tabela 20 e Gráfico 9).

Tabela 20 - Prevalência de anticorpos anti-VHC entre pacientes renais crônicos submetidos a hemodiálise em clínicas de Fortaleza, segundo procedimento rotineiro de desinfecção de equipamentos e máquinas de diálise.

Rotina de desinfecção de máquinas de diálise	Número de pacientes	Prevalência* de anti-VHC n	%	Valor p
No final do turno	54	5	9	0,0001
Diálise de AcVHC(-) após diálise de AcVHC(+)	143	72	50	
No final do dia	466	275	59	

*Teste de Tendência de Cochran-Armitage



Rotina de desinfecção da máquina de diálise

Gráfico 9- Prevalência de anticorpos anti-VHC em relação a rotina de desinfecção da máquina

4.2.6 Uso de luvas no manuseio de pacientes e a prevalência de anti-VHC.

Observamos falha no uso ou troca de luvas ao manusear os pacientes, em 10 entre as 12 (83%) clínicas de hemodiálise de Fortaleza (ANEXO III), onde registrou-se 60% (332/557) da positividade de anticorpos anti-VHC. Nas unidades em que o procedimento era executado corretamente os anticorpos anti-VHC ocorreram com uma prevalência de 19% (20/106), sendo essa diferença estatisticamente significativa ($p=0,0001$) (Tabela 21, Gráfico 10).

Tabela 21 - Prevalência de anticorpos anti-VHC entre pacientes renais crônicos submetidos a hemodiálise em clínicas de Fortaleza, segundo observação de existência ou não de falha no uso ou troca de luvas, no manuseio de pacientes.

Falha no uso ou troca de luvas	Número de pacientes	Prevalência de anti-VHC		Valor p
		n	%	
Não	106	20	19	0,0001
Sim	557	332	60	
Total	663	332	53	



Gráfico 10– Prevalência de anticorpos anti-VHC em relação a falha no uso de luvas

4.2.7 Outras variáveis

A etapa do estudo relacionada ao período de observação das clínicas foi baseada na observância ou não de medidas universais de precaução recomendadas para contato com sangue e líquidos corporais e normas de controle de infecção hospitalar. Dessa forma, observamos falha na lavagem sistemática de mãos pelos profissionais das clínicas de hemodiálise, no manuseio de pacientes. Observamos compartilhamento de fitas adesivas e seu manuseio pelos profissionais, ainda com as mesmas luvas com as quais punccionaram outros pacientes. A relação profissionais de enfermagem e número de pacientes, segundo as normas do Ministério da Saúde, foi obedecida em todas as unidades; em algumas ocasiões, observamos reutilização de luvas após esterilização das mesmas.

4.3 ESTUDO DE INCIDÊNCIA

4.3.1 Incidência de soroconversão de anticorpos para o vírus da hepatite C

A incidência de anticorpos anti-VHC, durante o período de seis meses, foi de 9% (25/283), variando de 0 a 40% entre as clínicas (**Gráfico 11**). As soroconversões ocorreram em 92% das clínicas de hemodiálise, no período de observação.

Não foram observadas diferenças estatisticamente significantes em relação a soroconversão e as seguintes variáveis sócio-econômicas: idade ($p=0,230$), sexo ($p=0,632$), estado civil ($p=0,108$), profissão ($p=0,381$) e renda ($p=0,985$) (**Tabela 22**).

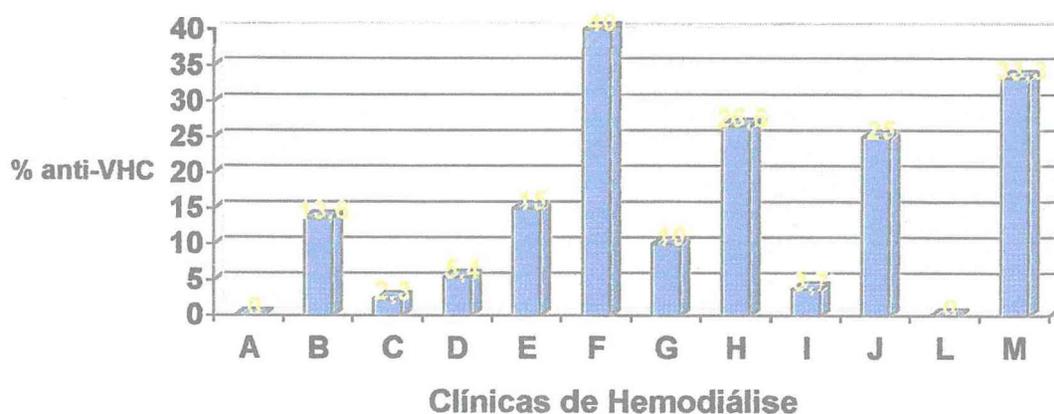


Gráfico 11 - Incidência de soroconversão de anticorpos anti-VHC em unidades de hemodiálise

Tabela 22 – Características gerais dos pacientes renais crônicos em hemodiálise, que participaram do estudo de incidência de anti-VHC, em Fortaleza.

Características	Número de pacientes	Incidência de anti-VHC n	%	Valor p
Idade				0,230
10 a 40 anos	121	12	10	
41 a 50 anos	64	8	12	
> 50 anos	98	5	5	
Sexo				0,632
Masculino	160	13	8	
Feminino	123	12	10	
Estado civil				0,108
Solteiro	76	11	14	
Casado	162	10	6	
Outros	38	4	10	
Profissão				0,381*
Com risco	5	1	20	
Sem risco	230	20	9	
Sabe ler/escrever				0,362
Sim	190	15	8	
Não	89	10	11	
Renda Familiar				0,985
1-2 salários mínimos	159	14	9	
> 2 salários mínimos	124	11	9	

* Prova Exata de Fisher

4.3.2 Incidência de soroconversão para anti-VHC em relação a transfusões sangüíneas

Apenas dois pacientes dos 25 (92%) que apresentaram soroconversão não haviam sido previamente transfundidos. Quanto aos pacientes restantes, 28% (7/25) haviam recebido transfusões há mais de 12 meses, 20% (5/25) foram transfundidos há pelo menos 9 meses e 28% (7/25) há 6 meses ou menos. Em quatro pacientes não havia informações disponíveis quanto à data da última transfusão (ANEXO IV).

O número total de transfusões não influenciou a soroconversão observada nesse grupo de pacientes ($p=0,465$) (Tabela 23).

Tabela 23 - Incidência de anticorpos anti-VHC entre pacientes renais crônicos submetidos a hemodiálise em Fortaleza, segundo o número de transfusões sangüíneas

Transfusões de sangue	Número de pacientes	Incidência de Anti- VHC		Valor p
		n	%	
0	34	2	6	0,465
1-5	170	14	8	
6-10	31	5	16	
11-20	23	1	4	
>20	14	2	14	
Total	272	24	9	

4.3.3 Incidência de soroconversão para anti-VHC em relação ao tempo de hemodiálise

A média do tempo em hemodiálise foi de 2,8 anos, variando de 1 a 7 anos, nos pacientes que apresentaram soroconversão e foi de 3,1 anos, variando de 1 a 17 anos, no grupo que permaneceu com sorologia anti-VHC negativa. A diferença não foi estatisticamente significativa ($p=0,300$) (Tabela 24).

Tabela 24 - Incidência de soroconversão para anticorpo anti-VHC entre pacientes renais crônicos submetidos a hemodiálise em Fortaleza, segundo tempo de hemodiálise.

Anti-VHC	Tempo de hemodiálise		Comparação das médias Valor de p*
	Média \pm dp [§]	variação	
Reagente	2,8 \pm 1,6	1 a 7 anos	0,300
Não reagente	3,1 \pm 2,5	1 a 17 anos	

* Teste t de Student, § desvio padrão

4.3.4 Incidência de soroconversão de anticorpo para o vírus da hepatite C em pacientes em hemodiálise, em relação a outras variáveis associadas aos pacientes

Não observamos associação estatisticamente significativa entre soroconversão e as variáveis associadas aos pacientes, a seguir: tratamento prévio com diálise peritoneal ($p=0,134$), uso de álcool ($p=0,160$), número de procedimentos cirúrgicos ($p=0,478$), número de cateteres ($p=0,109$) e número de parceiros ($p=0,128$) (Tabela 25).

4.3.5 Incidência de soroconversão de anticorpo para o vírus da hepatite C segundo a atividade da alanina aminotransferase (ALT).

Observou-se que os pacientes com níveis de atividade de ALT acima de 60 UI/L, representaram apenas 5,4% do total de pacientes estudados. Entretanto, em 53% destes pacientes verificou-se soroconversão. Houve associação estatisticamente significativa entre os níveis de ALT e a soroconversão ao anticorpo anti-VHC ($p=0,0001$) (Tabela 26).

Tabela 26 - Incidência de anticorpos anti-VHC entre pacientes renais crônicos submetidos a hemodiálise, segundo atividade da alanina aminotransferase

ALT UI / L	Número de pacientes	Incidência de anti-VHC		Valor p*
		n	%	
< 60	263	17	6	0,0001
> 60	15	8	53	
Total	278	25	9	

* Prova Exata de Fisher

Tabela 25 - Incidência de soroconversão de anticorpos anti-VHC entre pacientes renais crônicos submetidos a hemodiálise, segundo diálise peritoneal prévia, uso de álcool, número de procedimentos cirúrgicos, número de cateteres e número de parceiros.

Variáveis	Número de Pacientes	Incidência de anti-VHC		Valor p
		n	%	
Diálise peritoneal				
Não	189	15	8	0,134
Sim	71	10	14	
Total	260	25	10	
Uso de Álcool				
Não	140	16	8	0,160
Sim	124	8	6	
Total	264	24	9	
Número de procedimentos cirúrgicos				
1	83	4	5	0,478
2	89	10	11	
3	48	5	10	
≥ 4	63	6	9	
Total	283	25	9	
Número de cateteres				
0	42	7	17	0,109
1	127	11	9	
≥ 2	104	6	6	
Total	273	24	9	
Número de parceiros				
0	67	10	15	0,128
1	137	9	6	
≥ 2	79	6	7	
Total	283	25	9	

4.3.6 Incidência de soroconversão ao anticorpo para o vírus da hepatite C em relação a segregação de pacientes nas salas de hemodiálise.

A soroconversão ocorreu em 13% (13/99) dos pacientes que dialisavam em clínicas que não praticavam estratégias de segregação em sala de diálise, o que não representou diferença estatística em relação ao grupo de pacientes com soroconversão que dialisava em unidades com estratégias de segregação ($p=0,098$) (Tabela 27).

Tabela 27 - Incidência de anticorpos anti-VHC entre pacientes renais crônicos submetidos a hemodiálise em clínicas de Fortaleza segundo segregação de pacientes em sala de diálise

Segregação de pacientes anti-VHC reagentes	Número de Pacientes	Incidência de anti-VHC		Valor p
		n	%	
Com separação	146	10	7	0,098
Sem separação	99	13	13	
Total	245	23	9	

4.3.7 Incidência de soroconversão de anticorpos para o vírus da hepatite C em relação a separação no reprocessamento de dialisadores

A maioria dos pacientes, 83% (211/255), dialisavam em clínicas que procediam à separação no reprocessamento de dialisadores. Nas clínicas que não realizavam este tipo de segregação, houve um maior número de soroconversões, quando comparadas às clínicas que segregavam no reprocessamento. Esta diferença foi estatisticamente significativa ($p=0,0005$) (Tabela 28).

Tabela 28 - Incidência de anticorpos anti-VHC entre pacientes renais crônicos submetidos a hemodiálise em clínicas de Fortaleza, segundo segregação no reprocessamento de dialisadores

Segregação no reprocessamento	Número de Pacientes	Incidência de anti-VHC n	%	Valor p*
Sim	211	13	6	0,0005
Não	44	11	25	
Total	255	24	9	

* Prova Exata de Fisher

4.3.8 Incidência de soroconversão de anticorpo para o vírus da hepatite C em relação ao preparo prévio da heparina, em pacientes sob hemodiálise.

A maioria dos pacientes (61%) dialisava em clínicas que não preparavam rotineiramente a heparina, antes da punção dos mesmos. Não houve diferença estatisticamente significativa entre o grupo de soroconversão e o fato da clínica preparar ou não a heparina previamente ($p=0,103$) (Tabela 29).

Tabela 29 - Incidência de anticorpos anti-VHC entre pacientes renais crônicos submetidos a hemodiálise em clínicas de Fortaleza, segundo o preparo rotineiro de heparina na seringa, antes de manusear os pacientes.

Preparo prévio da heparina	Número de Pacientes	Incidência de anti-VHC n	%	Valor p
Sim	111	6	5	0,103
Não	172	19	11	
Total	283	25	9	

4.3.9 Incidência de soroconversão de anticorpo para o vírus da hepatite C em relação ao uso de manômetro com isolador de pressão

Dentre a população estudada, 64% (182/283) dos pacientes dialisavam em clínicas que rotineiramente utilizavam o manômetro para aferição da pressão da linha venosa do sistema extra-corpóreo acoplado a um isolador de pressão adequado. Nas clínicas que não utilizavam o isolador houve um maior número de soroconversões, configurando diferença estatisticamente significativa ($p=0,002$) (Tabela 30).

Tabela 30 - Incidência de anticorpos anti-VHC entre pacientes renais crônicos submetidos a hemodiálise em clínicas de Fortaleza, segundo uso rotineiro de manômetro com isolador de pressão.

Manômetro com isolador de pressão	Número de Pacientes	Incidência de anti-VHC n	%	Valor p
Sim	182	9	5	0,002
Não	101	16	16	
Total	283	25	9	

4.3.10 Incidência de soroconversão de anticorpo para o vírus da hepatite C em relação à rotina de desinfecção de máquinas de diálise

A maioria dos pacientes (60%), dialisava em clínicas que só procediam à desinfecção de máquinas de diálise no fim do dia e no entanto, somente 10% destes, apresentaram soroconversões. Não houve portanto correlação estatisticamente significativa entre procedimentos de desinfecção de máquinas e a soroconversão ao anti-VHC ($p=0,360$) (Tabela 31).

Tabela 31 - Incidência de anticorpos anti-VHC entre pacientes renais crônicos submetidos a hemodiálise em clínicas de Fortaleza, segundo procedimento rotineiro de desinfecção de máquinas de diálise

Rotina de desinfecção de máquinas de diálise	Número de pacientes	Incidência de anti-VHC n	%	Valor p
No final do turno	49	2	4	0,360
Diálise de AcVHC(-) após diálise de AcVHC(+)	63	5	8	
No final do dia	171	18	10	
Total	283	25	9	

4.3.11 Incidência de soroconversão ao anticorpo para o vírus da hepatite C em relação ao uso de luvas no manuseio de pacientes.

Nas clínicas que apresentaram falha no uso ou troca de luvas, houve 12% de soroconversões, contra apenas 2% naquelas unidades em que a falha não ocorreu, sendo a diferença entre os grupos foi estatisticamente significativa ($p=0,01$) (Tabela 32).

Tabela 32 - Incidência de soroconversão para anticorpo anti-VHC entre pacientes renais crônicos submetidos a hemodiálise em clínicas de Fortaleza, segundo falha no uso ou troca de luvas no manuseio de pacientes.

Falha no uso ou troca de luvas	Número de Pacientes	Incidência de anti-VHC n	Incidência de anti-VHC %	Valor p
Não	87	2	2	0,01
Sim	196	23	12	
Total	283	25	9	

4.4 ANÁLISE DE REGRESSÃO LOGÍSTICA

A análise de regressão logística foi empregada para verificar o efeito isolado de uma exposição, independente de outras variáveis, no risco de desenvolvimento do desfecho.

Identificamos nove variáveis estatisticamente significantes ($p < 0,05$) na análise univariada para prevalência de anti-VHC, sendo as mesmas selecionadas para a análise de regressão logística multivariada. Outras três variáveis, por possuírem significância clínica ou por apresentarem um valor $p < 0,25$, também foram selecionadas para a análise multivariada (**Tabela 33**).

No modelo final permaneceram apenas cinco variáveis associadas à prevalência de anti-VHC: “segregação em diálise”, “preparo prévio da heparina”, “manômetro com isolador”, “desinfecção de máquinas de diálise” e “tempo de hemodiálise”. Essas variáveis encontram-se na **Tabela 34**, com seus respectivos valores p , *odds ratio* e intervalos de confiança (95%).

Ao considerarmos o desfecho “incidência de anti-VHC”, segundo os mesmos critérios, foram selecionadas 11 variáveis para a análise de regressão logística multivariada (**Tabela 35**); entretanto, somente a variável “separação no reprocessamento” permaneceu no modelo final (**Tabela 36**).

Tabela 33 - Variáveis selecionadas para o modelo logístico multivariado e verificação de associação com prevalência de anti-VHC, com os valores p, Odds ratio e Intervalos de confiança (95%), nos pacientes renais crônicos submetidos a hemodiálise em clínicas de Fortaleza.

Variáveis	Valores p	Odds ratio	Intervalos de Confiança (95%)
Idade	0,120	0,9	0,9 - 1,0
Profissão de risco	0,273	0,3	0,0 - 2,2
Renda	0,066	0,6	0,4 - 1,0
Número de transfusões	0,011	2,7	1,2 - 6,0
Diálise peritoneal	0,014	1,7	1,1 - 2,7
Segregação em sala de diálise	0,006	0,1	0,0 - 0,6
Segregação no reprocessamento	0,558	1,2	0,5 - 2,9
Uso de manômetro com isolador	0,301	0,6	0,2 - 1,5
Preparo prévio da heparina	0,015	2,9	1,2 - 6,9
Falha no uso ou troca de luvas	0,004	5,7	1,7 - 18,7
Desinfecção de máquinas	0,000	2,7	1,5 - 4,9
Tempo de hemodiálise	0,000	1,4	1,3 - 1,6

Tabela 34 - Variáveis do modelo discriminante final para prevalência de anti-VHC e fatores associados com os valores p, *Odds ratio* e Intervalos de confiança (95%), nos pacientes renais crônicos submetidos a hemodiálise em clínicas de Fortaleza.

Variáveis	Valores p	<i>Odds ratio</i>	Intervalos de confiança (95%)
Segregação em sala de diálise	0,012	3,3	1,25 - 10
Não preparo prévio da heparina	0,026	2,6	1,1 - 6,1
Falha no uso ou troca de luvas	0,001	4,1	1,8 - 9,2
Não desinfecção de máquinas	0,0001	2,8	1,6 - 5,0
Tempo de hemodiálise	0,0001	1,4	1,3 - 1,6

Tabela 35 - Variáveis selecionadas do estudo da incidência para análise multivariada, para verificação de associação com anti-VHC reagente, com os valores p, *Odds ratio* e Intervalos de confiança (95%).

Variáveis	Valores p	<i>Odds ratio</i>	Intervalos de Confiança (95%)
Idade	0,399	0,9	0,9 - 1,0
Número de parceiros	0,172	0,46	0,15 - 1,39
Estado civil	0,155	0,5	0,2 - 1,2
Número de cateteres	0,225	0,6	0,3 - 1,3
Uso de álcool	0,952	0,9	0,3 - 2,9
Diálise peritoneal	0,624	0,7	0,2 - 2,3
Segregação em sala de diálise	0,045	0,05	0,0 - 0,9
Segregação no reprocessamento	0,005	31,5	2,8 - 354,3
Uso de manômetro com isolante	0,313	0,4	0,0 - 2,3
Preparo prévio da heparina	0,474	0,5	0,1 - 2,8
Falha no uso ou troca de luvas	0,011	27,3	2,1 - 346,2

Tabela 36 - Variáveis do modelo discriminante final para incidência de anti-VHC e fatores associados com os valores p, *Odds ratio* e Intervalos de confiança (95%), nos pacientes renais crônicos submetidos a hemodiálise em clínicas de Fortaleza.

Variável	Valor p	<i>Odds ratio</i>	Intervalo de confiança (95%)
Segregação no reprocessamento	0,0001	5,07	2,09 - 12,28

5 DISCUSSÃO

As hepatites virais têm sido alvo de interesse de clínicos e pesquisadores, em todo o mundo. Em particular, a hepatite C desperta a preocupação de muitos, pela perspectiva de milhões de pessoas cronicamente infectadas. Quase uma década se passou desde que KUO et al. (1989) desenvolveram um teste para detecção do anticorpo para o vírus da hepatite C no soro de pacientes infectados; sua prevalência e incidência permanecem, no entanto, elevadas em várias regiões do mundo, o que demonstra a dificuldade em controlar sua transmissão.

Dentre os indivíduos mais freqüentemente infectados com o vírus C encontram-se aqueles submetidos a hemodiálise (HAYASHI et al., 1994a). Esses, além de sofrerem com as conseqüências inerentes à sua doença de base e de sua terapia dialítica, têm recaída sobre si a perspectiva de um prognóstico mais sombrio (PEREIRA et al., 1998).

A desinformação sobre a doação de órgãos, a falta de campanhas educativas eficazes nesse sentido e principalmente, a falta de estrutura dos serviços públicos de saúde, tornam ainda insuficiente o número de transplantes renais realizados em nosso país. Enquanto isso, os pacientes renais crônicos ficam expostos a fatores de risco para hepatites virais e outras condições que, além de influir em sua qualidade de vida, ainda podem interferir nas possibilidades de êxito em um futuro transplante.

Em nosso meio, há dados isolados sobre a prevalência de anticorpos anti-VHC em hemodialisados e alguns fatores associados aos pacientes, os quais não nos fornecem dados sobre todas as clínicas de Fortaleza ou sobre a incidência e

fatores associados às mesmas que justifiquem alta prevalência de anti-VHC em seus usuários.

Encontramos prevalência de 52% (390/746), variando de 6% a 72% (**Tabela 1**) e incidência de 9% (25/283), variando de 0 a 40% de pacientes reagentes ao anti-VHC, em unidades de hemodiálise em Fortaleza. Esses resultados representam valores elevados, embora comparáveis à prevalência observada por outros autores (**Quadro 1**).

Em estudo conduzido por VANDERBORGHT et al. (1995) no Rio de Janeiro, a prevalência encontrada foi de 65% (253/391) em cinco unidades de diálise; PUJOL et al. (1996) encontraram prevalência de 71% (162/227) na Venezuela. Por outro lado, há países em que os valores são bem menores, como foi observado por outros pesquisadores (JADOUL et al., 1993; DE LAMBALLERIE et al., 1996)

Com relação à incidência, outros estudos apresentaram valores similares, a exemplo do estudo conduzido por VANDERBORGHT et al. (1995), no qual foi encontrado taxa de incidência de 11,6% ao ano, com variação entre as clínicas de 0 a 30,4%; essa ampla variação foi relatada também por outros autores (OGUCHI et al., 1992; JADOUL et al., 1993; NIU et al., 1993).

Acreditamos que a diversidade encontrada na prevalência e incidência de anti-VHC, em âmbito nacional e mesmo mundial, se deve a diferenças metodológicas, culturais e, principalmente, diferenças quanto à priorização em políticas de saúde.

Quadro 1 - Prevalência relatada de anti-VHC em pacientes hemodialisados, em vários países.

Autores	Países	Prevalência
KEUR, 1997	Holanda	6,1% (12/197)
ZEUZEN, 1996	Alemanha	7% (16/24)
NIU, 1993	EUA	10% (52/449)
CORCORAN, 1994	Reino Unido	13,6% (9/66)
NAKAYAMA, 1996	Japão	19,7% (420/2132)
DE LAMBALLERIE, 1996	França	32,5% (37/114)
ABDEL-WAHAB, 1994	Egito	46,2% (36/78)
FABRIZI, 1995	Itália	48% (50/104)
VANDERBORGHT, 1995	Brasil	65% (253/391)
HURAIB, 1995	Arábia Saudita	68% (780/1147)
PUJOL, 1996	Venezuela	71% (162/227)
SOETJIPTO, 1996	Indonésia	76,3% (58/76)

5.1 VARIÁVEIS ASSOCIADAS AOS PACIENTES

A idade tem sido relacionada a um maior risco de infecção pelo VHC em doadores de sangue (PATIÑO-SARCINELLI et al., 1994). Em investigação conduzida por FORNS et al. (1997), não foi encontrada associação com idade em pacientes em hemodiálise. Em nosso estudo, não houve diferença estatisticamente significativa entre as faixas etárias analisadas. Observamos que 50% (176/352) dos pacientes reagentes ao anti-VHC estavam na faixa de 10 a 40 anos (**Tabela 3**), denotando talvez a morbimortalidade dos pacientes em clínicas de diálise. No estudo de incidência, apesar de 48% (12/25) dos indivíduos que apresentaram soroconversão pertencerem à faixa de 10 a 40 anos, também não observamos associação estatisticamente significativa entre as faixas etárias estudadas (**Tabela 22**).

A profissão é um fator importante a ser considerado pela possibilidade de contaminação fora da diálise, entretanto, apenas 1,4% (8/537) dos nossos pacientes pertenciam a profissões de risco para contrair infecção pelo vírus C (**Tabela 5**). Dentre esses, somente dois pacientes eram reagentes, o que representa um número muito pequeno para ser interpretado. Este resultado porém, está de acordo com os achados de ALTER et al. (1990), que relataram prevalência de 2%, entre profissionais expostos freqüentemente a sangue e derivados. Quanto ao estudo de incidência, em uma população de cinco pacientes houve uma soroconversão, o que representou 20% dos casos, mas ressalte-se o “n” pequeno, o que impede maiores considerações.

No estudo conduzido por ALTER et al. (1990), que avaliou fatores de risco para hepatite aguda NANB nos Estados Unidos, foi sugerida associação entre baixo nível sócio-econômico e infecção pelo VHC. Vale ressaltar que os critérios utilizados para definir o nível econômico e o nível de instrução diferem entre os países ricos e os subdesenvolvidos. Apesar disso, pelos critérios aqui estabelecidos verificamos que 57% (379/663) da população em estudo dispunham de renda familiar de até dois salários mínimos e que 28% (187/654) não eram alfabetizados. A maioria dos pacientes reagentes para o anti-VHC se encontrava nessas categorias, não havendo correlação estatística entre positividade de anti-VHC e renda ou saber ler, em nosso estudo (**Tabela 6 e 7**).

O uso da Eritropoetina Recombinante reduziu a necessidade de transfusões sangüíneas em pacientes em hemodiálise, além do que, um melhor controle do sangue através de triagem para anti-VHC ocasionou uma diminuição de hepatites pós-transfusionais (DONAHUE et al., 1992). Em nosso estudo, observamos na análise univariada, uma associação estatisticamente significativa entre número de transfusões de sangue e a prevalência de anti-VHC (**Tabela 8, Gráfico 2**). Esses achados sugerem que em nosso meio a transfusão sangüínea ainda permanece como um importante modo de transmissão para hepatite C, pois embora sua participação tenha sido reduzida em países de primeiro mundo, a realidade dos países em desenvolvimento não permitiu resultados tão satisfatórios, tendo em vista que 53% de nossos pacientes que haviam sido transfundidos, foram reagentes para anti-VHC.

No Brasil, vários bancos de sangue somente introduziram teste sorológico para o VHC na triagem de doadores de sangue após a portaria 1.376 (19/11/93) da Coordenadoria de Sangue e Hemoderivados / Ministério da Saúde.

Em nosso Estado, no Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará (HEMOCE), centro de referência estadual, esses exames foram introduzidos na rotina para seleção de doadores por volta de abril de 1994. Há mais de sete anos, a Secretaria Estadual de Saúde iniciou o fornecimento de eritropoetina recombinante humana aos pacientes em hemodiálise. Entretanto, apenas uma parcela de pacientes era contemplada com essa medicação. Além disso, uma observação mais contundente é que algumas clínicas ainda não faziam rotineiramente o anti-VHC em seus pacientes, por ocasião do início do presente estudo.

Ainda que tenhamos encontrado associação estatisticamente significativa entre número de transfusões e prevalência de anti-VHC, nossos resultados mostraram que 33% dos pacientes reagentes ao anti-VHC não haviam sido transfundidos (**Tabela 8**). Dentre os pacientes com soroconversão após os seis meses de seguimento (25/283), 28% não receberam transfusões de sangue nos 12 meses prévios (ANEXO). Essa observação sugere que outros fatores estejam também envolvidos na transmissão de hepatite C na população de pacientes submetidos a hemodiálise em nosso meio.

Nessa investigação, também observamos correlação estatisticamente significativa entre prevalência de anti-VHC e outros fatores associados aos pacientes, tais como: diálise peritoneal, ALT e tempo de hemodiálise.

Verificamos correlação de prevalência de anti-VHC com atividade de alanina aminotransferase. Porém, este achado foi considerado como diretamente associado à infecção e não à transmissão.

No entanto, apenas 3,5% (20/570) dos pacientes do estudo de prevalência e 2,8% (7/253) dos pacientes do estudo de incidência, apresentaram níveis de ALT acima de 60 UI/L (**Tabela 11, Gráfico 4**). Esses dados sugerem uma limitação da ALT como discriminante de infecção pelo VHC. Alguns autores têm considerado limites mais baixos de normalidade de ALT na busca de um “marcador” de lesão hepática, sensível e de baixo custo, para a população de pacientes sob diálise que apresentam menor atividade da ALT, em relação à população em geral (YASUDA et al., 1995; CAMELO et al., 1996; FABRIZI et al., 1997a),

A realização de diálise peritoneal prévia mostrou correlação com a prevalência de anti-VHC na análise univariada (**Tabela 10**), o que de certo modo foi surpreendente. Mas, há a possibilidade da ocorrência de um vício de seleção pois durante algum tempo, em algumas clínicas, os pacientes quase que invariavelmente iniciavam sua terapia dialítica pela diálise peritoneal.

Com relação ao número de cirurgias, nosso resultado está de acordo com KEUR et al., (1997) que também não evidenciaram correlação entre essa variável e a prevalência de anti-VHC, em pacientes sob hemodiálise (**Tabela 13**). Vale ressaltar que no estudo mencionado só grandes cirurgias foram levadas em conta, enquanto que em nosso estudo consideramos também a confecção de fístulas artério-venosas (A-V) como mais um fator de risco em potencial, a que se expõe o paciente em diálise.

Em nossos resultados, o número de cateteres já instalados nos pacientes não mostrou associação estatisticamente significativa com a prevalência de anti-VHC (**Tabela 14**). Esse é um achado interessante, levando-se em conta o estudo recente conduzido por ABDALLA et al. (1998) onde foi sugerida associação entre o uso de cateteres para tratamento dialítico e soroconversão, comparado a um grupo de pacientes que dialisou exclusivamente através de fístula A-V. Porém, no referido estudo houve a limitação decorrente do pequeno número de indivíduos.

Tem sido observada uma maior prevalência de anti-VHC em alcoolistas (GONZÁLEZ-QUINTELA et al. 1994). No entanto, o mais contundente na coexistência da infecção do vírus C e uso crônico de álcool reside no maior risco de desenvolvimento de cirrose que ocorre nesses indivíduos, mesmo com doses moderadas de álcool (GONZÁLEZ-QUINTELA et al. 1994; ROUDOT-THORAVALL et al., 1997; SERFATY et al., 1997; CORRAO & ARICÒ, 1998). No presente estudo não houve associação de prevalência de anti-VHC com relato de ingestão alcoólica (**Tabela 12**). Observamos, porém, que 47% dos pacientes em hemodiálise ingerem bebidas alcoólicas e, entre esses, encontramos 53% de positividade para o anti-VHC. Esses dados demonstram o desconhecimento dessa população a respeito dos efeitos do álcool sobre sua condição clínica.

Apesar de não ter sido objetivo deste estudo, analisar minuciosamente a transmissão sexual, procuramos, por meio da identificação do número de parceiros, observar a presença de correlação com a prevalência de anti-VHC. Mas, não encontramos associação significativa (**Tabela 15**).

O tempo de diálise tem sido freqüentemente correlacionado com a positividade de anti-VHC. Parece lógico pensar que um paciente há mais tempo em tratamento dialítico, tenha maior chance de ser transfundido; ocorre que a correlação do tempo de diálise com a positividade de anti-VHC parece ser independente do passado de transfusões sangüíneas (GIAMMARIA et al., 1992; CANTÙ et al., 1992).

Por outro lado, um paciente com maior tempo de diálise teoricamente esteve mais sujeito a acidentes, com potencial de contaminação, em sala de diálise. Em nossos resultados, a média de tempo de hemodiálise foi maior nos pacientes reagentes para o anti-VHC, como observado em outros estudos (OGUCHI ET AL., 1992; FABRIZI et al., 1995; CENDOROGLO et al., 1995) (**Tabela 9, Gráfico 3**). Uma observação interessante diz respeito à clínica cujos pacientes tiveram a maior média de tempo de diálise (clínica **G**), ter sido a mesma que apresentou a maior prevalência de anti-VHC. Por outro lado, aquela que apresentou a segunda menor prevalência (clínica **I**), teve a menor média de tempo de hemodiálise (**Gráfico 12**),. Mas, dentre o grupo de pacientes em que houve soroconversão, não houve diferença de tempo em relação aos outros pacientes (**Tabela 24**).

Das variáveis associadas aos pacientes, selecionadas para a análise de regressão logística, "tempo de hemodiálise" foi a única discriminante para prevalência de anti-VHC, no modelo final; indicando assim, efeitos de confusão sobre as outras variáveis (**Tabela 33, Tabela 34**).

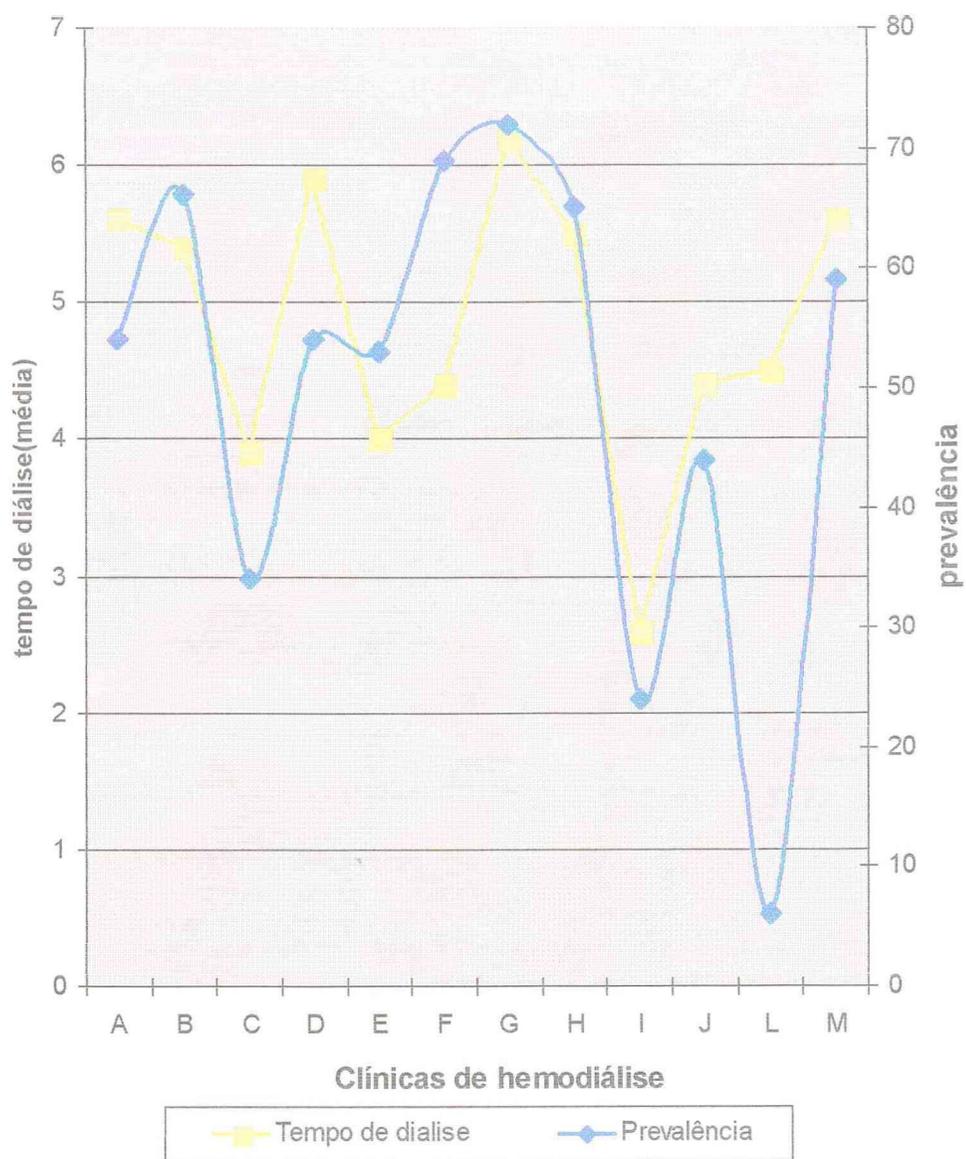


Gráfico 12 – Relação do tempo de hemodiálise com a prevalência, nas diferentes clínicas

No estudo de incidência de anti-VHC, com exceção de ALT, nenhuma outra variável relacionada aos pacientes alcançou associação estatisticamente significativa, ainda que fatores freqüentemente associados à presença de anti-VHC, tenham sido avaliados. Foram selecionadas algumas variáveis relacionadas aos pacientes para a análise de regressão logística multivariada, mas nenhuma delas permaneceu no modelo final (**Tabela 35**). Talvez, o tamanho da amostra tenha limitado o número de variáveis identificadas no modelo final, para incidência.

Outra limitação pode ter sido o período de tempo (seis meses) de acompanhamento. Embora o teste sorológico aqui utilizado fosse de alta sensibilidade, e tivesse sido realizado no mesmo laboratório, sob as mesmas condições do estudo de prevalência, não podemos excluir a possibilidade de que alguns pacientes já tivessem infecção pelo VHC àquela época e só agora soroconverteram. Além do que, a situação de pacientes em clínicas de diálise é dinâmica, podendo ocorrer transferências de pacientes entre as clínicas; note-se que as variáveis são flexíveis, sujeitas a mudanças, dificultando seu estudo.

Nossos resultados reforçam a idéia de que não apenas fatores associados aos pacientes são responsáveis pela positividade de anti-VHC, em pacientes de hemodiálise. Esses resultados relativos ao “tempo de hemodiálise”, principalmente, sugerem a existência de fatores relacionados ao processo de hemodiálise, com importância maior, na positividade do anti-VHC.

5.2 VARIÁVEIS ASSOCIADAS ÀS CLÍNICAS

A segregação em sala de diálise de pacientes com hepatite C tem sido freqüentemente alvo de questionamentos. Após o êxito obtido com medidas de controle de incidência de hepatite B (MIOLI et al., 1992), o mesmo posicionamento para hepatite C tem sido colocado. A falta de uma vacina eficaz contra o VHC, o alto custo que a separação física exigiria, a heterogeneidade genética desse vírus e a falta de consenso a respeito de benefícios advindos de tais estratégias, levam no entanto, à indefinição desse problema. Vários estudos têm sugerido a transmissão dentro da unidade de diálise, embora as rotas exatas permaneçam desconhecidas (CORCORAN et al., 1994; CAMELO et al., 1994; ALLANDER et al., 1994). Pacientes que dialisam em casa parecem ter risco reduzido, se comparados a pacientes tratados em clínicas de diálise (CANTÙ et al., 1992).

A importância da transmissão nosocomial tem sido reforçada recentemente, através de utilização de técnicas de biologia molecular (STUYVER et al., 1996; SEME et al., 1997). ALLANDER et al. (1994) realizaram análise de sequências de RNA-VHC em 14 pacientes de uma clínica de hemodiálise, constatando a presença da mesma cepa em cinco pacientes que dialisavam na mesma sala, mas que não compartilhavam as mesmas máquinas de diálise. OLMER et al. (1996) relataram soroconversões para anti-VHC em pacientes não transfundidos, nos quais foi realizado estudo molecular das cepas do VHC, ficando evidenciada a transmissão entre pacientes da mesma sala de diálise, mas não

partilhando a mesma máquina. Esses achados apontam para provável infecção cruzada.

Em investigação conduzida por BLUMBERG et al. (1995), foi sugerido o controle da transmissão de hepatite C em sala de diálise, através de separação por máquinas de diálise ou de utilização de salas exclusivas para pacientes reagentes ao anti-VHC. Por sua vez, alguns autores não compartilham da idéia de necessidade de segregação de pacientes reagentes, como estratégia de prevenção (GILLI et al., 1995; ZEUZEM et al. 1996).

No presente estudo, vários fatores associados às clínicas e, conseqüentemente, com possibilidades de associação à transmissão nosocomial, mostraram, na análise univariada, correlação estatisticamente significativa com prevalência de anti-VHC: segregação na diálise, falha no uso ou troca de luvas, preparo prévio de heparina, desinfecção de máquinas de diálise, segregação no reprocessamento de capilares e uso de manômetro com isolante. Na análise multivariada, apenas as duas últimas variáveis não permaneceram no modelo final (**Tabelas 33 e 34**).

No estudo de incidência, três variáveis associadas às clínicas mostraram correlação significativa ($p < 0,05$) na análise univariada: separação no reprocessamento de dialisadores, uso de manômetro com isolador de pressão e falha no uso ou troca de luvas (**Tabelas 28, 30 e 32**). Ainda assim, com exceção da variável “desinfecção de máquinas”, todas as outras relacionadas às clínicas, foram selecionadas para análise de regressão logística multivariada. Mas, somente

segregação no reprocessamento correlacionou-se com soroconversão ao anticorpo para o VHC (**Tabelas 35 e 36**).

Em nossos resultados, a variável “segregação em sala de diálise” no modelo final mostrou-se contrária ao resultado obtido através da análise univariada que sugeriu associação da prevalência de anti-VHC com a separação de pacientes. A não segregação de pacientes por máquinas ou sala se constituiu em fator de proteção para a ocorrência de anti-VHC (Odds Ratio=0,365 e IC 95%: 0,16 a 0,80) (**Tabela 34**). Vale ressaltar que este resultado foi obtido através da análise de todas as variáveis em conjunto e alguma destas deve estar associada à variável segregação em diálise, fazendo com que se apresente como protetora.

Entretanto, o isolamento de pacientes positivos para o anti-VHC mostrou-se desnecessário em estudo recente conduzido por Jadoul et al. (1998) onde foram estudados prospectivamente por 54 meses os pacientes de 15 unidades de diálise na Bélgica e foi observada redução na incidência de soroconversão ao anticorpo anti-VHC de 1,41% no início do estudo, até zero ao final do período de seguimento, sem fazer uso de nenhuma estratégia de separação e exclusivamente com a implementação e ênfase nas medidas de prevenção e controle de infecção.

Em nosso estudo observamos que clínicas com os mais baixos valores de prevalência mas também algumas com valores mais altos procediam a alguma forma de segregação em sala de diálise. É preciso salientar que através de um estudo de prevalência não podemos estabelecer relação causal. Faz-se necessário um seguimento maior para tentar esclarecer esses aspectos ainda tão questionados.

JADOUL et al. (1998) sugeriram que o isolamento poderia sofrer o risco de inobservância às precauções universais, com relação a sangue e líquidos corporais. Não partilhamos dessa preocupação, em vista do êxito relacionado às medidas adotadas para a hepatite B, que uniram programa vacinal e isolamento.

Há estudos que relacionam o compartilhamento de máquinas de diálise à alta incidência de infecção pelo VHC (MITWALLI et al., 1992; BRUGNANO et al., 1992; DIMCOVIĆ et al., 1996); por outro lado, em estudo conduzido por GILLI et al. (1995), não foi observada nenhuma soroconversão em pacientes sob diálise, separados em grupos, com e sem compartilhamento de máquinas, com estrita adesão às medidas de controle de infecção; há porém a ressalva do uso de máquinas com equipamento descartável e da realização de desinfecção das máquinas, entre as diálises.

No que tange ainda à segregação, um argumento costumeiramente usado em contrário, é o de possível aumento de risco de aquisição de múltiplas cepas, devido à variabilidade genômica do VHC. Estudos devem ser realizados no sentido de ratificar ou refutar a relevância dessa possibilidade, em relação à hepatite C.

A segregação de pacientes, teoricamente, poderia evitar a transmissão do VHC por eventual contaminação do líquido de diálise, graças à passagem de partículas virais através do dialisador. SAMPIETRO et al. (1994) relataram a existência de um risco potencial de infecção cruzada de VHC, por fluidos de diálise; suas conclusões foram baseadas no achado de evidências do subtipo viral desses pacientes, em amostras de líquidos de diálise e ultrafiltrado, colhidas durante seu

tratamento dialítico. Entretanto, outros autores como CAMELO et al. (1994), não encontraram evidências de contaminação do dialisado.

Provavelmente, não serão medidas isoladas que controlarão a transmissão do VHC dentro da clínica. A desinfecção inadequada de máquinas, isoladamente, não poderá ser responsabilizada por uma alta prevalência ou incidência (McLAUGHLIN et al., 1997). Outras possibilidades de transmissão existem, e devem ser também verificadas.

Sendo praxe em nosso meio a reutilização dos dialisadores, o que constatamos em todas as clínicas, existe a possibilidade de contaminação no momento de seu reprocessamento. Em investigação conduzida por PINTO DOS SANTOS et al. (1996) em 62 unidades de diálise de Portugal, não houve associação com tal prática. A incidência de anti-VHC foi, no entanto, menor em clínicas que segregavam os dialisadores na sala de reprocessamento; esse achado não foi ratificado por JADOUL et al. (1998), que não observaram correlação entre incidência e as clínicas com separação na sala de reprocessamento

Em nosso estudo, a variável “segregação no reprocessamento” não se correlacionou à prevalência de anti-VHC. Apesar disso, a maioria das clínicas (8/11) procedia a alguma forma de separação por ocasião do reprocessamento. Entretanto, houve a associação dessa variável com a incidência de anti-VHC (**Tabela 17, Gráfico 6**). Em nossa avaliação, as clínicas com taxas de incidência mais altas (**F e M**), não promoviam separação no reprocessamento (**ANEXO III**).

A variável “desinfecção de máquinas” associou-se à prevalência de anti-VHC, permanecendo inclusive no modelo final de análise multivariada (**Tabela 20, Gráfico 9**) Todas as clínicas que realizavam desinfecção no final do dia (**B, D, E, F, G, M**), com exceção de uma, apresentaram prevalência acima de 54% (**ANEXO III**). Esses achados reforçam a necessidade da maior atenção possível a todas as medidas de prevenção disponíveis; a assertiva é corroborada por alguns estudos, que não relacionaram a soroconversão para o anti-VHC a clínicas que procediam a desinfecção após cada diálise (ALLANDER et al., 1994; GUISEIX et al., 1996).

A variável “falha no uso ou troca de luvas”, mostrou forte correlação com prevalência de anti-VHC (**Tabela 21, Gráfico 11**), permanecendo inclusive no modelo final da análise multivariada; essa variável foi observada em 83% (10/12) das unidades de diálise. Acreditamos que o fato de não usar ou não trocar luvas, seja um fator dos mais importantes, dentre os associados à maior prevalência de anti-VHC. Segundo observação que fizemos, as duas clínicas que usavam adequadamente as luvas, estavam entre as três clínicas de menor prevalência e incidência (**C e L**).

Alguns estudos são unânimes em considerar que a estrita aderência às medidas de higiene e precauções universais, dentre as quais o uso adequado de luvas, é de suma importância para o controle da infecção pelo VHC, nas unidades de diálise (BLUMBERG et al., 1995; FORNS et al., 1997).

Uma possível limitação do presente estudo, pode ter sido o critério adotado para padronizar nossa observação das clínicas. Se, por um lado, houve a proporcionalidade, por outro talvez tenha contemplado clínicas com menor número

de salas, haja vista que as observamos por menos tempo e, assim, quem sabe, subestimamos a mensuração das variáveis a observar. Vale ressaltar que várias clínicas estavam adaptando sua área física e/ou procedimentos de controle de infecção, às normas do Ministério da Saúde, durante o período do estudo.

Outros procedimentos de risco potencial, dentre os vários realizados no dia a dia de uma unidade de diálise, podem contribuir para a transmissão de hepatite C: a falta de lavagem das mãos, de modo sistemático, pelos profissionais e pacientes, assim como falhas nas medidas tomadas na presença de sangue em superfícies e frente a material contaminado; o compartilhamento de fitas adesivas, que é uma prática corrente em todas as clínicas, podendo se constituir em veículo de transmissão de VHC e outros agentes e o compartilhamento de manômetros para aferição da pressão da linha venosa do sistema extra-corpóreo.

PUJOL et al. (1996), referiram-se ao compartilhamento de equipamentos de aferição da pressão venosa, como de risco potencial de transmissão de hepatite C em clínicas de diálise. Em nosso meio, esse procedimento se constitui regra geral, nas unidades de diálise.

Em caso de passagem de sangue, o manômetro pode ser contaminado se não estiver associado a um isolador de pressão adequado; o uso de manômetro com isolador mostrou significância estatística na análise univariada para os estudos de prevalência e incidência de anti-VHC (**Tabela 19 e 30**), mas ao entrar no modelo logístico multivariado, não permaneceu no modelo final de ambos. Entretanto, à exceção de uma clínica, todas que apresentaram incidência menor que 5,4%, usavam manômetro para medir pressão venosa, com isolador de pressão.

O compartilhamento do frasco de heparina já foi sugerido como possível veículo de disseminação de hepatite C (GILLI et al., 1990). O preparo prévio de heparina na seringa antes de manusear o paciente, se constituiu em procedimento de rotina para 25% (3/12) das clínicas e mostrou, em nosso estudo, correlação com prevalência de anti-VHC (**Tabela 18, Gráfico 7**).

O delineamento desse estudo não permitiu o estabelecimento de relação causal ou temporal; mas, dentro de suas limitações, procuramos levantar possibilidades que, posteriormente, pudessem ser verificadas através de trabalhos prospectivos mais longos, e com maior população, para melhor avaliação de incidência de anti-VHC.

Mesmo assim, cremos que nosso estudo esclarece vários aspectos relacionados à alta prevalência de anti-VHC, em clínicas de diálise de Fortaleza, apresentando subsídios para que cada unidade faça sua própria análise epidemiológica e venha a adotar medidas preventivas. A educação continuada dos profissionais de saúde e pacientes, a respeito da relevância de medidas de controle de infecção do VHC; o não compartilhamento de instrumentos, pelos pacientes; a estrita atenção às medidas de higiene e às precauções universais, são ações que devem ser enfatizadas, para que possamos, em futuro próximo, mudar esse quadro atual preocupante.

6 CONCLUSÕES

- A prevalência de anticorpos anti-VHC em pacientes renais crônicos submetidos a hemodiálise em Fortaleza, no ano de 1997, foi de 52%, sendo observada uma variação de 6% a 72% entre as clínicas.
- A incidência de soroconversão ao anticorpo anti-VHC em pacientes renais crônicos sob hemodiálise em Fortaleza, no período de seguimento de seis meses no ano de 1997, foi de 9%, sendo verificada uma variação de 0 a 40% entre as clínicas.
- O número de transfusões sangüíneas em pacientes submetidos a hemodiálise no município de Fortaleza em 1997 mostrou associação com a maior prevalência de anti-VHC ($p=0,0001$).
- O tempo de hemodiálise associou-se com maior prevalência de anti-VHC (OR=1,4; IC 95% 1,3-1,6) em pacientes renais crônicos em terapia hemodialítica, em Fortaleza, em 1997.
- Dentre os fatores associados às clínicas estudados, os que mais se correlacionaram com a prevalência do anti-VHC, em pacientes renais crônicos sob hemodiálise, no município de Fortaleza, no ano de 1997, foram: segregação de pacientes reagentes ao anti-VHC em sala de diálise (OR=0,3; IC 95% 0,1-0,8), preparo prévio da heparina antes do manuseio dos pacientes (OR=2,6; IC 95% 1,1-6,1), falha no uso ou troca de luvas (OR=4,1; IC 95% 1,8-9,2) e desinfecção rotineira de máquinas de diálise (OR=2,8; IC 95% 1,6-5,0).

- A não segregação por ocasião do reprocessamento, como um procedimento rotineiro, foi um fator de risco importante para o aumento da incidência de soroconversão ao anticorpo anti-VHC em pacientes submetidos a tratamento hemodialítico em clínicas de diálise de Fortaleza, em 1997 ($p=5,07$; IC 95% 2,09-12,28).

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AACH, R.D., STEVENS, C. E., HOLLINGER, F.B., MOSLEY, J.W., PETERSON, D.A., TAYLOR, P.E., JOHNSON, R. G., BARBOSA, L. H., NEMO, G.J. Hepatitis C virus infection in post-transfusin hepatitis. **N. Engl. J. Med.** , v.325, p.1326-1329, 1991.
- ABDALLA, A.H., AL-HAWAS, F., OWDA, A.K., FEDAIL, H., POPOVICH, B., MOUSA, D.H. AL-KHADER, A.A. Is the hepatitis C seroconversion rate higher with dialysis catheters than A-V fistula. **Nephron**, v.79, p.243, 1998.
- ABDEL-WAHAB, M.F., ZAKARIA, S., KAMEL, M., ABDEL-KHALIQ, M.K., MABROUK, M.A., SALAMA, H., ESMAT, G., THOMAS, D.L., STRICKLAND, G.T. High seroprevalence of hepatitis C infection among risk groups in Egypt. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, v.54, p.563-567, 1994.
- ALCANTARA, A.C.C., LEAL, G.M.E., NOGUEIRA-QUEIROZ, J.A., ANDRADE, F.B. Anticorpos anti-vírus da hepatite C (HCV) em doadores de sangue do Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará (HEMOCE). In: SIMPÓSIO INTERNACIONAL SOBRE HTLV NO BRASIL, 5, 1998, Fortaleza; JORNADA CEARENSE DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA, 9, 1998, Fortaleza. **RESUMOS...** Fortaleza: Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará, 1998.
- ALLAIN, J.P., KITCHEN, A., ALOYSIUS, S., REEVES, I., PETRICK, J., BARBARA, J.A.J., WILLIAMSON, L.M. Safety and efficacy of hepatitis C virus antibody screening of blood donors with two sequential screening assays. **Transfusion**, v.36, p.401-405, 1996.

- ALLANDER, T., MEDIN, C., JACOBSON, S.H., GRILLNER, L., PERSSON, M.A.A.
Hepatitis C transmission in a hemodialysis unit: molecular evidence for spread of virus among patients not sharing equipment. **J. Med. Virol.**, v.43, p.415-419, 1994.
- ALTER, H.J. New kit on the block: evaluation of second-generation assays for detection of antibody to hepatitis C virus. [Editorial] **Hepatology**, v.15, p.350-352, 1992.
- ALTER, M.J., COLEMAN, P.J., ALEXANDER, J., KRAMER, E., MILLER, J.K., MANDEL, E., HADLER, S.C., MARGOLIS, H.S. Importance of heterosexual activity in the transmission of hepatitis B and non-A, non-B hepatitis. **JAMA**, v.262, p.1201-1205, 1989.
- ALTER, M.J., HADLER, S. C., JUDSON, F. N., MARES, A., ALEXANDER, W. J., HU, P. Y., MILLER, J. K., MOYER, L. A., FIELDS, H. A., BRADLEY, D. W., MARGOLIS, H. S. Risk factors for acute non-A, non-B hepatitis in the United States and association with hepatitis c virus infection. **JAMA**, v.264, p.2231-2235, 1990.
- ALTER, M. J., MARGOLIS, H.S., KRAWCZYNSKI, K., JUDSON, F.N., MARES, M., ALEXANDER, W.J., HU, P.Y., MILLER, J.K., GERBER, M.A., SAMPLINER, R.E., MEEKS, E.L., BEACH, M.J. The natural history of community-acquired hepatitis C in the United States. **N. Engl. J. Med.**, v.327, p.1899-1905, 1992.
- AUCELLA, F., DEL GIUDICE, A.M., SCALATELLA, A., DI TULLIO, M., CENTRA, M., DI GIORGIO, G., STALLONE, C. Effectiveness of universal precautions in

limiting nosocomial transmission of hepatitis C virus in haemodialysis units.

[Letter] **Int. J. Art.** v.19, p.435-436, 1996.

BARRERA, J.M., FRANCIS, B., ERCILLA, G., NELLES, M., ACHORD, D., DARNER, J., LEE, S.R. Improved detection of anti-HCV in post-transfusion hepatitis by a third-generation ELISA. **Vox Sang.**, v.68, p.15-18, 1995.

BLUMBERG, A., ZEHNDER, D., BURCKHARDT, J.J. Prevention of hepatitis C infection in haemodialysis units: a prospective study. **Nephrol. Dial. Transplant.**, v.10, p.230-233, 1995.

BLUMBERG, B.S., ALTER, H.J., VISNICH, S. A "new" antigen in leukemia sera. **JAMA**, v.191, p.101-106, 1965.

BOSMANS, J.L., NOUWEN, E.J., BEHETS, G., HURAIB, S.O., SHAHEEN, F.A., MAERTENS, G., VERPOOTEN, G.A., ELSEVIERS, M.M., DE BROE, M.E. Prevalence and clinical expression of HCV-genotypes in haemodialysis-patients of two geographically remote countries: Belgium and Saudi-Arabia. **Clin. Nephrol.**, v.36, p.872-877, 1997.

BRESTER, D., MAUSER-BUNSCHOTEN, E.P., REESING, H.W., ROOSENDAAL, G., VAN DER POEL, C.L., CHAMULEAU, R.A.F.M., JANSEN, P.L.M., WEEGINK, C.J., CUYPERS, H.T.M., LELIE, P.N., VAN DEN BERG, H.M. Sexual transmission of hepatitis C virus. **Lancet**, v.342, p.210-211, 1993.

BRUGNANO, R., FRANCISCI, D., QUINTALIANI, G., GABURRI, M., NORI, G., VERDURA, C., GIOMBINI, L., BUONCRISTIANI, U. Antibodies against hepatitis C virus in hemodialysis patients in the central Italian of Umbria: evaluation of some risk factors. **Nephron**, v.61, p.263-265, 1992.

- BRUIX, J., CALVET, X., COSTA, J., VENTURA, M., BRUGUERA, M., CASTILLO, R., BARRERA, J.M., ERCILLA, G., SANCHEZ-TAPIAS, J.M., VALL, M., BRU, C., RODES, J. Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in spanish patients with hepatocellular carcinoma and hepatic cirrhosis. **Lancet**, v.2, p.1004-1005, 1989.
- CABLE, R., BADON, S., PRAY, C., POPOVSKY, M.A. Limited utility of alanine aminotransferase screening of hepatitis C antibody-screened blood donors. **Transfusion**, v.37, p.206-211, 1997.
- CALABRESE, G., VAGELLI, G., GUASCHINO, R., GONELLA, M. Transmission of anti-HCV within the household of haemodialysis patients. **Lancet**, v.338, p.1466,1991.
- CALDWELL, S.H., XUIMING, Li; ROURK, R.M., MILLAR, A., SOSNOWSKI, K.M., SUE, M., BARRIT, A.S., McCALLUM, R.W., SCHIFF, E.R. Hepatitis C infection by polymerase chain reaction in alcoholics: false-positive ELISA results and the influence of infection on a clinical prognostic score. **Am. J. of Gastroenterol.**, v.88, p.1016-1021, 1993.
- CANTÙ, P., MANGANO, S., MASINI, M., LIMIDO, A., CROVETTI, G., DEFILIPPO, C. Prevalence of antibodies against hepatitis C virus in a dialysis unit. **Nephron**, v.61, p.337-338, 1992.
- CARAMELO, C., BARTOLOMÉ, J., ALBALATE, M., de SEQUERA, P., NAVAS, S., BERMEJILLO, T., OLIVA, H., MARRIOTT, E., ORTIZ, A., TUÑÓN, C.R., CASADO, S., CARREÑO, V. Undiagnosed hepatitis C virus infection in hemodialysis patients : value of HCV RNA and liver enzyme levels. **Kidney Int.**, v.50, p.2027-2031, 1996.

- CARAMELO, C., NAVAS, S., ALBEROLA, M.L., BERMEJILLO, T., REYERO, A., CARREÑO, V. Evidence against transmission of hepatitis C virus through hemodialysis ultrafiltrate and peritoneal fluid. **Nephron**, v.66, p.470-473, 1994.
- CARDOSO, M. da S.; KOERNER, M.; EPPLE, S.; KRÄMER, R.; BUNDSCHU, D.; KUBANEK, B. Prevalence of HCV-RNA-positive patients in a dialysis unit in Germany. **Nephron**, v.68, p.517-518, 1994.
- CENDOROGLO NETO, M., MANZANO, S. I., CANZIANI, M. E., SILVA, A. E., CIRENZA, L. F., SESSO, R. de C., AJZEN, H., DRAIBE, S. A. Environmental transmission of hepatitis B and hepatitis C viruses within the hemodialysis unit. **Artif. Organs**, v.19, p.251-255, 1995.
- CHOO, Q.-L., KUO, G., WEINER, A. J., OVERBY, L.R., BRADLEY, D.W., HOUGHTON, M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. **Science**, v.244, p.359-362, 1989.
- CORCORAN, G.D., BRINK, N.S., MILLAR, C.G.M., GARSON, J.A., WAITE, J., DEAVILLE, R., THOMPSON, F.D., TEDDER, R.S. Hepatitis C virus infection in haemodialysis patients: a clinical and virological study. **J. Infect.**, v.28, p.279-285, 1994.
- CORRAO, G., ARICÒ, S. Independent and combined action of hepatitis C virus infection and alcohol consumption on the risk of symptomatic liver cirrhosis. **Hepatology**, v.27, p.914-919, 1998.
- COUROUCÉ, A.M., BOUCHARDEAU, F., CHAUVEAU, P., LE MARREC, N., GIRAULT, A., ZINS, B., NARET, C., POIGNET, J.L. Hepatitis C virus (HCV)

infection in haemodialysed patients: HCV-RNA and anti-HVC antibodies (third-generation assays). **Nephrol Dial Transplant.**, v.10, p.234-239, 1995.

DANE, D.S., CAMERON, C.H., BRIGGS, M. Virus-like particles in serum of patients with Australia-antigen-associated hepatitis. **Lancet**, v.1, p.695-698, 1970.

DAMEN, M., ZAAIJER, H.L., CUYPERS, H.T.M., VRIELINK, H., VAN DER POEL, C.L., REESINK, H.W., LELIE, P.N. Reliability, of the third-generation recombinant immunoblot assay for hepatitis C virus. **Transfusion**, v.35, p.745-749, 1995.

DA PORTO, A., ADAMI, A., SUSANNA, F., CALZAVARA, P., POLI, P., CASTELLETTO, M.R., AMICI, G.P., TEODORI, T., OKOLOCSANYI, L. Hepatitis C virus in dialysis unit: a multicenter study. **Nephron**, v.61, p.309-310, 1992a.

DA PORTO, A., POLI, P., CALZAVARA, P., CASTELLETO, M.R., ADAMI, A., CASCONI, C., AMICI, G.P., TEODORI, T., OKOLICSANYI, L., Comparison between first- and second-generation test for anti-hepatitis C virus antibodies in hemodialysis patients. **Nephron**, v.61, p.367-368, 1992b.

DE LAMBALLERIE, X., OLMER, M., BOUCHOUAREB, D., ZANDOTTI, C., De MICCO, P. Nosocomial transmission of hepatitis C virus in haemodialysis patients. **J. Med. Virol.**, v.49, p.296-302, 1996.

DI MAGGIO, A., ANNICCHIARICO, R., De SIAT, M., MARANGI, A., MONTEMURRO, N.E., LOPERFIDO, A., PRUSCIANO, F., SCATIZZI, A. Confirmation of high prevalence of hepatitis C antibodies in hemodialysis patients by second generation immunoblot assay. **Nephron**, v.61, p.347-349, 1992.

- DIMKOVIĆ, N., DRAGICEVIĆ, P., LAZIĆ, N., RADMILOVIĆ, A. Further evidence for nosocomial spread of hepatitis C virus infection in hemodialysis units. [Letter] **Nephron**, v.74, p.488, 1996.
- DJORDJEVIĆ V., AVRAMOVIĆ, M., RADIVOJEVIĆ, J., PAUNOVIĆ, G., STEFANOVIĆ, V. Hepatitis C virus infection in patients on peritoneal dialysis, hemodialysis, hemodialysis and in dialysis staff members in South Serbia. **Nephron**, v.72, p.720, 1996.
- DJORDJEVIĆ, V., KOSTIĆ, S., STEFANOVIĆ, V. Treatment of chronic hepatitis C with interferon alpha in patients on maintenance hemodialysis. **Nephron**, v.79, p.229-231, 1998.
- DOMINGO, E. Biological significance of viral quasispecies. **Viral Hepatitis Review**, v.2, p.247-261, 1996.
- DONAHUE, J. G., MUÑOZ, A., NESS, P. M., BROWN Jr., D. E., YAWN, D. H., MCALLISTER Jr., H. A., REITZ, B. A., NELSON, K. E. The declining risk of post-transfusion hepatitis C infection. **N. Engl. J. Med.**, v.327, p.369-373, 1992.
- DUBOIS, D.B., GRETCH, D., DELA ROSA, C., LEE, W., FINE, J., BLAGG, C.R., COREY, L. Quantitation of Hepatitis C viral RNA in sera of hemodialysis patients: gender-related differences in viral load. **Am. J. of Kidney Dis.**, v.24, p.795-801, 1994.
- DUSSOL, B., DE LAMBALLERIE, X., BRUNET, P., ROUBICEK, C., CHICHEPORTICHE, C., CANTALOUBE, J.-F., BIAGINI, P., DE MICCO, P., BERLAND, Y. Is hepatitis C virus-RNA detection by nested polymerase chain

- reaction clinically relevant in hemodialysis patients? **Clin. Nephrol.**, v.45, p.257-260, 1996.
- ESTEBAN, J.I., VILADOMIU, L., GONZALEZ, A., ROGET, M. GENESCA, J., ESTEBAN, R., LÒPEZ-TALAVERA, J.C., HERNANDEZ, J.M., VARGAS, V., BUTI, M. Hepatitis C virus antibodies among risk groups in Spain. **Lancet**, v.2, p.294-296, 1989.
- FABRIZI, F., LUNGHI, G., GUARNORI, I., RAFFAELE, L., DI FILIPPO, S., ERBA, G., PAGANO, A., LOCATELLI, F. Virological characteristics of hepatitis C virus infection in chronic hemodialysis patients: a cross-sectional study. **Clin.Nephrol.**, v.44, p.49-55, 1995.
- FABRIZI, F., LUNGHI, G., ANDRULLI, S., PAGLIARI, B., MANGANO, S., FARANNA, P., LOCATELLI, F. Influence of hepatitis C virus (HCV) viraemia upon serum aminotransferase activity in chronic dialysis patients. **Nephrol. Dial. Transplant.**, v.12, p.1394-1398, 1997a.
- FABRIZI, F., LUNGHI, G., RAFFAELE, L., GUARNORI, I., BACCHINI, G., CORTI, M., PAGANO, A., ERBA, G., LOCATELLI, F. Serologic survey for control of hepatitis C in haemodialysis patients: third-generation assays and analysis of costs. **Nephrol. Dial. Trasplant.**, v.12, p.298-303, 1997b.
- FARCI, P., ALTER, H.J., GOVINDARAJAN, S., WONG, D.C., ENGLE, R., LESNIEWSKI, R.R., MUSHAHWAR, I.K., DESAI, S.M. MILLER, R.H., OGATA, N., PURCELL, R.H. Lack of protective immunity against reinfection with hepatitis C virus. **Science**, v.258, p.135-139, 1992.

- FEINSTONE, S.M., KAPIKIAN, A.Z., PURCELL, R.H., ALTER, H.J., HOLLAND, P.V.
Transfusion-associated hepatitis not due to viral hepatitis type A or B. **N. Engl. J. Med.**, v.292, p.767-770, 1975.
- FIGUEIREDO, W.M., ANDRADE, C.J.C., ALBUQUERQUE, A.G.N., AYOUB, R.B.,
LOPES, G.S., CASTILHO, S.L., SANTOS, SANTOS, O.R. Contribuição ao
estudo do papel da hemodiálise na transmissão da hepatite C. **An. Acad. Nac. Med.**, v.155, p.79-81, 1995.
- FORNS, X., FERNÁNDEZ-LLAMA, P., PONS, M., COSTA, J., AMPURDANÉS, S.,
LÓPEZ-LABRADOR, F.X., OLMEDO, E., LÓPEZ-PEDRET, J., DARNELL, A.,
REVERT, L., SÁNCHEZ-TAPIAS, J.M., RODÉS, J. Incidence and risk factors of
hepatitis C virus infection in a haemodialysis unit. **Nephrol. Dial. Transplant.**,
v.12, p.736-740, 1997.
- FUJIYAMA, S., KAWANO, S., SATO, S., SHIMADA, H., MATSUSHITA, K.,
IKEZAKI, N., NAKANO, T., SATO, T. Changes in prevalence of anti-HCV
antibodies associated with prevalence measures among hemodialysis patients
and dialysis staff. **Hepato-Gastroenterol.** v.42, p.162-165, 1995.
- GÉRARD, C., VAIRA, D., MAGGIPINTO, G., TROONEN, H., MARGRAFF, U.,
SIQUET, J. SONDAG, D. Combination of serological markers to predict the
presence or absence of viremia in HCV-seropositive blood donors. **Vox Sang.**,
v.71, p.58-60, 1996.

- GIAMMARIA, U., De MEO, F., ACITELLI, S., TANCREDI, M., DANIELE, M., BARNABEI, R., MASCHIO, C., HCV infection in hemodialyzed patients: Incidence and correlation with dialytic age. **Nephron**, v.61, p.335-336, 1992.
- GILLI, P., MORETTI, M., SOFFRITTI, S., MARCHI, N., MALACARNE, F., BEDANI, P. L., De PAOLO VITALI, E., FIOCCHI, O., MENINI, C. Non-A, non-B hepatitis and anti-HCV antibodies in dialysis patients. **Int. J. Artif. Organs**, v.13, p.737-741, 1990.
- GILLI, P., SOFFRITTI, S., De PAOLI VITALI, E., BEDANI, P.L. Prevention of hepatitis C virus in dialysis units. **Nephron**, v.70, p.301-306, 1995.
- GOESER, T., MÜLLER, H.M., SOLBACH, C., GMELIN, K., KURSEN, F., KOMMERELL, B., THEILMANN, L. Prevalence and serological manifestacion of hepatitis C virus infecticion in patients with hepatitis non-A, non-B: a follow-up study. **Presse Med.**, v.17, p.793-796, 1994.
- GONZÁLEZ-QUINTELA, A., ALENDE, R., AGUILERA, A., TOMÉ, S., GUDE, F., BECERRA, E.P., TORRE, A., VÁZQUEZ, J.M.M., BARRIO, E. Anticuerpos frente al virus C de la hepatitis en alcohólicos activos. **Rev. Clín. Esp.**, v.195, p.367-372, 1995.
- GONZALEZ, R.; VOLLRATH, V.; PEREIRA, J.; COVARRUBIAS, C.; VACAREZZA, A.; CHIANALE, J. – Prevalence of hepatitis C virus RNA in hemodialysis patient: Comparison of four antibody assays. **Nephron**, v.69, p.181-182, 1995.

- HARDY, N.M., SANDRONI, S., DANIELSON, S., WILSON, W.J. Antibody to hepatitis C virus increases with time on hemodialysis. **Clinic. Nephrol.**, v.38, p.44-48, 1992.
- HAYASHI, J., NAKASHIMA, K., YOSHIMURA, E., KISHIHARA, Y., OHMIYA, M., HIRATA, M., KASHIWAGI, S. Prevalence and role of hepatitis C viraemia in haemodialysis patients in Japan. **J. Infect.**, v.28, p.271-277, 1994a.
- HAYASHI, J., YOSHIMURA, E., NABESHIMA, A., KISHIHARA, Y., IKEMATSU, H., HIRATA, M., MAEDA, Y., KASHIWAGI, S. Seroepidemiology of hepatitis C virus infection in hemodialysis patients and the general population in Fukuoka and Okinawa, Japan. **J. Gastroenterol.**, v.29, p.276-281, 1994b.
- HEINTGES, T., WANDS, J.R. Hepatitis C virus: epidemiology and transmission. *Hepatology*, v.26, p.521-526, 1997.
- HO, M.-S.; YANG, C.-S.; CHEN, P.-J.; MAU, Y.-C. Intrafamilial transmission of hepatitis C virus. **J. Clin. Microbiol.**, v.32, p.2824-2826, 1994.
- HOSMER, D.W., LAMESHOW, S. **Applied Logistic Regression**. New York: John Wiley & Sons, 1989.
- HOTHMAN, K.J. **Modern Epidemiology**. Boston: Little, Brown and Company, 1986.
- HOU, C.-H., CHEN, W.-Y., KAO, J.-H., CHEN, D.-S., YANG, Y., CHEN, J.-J., LEE, S.-H., WU, D.-J., YANG, S.-C. Intrafamilial transmission of hepatitis C virus in hemodialysis patients. **J. Med. Virol.**, v.45, p.363-6, 1995.

- HOUGHTON, M., WEINER, A., HAN, J., KUO, G., CHOO, Q.-L. Molecular biology of the hepatitis C viruses: implications for diagnosis, development and control of viral disease. **Hepatology**, v.14, p.381-388, 1991.
- HOWARD, R.J., FRY, D.E., DAVIS, J.M., WILEY, T.E., RICE, C.L. Hepatitis C virus infection in healthcare workers. **J. Am. Coll. Surg.**, v.184, p.540-552, 1997.
- HUBMANN, R., ZAZGORNIK, J., GABRIEL, CH., GARBEIS, B., BLAUHUT, B. Hepatitis C virus – does it penetrate the haemodialysis membrane? **Nephrol. Dial. Transplant.** v.10, 541-542, 1995.
- HURAI, S., AL-RASHED, R., ALDREES, A., ALJEFRY, M., ARIF, M., AL-FALEH, F.A. High prevalence of and risk factors for hepatitis C in haemodialysis patients in Saudi Arabia: need for dialysis strategies. **Nephrol. Dial. Transplant.** v.10, p.470-474, 1995.
- JADOUL, M., CORNU C., De STRIHOU C.Y. AND THE UNIVERSITAIRES CLINIQUES ST-LUC (UCL) COLLABORATIVE GROUP. Universal precautions prevent hepatitis C virus transmission: A 54 month follow-up of the Belgium multicenter study. **Kidney Int**, v.59, p.1022-1025, 1998.
- JADOUL, M., CORNU, C., De STRIHOU, C.Y. and the UCL Collaborate Group.- Incidence and risk factors for hepatitis C seroconversion in hemodialysis: a prospective study. **Kidney Int.**, v.44, p.1322-1326, 1993.
- KEUR, I., SCHNEEBERGER, P.M., Van Der GRAAF, Y., VOS, J., Van DIJK, W.C., Van DOORN, L.-J. Risk factors for HCV infection in two haemodialysis units in the Netherlands. **Neth. J. Med.**, v.50, p.97-101, 1997.

- KLEINMAN, S., ALTER, H., BUSCH, M., HOLLAND, G., TEGTMEIER., NELLES, M., LEE, S., PAGE, E., WILBER, J., POLITO, A. Increased detection of hepatitis C virus (HCV) – infected blood donors by a multiple-antigen HCV enzyme immunoassay. **Transfusion**, v.32, p.805-813, 1992.
- KLETER, B., BROUWER, J.T., NEVENS, F., VAN DOORN, L-J., ELEWAUT, A., VERSIECK, J., MICHIELSEN, P.P., HAUTEKEETE, M.L., CHAUMULEAU, R.A.F.M., BRÉNARD, R., BOURGEOIS, N., ADLER, M., QUINT, W.J.C., BRONKHORST, C.M., HEIJTINK, C.M., HEIJTINK, R.A., SCHALM, S.W., FEVERY, J., SCHALM, S.W., GROUP, B.S. Hepatitis C virus genotypes: epidemiological and clinical associations. **Liver**, v.18, p.32-38, 1998.
- KNUDSEN, F.; WANTZIN, P.; RASMUSSEN, K.; LADEFOGED, S.D.; LOKKEGAARD, N.; RASUSSEN, L.S.; LASSEN, A.; KROGSGAARD, K. Hepatitis C in dialysis patients: relationship to blood transfusions, dialysis and liver disease. **Kidney Int.**, v.43, p.1353-1356, 1993
- KOZIEL, M.J. – Immunology of viral hepatitis. **Am. J. Med.**, v.100, p.98-109, 1996.
- KRAUTZIG, S., TILLMANN, H., WRENGER, E., MANNS, M., KOCH, K.M., BRUNKHORST, R. Hepatitis-C virus (HCV) in peritoneal dialysis. [Letter] **Clin. Nephrol.**, v.41, p.120, 1994.
- KUO, G., CHOO, Q.-L., ALTER, H.J., GITNICK, G.L., REDEKER, A.G., PURCELL, R.H., MIYAMURA, T., DIENSTAG, J.L., ALTER, M.J., STEVENS, C.E., TEGTMEIER, G.E., BONINO, F., COLOMBO, M., LEE, W.-S., KUO, C., BERGER, K., SHUSTER, J.R., OVERBY, L.R., BRADLEY, D.W., HOUGHTON,

M. An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. **Science**, v.244, p.362-364, 1989.

KURAUCHI, O., FURUI, T., ITAKURA, A., ISHIKO, H., SUGIYAMA, M., OHNO, Y., ANDO, H., TANAMURA, A., ISHIDA, T., NAWA, A., NOMURA, S., MIZUTANI, S., TOMODA, Y. Studies on transmission of hepatitis C virus from mother-to-child in the perinatal period. **Arch. Gynecol. Obstet.**, v.253, p.121-126, 1993.

KURZ, P., KÖHLER, H., MEUER, S., HÜTTEROTH, T., BÜSCHENFELDE, K.-H.M. Impaired cellular immune responses in chronic renal failure: evidence for a T cell defect. **Kidney Int.**, v.29, p.1209-1214, 1986.

LEÃO, M.T.C., GRINBAUM, R.S. Técnicas de isolamento e precauções. In: RODRIGUES, E.A.C., MENDONÇA, J.S., AMARANTE, J.M.B., ALVES FILHO, M.B., GRINBAUN, R.S., RICHTMANN, R. **Infecções hospitalares: prevenção e controle**. São Paulo: Sarvier, 1997. cap.4, p.373-384.

LEE, S.R., WOOD, C.L., LANE, M.J., FRANCIS, B., GUST, C., HIGGS, .C.M., NELLES, M.J., POLITO, A., DINELLO, R., ACHORD, D. Increased detection of hepatitis C virus infection in commercial plasma donors by a third-generation screening assay. **Transfusion**, v.35, p.845-849, 1995.

LIN, H.-H., KAO, J.-H., HSU, H.-Y., NI, Y.-H., CHANG, M.-H., HUANG, S.-C., HWANG, L.-H., CHEN, P.-J., CHEN, D.-S. Absence of infection in breast-fed infants born to hepatitis C virus-infected mothers. **J. Pediatr.**, v.126, p.589-591, 1995.

- LUENGROJANAKUL, P., VAREESANGTHIP, K., CHAINUVATI, T., MURATA, K., TSUDA, F., TOKITA, H., OKAMOTO, H., MIYAKAWA, Y., MAYUMI, K. Hepatitis C virus infection in patients with chronic liver diseases or chronic renal failure and blood donors in Thailand. **J. Med. Virol.**, v.44, p.287-292, 1994.
- MacDONALD, M., CROFTS, N., KALDOR, J. Transmission of hepatitis C virus: rates, routes, and cofactors. **Epidemiol. Rev.**, v.18, p.137-148, 1996.
- MARTIN, P. Hepatitis C genotypes: the key to pathogenicity? [Editorial] **Ann. Intern. Med.** V.122, p.227-228, 1995.
- MARTINS, R.M.B., VANDERBORGHT, B.A.M., YOSHIDA, C.F.T. Hepatitis C virus genotypes among blood donors from different regions of Brazil. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v.93, p.299-300, 1998.
- MATHURIN, P., MOUSSALI, J., CADRANEL, J-F., THIBAUT, V., CHARLOTTE, F., DUMOUCHEL, P., CAZIER, A., HURAU, J-M., DEVERGIE, B., VIDAUD, M., OPOLON, P., POYNARD, T. Slow progression rate of fibrosis in hepatitis C virus patients with persistently normal alanine transaminase activity. **Hepatology**, v. 27, p.868-872, 1998.
- MAZZOTTA, L., LANDUCCI, G., PFANNER, L., CARLINI, A., ANGELINI, D., GIUSTI, R., ANTONELLI, A., Comparison between first and second generation tests to determine the frequency of anti-HCV antibodies in uremic patients in replacement dialytic therapy. **Nephron**, v.61, p.354-355, 1992.
- McLAUGHLIN, K.J., CAMERON, S.O., GOOD, T., McCRUDEN, E., FERGUSON, J.C., DAVIDSON, F., SIMMONDS, P., MACTIER, R.A., McMILLAN, M.A.

Nosocomial transmission of hepatitis C virus within a british dialysis centre. **Nephrol. Dial. Transplant**, v.12, p.304-309, 1997.

McHUTCHISON, J.G., KUO, G., HOUGHTON, M. CHOO, Q.-L. REDEKER, A.G. Hepatitis C virus antibodies in acute icteric and chronic non-A, non-B hepatitis. **Gastroenterology**, v.101, p.1117-1119, 1991a.

McHUTCHISON, J.G., PERSON, J. L., GOVINDARAJAN, S., VALINLUCK, B. GORE, T., LEE, S. R., NELLES, M., POLITO, A., CHIEN, D., DINELLO, R., QUAN, S., KUO, G., REDEKER, A. G. Improved detection of hepatitis C virus antibodies in high-risk populations. **Hepatology**, v.15, p.21-25, 1992.

McHUTCHISON, J.G., POLITO, A., PERSON, J.L., GOVINDARAJAN, S., VALINLUCK, B., DINELLO, R., QUAN, S., REDEKER, A. Assessment of hepatitis tests in homosexual men with hiperglobulinemia. [letter] **J. Infect. Dis.**, v.164, p.217-218, 1991b.

MEDICI, G., DEPETRI, G.C., MILETI, M. Anti-hepatitis C virus positivity and clinical correlations in hemodialysed patients. **Nephron**, v.61, p.363-364, 1992.

MIOLI, V.A., BALESTRA, E., BIBIANO, L., CARLETTI, L., DELLA BELLA, S., FANCIULLI, E., GAFFI, G., MARINELLI, R., PERILLI, R., RICCIATTI, A.M., TARUSCIA, D., PISANI, E. Epidemiology of viral hepatitis in dialysis centers: a national survey. **Nephron**, v.61, p.278-283, 1992.

MITCHEL, L.S., JEFFERS, L.J., REDDY, K.R., CHEINQUER, H., COELHO-LITTLE, E., MOREDA, R., PARKER, T., SILVA, M., LI, X.M., DE MEDINA, M., COELHO-BORGES, S., HILL, M., ALTMAN, R., MANNIS, M.P., SCHIFF, E.R. Detection of hepatitis C virus antibody by first and second generation assays and polymerase

chain reaction in patients with autoimmune chronic active hepatitis types I,II and III. **Am. J. Gastroenterol.**, v.88, p.1027-1033, 1993.

MMWR: Universal Precautions for prevention of transmission of human immunodeficiency virus, hepatitis B virus, and other bloodborne pathogens in health-care settings. **MMWR**, v.37, p.377-387, 1988.

MONDELLI, M.U., CRISTINA, G., PIAZZA, V., CERINO, A., VILLA, G., SALVADEO, A. High prevalence of antibodies to hepatitis C virus in hemodialysis units using a second generation assay. **Nephron**, v.61, p.350- 351, 1992.

MORFINI, M., MANUCCI, P.M., CIAVARELLA, N., SCHIAVONI, M., GRINGERI, A., RAFANELLI, D., DI BONA, E., CHISTOLINI, A., TAGLIAFERRI, A., RODORIGO, G., BAUDO, F., GANBA, G. **Vox Sang.**, v.67, p.178-182, 1994.

NAGHETTINI, A. V., DAHER, R. R., MARTIN, R. M. B., DOLES J., VANDERBORGHT, B., YOSHIDA, C. F. T., ROUZERE, C., Soroprevalência do vírus da hepatite C na população em diálise de Goiânia, GO. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v.30, p.113-117, 1997.

NAKAYAMA, E., LIU, J., AKIBA, T., MARUMO, F., SATO, C. Low prevalence of anti-hepatitis C virus antibodies in female hemodialysis patients without blood transfusion: a multicenter analysis. **J. Med. Virol.**, v.48, p.284-288, 1996.

NISHIGUCHI, S., KUROKI, T., UEDA, T., FUKUDA, K., TAKEDA, T., NAKAJIMA, S., SHIOMI, S., KOBAYASHI, K., OTANI, S., HAYASHI, N., SHIKATA, T. Detection of hepatitis C virus antibody in the absence of viral RNA in patients with autoimmune hepatitis. **Am. Coll. Physicians**, v.116, p.21-25, 1992.

- NIU, M.T., COLEMAN, J., ALTER, M.J. Multicenter study of hepatitis C virus infection in chronic hemodialysis patients and hemodialysis center staff members. **Am. J. Kidney Dis.**, v.22, p.568-573, 1993.
- OSTAPOWICZ, G., WATSON, K.J.R., LOCARNINI, S.A., DESMOND, P.V. Role of alcohol in the progression of liver disease caused by hepatitis C virus infection. **Hepatology**, v.27, p.1730-1735, 1998.
- OGUCHI, H., MIYASAKA, M., TOKUNAGA, S., HORA, K., ICHIKAWA, S., OCHI, T., YAMADA, K., NAGASAWA, M., KANNO, Y., AIZAWA, T., WATANABE, H., YOSHIZAWA, S., SATO, K., TERASHIMA, M., YOSHIE, T., OGUCHI, S., TANAKA, E., KIYOSAWA, K. Hepatitis virus infection (HBV and HCV) in eleven Japanese hemodialysis units. **Clin. Nephrol.**, v.38, p.36-43, 1992.
- OLMER, M., BOUCHOUAREB, D., ZANDOTTI, C. de MICCO, P., LAMBALLERIE, X., Transmission of the hepatitis C virus in na hemodialysis unit: evidence for nosocomial infection. **Clin. Nephrol.**, v.47, p.263-270, 1996.
- PEREIRA, B.J.G., NATOV, S.N., BOUTHOT, B.A., MURTHY, B.V.R., RUTHAZER, R., SCHMID, C.H., LEVEY, A.S. Effect of hepatitis C infection and renal transplantation on survival in end-stage renal disease. **Kidney Int.**, v.53, p.1374-1381, 1998.
- PATIÑO-SARCINELLI, F., HYMAN, J.; CAMACHO, L.A.B., LINHARES, D.B., AZEVEDO, J.G. Prevalence and risk factors for hepatitis C antibodies in volunteer blood donors in Brazil. **Transfusion**, v.34, p.138-141, 1994.

- PAWLOTSKY, J.-M., ROUDOT-THORAVALE, F., SIMMONDS, P., MELLOR, J., BEM YAHIA, M., ANDRÉ, C., VOISIN, M.-C., INTRATOR, L., ZAFRANI, E.-S., DUVAL, J., DHUMEAUX, D. Extrahepatic immunologic manifestations in chronic hepatitis C and hepatitis C virus serotypes. **Ann. Intern. Med.**, v.122, p.169-173, 1995.
- PINTO dos SANTOS, J., LOUREIRO A., CENDOROGLO NETO, M., PEREIRA B. J. G. Impact of dialysis room and reuse strategies on the incidence of hepatitis C virus infection in haemodialysis units. **Nephrol. Dial. Transplant.**, v.11, p.2017-2022, 1996.
- POL, S.; ROMEO, R.; ZINS, B.; DRISS, F.; LEBKIRI, B.; CARNOT, F.; BERTHELOT, P.; BRÉCHOT, C. Hepatitis C virus RNA in anti-HCV positive hemodialyzed patients: Significance and therapeutic implications. **Kidney Int.**, v.44, p.1097-1100, 1993.
- POL, S., THIERS, V., CARNOT, F., ZINS, B., ROMEO, R., BERTHELOT, P., BRÉCHOT, C. Efficacy and tolerance of α -2b interferon therapy on HCV infection of hemodialyzed patients. **Kidney Int.**, v.47, p.1412-1418, 1995.
- PONTE, F.L.R. Soropositividade em doadores de sangue no Hemocentro Regional de Sobral –Ce. In: SIMPÓSIO INTERNACIONAL SOBRE HTLV NO BRASIL, 5, 1998; JORNADA CEARENSE DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA, 9, 1998, Fortaleza. **RESUMOS...** Fortaleza: Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará, 1998.

- POYNARD, T., BEDOSSA, P., OPOLON, P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. **Lancet**, v.349, p.825-832, 1997.
- PRINCE, A.M., BROTMAN, B., GRADY, G.F., KUHNS, W.J., HAZZI, C., LEVINE, R.W., MILLIAN, S.J. Long-incubation post-transfusion hepatitis without serological evidence of exposure to hepatitis-B virus. **Lancet**, v.2, p.241-246, 1974.
- PUJOL, F.H.; PONCE, J.G., LEMA, M.G., CAPRILES, F., DEVESA, M., SIRIT, F., SALAZAR, M., VÁSQUEZ, G., MONSALVE, F., BLITZ-DORFMAN, L. High incidence of hepatitis C virus infection in hemodialysis patients in units with high prevalence. **J. Clin. Microbiol.**, v.34, p.1633-1636, 1996.
- QUAN, C.M., KRAJDEN, M., GRIGORIEW, G. A., SALIT, I. E. Hepatitis C virus infection in patients infected with the human immunodeficiency virus. **Clin. Infect. Dis.**, v.17, p.117-119, 1993.
- QUARANTA, J.F., DELANEY, S.R., ALLEMAN, S., CASSUTO, J.P., DELLAMONICA, P., ALLAIN, J.P. Prevalence of antibody to hepatitis C virus (HCV) in HIV-1-infected patients (nice SEROCO cohort). **J. Med. Virol.**, v. 42, p.29-32, 1994.
- RATZAN, K.R., GREGG, M.B., HANSON, B. Transfusion-associated hepatitis in the United States: an epidemiologic analysis. **Am. J. Epidemiol.**, v.94, p.425-434, 1971.
- ROMÃO JUNIOR, J.E., ABENSUR, H., DRAIBE, S.A., BANDEIRA, F., RUZZANY, F., LOWEN, J., RIELLA, M., EVANGELISTA JUNIOR, J.B., CAMPOS, H., SABBAGA, E. Uso da eritropoetina recombinante humana no tratamento da

anemia do paciente em hemodiálise: um estudo multicêntrico. **Rev. Ass. Med. Brasil.**, v.38, p.57-61, 1992.

ROUDOT-THORAVAL, F., BASTIE, A., PAWLITSKY, J.-M., DHUMEAUX, D. Epidemiological factors affecting the severity of hepatitis C virus-related liver disease: a french survey of 6,664 patients. **Hepatology**, v.26, p.485-490, 1997.

SAMPIETRO, M., GRAZIANI, G., BADALAMENTI, S., SALVADORI, S., CALDARELLI, R., COMO, G., FIORELLI, G., Detecion of hepatitis C virus in dialysate and in blood ultrafiltrate of HCV-Positive Patients. **Nephron**, v.68, p.140, 1994.

SÁNCHEZ-BEIZA, L., BRAVO, R., TORIBIO, R., NAVARRO, S., SORIANO, V. Sexual transmission of two different HCV types causing acute hepatitis C. **Vox Sang.**, v.71, p.244-245, 1996.

SEELIG, R., RENZ, M., BOTTNER, C., SEELIG, H.P. Hepatitis C virus infections in dialysis units: Prevalence of HCV-RNA and antibodies to HCV. **Ann. Med.**, v.26, p.45-52, 1994.

SEME, K., POLJAK, M., ZUZEK-RESEK, S., DEBELJAK, M., DOVC, P., KOREN, S. Molecular evidence for nosocomial spread of two different hepatitis C virus strains in one hemodialysis unit. **Nephron**, v.77, p.273-278, 1997.

SERFATY, L., CHAZOUILLÈRES, O., POUJOL-ROBERT, A., MORAND-JOUBERT, L., DUBOIS, C., CHRÉTIEN, Y., POUPON, R. E., PETIT, J.-C., POUPON, R. Risk factors for cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection: results of a case-control study. **Hepatology**, v.26, p.776-779, 1997.

- SERFATY, L., NOUSBAUM, J.B., ELGHOZZI, M.H., GIRAL, P., LEGENDRE, C.,
POUPON, R. Prevalence, severity, and risk factors of liver disease in blood
donors positive in a second-generation anti-hepatitis C virus screenig test.
Hepatology, v.21, p.725-729, 1995.
- SILVA, L., PARANÁ, R., MOTA, E., COTRIM, H.P., BOËNNEC-McCURTEY, M.L.,
VITVITINSKY, L., PÁDUA, A., TREPO, C., LYRA, L. Prevalência do vírus da
hepatite C em populações urbana e rural no nordeste do Brasil – estudo piloto.
Arq. Gastroenterol., v.32, p.168-170, 1995.
- SILVERMAN, A.L., PUCCIO, J.E. KULESZA, G.W., McCRAY, D.G., GORDON, S.C.
HCV RNA is present in the menstrual blood of women with chronic hepatitis C
infection. **Am. J. Gastroenterol.**, v.89, p.1201-1202, 1994.
- SILVERMAN, N.S.; SNYDER, M.; HODINKA, R.L.; MCGILLEN, P.; KNEE, G.
Detection of hepatitis C virus antibodies and specific hepatitis C virus ribonucleic
acid sequence in chords bloods from a heterogeneous prenatal population. **Am.**
J. Obstet. Gynecol., v.173, p.1396-1400, 1995.
- SIMMONDS, P.; ALBERTI, A.; ALTER, H.J.; BONINO, F.; BRADLEY, D.W.;
BRECHOT, C.; BROUWER, J.T.; CHAN, S.-W.; CHAYAMA, K.; CHEN, D.-S.;
CHOO, Q.-L.; COLOMBO, M.; CUYPERS, H.T.M.; DATE, T.; DUSHEIKO, G.M.;
ESTEBAN, J.I.; FAY, O.; HADZIYANNIS, S.J.; HAN, J.; HATZAKIS, A.;
HOLMES, E.C.; HOTTA, H.; HOUGHTON, M.; IRVINE, B.; KOHARA, M.;
KOLBERG, J.A.; KUO, G.; LAU, J.Y.N.; LELIE, P.N.; MAERTENS, G.; Mc
OMISH, F.; MIYAMURA, T.; MIZOKAME, M.; NOMOTO, A.; PRINCE, A.M.;
REESINK, H.W.; RICE, C.; ROGGENDORF, M.; SCHALM, S.W.; SHIKATA, T.;

- SHIMOTOHNO, K.; STUYVER, L.; TRÉPO, C.; WEINER, A.; YAP, P.L.; URDEA, M.S. A proposed for system for the nomenclature of hepatitis C viral genotypes. **Hepatology**, v.19, p.1321-1324, 1994.
- SIMON, N., COUROUCÉ, A., LEMARREC, N., TRÉPO, C., DUCAMP, S. A twelve year natural history of hepatitis C virus infection in hemodialyzed patients. **Kidney Int.**, v.46, p.504-511, 1994.
- SJOGREN, M.H. Serologic diagnosis of viral hepatitis. **Med. Clin. North Am.**, v.80, p.929-955, 1996.
- SOETJIPTO, HANDAJANI, R., LUSIDA, M.I., DARMADI, S., ADI, P., SOEMARTO., ISHIDO, S., KATAYMA, Y., HOTTA, H. Differential prevalence of hepatitis C virus sustypes in healthy blood donors, patients on maintenance hemodialysis, and patients with hepatocellular carcinoma in Surabaya, Indonesia. **J. Clin. Microbiol.**, v.34, p.2875-2880, 1996.
- SOFFREDINI, R., RUMI, M.G., LAMPERTICO, P., AROLDI, A., TARANTINO, A., PONTICELLI, C., COLOMBO, M. Increased detection of antibody to hepatitis C virus in renal transplant patients by third-generation assays. **Am. J. Kidney Dis.**, v.28, p.437-440, 1996.
- STATA CORP. **Stata Statistical Software**: Release 4.0. College Station, TX: Stata Corporation, 1995.
- STUYVER, L., CLAYES, H., WYSEUR, A., VAN ARNHEM, W., DE BEENHOEVER, H., UYTENDAELE, S., BECKERS, J., MATTHIJS, D., LEROUX-ROELS, G., MAERTENS, G., DE PAEPE, M. Hepatitis C virus in hemodialysis unit:

molecular evidence for nosocomial transmission. **Kidney Int**, v.49, p.889-895, 1996.

TABET, S.R., PALMER, D.L., WIESE, W.H., VOORHEES, R.E., PARHAK, D.R. Seroprevalence of HIV-1 and hepatitis B and C in prostitutes in Albuquerque, New Mexico. **Am. J. Public Health**, v.82, p.1151-1154, 1992.

THOMAS, S.L., NEWELL, M.-L., PECKHAM, C.S., ADES, A.E., HALL, A.J. A review of hepatitis C virus (HCV) vertical transmission: risks of transmission to infants born to mothers with and without HCV viraemia or human immunodeficiency virus infection. **Int. J. Epidemiol.**, v.27, p.108-117, 1998.

TODOROV, V., BONEVA, R., ILIEVA, P., DOICHINOVA, T., DONCHEV, M. High prevalence of hepatitis C virus infection in one dialysis center in Bulgaria. **Nephron**, v.79, p.222-223, 1998.

TREMOLADA, F., CASARIN, C., TAGGER, A., RIBERO, M.L., REALDI, G., ALBERTI, A., RUOL, A. Antibody to hepatitis C virus in post-transfusion hepatitis. **Am. Intern. Med.**, v.114, p.277-281, 1991.

UYTTENDAELE, S., CLAYES, H., MERTENS, W., VERHAERT, H., VERMYLEN, C. Evaluation of third-generation screening and confirmatory assays for HCV antibodies. **Vox Sang.**, v.66, p.122-129, 1994.

VAN DER BORGHT, B.O.M., REIS, A.M.M., ROUZERE, C.D., SALGADO DA SILVA, R., YOSHIDA, C.F.T., FRANCO, L.G.P., MAERTENS, G., VAN HEUVERSWIJN, H., MOREIRA PEREIRA, J. Prevalence of anti-hepatitis C virus in the blood donor population of Rio de Janeiro. **Vox Sang**, v.65, p.122-125, 1993.

- VANDERBORGHT, B.O.M., ROUZERE, C., GINUINO, C.F. MAERTENS, G., Van HEUVERSWYN, H., YOSHIDA, C.F.T. High prevalence of hepatitis C infection: a one-year follow-up study. **Rev. Inst. Med. Trop**, v.37, p.175-179, 1995.
- VAN DER POEL, C.L., CUYPERS, H.T., REESINK, H.W. Hepatitis C virus six years on. **Lancet**, v.344, p.1475-1479, 1994.
- VAN DER POEL, C.L., BRESTERS, D., REESINK, H.W., PLAISIER, A.A.D., SCHAASBERG, W., LEENTVAAR-KUYPERS, A., CHOO, Q.-L., QUAN, S., POLITO, A., HOUGHTON, M., KUO, G., LELIE, P.N., CUYPERS, H.T.M. Early antihepatitis C virus response with second-generation C200/C22 ELISA. **Vox Sang.**, v.62, p.208-212, 1992.
- VASCONCELOS, H.C.F.F., YOSHIDA, C.F.T., VANDERBORGHT, B.O.M., SCHATZMAYR, H.G. Hepatitis B and C prevalences among blood donors in the south region of Brazil. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v.89, p.503-507, 1994.
- WANG, J., WANG, T., LIN, J., SHEU, J., LEE, C., CHEN, D. Improved serodiagnosis of posttransfusion hepatitis c virus infection by a second-generation immunoassay based on multiple recombinant antigens. **Vox Sang.**, v.62, p.21-24, 1992.
- WEINER, A.J., THALER, M.M., CARWFORD, K., CHING, K., KANSOPON, J., CHIEN, D.Y., HALL, J.E., HU, F., HOUGHTON, M. A unique, predominant hepatitis C virus variant found in na infant born to a mother with multiple variants. **J. Virol.**, v.67, p.4365-4368, 1993.
- YASUDA, K., OKUDA, K., ENDO, N., ISHIWATARI, Y., IKEDA, R., HAYASHI, H., YOKOZEKI, K., KOBAYASHI, S., IRIE, Y. Hypoaminotransferasemia in patients

undergoing long-term hemodialysis: clinical and biochemical appraisal.

Gastroenterology, v.109, p.1295-1300, 1995.

YUASA, T., ISHIKAWA, G., MANABE, S.-I., SEKIGUCHI, S., TAKEUCHI, K., MIYAMURA, T. The particle size of hepatitis C virus estimated by filtration through microporous regenerated cellulose fibre. *J. Gen. Virol.*, v.72, p.2021-2024, 1991.

ZEUZEM, S., SCHEUERMANN, E.H., WASCHK, D., LEE, J.-H., BLASER, C., FRANKE, A., ROTH, W.K. Phylogenetic analysis of hepatitis C virus isolates from hemodialysis patients. ***Kidney Int.***, v.49, p.896-902, 1996.

ANEXO I

Protocolo para hepatite C em hemodiálise

1 - Identificação

Data ___/___/___

Nome _____

Idade _____ anos

Código Unidade

Sexo: 1. Masculino 2. Feminino

Estado Civil: 1. Solteiro 2. Casado 3. Separado

4. Viúvo 9. Ignorado

Raça: 1. Branco 2. Negro 3. Outros

Profissão: 0. Não risco 1. Risco 9. Ignorado

Cidade de Procedência _____ Estado: _____

Endereço: _____

Instrução: 1. Sabe ler 2. Não sabe ler

Se lê: _____/_____

Número de cômodos: _____ 99 - Ignorado

Número de pessoas: _____ 99 - Ignorado

Renda (S.M.) _____ 99 - Ignorado

Transusão 0. Não 1. Sim 9. Ignorado

Número de transfusões 1. 1 a 5 2. 6 a 10 3. 11 a 20

4. > 20 9. Ignorado

Número de cirurgias: _____

Álcool 0. Não 1. Sim 9. Ignorado

Nº de cateteres _____

Nº de parceiro (últimos 12 meses): _____

Hepatite do parceiro: 0. Não 1. Sim 9. Ignorado

Hemodiálise: 0. Não 1. Sim

Duração: _____ anos

Frequência: 1. 3 vps 2. 2 vps 3. 1 vps

D.P. 0. Não 1. Sim 9. Ignorado

Duração da DP: _____ meses

Data do início da DP: ___/___/___

Anti VHC(1ª vez): 0. Reagente 1. Não reagente 2. Zona cinza

Data do anti VHC: ___/___/___

Anti VHC (2ª vez): 0. Reagente 1. Não reagente 2. Zona cinza

Data do anti VHC: ___/___/___

ALT: _____ Data ___/___/___

ANEXO II

Código unidade: _____	
Data: ___/___/___ Dia da semana: _____ Sala: _____	
Turno: <input type="checkbox"/> 1. Manhã <input type="checkbox"/> 2. Tarde <input type="checkbox"/> 3. Noite	
Hora: _____ Tempo de observação: _____	
Número de pacientes: <input type="checkbox"/> B ⁺ _____ T	
<input type="checkbox"/> B ⁻ _____	
<input type="checkbox"/> C ⁺ _____	
<input type="checkbox"/> C ⁻ _____	
Há segregação: <input type="checkbox"/> 0. Não <input type="checkbox"/> 1. Sim	
Tipo de segregação: <input type="checkbox"/> 1. Por turnos <input type="checkbox"/> 2. Por máquinas <input type="checkbox"/> 3. Por sala	
Tipo de máquinas: <input type="checkbox"/> 1. <input type="checkbox"/> 2. <input type="checkbox"/> 3. <input type="checkbox"/> 4.	
Número de enfermeiras: _____	
Número auxiliares de enfermagem: _____	
Número de pacientes: _____	
Há enfermagem fixa para os C ⁺ : <input type="checkbox"/> 0. Não <input type="checkbox"/> 1. Sim	
Quem punciona: : <input type="checkbox"/> 1. Enfermeiras <input type="checkbox"/> 2. Auxiliares <input type="checkbox"/> 3. Ambas	
Todas usaram luvas: <input type="checkbox"/> 0. Não <input type="checkbox"/> 1. Sim	
Se não, quantas: _____	
Troca de luvas em cada paciente: <input type="checkbox"/> 0. Não <input type="checkbox"/> 1. Sim	
Se não, quantas: _____	
Lavagem de mãos pelas enfaz. entre os pacientes: <input type="checkbox"/> 0. Não <input type="checkbox"/> 1. Sim	
Mesma pia para paciente e enfermeiras: <input type="checkbox"/> 0. Não <input type="checkbox"/> 1. Sim	
Luvas descartáveis: <input type="checkbox"/> 0. Não <input type="checkbox"/> 1. Sim	
Seringas e agulhas descartáveis: <input type="checkbox"/> 0. Não <input type="checkbox"/> 1. Sim	
Manômetro na máquina: <input type="checkbox"/> 0. Não <input type="checkbox"/> 1. Sim	
Se não, há desinfecção? <input type="checkbox"/> 0. Não <input type="checkbox"/> 1. Sim	
Manômetro com isolador de pressão: <input type="checkbox"/> 0. Não <input type="checkbox"/> 1. Sim	
Pacientes partilham instrumentos: <input type="checkbox"/> 0. Não <input type="checkbox"/> 1. Sim	
Partilham Adesivos: <input type="checkbox"/> 0. Não <input type="checkbox"/> 1. Sim	
Compartilhamento de heparina: <input type="checkbox"/> 0. Não <input type="checkbox"/> 1. Sim	
Preparo prévio da heparina: <input type="checkbox"/> 0. Não <input type="checkbox"/> 1. Sim	
Frequência de esterilização do monitor de diálise: _____	
<input type="checkbox"/> 1. No final do turno <input type="checkbox"/> 2. No final do dia	
<input type="checkbox"/> 3. Outros _____ <input type="checkbox"/> 9. Ignorado	
Reprocessamento dos dialisadores: _____	
Primeiro anti-VHC da unidade: ___/___/___	
Precauções universais para sangue nas superfícies: <input type="checkbox"/> 0. Não <input type="checkbox"/> 1. Sim	

Descrição das Variáveis Associadas às Clínicas de Hemodiálise de Fortaleza

Clínicas	Segregação na diálise	Falha no uso ou troca de luvas	Segregação no reprocessamento	Manômetro com isolador	Preparo prévio da heparina	Desinfecção das Máquinas		
						0 [¶]	1 [#]	2 [§]
A	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não	Sim	Não
B	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Não	Sim
C	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim
D	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não	Sim
E	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Sim
F	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Sim
G	NA*	Sim	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim
H	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não	Sim	Não
I	NA*	Sim	NA*	Sim	Não	Não	Sim	Não
J	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Não	Não
L	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não
M	Não	Sim	Não	Sim	Não	Não	Não	Sim

¶ Desinfecção no fim do turno

Desinfecção ao entrar paciente negativo, após a diálise de positivo

§ Desinfecção ao fim do dia

* Não analisada, por modificar o procedimento no período do estudo

ANEXO IV

Características dos pacientes em hemodiálise que no estudo de incidência tornaram-se reagentes ao anticorpo para o VHC, em Fortaleza.

Nome	Clínica atual	Tempo de diálise na clínica atual	Última transfusão (tempo em meses)
A.C.P.	B	12 meses *	Dado não disponível
E.O.	B	Mais de 12 meses *	Há 6 meses
J.J.S.	B	Mais de 12 meses *	Há 5 meses
J.B.C.	C	4 meses #	Há 9 meses
L.G.	C	8 meses	Dado não disponível
M. F. C.	D	Mais de 12 meses *	Mais de 12 meses
M.T.S.	D	Mais de 12 meses *	Mais de 12 meses
J.L.	D	Mais de 12 meses *	Mais de 12 meses
F.M.S.	E	Mais de 12 meses *	Há 9 meses
C.S.P.	E	12 meses	Não transfundido
E.P.N.	E	Mais de 12 meses *	Mais de 12 meses
I.F.R.	F	Mais de 12 meses*	Há 6 meses
I.A.A.	F	12 meses	Há 6 meses
M.A.S.	F	Mais de 12 meses	Dado não disponível
J.P.C.	F	10 meses	Há seis meses
M.R.S.	G	Mais de 12 meses *	Mais de 12 meses
M.L.V.	H	Mais de 12 meses *	Mais de 9 meses
M.N.A.	H	Mais de 12 meses *	Mais de 9 meses
F.M.A.	H	Mais de 12 meses *	Mais de 9 meses
R.R.S.	I	Mais de 12 meses *	Dado não disponível
J.J.R.F.	J	Mais de 12 meses *	Mais de 12 meses
F.C.T.F.	M	Mais de 12 meses *	Mais de 12 meses
M.M.S.	M	12 meses	Há 2 meses
M.S.L.	M	Mais de 12 meses *	Há 3 meses
A.M.C.	M	Mais de 12 meses *	Não transfundido

* Sempre na mesma clínica # Considerado como da clínica H, pelos critérios de inclusão