

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

CLÁUDIA ALEXANDRA PONTES IVANTES

**PREVALÊNCIA E RISCOS ASSOCIADOS A HEPATITE C
NO MUNICÍPIO DE TAMBOARA, ESTADO DO PARANÁ**

**Eficiência do teste rápido para hepatite C na
população geral e em co-infectados HIV-VHC**

**CURITIBA
2010**

CLÁUDIA ALEXANDRA PONTES IVANTES

**PREVALÊNCIA E RISCOS ASSOCIADOS A HEPATITE C
NO MUNICÍPIO DE TAMBOARA, ESTADO DO PARANÁ**

**Eficiência do teste rápido para hepatite C na
população geral e em co-infectados HIV-VHC**

**Tese apresentada como requisito parcial à
obtenção do grau de Doutor, ao Programa
de Pós-graduação em Medicina Interna,
Setor de Ciências da Saúde, Universidade
Federal do Paraná.**

**Orientadora:
Prof.^a Dr.^a Iara de Messias Reason**

**CURITIBA
2010**

AGRADECIMENTOS

Toda tese tem uma história. Esta tem duas.

Em 2003, meu marido Cléo Otaviano Mesa Junior participou de um concurso realizado pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia – SBEM no qual seriam selecionados alguns médicos para um *fellow* de dois a três anos nos Estados Unidos. Achei a ideia fantástica, embora estivesse grávida de meu primeiro filho e não acreditasse que ele fosse selecionado. Com o meu apoio, ele então fez sua inscrição para o concurso e logo após o nascimento do Leonardo, fui informada da sua aprovação. Em alguns meses nos mudaríamos para Cincinnati. O próximo passo foi conseguir uma posição para que eu também pudesse aproveitar profissionalmente nossa estada na América do Norte. Após alguns contatos e trocas de e-mail, o Prof. Dr. Jorge Bezerra, diretor do Centro de Pesquisa em Atresia Biliar do *Cincinnati Childrens Medical Center*, aceitou o desafio de treinar uma médica brasileira em técnicas laboratoriais de biologia molecular.

Com a benção dos então chefes dos Serviços de Gastroenterologia Prof. Dr. Júlio César Pisani, Serviço de Endocrinologia e Metabologia Prof. Dr. César Boguszewski e do Coordenador do Curso de Pós-Graduação em Medicina Interna da Universidade Federal do Paraná (UFPR), Prof. Dr. José Gastão, embarcamos para Ohio.

Muitas foram as dificuldades e acontecimentos vividos nos dois anos em que ficamos em Cincinnati. Não cabe aqui mencioná-los. Retornei ao Brasil com resultados, ainda não publicados, de um estudo envolvendo macrófagos na patogênese do modelo experimental de atresia biliar em camundongos. Rapidamente fiz minha inscrição para o Doutorado na Pós-graduação em Medicina Interna da UFPR, com o projeto desenvolvido em Cincinnati, com a orientação da Prof.^a Dr.^a Iara de Messias Reason e com o compromisso de contribuir cientificamente com o serviço no qual tive minha formação básica de Medicina Interna e Gastroenterologia.

Iniciei então, em parceria com a Dr.^a Maria Lúcia Pedroso, um projeto de pesquisa no ambulatório de hepatologia do Hospital de Clínicas da UFPR intitulado "Avaliação Histológica de Pacientes com Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica e Correlação com Dados Clínico-Laboratoriais". Resultados deste

estudo já foram apresentados em congressos nacionais e mais recentemente no congresso da *European Association for the Study of Liver*, em Viena. Este mesmo trabalho tem servido como fonte de dados para a tese de mestrado do Dr. Rodrigo B. Nones.

Enquanto isso, o trabalho que desenvolvi em Cincinnati continuava com o auxílio de Sujit Mohanty, colega de bancada e *fellow* do mesmo laboratório para que novos dados fossem acrescentados e conseguíssemos uma publicação de maior impacto. O tempo passou e só recentemente o estudo foi publicado na revista *Pediatric Research*.

Minha ansiedade não me permitiu aguardar passivamente a conclusão do trabalho. Teve início então a segunda história.

Nasci em Maringá e fui criada em Paranavaí, uma pequena cidade da região noroeste do Paraná. Aos 16 anos de idade mudei para Curitiba para estudar mas mantive o vínculo com alguns médicos na minha cidade de origem. Sempre que ía de férias para casa de meus pais, os acompanhava em plantões e cirurgias. Na minha volta dos Estados Unidos, um destes médicos, Dr. Jorge Pelisson, pediu-me que como pesquisadora investigasse o que acontecia em Tamboara onde vários dos seus pacientes apresentavam sorologia C positiva. Tamboara pertence a 14.^a Regional de Saúde do Paraná, cujos pacientes são tratados em Paranavaí. Com o espírito de investigadora, mas também com um enorme carinho e gratidão pela região e população onde fui criada, aceitei o desafio. Iniciei um projeto de estudo com a Secretaria Estadual de Saúde através da Sr.^a Márcia Suely Gil Aldenucci, Dr.^a Mirian Marques Woiski e Dr. Ronaldo Trevisan. O então acadêmico de medicina da UFPR Danilo Caetano Albino da Silva, a Prof.^a Sonia Maria Soares dos Santos da Faculdade Estadual de Educação, Ciências e Letras de Paranavaí e a Dr.^a Yatiyo Matsui Moriya do Laboratório Central do Estado também foram convocados a participar.

Mais uma vez, minhas idas a Paranavaí durante os feriados e fins de semana transformaram-se em reuniões para o desenvolvimento e logística do projeto. A primeira delas aconteceu em um feriado de Páscoa, da qual participaram o Secretário de Saúde de Paranavaí Dr. Marcelo Campos Silva, o enfermeiro Divaldo Stefani, o Secretário de Saúde de Tamboara Sr Luiz Antunes Corrêa, a Prof.^a Sonia Maria Soares dos Santos e a Dr.^a Gislaiane Eredia.

Por fim, o apoio do Setor de Virologia do Laboratório Roche através do fornecimento dos testes rápidos para hepatite C foi essencial para a execução do estudo. Nos dias de coleta de dados, até mesmo meus pais me auxiliaram no atendimento aos acadêmicos de enfermagem, transporte e alimentação.

Fui para tão longe em busca de um projeto de pesquisa para meu doutorado e acabei por encontrá-lo perto de onde nasci. Muito aprendi em Cincinnati, mas foi-me muito mais gratificante os dias passados com a população simples e humilde de Tamboara do que com os camundongos transgênicos. Espero que minha pesquisa em Cincinnati colabore para uma melhor compreensão da fisiopatologia da atresia de vias biliares. Tenho certeza que meu estudo em Tamboara diagnosticou, esclareceu e encaminhou para tratamento inúmeros indivíduos que sequer conheciam sua situação sorológica. Para estes, meu projeto foi muito importante e já está tendo um impacto em suas vidas.

A todos os que citei, um agradecimento enorme. Aos que por algum motivo não mencionei, mas que fizeram parte deste trabalho, minhas desculpas.

Ao Prof. Dr. Jorge Bezerra, minha eterna gratidão pelo apoio dado, pela preocupação com minha família e pelo exemplo de um brasileiro nordestino que com muita disciplina e trabalho, chegou tão longe.

Porém, a conclusão desta tese só se deu porque a Prof.^a Dr.^a Lara de Messias Reason acreditou, apoiou e aguardou pacientemente que esta história tivesse um fim. A ela, minha orientadora, meu agradecimento especial.

*Comece fazendo o que é necessário,
depois o que é possível,
e de repente você estará fazendo o impossível.*

São Francisco de Assis

RESUMO

Este estudo descritivo transversal estima a prevalência de anticorpos para hepatite C (anti-VHC) em Tamboara, uma pequena cidade localizada na região noroeste do Estado do Paraná com uma alta taxa de detecção acumulada para VHC. A presença de anti-VHC foi pesquisada por teste rápido imunocromatográfico o qual foi avaliado nesta população e em soros de pacientes portadores do vírus da imunodeficiência humana adquirida (HIV). Oitocentos e dezesseis indivíduos (17,87% da população), independente de sua idade e tempo de residência em Tamboara, foram incluídos no estudo. A prevalência encontrada de anti-VHC foi de 4,28%. A idade média de pacientes com teste positivo e negativo foi de $60,49 \pm 14,14$ (mediana 63) e $41,67 \pm 20,25$ anos (mediana 41), respectivamente ($p < 0,001$). Através da análise multivariada, apenas a presença de história familiar de hepatite (OR=6,41; IC 95%=2,08-19,78; $p=0,001$) e a idade do indivíduo (OR=1,06; IC 95%=1,02-1,10; $p=0,007$;) foram estatisticamente significantes para a presença do anti-VHC. O teste rápido imunocromatográfico apresentou uma concordância de 95,7% (IC 95%=91,1-100) com a quimioluminescência para detecção de anti-VHC. O coeficiente Kappa foi de 0,91 (IC 95%=0,82-1), indicando uma concordância quase perfeita entre os dois testes. Soro de 290 pacientes HIV positivos estocado a -20°C foram testados para presença de anti-VHC. Deste grupo, 148 eram do gênero masculino e 143 do gênero feminino com uma média de idade de $43,78 \pm 11,42$. A prevalência de co-infecção HIV-VHC detectada através do teste rápido foi de 9,31%, com uma concordância com a quimioluminescência em 94,1% (IC 95%=91,4-96,8) e com coeficiente Kappa de 0,76 (IC 95%=0,64-0,88) ou seja, uma concordância forte. Estes achados demonstram uma alta prevalência de anti-VHC em Tamboara. A história familiar de hepatite esteve associada à infecção e o teste rápido imunocromatográfico mostrou ser preciso e facilmente aplicável em estudo epidemiológico populacional.

ABSTRACT

This report describes a cross-sectional survey on the prevalence of hepatitis C antibodies (anti-HCV) in Tamboara, a small community in the northwest area from Paraná State, south of Brazil with a high rate of accumulated detection for HCV. The anti-HCV was diagnosed by rapid immuno-chromatographic test which was valued in this population and in serum from HIV infected patients. Eight hundred and sixteen (17.87% from all residents), independently of its age and time living in Tamboara were included in this study. The anti-HCV prevalence was 4.28%. The mean age for positive and negative test was 60.49 ± 14.14 (median 63) and 41.67 ± 20.25 (median 41), respectively ($p < 0.001$). By multivariate analysis, only familial history of hepatitis (OR=6.41; CI 95%=2.08-19.78; $p=0.001$) and age (OR=1.06; CI 95%=1.02-1.10; $p=0.007$) showed statistical significance for positive anti-HCV. The rapid test concordance with quimioluminescent immunoassay was 95.7% (CI 95%=91.1-100) for anti-HCV detection. The Kappa coefficient was 0.91 (CI 95%=0.82-1), an almost perfect concordance between the tests. The anti-HCV was done in 290 HIV RNA-positive serum stored at -20°C . From this group of patients, 148 were male and 143 were female with a mean age of 43.78 ± 11.42 . The prevalence of coinfection HIV-HCV by immuno-chromatographic test was 9.31%, with a quimioluminescent concordance of 0.76 (CI 95%=0.64-0.88), a strong concordance. These findings demonstrated a high prevalence of anti-HCV in Tamboara. The familial history of hepatitis was associated with infection and HCV rapid test showed to be accurate and feasible for epidemiological survey.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 - LOCALIZAÇÃO GEOGRÁFICA DO MUNICÍPIO DE TAMBOARA-PR.....	16
FIGURA 2 - ESTRUTURA GENÉTICA DO VHC	17
FIGURA 3 - ÁRVORE FILOGENÉTICA DOS PRINCIPAIS GENÓTIPOS DO VHC	18
FIGURA 4 - PREVALÊNCIA MUNDIAL DA INFECÇÃO PELO VHC	19
GRÁFICO 1 - TAXA DE DETECÇÃO DE HEPATITE C, SEGUNDO REGIÃO E ANO, BRASIL, 1999 A 2007.....	21
FIGURA 5 - DIFERENÇAS GEOGRÁFICAS NA PREVALÊNCIA DO VHC POR GRUPOS ETÁRIOS ESPECÍFICOS	22
FIGURA 6 - PROJETO PLANIALTIMÉTRICO DA CIDADE DE TAMBOARA	36
FIGURA 7 - FLUXOGRAMA DO PROJETO A SER EXECUTADO PELO ACADÊMICO NA RESIDÊNCIA DO PARTICIPANTE	38
FIGURA 8 - FLUXOGRAMA DE EXAMES REALIZADOS PARA DETECÇÃO DE ANTI-VHC, RNA VIRAL E GENOTIPAGEM NA POPULAÇÃO GERAL DE TAMBOARA	40
FIGURA 9 - FLUXOGRAMA DE EXAMES REALIZADOS PARA DETECÇÃO DE ANTI-VHC EM SOROTECA DE INDIVÍDUOS HIV POSITIVOS.....	42
FIGURA 10 - FLUXOGRAMA DE EXAMES REALIZADOS PARA DETECÇÃO DE ANTI-VHC, RNA VIRAL E GENOTIPAGEM NA POPULAÇÃO GERAL DE TAMBOARA COM O NÚMERO DE INDIVÍDUOS INCLUÍDOS EM CADA FASE DO ESTUDO.....	44
FIGURA 11 - TESTE RÁPIDO PARA ANTI-VHC NEGATIVO.....	45
FIGURA 12 - TESTE RÁPIDO PARA ANTI-VHC POSITIVO	45
FIGURA 13 - DISTRIBUIÇÃO DA PREVALÊNCIA DO ANTI-VHC POR FAIXA ETÁRIA.....	45
FIGURA 14 - CURVA ROC PARA IDADE EM RELAÇÃO AO TESTE RÁPIDO PARA ANTI-VHC.....	47
FIGURA 15 - DISTRIBUIÇÃO GENOTÍPICA DO VHC.....	49
FIGURA 16 - FAMÍLIA COM MAIS DE UM MEMBRO COM ANTI-VHC POSITIVO. CASO ÍNDEX EM VERMELHO.....	50
FIGURA 17 - FAMÍLIA COM TRÊS IRMÃOS APRESENTANDO ANTI-VHC POSITIVO. CASO ÍNDEX EM VERMELHO.....	50

FIGURA 18 - FAMÍLIA COM TRÊS IRMÃOS APRESENTANDO ANTI-VHC POSITIVO. CASO ÍNDEX EM VERMELHO.....	51
FIGURA 19 - SITUAÇÃO ATUAL DOS PACIENTES EM ACOMPANHAMENTO NA UNIDADE DE SAÚDE DA 14. ^a REGIONAL, ANTI-VHC POSITIVOS, RESIDENTES EM TAMBOARA.....	52

LISTA DE QUADROS E TABELAS

TABELA 1 - TAXA DE DETECÇÃO DE HEPATITE C, SEGUNDO REGIÃO E ANO, BRASIL, 1999 A 2007.....	21
QUADRO 1 - RESPOSTA VIROLÓGICA DURANTE TERAPÊUTICA E DEFINIÇÕES.....	28
QUADRO 2 - INTERPRETAÇÃO DOS VALORES DO ÍNDICE DE CONCORDÂNCIA KAPPA.....	41
TABELA 2 - DISTRIBUIÇÃO DOS RESULTADOS SOROLÓGICOS PARA ANTI-VHC POR MEDIANA NA POPULAÇÃO DE TAMBOARA	43
TABELA 3 - CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS DOS INDIVÍDUOS INCLUÍDOS NO ESTUDO, RESIDENTES EM TAMBOARA	44
TABELA 4 - ANÁLISE MULTIVARIADA DOS FATORES DE RISCO PARA ANTI-VHC EM RESIDENTES DE TAMBOARA, PARANÁ.....	45
TABELA 5 - VALORES DE SENSIBILIDADE E ESPECIFICIDADE COM DIFERENTES PONTOS DE CORTE PARA A IDADE, EM RELAÇÃO AO TESTE RÁPIDO POSITIVO	46
TABELA 6 - CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS DOS INDIVÍDUOS COM IDADE SUPERIOR A 45 ANOS.....	46
TABELA 7 - ANÁLISE MULTIVARIADA DOS FATORES DE RISCO PARA ANTI-VHC EM INDIVÍDUOS COM IDADE SUPERIOR A 45 ANOS, RESIDENTES EM TAMBOARA	46
TABELA 8 - ANÁLISE DO DESEMPENHO DO TESTE RÁPIDO NOS RESIDENTES DE TAMBOARA	47
TABELA 9 - ANÁLISE DO DESEMPENHO DO TESTE RÁPIDO EM SORO DE INDIVÍDUOS HIV POSITIVOS	49

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ALT	- Alanino aminotransferase
Anti-VHC	- Anticorpo para o vírus da hepatite C
cDNA	- DNA complementar
CHC	- Carcinoma hepatocelular
CMIA	- Imunoensaio quimioluminescente por micropartículas
EIA	- Ensaio imunoenzimático
EUA	- Estados Unidos da América
FDA	- <i>Food and Drug Administration</i>
HIV	- Vírus da imunodeficiência humana adquirida
HNANB	- Hepatite não A não B
IBGE	- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
K	- Índice de concordância Kappa
LACEN	- Laboratório Central do Estado
LIPA	- <i>Line probe assay</i>
MS	- Ministério da Saúde
OMS	- Organização Mundial da Saúde
OPS	- Organização Panamericana da Saúde
PCR	- Reação em cadeia da polimerase
PEA	- População economicamente ativa
PIB	- Produto interno bruto
RIBA	- <i>Recombinant immunoblot assay</i>
RLU	- Unidades relativas de luz
ROC	- <i>Receiver operating characteristic curve</i>
SINAN	- Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SUS	- Sistema Único de Saúde
SVS	- Secretaria de Vigilância em Saúde
UEPE	- Universidade Estadual de Pernambuco
UFPR	- Universidade Federal do Paraná
VHB	- Vírus da hepatite B
VHC	- Vírus da hepatite C

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
2	REVISÃO DE LITERATURA	15
2.1	TAMBOARA.....	15
2.2	O VÍRUS DA HEPATITE C	16
2.3	EPIDEMIOLOGIA	18
2.3.1	Epidemiologia mundial.....	19
2.3.2	Epidemiologia brasileira.....	20
2.4	TRANSMISSÃO E FATORES DE RISCO ASSOCIADOS.....	22
2.5	DIAGNÓSTICO DA INFECÇÃO PELO VHC	24
2.5.1	Métodos sorológicos.....	24
2.5.2	Métodos de detecção do RNA do VHC.....	27
2.5.3	Genotipagem do VHC.....	27
2.6	TRATAMENTO DA INFECÇÃO PELO VHC.....	28
2.7	HISTÓRIA NATURAL	29
3	JUSTIFICATIVA	31
4	OBJETIVOS	32
5	MATERIAL E MÉTODOS	33
5.1	POPULAÇÃO DE REFERÊNCIA.....	33
5.2	POPULAÇÃO DE ESTUDO E LOGÍSTICA DE EXECUÇÃO	33
5.3	DETECÇÃO DE ANTICORPOS ANTI-VHC E DO RNA VIRAL.....	36
5.4	IDENTIFICAÇÃO DAS AMOSTRAS E DO INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS.....	39
5.5	COMUNICAÇÃO DOS RESULTADOS AOS PARTICIPANTES.....	39
5.6	REALIZAÇÃO DO TESTE RÁPIDO E QUIMIOLUMINESCÊNCIA EM SOROTECA DE PACIENTES HIV POSITIVOS.....	40
5.7	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	40
6	RESULTADOS	42
7	DISCUSSÃO	51
8	CONCLUSÕES	55
9	PERSPECTIVAS FUTURAS	56
	REFERÊNCIAS	57

ANEXO 1 - APROVAÇÃO DO PROJETO DE PESQUISA NO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA EM SERES HUMANOS.....	66
ANEXO 2 - TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO LIVRE E ESCLARECIDO	68
ANEXO 3 - TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO LIVRE E ESCLARECIDO (PARA MENOR DE 18 ANOS)	72
ANEXO 4 - COMUNICADO DE "CAMPANHA SOBRE HEPATITE C" DISTRIBUÍDO EM ESCOLAS, HOSPITAIS, ÓRGÃOS PÚBLICOS E COMÉRCIO EM TAMBOARA	76
ANEXO 5 - TERMO DE ANUÊNCIA DA 14.^a REGIONAL DE SAÚDE DE PARANAVÁI.....	78
ANEXO 6 - TERMO DE ANUÊNCIA DO SECRETÁRIO MUNICIPAL DE SAÚDE DE TAMBOARA.....	80
ANEXO 7 - INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS	82
ANEXO 8 - CARTA AOS PARTICIPANTES COM SOROLOGIA NEGATIVA	84
ANEXO 9 - CARTA AOS PARTICIPANTES COM SOROLOGIA POSITIVA E CONVOCAÇÃO PARA CONSULTA.....	86
ANEXO 10 - CARTA AOS PARTICIPANTES COM SOROLOGIA CONFIRMADA E AGENDAMENTO DE CONSULTA COM ESPECIALISTA	88
ANEXO 11 - ARTIGO ACEITO PARA PUBLICAÇÃO.....	90

1 INTRODUÇÃO

A infecção pelo vírus da hepatite C (VHC) representa um importante problema de saúde pública no Brasil e no mundo. A maioria dos pacientes acometidos são portadores assintomáticos do vírus. A infecção crônica acontece em aproximadamente 85% dos indivíduos infectados podendo progredir para cirrose hepática e carcinoma hepatocelular (CHC). O VHC foi identificado em 1989 por pesquisadores da *Chiron Corporation* sendo responsável por até 90% das então chamadas hepatites não-A não-B (CHOO *et al.*, 1989). Atualmente, a cirrose causada por hepatite C crônica é a principal indicação para transplante hepático nos Estados Unidos da América (EUA) (SHIFFMAN *et al.*, 2006; GRINGERI *et al.*, 2007) e também no Brasil (www.abto.org.br). Depois que testes para detecção do anticorpo para o VHC (anti-VHC) tornaram-se disponíveis, vários estudos foram realizados para estimar a prevalência da infecção na população geral (ABDEL-AZIZ *et al.*, 2000; STEFANO *et al.*, 2002; ALTER *et al.*, 1999; DOMÍNGUEZ *et al.*, 2001; SUN *et al.*, 2001). Dados da Organização Mundial de Saúde (OMS) sugerem uma prevalência mundial de 2,2 - 3,0%, com taxas mais altas encontradas na África e no Mediterrâneo (LAVANCHY, 2009). No Brasil, apenas alguns investigadores relataram a prevalência de hepatite C na população geral.

Tomando como base os dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), o Estado do Paraná apresenta uma taxa de detecção acumulada no período de 2003 a 2006 de 21,11 por 100.000 habitantes. A 14.^a Regional de Saúde do Paraná tem uma taxa discretamente mais elevada, ou seja, de 21,75 por 100.000 habitantes. No município de Tamboara, pertencente a esta regional, foi encontrada uma taxa de detecção acumulada de 581,95 por 100.000 habitantes (SECRETARIA DE SAÚDE DO ESTADO DO PARANÁ, 2007). Pelas razões acima descritas, realizou-se um estudo para conhecimento da prevalência, dos fatores de risco e dos genótipos do VHC em indivíduos residentes em Tamboara. Este estudo também avaliou a eficiência do Teste Rápido para o diagnóstico de anti-VHC na população de Tamboara e em indivíduos co-infectados HIV-VHC para que este método pudesse ser empregado por outros pesquisadores em estudos populacionais posteriores.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 TAMBOARA

Tamboara é um município brasileiro situado na região noroeste do Paraná, a 503,36km da capital do Estado, com área de unidade territorial de 193,35km² e população estimada em 2007 de 4564 habitantes (Figura 1). Sua história começou em abril de 1947 quando Dúlio Trevisan Beltrão, procurador da Sociedade Técnica e Colonizadora Engenheiro Beltrão Ltda., proprietária de extensa área de terras localizadas no então Distrito de Paranaíba, no Município de Mandaguari, resolveu colonizá-la com a venda de lotes, dando início à formação de um povoado a que se deu a denominação de Tamboara. O nome, de origem Tupi, era a designação através da qual se conhecia o cacique de uma tribo indígena que habitava a região.



FIGURA 1 - LOCALIZAÇÃO GEOGRÁFICA DO MUNICÍPIO DE TAMBOARA-PR
FONTE: wikipedia.org/wiki/ficheiro:parana_municipio_tamboara.svg

Face à fertilidade da terra, foi grande a afluência de colonos paulistas, mineiros, baianos e catarinenses que, chegando à Povoação, dedicaram-se as lavouras, sobretudo a do café.

Em 1953 foi criado o Distrito Administrativo de Tamboara, como parte integrante do Município de Paranaíba e em 26 de novembro de 1955, passou a município autônomo através da Lei Estadual número 253.

Na época em que o café tinha grande importância econômica, o município atingiu seu maior contingente populacional chegando a aproximadamente 12.000 habitantes. Sua densidade demográfica atual é de 23,44 habitantes/km² considerando o senso estimado pelo IBGE em 2008.

A economia tamboarense é essencialmente agrária. Tem como principais produtos a cana-de-açúcar, a mandioca e o milho, mas também se cultiva algodão, alho, amendoim, arroz, café, caqui, laranja, soja e outros. A pecuária também é bastante expressiva. Excluindo a agropecuária, a população economicamente ativa (PEA) se emprega no setor industrial ou no de serviços no percentual de 14,43% e 46,31% (IBGE, 2009), respectivamente. Atualmente o produto interno bruto (PIB) *per capita* é de R\$ 7135,00 e a prevalência de pobreza chega a 42,26%.

Com relação aos serviços de saúde, o município apresenta 3 estabelecimentos, todos de serviço público, com total de 10 leitos para internamentos. Em 2008, foram registrados apenas 2 óbitos no município, ambos não relacionados a doenças infecto-contagiosas.

2.2 O VÍRUS DA HEPATITE C

Na década de 1970 surgiram casos de hepatite pós-transfusional que não estavam relacionados aos vírus da hepatite A ou B ou mesmo a outros como o citomegalovírus ou o vírus Epstein-Barr. Para estas situações empregou-se o termo hepatite não A não B (HNANB) (ALTER *et al.*, 1975; PRINCE *et al.*, 1974). Choo *et al.*, membros da Chiron Corporation, em artigo publicado no periódico Science em abril de 1989, revolucionaram o conhecimento sobre o principal causador das HNANB pós-transfusionais (CHOO *et al.*, 1989). Os autores, empregando técnicas de biologia molecular, conseguiram expressar em laboratório uma proteína do agente causal desta hepatite

obtida pela fusão de parte do ácido nucléico extraído do plasma de um chimpanzé portador de HNANB pós-transfusional com um veículo de expressão genética. Este material genético híbrido, artificial, foi introduzido em células procaríotas (*E. coli*) e eucariotas (*S. cerevisiae*), possibilitando a produção de grandes quantidades desta proteína, que passou a ser chamada de c-100-3. A partir daí, foi possível o desenvolvimento de métodos imunológicos para a detecção de anticorpos anti-c-100-3 no soro. O agente viral responsável por 80 a 90% das HNANB pós-transfusionais foi então denominado de VHC, apresentando características biológicas peculiares que o diferenciavam dos outros agentes virais hepatotrópicos (KUO *et al.*, 1989). Trata-se de um vírus RNA de fita simples, membro da família *Flaviviridae* e pertencente ao gênero *Hepacivirus*, formado por cerca de 9600 nucleotídeos. Apresenta uma região terminal 5' não-codificadora altamente conservada, composta por 324 a 340 nucleotídeos. Após a região 5' inicia-se uma região aberta de leitura que codifica uma proteína de pouco mais de 3000 aminoácidos. Quando clivada, dá origem a proteínas estruturais que formam a partícula viral, e não-estruturais envolvidas na replicação viral. As proteínas estruturais do VHC são compostas pelas proteínas do "core", altamente conservadas e por duas proteínas do envelope, E1 e E2. As não-estruturais compreendem várias proteases (NS2, NS4 e NS5), uma helicase (NS3) e uma RNA-polimerase RNA dependente (NS5). Finalmente, segue-se a extremidade 3' não-codificadora (HOUGHTON *et al.*, 1991) – Figura 2.

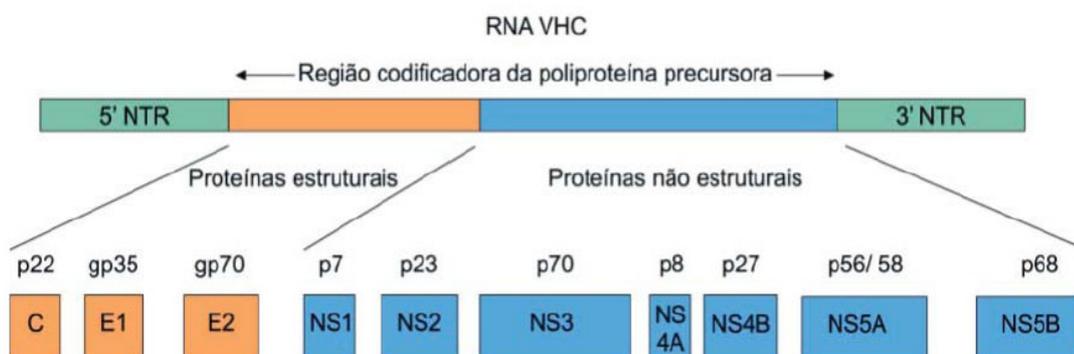


FIGURA 2 - ESTRUTURA GENÉTICA DO VHC
 FONTE: Modificada de Anzola e Burgos (2003)

Uma característica importante do VHC é sua heterogeneidade genética que determina a caracterização de diversos genótipos do vírus, com diferentes subtipos (Figura 3). Considera-se estar diante de um genótipo quando se encontra variabilidade

de 31-35% na sequência de bases (BUKH; MILLER; PURCELL, 1995). A variabilidade responsável pela diversidade genética do vírus predomina na região do envelope E2. Um consenso na nomenclatura para a classificação genotípica do vírus foi proposta por Simmonds *et al.* e aceito mundialmente (SIMMONDS *et al.*, 1993). Classifica-se então, em seis grandes grupos representados por números e divididos em subtipos a, b e c, de acordo com a ordem de descobrimento (SIMMONDS, 2004).

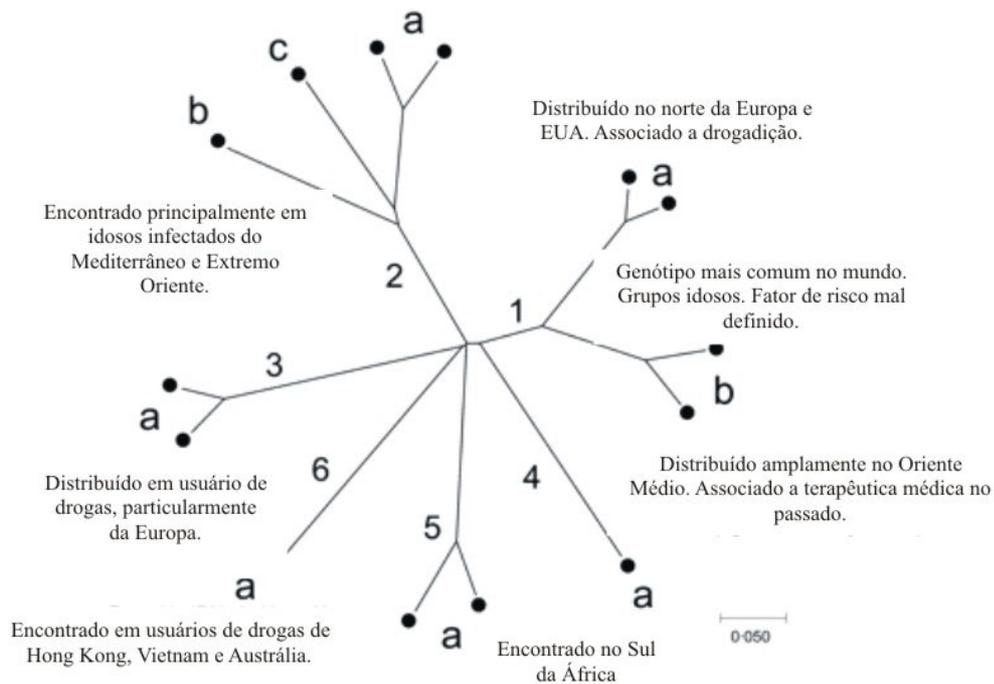


FIGURA 3 - ÁRVORE FILOGENÉTICA DOS PRINCIPAIS GENÓTIPOS DO VHC
 FONTE: Simmonds (2004), adaptado pela autora

2.3 EPIDEMIOLOGIA

Ainda hoje, informações globais, nacionais e regionais sobre a epidemiologia do VHC são importantes e necessárias. Tais dados devem ser levados em conta pelas autoridades sanitárias para que estratégias de atuação efetivas possam ser planejadas.

2.3.1 Epidemiologia mundial

Dados recentes sugerem que a prevalência mundial de VHC está entre 2,2 e 3%. As mais altas taxas são encontradas na África e região do Mediterrâneo (LAVANCHY, 2009) – Figura 4.

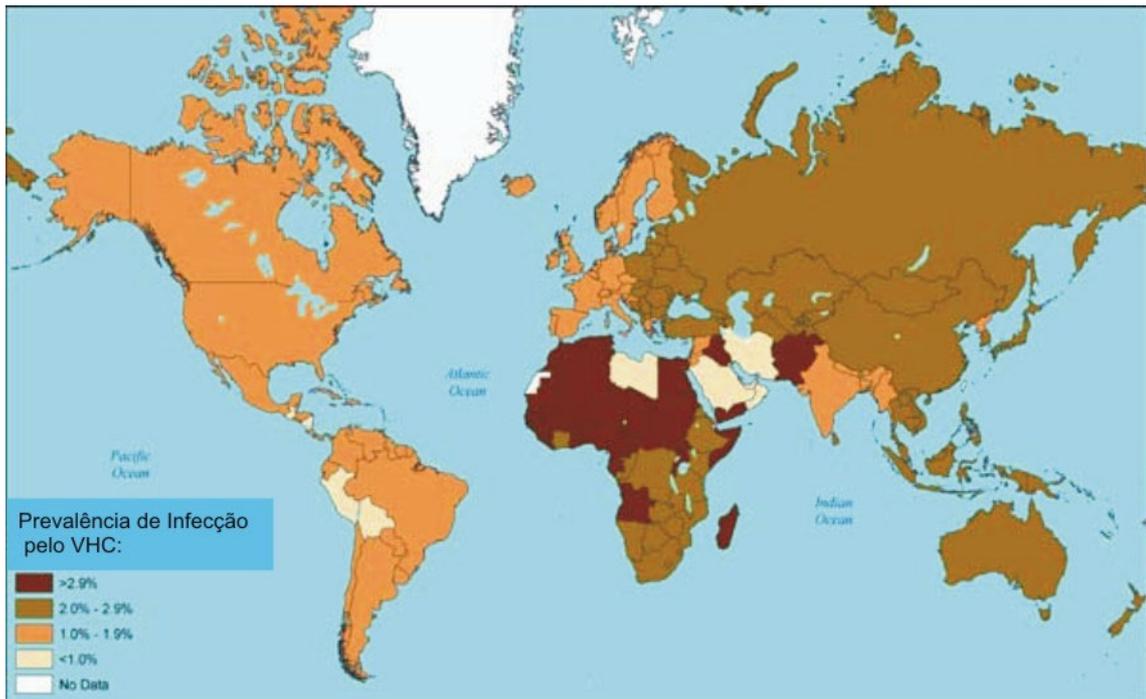


FIGURA 4 - PREVALÊNCIA MUNDIAL DA INFECÇÃO PELO VHC
 FONTE: Modificado de Perz *et al.* (2004)

Em uma comunidade rural egípcia, a prevalência de anti-VHC encontrada foi de 24,3%, uma das mais elevadas no mundo. Esta prevalência aumentou consideravelmente com a idade, sendo de 9,3% para indivíduos ≤ 20 anos e de mais de 50% naqueles com mais de 35 anos. Como fator de risco, foi identificado história de tratamento para esquistossomose com medicamento injetável. Nessa população, também houve relação inversa da prevalência com nível de escolaridade (ABDEL-AZIZ *et al.*, 2000). Em um estudo de morbidade e mortalidade futuras no Egito, estimou-se que deverão ocorrer 127.821 mortes por doença hepática crônica e 117.556 mortes por CHC nos próximos 20 anos (LEHMAN; WILSON, 2009). Em uma cidade com 4000 habitantes na Sicília, encontrou-se uma prevalência de 10,4% e também houve um aumento de 0,4% em residentes com 10-29 anos para 34% naqueles com mais de 60 anos de

idade. Através de análise por regressão logística, idade > 45 anos e história de admissão hospitalar estiveram associados a presença do anti-VHC (STEFANO *et al.*, 2002). Tanto na comunidade rural do Egito quanto na Sicília, a taxa de prevalência aumentou significativamente com a idade, o que sugere efeito de coorte, ou seja, diminuição da exposição ao VHC ao longo das gerações mais do que exposição contínua a infecção.

2.3.2 Epidemiologia brasileira

Os estudos brasileiros nesta área são predominantemente em grupos de risco (IVANTES *et al.*, 2004; CARVALHO *et al.*, 1999; SILVA, 1995; BRAGA *et al.* 2006, MUSSI *et al.*, 2007; CARVALHO *et al.*, 2009) e pré-doadores de sangue (PATINO-SARCINELLI *et al.*, 1994; GONÇALVES JR. *et al.*, 1993). Apenas alguns investigadores relataram a prevalência de hepatite C na população geral. Focaccia *et al.*, por exemplo, encontraram 1,42% da população geral da cidade de São Paulo com anti-VHC positivo (FOCACCIA *et al.*, 1998). Já na região Sul, a prevalência estimada é de 0,7% (FONSECA *et al.*, 1999) e em pré-doadores de sangue é de 0,46% (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010), inferior a 1,6% que é a média nacional em doadores de sangue brasileiros (CARRILHO; SILVA, 1995).

Recentemente, a Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) do Ministério da Saúde (MS), juntamente com a Organização Panamericana de Saúde (OPS) e a Universidade de Pernambuco, organizou e realizou um Inquérito Nacional de Soroprevalência das Hepatites Virais A, B e C na população residente nas capitais dos estados do Brasil. Tal inquérito teve como objetivo estimar a prevalência das hepatites virais A, B e C por meio de marcadores virais, compreendendo indivíduos nas faixas etárias de 10 a 69 anos para o VHC (SVS/MS; OPS; UPE, 2009). Os resultados finais deste estudo ainda não foram publicados, mas alguns dados preliminares sugerem uma prevalência menor do que a esperada nas capitais onde o estudo já foi concluído. Na região Nordeste, Centro-Oeste e Distrito Federal, a prevalência de anti-VHC em indivíduos entre 20 e 69 anos de idade foi de 1,61%, 1,89% e 0,69%, respectivamente. Segundo dados do SINAN, a taxa de detecção anual do VHC é maior na região Sul do Brasil, chegando a 17,81 por 100.000 habitantes em 2006,

com uma discreta diminuição para 11,18 por 100.000 habitantes em 2007 (SINAN, 2009) – Gráfico 1, Tabela 1.

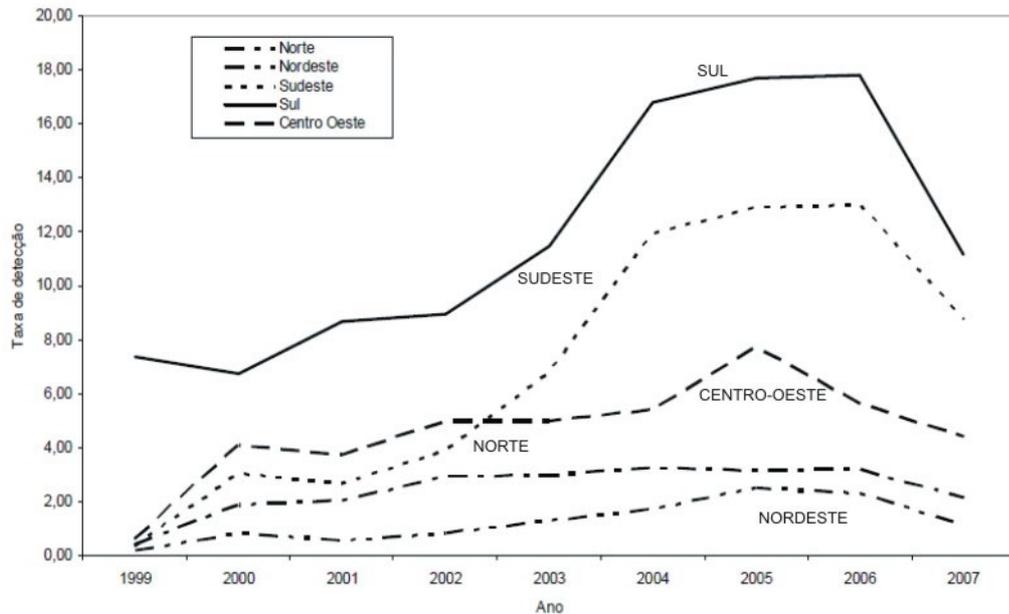


GRÁFICO 1 - TAXA DE DETECÇÃO DE HEPATITE C, SEGUNDO REGIÃO E ANO, BRASIL, 1999 A 2007
FONTE: SINAN/SVS/MS, atualizado em janeiro de 2009

TABELA 1 - TAXA DE DETECÇÃO DE HEPATITE C, SEGUNDO REGIÃO E ANO, BRASIL, 1999 A 2007

REGIÃO/UNIDADE FEDERADA	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
Norte	0,41	1,88	2,03	2,96	2,98	3,24	3,16	3,20	2,17
Rondonia	2,08	2,46	3,84	3,21	3,78	6,89	6,00	7,42	5,47
Acre	0,19	22,24	20,02	16,36	24,48	14,65	21,05	18,79	9,67
Amazonas	0,50	2,31	2,38	4,90	2,24	3,52	1,21	1,03	0,77
Roraima	0,37	0,00	0,30	12,97	2,24	4,90	6,90	6,94	1,93
Pará	0,14	0,06	0,19	0,36	1,00	1,05	1,35	1,72	1,12
Amapá	0,00	0,00	0,00	1,94	6,73	5,60	4,20	1,62	4,08
Tocantins	0,00	1,30	1,52	2,90	2,52	2,87	3,60	3,08	2,72
Nordeste	0,22	0,82	0,60	0,87	1,30	1,75	2,51	2,32	1,18
Maranhão	0,04	0,25	0,51	0,59	1,38	0,93	2,29	2,55	0,59
Piauí	0,04	0,49	0,38	0,10	0,48	0,27	0,40	0,40	0,36
Ceará	0,00	0,03	0,45	1,48	0,44	0,76	2,22	2,54	0,50
Rio Grande do Norte	0,49	0,58	0,11	0,39	0,28	0,68	2,06	2,04	2,01
Paraíba	0,09	0,35	0,03	0,54	0,68	1,67	1,39	1,66	0,90
Pernambuco	0,82	3,03	1,27	1,16	1,94	3,40	4,30	2,69	1,62
Alagoas	0,70	0,28	0,95	1,35	1,82	3,73	3,22	1,93	1,04
Sergipe	0,12	0,17	0,11	0,60	2,88	2,57	2,59	3,65	2,46
Bahia	0,00	0,62	0,63	0,75	1,61	1,73	2,37	2,40	1,51
Sudeste	0,38	3,04	2,68	3,89	6,79	11,93	12,90	12,99	8,74
Minas Gerais	0,03	0,07	0,53	1,00	1,65	3,08	4,74	4,37	2,40
Espírito Santo	0,71	0,58	1,55	1,97	6,49	11,19	7,54	7,53	3,64
Rio de Janeiro	0,26	12,59	8,32	6,13	7,80	9,01	7,81	8,77	3,20
São Paulo	0,56	0,97	1,63	4,58	8,90	17,35	19,17	19,14	14,28
Sul	7,35	6,73	8,71	8,94	11,49	16,77	17,68	17,81	11,18
Paraná	0,15	0,51	2,44	2,11	6,08	8,88	8,24	9,06	6,44
Santa Catarina	5,61	5,40	5,85	6,95	8,65	16,99	20,40	18,43	12,91
Rio Grande do Sul	15,01	13,26	16,10	16,43	18,11	24,10	25,13	25,77	14,72
Centro-Oeste	0,61	4,09	3,74	4,97	5,03	5,43	7,75	5,64	4,42
Mato Grosso do Sul	3,40	3,32	5,35	7,29	8,76	10,87	15,68	11,75	8,15
Mato Grosso	0,00	0,08	0,43	1,42	2,15	2,56	3,39	3,08	2,92
Goiás	0,00	4,06	4,30	5,89	5,24	4,98	4,48	3,86	3,27
Distrito Federal	0,00	9,85	4,82	4,75	4,29	4,66	13,16	7,13	5,38
BRASIL	1,39	2,94	3,01	3,79	5,53	8,67	9,58	9,44	6,17

FONTE: SINAN/SVS/MS, atualizado em janeiro de 2009

2.4 TRANSMISSÃO E FATORES DE RISCO ASSOCIADOS

Segundo Wasley e Alter, há pelo menos três diferentes perfis de transmissão do vírus quando a análise baseia-se em dados de grupos etários distintos (WASLEY; ALTER, 2000). Nos Estados Unidos da América e Austrália, por exemplo, a grande maioria dos infectados apresentam entre 30-49 anos de idade, indicando que o risco de infecção foi maior em um passado recente, ou seja, há 10-30 anos e acometeu primariamente adultos jovens. Nesses países, a drogadição foi o principal fator de risco para aquisição do VHC. Em um outro grupo que inclui Japão e Itália, a maior prevalência se dá em pessoas mais velhas, consistente com o fato do risco de transmissão ter ocorrido em um passado distante. No terceiro perfil que representa dados do Egito, observa-se alta taxa de infecção em todos os grupos etários, sinalizando persistência do fator de risco. No segundo e terceiro grupos, o fator de risco predominante é o uso de material injetável e equipamento contaminado utilizado em procedimentos relacionados a área de saúde (Figura 5).

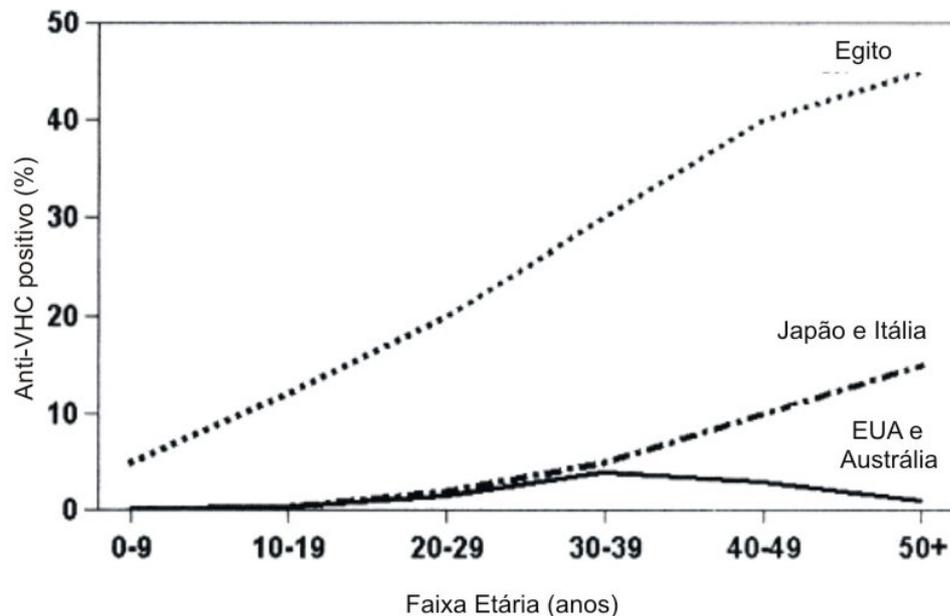


FIGURA 5 - DIFERENÇAS GEOGRÁFICAS NA PREVALÊNCIA DO VHC POR GRUPOS ETÁRIOS ESPECÍFICOS

FONTE:modificado de Wasley e Alter (2000)

Setenta e cinco por cento dos pacientes infectados pelo VHC têm como principal fonte de contaminação a via parenteral, seja de forma aparente, inaparente, direta ou indireta (CONRY-CANTILENA *et al.*, 1996). Novos conhecimentos sobre os fatores de risco para hepatite C surgiram com a análise de dados de base populacional de 21.241 indivíduos que participaram do terceiro Inquérito Nacional de Saúde e Estado Nutricional realizado nos EUA. Entre indivíduos com 17 a 59 anos de idade, o mais importante fator de risco independentemente associado com o VHC foi a drogadição e comportamento sexual de alto risco. Outros fatores também associados incluíam pobreza, tempo de escolaridade inferior a 12 anos de estudos e ser divorciado ou separado (ALTER *et al.*, 1999). Focaccia *et al.* também encontraram baixo nível de escolaridade como fator de risco para infecção pelo VHC no município de São Paulo (FOCACCIA *et al.*, 1998). Posteriormente, houve confirmação dos fatores de risco já conhecidos e identificação de novos fatores, tais como a presença de tatuagem e antecedente de internamento hospitalar (DOMÍNGUEZ *et al.*, 2001). No Norte da Itália, há maior prevalência de VHC em mulheres e o nível educacional teve um efeito protetor contra a infecção (CAMPELO *et al.*, 2002).

Vários estudos foram publicados sobre a transmissão intrafamiliar do VHC, a maioria deles mostrando maior prevalência entre contatos domiciliares de portadores do vírus do que em grupos controles. Trabalhos italianos encontraram positividade de aproximadamente 15% entre os familiares de anti-VHC positivos (NAPOLI *et al.*, 1993; BUSCARINI *et al.*, 1993). Os achados também indicam que a transmissão horizontal, especialmente contato sexual é mais importante como via de transmissão do que a vertical/perinatal (DEMELIA *et al.*, 1996). Porém, no estudo de Minola *et al.*, que também encontrou uma maior prevalência do VHC em parceiros sexuais de portadores do vírus, não foi possível confirmar a transmissão horizontal como principal fator de risco, uma vez que os parceiros também eram drogaditos (MINOLA *et al.*, 2006). Em estudo de Diago *et al.*, a prevalência de anti-VHC em parceiros sexuais de casos index foi de 7,6% e para outros membros da família, 3,3% (DIAGO *et al.*, 1996). Portanto, embora a história familiar positiva para VHC seja um importante fator de risco (MOHAMED *et al.*, 2005), a via de transmissão nesses casos nem sempre foi identificada e pode variar em diferentes populações. Resultados de inúmeros trabalhos confirmam que a transmissão sexual ocorre em baixa porcentagem. A probabilidade do parceiro sexual de um portador do VHC ser infectado é de 0 - 3%. Fatores relacionados a variações na taxa de transmissão incluem a fase da doença, positividade para HIV, assim como duração

do período de exposição (ROONEY; GILSON, 1998; DORE *et al.*, 2003; GÉRARD *et al.*, 2005). Em artigo de revisão, relatou-se risco estimado de infecção pelo VHC de 1,5 (IC 95%=1,05-2,2) por década de casamento, e em mulheres de portadores, esse risco foi 3,7 vezes maior (ROONEY; GILSON, 1998). A transmissão intradomiciliar deve ser considerada como fator de confundimento quando se menciona transmissão entre casais, lembrando que o compartilhamento de utensílios como lâmina de barbear, escova de dente, alicates de manicure e cortadores de unhas atuam como fonte de transmissão do VHC dentro do domicílio (CAVALHEIRO, 2007).

Quanto a transmissão perinatal, a taxa varia de 3,8% a 7% por gestação, quando a mãe apresenta viremia. Este risco aumenta para 25% se houver associação com HIV. Outros fatores também associados a transmissão são alta carga viral (acima de 10^6 cópias por mL), mais de 6 horas de ruptura de membrana uterina e monitorização fetal interna (ROBERTS; YEUNG, 2002; MAST *et al.*, 2005). Uma maior taxa de transmissão materno-fetal foi encontrada nas portadoras do genótipo 3 do VHC (BEVILACQUA *et al.*, 2009).

2.5 DIAGNÓSTICO DA INFECÇÃO PELO VHC

Vários métodos para diagnóstico de proteínas estruturais do VHC foram desenvolvidos com base no conhecimento da estrutura viral e podem ser divididos em detecção de anticorpos contra proteínas do vírus e detecção do RNA viral.

2.5.1 Métodos sorológicos

Os testes de detecção de anticorpos compreendem métodos de imunoenaios enzimáticos (EIA), imunoenaios quimioluminescentes, testes imunocromatográficos e ensaios contra proteínas recombinantes e/ou sintéticas por meio de imunomarcção.

O método EIA foi aprovado pelo *Food and Drug Administration* (FDA) em 1990. É utilizado para triagem sorológica, apropriado para rastreamento em populações de risco e recomendado como teste inicial para pacientes com hepatopatia (SEEFF;

HOOFNAGLE, 2002). A princípio, esse teste era realizado por meio da detecção de anticorpos contra o antígeno c-100-3 recombinante, o primeiro a ser identificado no processo de clonagem do VHC. No entanto, o uso isolado desse antígeno resultou em baixa sensibilidade e especificidade devido a reações cruzadas com a enzima superóxido dismutase, empregada no processo de clonagem do vírus. Os testes de segunda e terceira gerações, atualmente empregados, fazem uso de vários antígenos estruturais e não-estruturais do VHC. A utilização de um maior número de antígenos aumentou a sensibilidade e especificidade do ensaio. O teste de terceira geração apresenta uma sensibilidade maior que 99% e especificidade de 99% (SEEFF; HOOFNAGLE, 2002). Porém, como teste baseado na detecção de anticorpos, tem suas limitações em casos de infecção aguda e em indivíduos imunossuprimidos. Portanto, um resultado positivo para o VHC pelo método EIA indica a presença de anticorpos contra o vírus, o que não implica necessariamente em viremia atual. Um teste EIA negativo é suficiente para excluir o diagnóstico de infecção crônica pelo VHC em pacientes imunocompetentes.

A tecnologia de imunoensaio quimioluminescente por micropartículas (CMIA) é um teste de duas etapas para detecção qualitativa do anti-VHC em soro e plasma humano. Na primeira etapa, amostra e micropartículas paramagnéticas revestidas com antígeno recombinante de VHC e diluente de ensaio são combinadas. O anti-VHC presente na amostra liga-se às micropartículas revestidas com VHC. Após lavagem, o conjugado marcado com anti-acridina humana é adicionado na segunda etapa. Seguido outro ciclo de lavagem, as soluções pré-deflagadora e deflagadora são adicionadas à mistura de reação. A reação quimioluminescente resultante é medida em unidades relativas de luz (RLU). Existe uma relação direta entre a quantidade de anti-VHC na amostra e as RLU detectadas pelo sistema óptico. A concentração de anti-VHC na amostra é determinada comparando-se o sinal quimioluminescente na reação com o sinal *cut off* determinado a partir de uma curva de calibração. Se o sinal quimioluminescente na amostra for maior ou igual ao sinal de *cut off*, a amostra é considerada reativa para anti-VHC.

Com o objetivo de um diagnóstico sorológico rápido, barato e eficiente para a presença do anticorpo do VHC, surgiram há aproximadamente 10 anos, os primeiros trabalhos empregando um método imunocromatográfico, então denominado teste rápido (MONTEBUGNOLI *et al.*, 1999; YUEN *et al.*, 2001; JOURBERT *et al.*, 2003; DANIEL *et al.*, 2005).

O teste rápido imunocromatográfico detecta anticorpos específicos do VHC em amostras de sangue total, plasma ou soro humano. O teste contém uma tira de membrana pré-coberta com antígeno recombinante capturado (core, NS3, NS4 e NS5) na região teste. A proteína A-conjugado coloidal de ouro e a amostra sorológica migram através de membrana imunocromatográfica para região teste (T), formando uma linha visível. Esse dispositivo de teste tem gravado em sua superfície as letras T e C, linha teste e linha controle respectivamente. A linha controle sempre deverá aparecer se o procedimento do teste for executado corretamente e os reagentes testes da linha de controle estiverem funcionando corretamente. O dispositivo de teste contém 1µg de antígeno proteína A-conjugado coloidal de ouro altamente purificada, 1,5µg de antígeno proteína recombinante anti-VHC com afinidade purificada e 2µg de imunoglobulina de cabra. Para realizar o teste, deve-se colocar o dispositivo sobre uma superfície plana e dispensar 10µl da amostra de soro, plasma ou sangue total seguido da adição de 3 gotas da solução tampão. A leitura deverá ser feita entre 5 e 20 minutos. Se as linhas C e T aparecem visivelmente na janela do dispositivo, o teste é positivo e indica a presença do anticorpo do VHC na amostra testada.

O método *recombinant immunoblot assay* (RIBA) foi desenvolvido como teste complementar para pacientes que apresentam anti-VHC EIA de primeira geração positivo. Baseia-se na imobilização de antígenos específicos do VHC em fita de nitrocelulose, identificando-se contra qual antígeno do vírus se dá a reatividade. Os testes RIBA de terceira geração utilizam os antígenos recombinantes (c-33-c e NS5), peptídeos sintéticos dos nucleocapsídeos (c-22) e o antígeno recombinante da proteína não-estrutural NS4 (c-100-3). Um teste RIBA positivo significa presença de anticorpo contra o VHC e apresenta boa correlação com reação em cadeia de polimerase (PCR) (DAVIS, 1999; PEDROSO, 1993). Entretanto, pode permanecer positivo em indivíduos com infecção pregressa e sem viremia atual (MEDINA; SHIFF, 1995; DAVIS, 1999).

Recentemente, um novo ensaio imunoenzimático foi desenvolvido para diagnóstico de infecção pelo VHC, baseado na detecção de antígeno e anticorpo. Este teste detecta o antígeno do VHC antes que uma resposta com anticorpos tenha sido gerada e portanto, diminui o período de janela para diagnóstico (NICK; SCHEIBLAUER, 2007). Os testes atualmente empregados mais conhecidos são Monolisa HCV Ag/Ab Combo (Bio-Rad Laboratories, Alemanha) e Murex HCV Ag/Ab Combi (Abbott / Murex Biotech Corp., Reino Unido).

2.5.2 Métodos de detecção do RNA do VHC

A detecção do RNA viral do VHC a partir do soro ou plasma pode ser qualitativa ou quantitativa. A técnica qualitativa de PCR consiste em extrair o RNA do soro ou plasma, realizar técnicas de transcrição reversa para gerar um fragmento de DNA complementar, amplificar exponencialmente sequências específicas de nucleotídeos e detectá-los por diferentes métodos. É considerado o melhor teste confirmatório e o mais sensível (MEDINA; SHIFF, 1995; DAVIS, 1999) e apresenta um limite de detecção de 50UI/mL de soro. O RNA do VHC torna-se detectável 1 a 2 semanas após a infecção tendo como vantagem a sua positividade precoce. Um único resultado positivo para VHC por PCR qualitativo confirma a presença de viremia, porém um único teste negativo não afasta completamente uma possível viremia (SEEFF; HOOFNAGLE, 2002).

A quantificação do RNA viral é importante na avaliação da resposta ao tratamento e pode ter papel prognóstico, já que pacientes com baixos níveis de replicação viral têm maior chance de resposta ao tratamento (POYNARD *et al.*, 2000). Não está indicado para se confirmar ou excluir o diagnóstico de hepatite C. O limite de detecção dos métodos de quantificação utilizados atualmente é de 25UI/mL de soro.

2.5.3 Genotipagem do VHC

A genotipagem do VHC tem sido útil na definição de estratégias de tratamento, uma vez que indivíduos com genótipos mais favoráveis a terapêutica podem ser tratados por seis meses, enquanto portadores do genótipo 1 deverão ser tratados por 48 semanas (POYNARD *et al.*, 2000). Muitos ensaios comerciais estão disponíveis para determinação do genótipo viral. O mais utilizado em laboratórios clínicos é o método de hibridação reversa - Versant® HCV Genotype Assay (LiPA) que emprega *primers* biotinilados para amplificar a região 5'UTR (Bayer Diagnostic, Tarrytown, Estados Unidos). Outros métodos conhecidos são: Trugene 5'UTR HCV Genotyping que emprega o sequenciamento direto da região 5'UTR do genoma do VHC (Visible Genetics, Inc., Canada), Invader HCV ASR (Third Wave Technologies, Inc., Estados Unidos) que faz a clivagem enzimática das estruturas secundárias do vírus que

são formadas quando o DNA é desnaturado e rapidamente renaturado e Abbott HCV Genotype ASR (Abbott, Alemanha) que utiliza sondas específicas para a determinação dos genótipos. Raramente pode ocorrer que não seja possível realizar a genotipagem do VHC, devido principalmente a baixos níveis de carga viral.

2.6 TRATAMENTO DA INFECÇÃO PELO VHC

O tratamento da infecção pelo VHC tem como principais objetivos prevenir as complicações da doença como cirrose e CHC e determinar melhora na qualidade de vida dos pacientes. O objetivo final é a resposta virológica sustentada, melhor preditor de resposta ao tratamento a longo prazo (STRADER *et al.*, 2004).

Os tipos de resposta terapêutica com a medicação empregada atualmente encontram-se descritos no quadro abaixo (GHANY *et al.*, 2009) (Quadro 1).

QUADRO 1 - RESPOSTA VIROLÓGICA DURANTE TERAPÊUTICA E DEFINIÇÕES

RESPOSTA VIROLÓGICA	DEFINIÇÃO
Resposta virológica rápida	RNA do VHC negativo na semana 4 de tratamento
Resposta virológica precoce	Redução de ≥ 2 logs na carga viral ou negatificação do RNA na semana 12 de tratamento
Resposta ao final do tratamento	RNA do VHC negativo ao final do tratamento
Resposta virológica sustentada	RNA do VHC negativo 24 semanas após o final do tratamento
Escape	Reaparecimento do RNA do VHC quando ainda em tratamento
Recidivante	Reaparecimento do RNA do VHC após parada terapêutica
Respondedor nulo	Não diminuição do RNA do VHC em < 2 logs após 24 semanas de tratamento
Respondedor parcial	Queda de 2 logs no RNA do VHC mas ainda positivo na 24.ª semana

FONTE: Modificado de Ghany *et al.* (2009)

As taxas de resposta virológica sustentada são maiores em pacientes infectados com genótipo não -1 e naqueles com carga viral inferior a 600.000 UI/mL antes do início da terapêutica. Outros fatores favoráveis são gênero feminino, idade inferior a 40 anos, raça diferente da negra, peso ≤ 75 kg, ausência de insulino resistência, níveis elevados de transaminases e ausência de fibrose em ponte ou cirrose à biópsia hepática (GHANY *et al.*, 2009).

A decisão de tratar ou não o paciente deverá ser individualizada e baseada principalmente na severidade da doença hepática. Também deve ser levado em conta a política de saúde adotada pelos órgãos competentes de cada país. No Brasil, a

Portaria de n.º 34, de 28 de setembro de 2007, dispõe sobre protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para hepatite viral C (BRASIL, 2008). Os critérios gerais para inclusão no protocolo de tratamento para hepatite viral crônica C são: atividade necro-inflamatória de moderada a intensa e/ou presença de fibrose de moderada a intensa em biópsia hepática realizada nos últimos 24 meses; ter entre 12 e 70 anos; ter contagem de plaquetas acima de $50.000/\text{mm}^3$ e de neutrófilos acima de $1.500/\text{mm}^3$. Pacientes com genótipo 1 e com plaquetas acima de $75.000/\text{mm}^3$ poderão ser tratados com interferon alfa peguilado associado a ribavirina. Para os demais, o programa disponibiliza apenas o interferon alfa recombinante associado a ribavirina, embora dados da literatura evidenciem como tratamento ótimo a combinação do interferon peguilado alfa a ribavirina (GHANY *et al.*, 2009).

2.7 HISTÓRIA NATURAL

Estudos sobre a história natural da infecção pelo VHC são difíceis de serem desenvolvidos por vários aspectos: o início da doença aguda é raramente conhecido, a maioria dos indivíduos cronicamente infectados são assintomáticos ou apresentam sintomas mínimos e inespecíficos, a progressão da doença é insidiosa ou mesmo estável por décadas e muito dos indivíduos infectados apresentam outras condições associadas à morbidade e mortalidade. Alguns estudos sobre a história natural da doença pressupõem que sua progressão é linear. Este não é o caso na maioria das vezes quando o dano hepático pode ser acelerado ou lentificado como resultado de relações complexas entre fatores do hospedeiro e do vírus. Apesar destas limitações, sabe-se que o espectro da infecção é variável e o curso da progressão da doença é imprevisível.

Determinadas variáveis como a idade mais avançada por ocasião da infecção, gênero masculino e consumo excessivo de álcool são fatores de risco para aceleração da progressão para cirrose (DI BISCEGLIE, 2000; SERFATY *et al.*, 1997). A obesidade ou esteatose hepática, co-infecção com HIV ou com vírus da hepatite B (VHB) e hemocromatose também influenciam na evolução da doença (ROUDOT-THORAVAL *et al.*, 1997; PIETRANGELO, 2003).

O tempo entre o início da infecção pelo VHC até o desenvolvimento de cirrose é longo (DI BISCEGLIE, 2000; KIYOSAWA *et al.*, 1990; TONG *et al.*, 1995; KENNY-WALSH, 1999; IVANTES *et al.*, 2004). Kiyosawa *et al.* relataram que o intervalo entre transfusão de sangue e o diagnóstico de CHC era de aproximadamente 29 anos e entre transfusão de sangue e cirrose, de 21,2 anos (KIYOSAWA *et al.*, 1990). Estudo realizado com 704 mulheres infectadas com o VHC a partir de um lote contaminado de imunoglobulina usado na Irlanda em 1977 e 1978 demonstrou que após 17 anos, 98% das pacientes que foram submetidas à biópsia hepática apresentavam evidências de inflamação, 51% apresentavam algum grau de fibrose e 2,4% tinham cirrose (KENNY-WALSH, 1999). Outro trabalho que analisou 131 pacientes com hepatite C crônica pós-transfusional encontrou 51,1% de cirrose após 20 anos de infecção e 5,3% de CHC após 28 anos (TONG *et al.*, 1995).

A hepatite aguda pelo VHC é em geral assintomática, mas em 25% dos casos pode cursar com níveis de transaminases elevados até 15 vezes o limite da normalidade (AFDHAL, 2004). O RNA do VHC está presente no sangue logo após a exposição e permanece detectável durante todo o período de infecção. Os sintomas mais comuns, quando presentes são: anorexia, perda de peso, dor abdominal, mialgia, artralgia e fadiga (DAVIS, 1999). Oitenta e cinco por cento dos casos evolui para a forma crônica com viremia e transaminases elevadas, a maioria deles assintomático e sem sinais físicos de doença hepática. Apenas 6% dos portadores de doença crônica apresentam doença sintomática, sendo a fadiga o sintoma mais comum (DAVIS, 1999; DI BISCEGLIE, 2000).

A morbidade e mortalidade relacionadas à hepatopatia são significativas nos pacientes com cirrose confirmada por biópsia hepática. Porém, naqueles com cirrose compensada, a mortalidade é baixa antes do primeiro episódio de descompensação ou início de disfunção de síntese. A descompensação é mais comumente manifesta pelo desenvolvimento de ascite ou sangramento de varizes esofágicas. Nestes pacientes, a sobrevida em 5 anos é de aproximadamente 50%. A disfunção de síntese isolada, sem outras complicações da cirrose, tem menor impacto na sobrevida. Porém, o tempo de protrombina elevado é sinal de mau prognóstico com redução de 39% de sobrevida em 10 anos. CHC é uma complicação da infecção pelo VHC, apesar de muito raramente ocorrer na ausência de cirrose (DAVIS, 1999).

3 JUSTIFICATIVA

Este estudo foi desenhado para melhor compreensão da situação epidemiológica da hepatite C em Tamboara, buscando colaborar com informações que orientem os órgãos competentes na sua atuação em tal município, frente ao grave problema da hepatite crônica C. O trabalho também pretende servir de modelo de abordagem e investigação da doença para outros pesquisadores, analisando a efetividade de um novo método diagnóstico para anti-VHC que poderá vir a ser amplamente utilizado em estudos epidemiológicos de base populacional.

O VHC e o HIV apresentam fatores de risco semelhantes e podem estar presentes em um mesmo indivíduo. Alguns testes sorológicos para detecção do anti-VHC têm sua sensibilidade alterada pela ocorrência da co-infecção HIV-VHC. Por este motivo, a eficiência do teste rápido também foi avaliada em uma soroteca de pacientes HIV positivos.

4 OBJETIVOS

- a) Estimar a prevalência do marcador sorológico para o VHC na população de Tamboara, Estado do Paraná.
- b) Estimar a prevalência do marcador sorológico para o VHC em familiares de indivíduos portadores do VHC, residentes em Tamboara, Estado do Paraná.
- c) Avaliar possíveis associações entre a presença do marcador sorológico do VHC e fatores de risco para a doença.
- d) Determinar a prevalência dos diferentes genótipos do VHC na população estudada.
- e) Avaliar a concordância entre o Teste Rápido e a quimioluminescência como *screening* populacional para diagnóstico do VHC.
- f) Avaliar a concordância entre o Teste Rápido e a quimioluminescência como *screening* para diagnóstico do VHC em pacientes co-infectados HIV-VHC.
- g) Determinar a prevalência de viremia em indivíduos com Teste Rápido e quimioluminescência positivos para o VHC.

5 MATERIAL E MÉTODOS

5.1 POPULAÇÃO DE REFERÊNCIA

Conjunto de pessoas que residem no município de Tamboara, região noroeste do Estado do Paraná, composta de 4564 habitantes, segundo censo do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) para 2007 (<http://www.ibge.gov.br/cidadesat>).

5.2 POPULAÇÃO DE ESTUDO E LOGÍSTICA DE EXECUÇÃO

Foram incluídos no estudo, moradores do município de Tamboara, com qualquer idade, independente de seu tempo de residência no local e do conhecimento de sua situação em relação ao VHC. Um indivíduo de cada domicílio particular permanente foi selecionado através de sorteio entre os residentes presentes.

A amostra foi definida tomando-se como base a planta do município (Figura 6). Uma perda de 10% foi prevista, considerando que poderia haver domicílio não habitado, ou seja, fechado temporariamente, bem como recusa em participar do estudo. Os indivíduos selecionados por sorteio, após assinarem o termo de consentimento, responderam a um instrumento de coleta de dados padronizado. A aplicação do questionário foi feita a cada participante individualmente ou na presença dos pais quando necessário, por estudantes do 3.º, 4.º e 5.º anos de Graduação do Curso de Enfermagem da Faculdade Estadual de Educação, Ciências e Letras de Paranaíba. Os alunos foram credenciados, previamente treinados e a técnica de realizar a entrevista foi padronizada pelo pesquisador. Dez equipes compostas por 2 acadêmicos cada, participaram da execução do projeto. O transporte e a alimentação de toda a equipe ficou a cargo da prefeitura de Tamboara. Os estudantes foram deslocados de Paranaíba através de um ônibus da prefeitura e as refeições foram servidas em um restaurante próximo ao posto de saúde. O local de concentração e distribuição de todos os executantes do projeto foi o posto de saúde. As equipes eram assistidas e contavam com o apoio de agentes comunitários de saúde para que a equipe

navalha no barbeiro, compartilhamento de aparelho de barbear, utilização de material de salão para manicure ou pedicure, compartilhamento de escova de dente, acidente com necessidade de sutura, fratura exposta, acidente com exposição de mucosa ao sangue de outra pessoa, acidente com agulha contaminada com sangue de outra pessoa, tratamento dentário, endoscopia digestiva, transfusão de sangue antes de 1993, transfusão de sangue após 1993, relação sexual com prostituta, número de parceiros sexuais desde o início da atividade sexual, número de parceiros sexuais no último ano, tempo de relacionamento sexual com parceiro atual, uso de preservativo com parceiro atual, relação homossexual, história de doença sexualmente transmissível e hemodiálise. Em uma reunião realizada antes do estudo com a comunidade e órgãos políticos do município para apresentação do projeto, alguns participantes sugeriram que a origem da infecção era proveniente de uma campanha de vacinação com injetor a pressão que ocorreu no passado e outros acreditaram ser em consequência de acupuntura. Tais fatores também foram incluídos no questionário e considerados como possíveis fatores de risco. Na terceira e última parte, deveria ser anotado a hora da realização do teste rápido, a hora da leitura e o resultado do teste.

Os acadêmicos, ao chegarem em cada residência, foram orientados a proceder segundo fluxograma a baixo (Figura 7). Os indivíduos que estivessem em sua residência naquele momento deveriam receber informações sobre o projeto e a seguir, um deles seria sorteado. O termo de consentimento seria então assinado e na sequência, o teste rápido realizado no próprio local. Enquanto o teste estava em andamento, o instrumento de coleta de dados deveria ser aplicado.

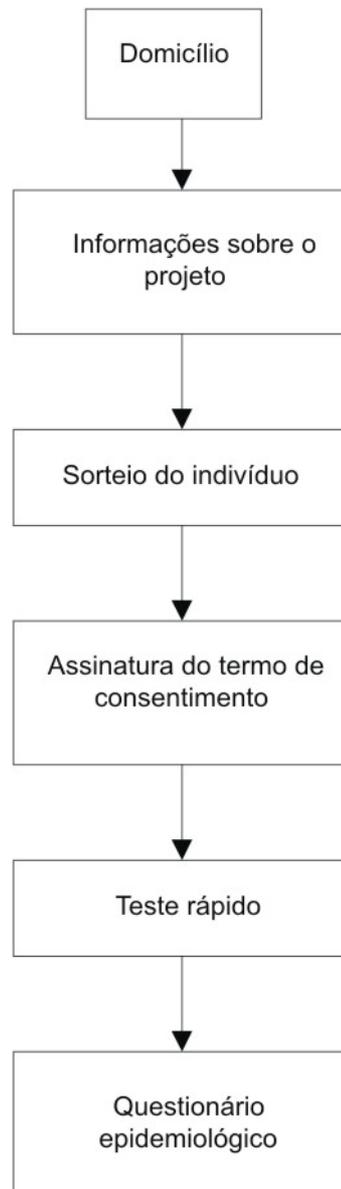


FIGURA 7 - FLUXOGRAMA DO PROJETO A SER EXECUTADO PELO ACADÊMICO NA RESIDÊNCIA DO PARTICIPANTE

O correto preenchimento do instrumento de coleta de dados e o resultado do teste rápido foram verificados quando da entrega do material ao coordenador do estudo no final da manhã e final da tarde.

5.3 DETECÇÃO DE ANTICORPOS ANTI-VHC E DO RNA VIRAL

A aplicação do teste rápido imunocromatográfico (fabricação exclusiva para Bioeasy Diagnóstica Ltda., Minas Gerais, Brasil – Produzido por S.D., Inc. 573-34

Pajang-dong, Jangan-ku, Suwon-si, Kyonggi-do, Korea) para detecção de anticorpos específicos do VHC foi realizado segundo instruções do fabricante. Sangue total foi obtido através de punção digital, seguindo o princípio clínico padrão para coleta. A placa do teste foi colocada sobre uma superfície plana e 10µl da amostra de sangue total foi dispensado em orifício específico da placa, seguido de 3 gotas de solução tampão. A leitura do teste foi feita entre 5 e 20 minutos após a adição da solução tampão. Quando apenas uma banda era visível na região controle da placa, identificada com a letra C, o teste era considerado negativo. Quando duas bandas eram visíveis, uma na região controle e outra na região teste, identificada com a letra T, o teste era considerado positivo. Quando a banda localizada na região controle não era visível, o teste deveria ser repetido.

Com o objetivo de avaliar o teste rápido, todos os indivíduos que apresentaram teste rápido positivo para o VHC e 10% dos indivíduos com teste negativo selecionados através de sorteio, foram convocados para consulta médica e coleta de sangue por punção venosa cubital, segundo procedimento padrão para tal. Após a coleta, a amostra foi centrifugada e o soro obtido foi congelado e armazenado para realização do teste confirmatório através de imunoenensaio quimioluminescente por micropartículas no Laboratório Central do Estado (LACEN), em Curitiba. Nesse teste confirmatório, a detecção qualitativa de anticorpos contra o VHC foi feita através do ensaio ARCHITECT Anti-HCV (Abbott, Wiesbaden, Alemanha).

Sujeitos que apresentaram o teste rápido e o teste confirmatório positivos foram submetidos a uma nova coleta de sangue para detecção do RNA do VHC e genotipagem, também realizados no LACEN (Figura 8). O RNA viral foi extraído do plasma de acordo com as instruções do fabricante (Amplicor® Hepatitis C vírus-HVC-Test, version 2.0, Roche, Branchburg, NJ, USA), através da lise de partículas virais com tiocianato de guanidina, seguida de precipitação do RNA com álcool isopropílico. Um fragmento curto de RNA foi introduzido junto com o tampão de lise e funcionou como controle de extração e amplificação de cada amostra. O RNA do VHC foi retrotranscrito para DNA complementar (cDNA) e amplificado através de RT-PCR. O teste utiliza os iniciadores KY78 e KY80 para definir uma sequência de 244 nucleotídeos dentro da região conservada 5'NC do genoma. A detecção do DNA amplificado foi executada usando sondas oligonucleotídicas específicas para o alvo o que permite a identificação dos amplicons do VHC e do controle interno. O amplicon biotinilado deste teste foi utilizado nos métodos de genotipagem por LiPA. O teste de genotipagem foi

executado de acordo com as instruções do fabricante do kit VERSANT® HCV Genotype Assay (Bayer Diagnostic, Tarrytown, Estados Unidos). Baseia-se na hibridação reversa e utiliza sondas oligonucleotídicas específicas imobilizadas em tiras de nitrocelulose. Cada tira contém uma linha de controle do teste e 20 linhas de sondas de DNA paralelas que hibridizam com a região 5'NC do genoma do VHC. O produto amplificado marcado com biotina é hibridado com as sondas da tira em condições de alta estringência. Após a hibridação, é adicionada estreptavidina marcada com fosfatase alcalina, seguida de uma púrpuro-marrom. A hibridação dos fragmentos de cDNA amplificados com uma ou mais linhas da tira permite a classificação dos 6 principais genótipos e os seus subtipos mais comuns (1a, 1b, 2a/c, 2b, 2, 4,5a, e 6a).

Em uma segunda fase do estudo, familiares de portadores do vírus que haviam sido identificados na primeira etapa, foram convidados a realizar o teste rápido para anti-VHC.

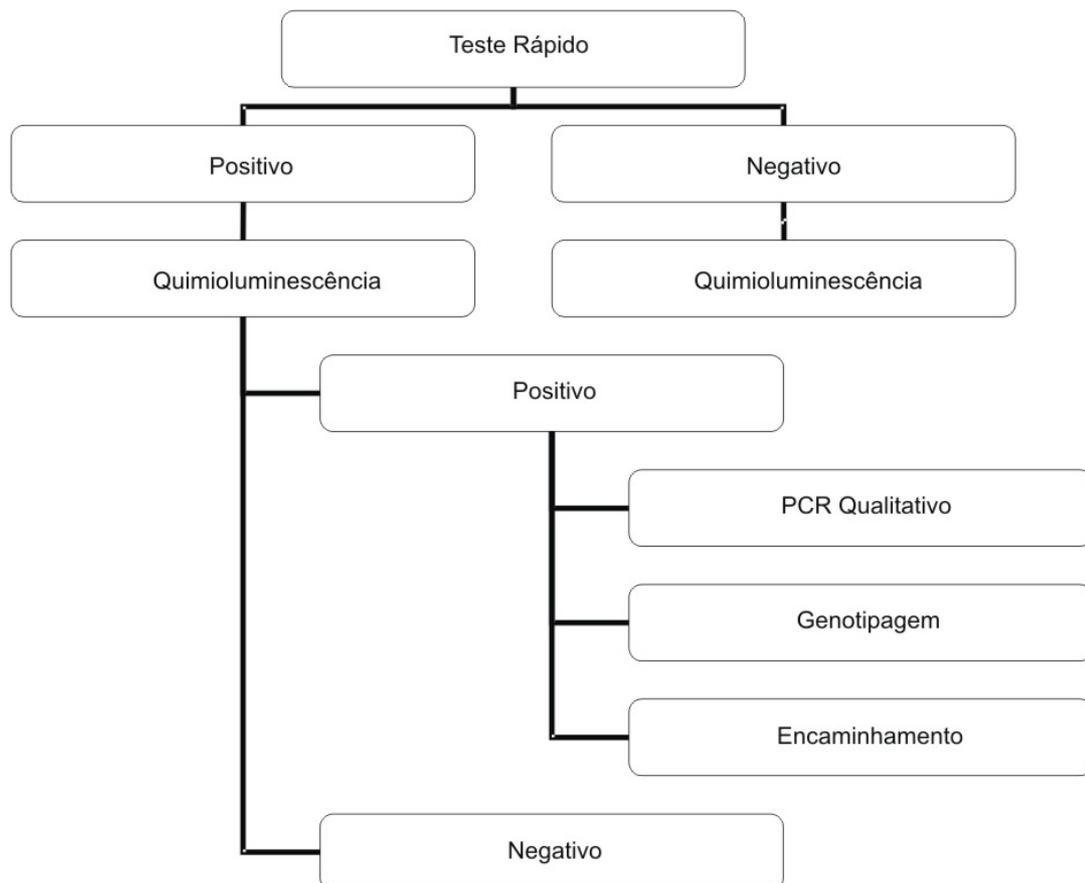


FIGURA 8 - FLUXOGRAMA DE EXAMES REALIZADOS PARA DETECÇÃO DE ANTI-VHC, RNA VIRAL E GENOTIPAGEM NA POPULAÇÃO GERAL DE TAMBOARA

5.4 IDENTIFICAÇÃO DAS AMOSTRAS E DO INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

As amostras de sangue e o instrumento de coleta de dados foram identificados com uma etiqueta numerada previamente. Cinco séries de etiquetas foram impressas contendo a mesma numeração (1 a 1.000). As séries foram utilizadas da seguinte forma: a primeira série foi fixada ao instrumento de coleta de dados e a segunda ao termo de consentimento; a terceira série foi usada para identificar a placa para a realização do teste rápido; a quarta série foi empregada para a identificação de amostra destinada a pesquisa do anti-VHC por quimioluminescência e por fim, a quarta série foi fixada nas amostras para o teste de detecção do RNA do VHC e genotipagem.

5.5 COMUNICAÇÃO DOS RESULTADOS AOS PARTICIPANTES

O participante do estudo que apresentou resultado negativo no teste rápido, recebeu correspondência padrão contendo essa informação e agradecendo a colaboração. Aquele cujo resultado ao teste rápido foi positivo, recebeu correspondência convocando para consulta médica. Esse paciente foi então informado durante a consulta com o coordenador do estudo sobre o resultado positivo de seu teste rápido e uma coleta de nova amostra foi realizada para o teste confirmatório. Novo retorno foi então agendado onde o paciente ficou ciente sobre o resultado do teste confirmatório e quando positivo, submetido a nova coleta para pesquisa do RNA do VHC e genotipagem. O indivíduo que apresentou teste rápido e teste confirmatório positivos foi encaminhado ao centro de referência local, pertencente a 14.^a Regional de Saúde do Paraná para receber atendimento e tratamento clínico, se indicado. Dados da situação atual destes indivíduos relativos ao andamento do tratamento e biópsia hepática foram obtidos 2 anos após o início do estudo através de informações fornecidas pela 14.^a Regional de Saúde do Paraná.

5.6 REALIZAÇÃO DO TESTE RÁPIDO E QUIMIOLUMINESCÊNCIA EM SOROTECA DE PACIENTES HIV POSITIVOS

Para melhor avaliação da eficiência do teste rápido, o mesmo foi também realizado em uma soroteca de pacientes co-infectados HIV-VHC, juntamente com a pesquisa do anti-VHC por quimioluminescência. Esta soroteca era composta de 290 soros de indivíduos RNA positivos para HIV, coletados entre agosto de 2007 e outubro de 2008 no ambulatório de Doenças Infecciosas e Parasitárias do Hospital de Clínicas da UFPR e estocados a -20°C no Laboratório de Imunopatologia do mesmo Hospital. O soro foi retirado do freezer, descongelado em temperatura ambiente e o teste rápido realizado no próprio laboratório, conforme descrito anteriormente. Este mesmo soro foi então encaminhado para realização de pesquisa de anti-VHC por quimioluminescência no laboratório do Hospital de Clínicas da UFPR (Figura 9).

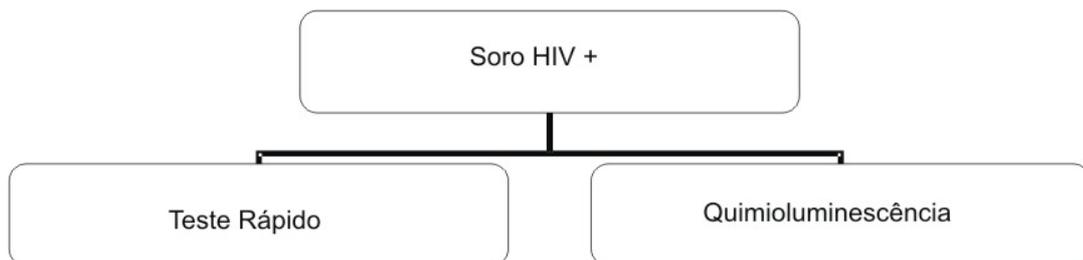


FIGURA 9 - FLUXOGRAMA DE EXAMES REALIZADOS PARA DETECÇÃO DE ANTI-VHC EM SOROTECA DE INDIVÍDUOS HIV POSITIVOS

5.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para análise estatística, utilizou-se o programa *Statística V. 8.0*. Para avaliação da dependência entre presença de anti-VHC e as variáveis nominais politômicas foi empregado o teste de Qui-Quadrado. Já para as variáveis nominais dicotômicas foi utilizado o teste de Qui-Quadrado ou o teste Exato de Fisher. A importância da idade em relação ao anti-VHC foi avaliada através do teste t-Student para amostras independentes. A avaliação conjunta da importância das variáveis de interesse sobre a presença de anti-VHC foi feita através do modelo de Regressão Logística, considerando-se o teste de Wald para determinação da significância da variável. Para determinação do

grau de concordância entre os testes rápido e a quimioluminescência empregou-se o índice de concordância Kappa (K). Os valores obtidos para índice de concordância Kappa foram interpretados com base na proposição descrita no Quadro 2. Valores de $p < 0,05$ indicaram significância estatística. Para a inclusão na análise multivariada, foram selecionadas as variáveis que apresentaram valor de $p \leq 0,200$ na análise univariada. Uma curva ROC para a idade foi desenhada com o objetivo de determinar um ponto de corte que melhor estivesse associado a resultado positivo no teste rápido para anti-VHC. Novas análises univariada e multivariada foram realizadas para o grupo de indivíduos com idade superior a sugerida pela curva ROC.

QUADRO 2 - INTERPRETAÇÃO DOS VALORES DO ÍNDICE DE CONCORDÂNCIA KAPPA

KAPPA (k)	INTERPRETAÇÃO
< 0	Nenhuma concordância/concordância ruim
0,00 a 0,19	Concordância pobre
0,20 a 0,39	Concordância fraca
0,40 a 0,59	Concordância moderada
0,60 a 0,79	Concordância forte
0,80 a 1,00	Concordância quase perfeita

6 RESULTADOS

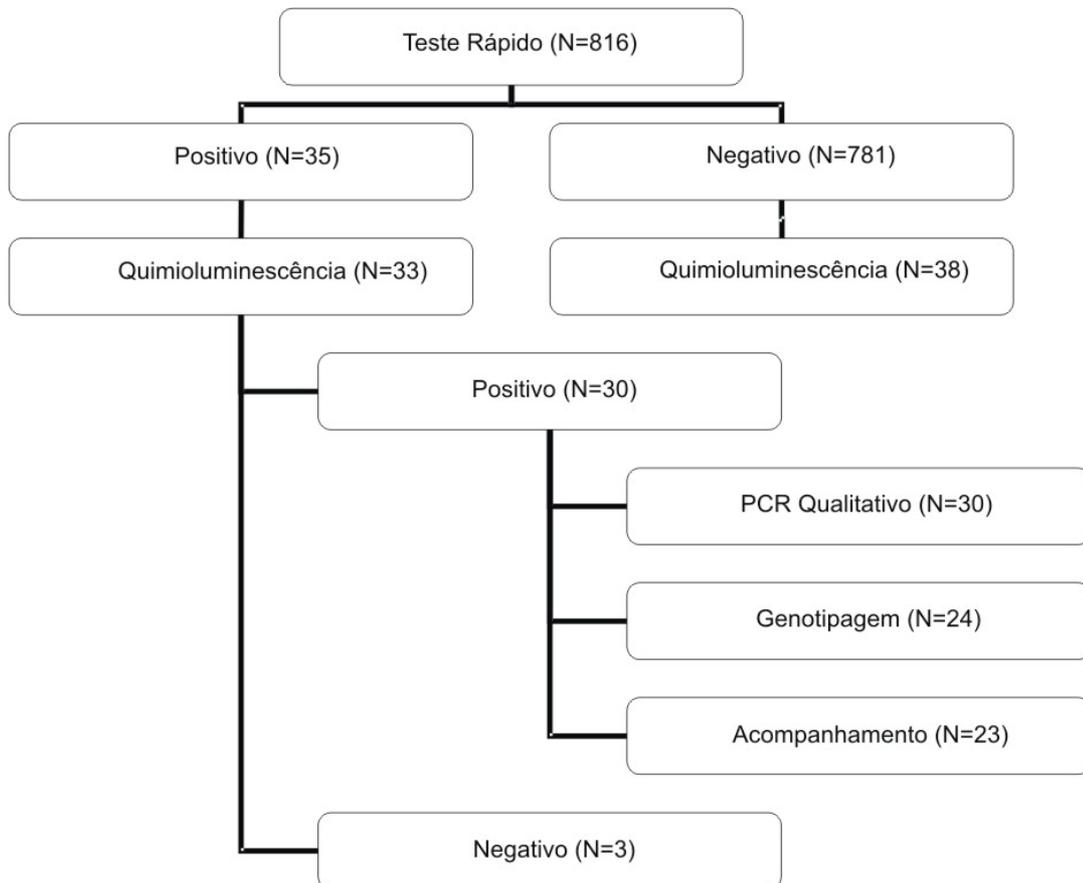


FIGURA 10 - FLUXOGRAMA DE EXAMES REALIZADOS PARA DETECÇÃO DE ANTI-VHC, RNA VIRAL E GENOTIPAGEM NA POPULAÇÃO GERAL DE TAMBOARA COM O NÚMERO DE INDIVÍDUOS INCLUÍDOS EM CADA FASE DO ESTUDO

Soroprevalência por idade e gênero: Durante dois finais de semana consecutivos, 816 (17,87%) indivíduos de um total de 4564 residentes em Tamboara foram incluídos no estudo. A média de idade da população estudada foi de $42,5 \pm 20,4$ anos. A prevalência encontrada de anti-VHC positivo através do teste rápido foi de 4,28% (IC 95%=2,90-5,68) (35 casos), similar em homens (3,85%) e mulheres (4,53%) – Figuras 11 e 12. Houve uma única recusa em participar do estudo. Tratava-se de uma criança com idade inferior a 2 anos. A distribuição de soropositividade para o anti-VHC por faixa etária encontra-se na Figura 13.

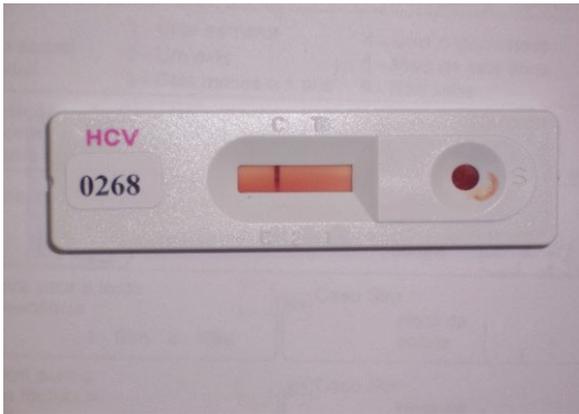


FIGURA 11 - TESTE RÁPIDO PARA ANTI-VHC NEGATIVO

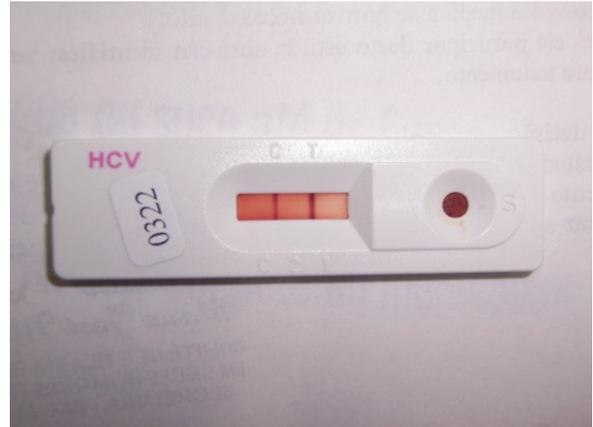


FIGURA 12 - TESTE RÁPIDO PARA ANTI-VHC POSITIVO

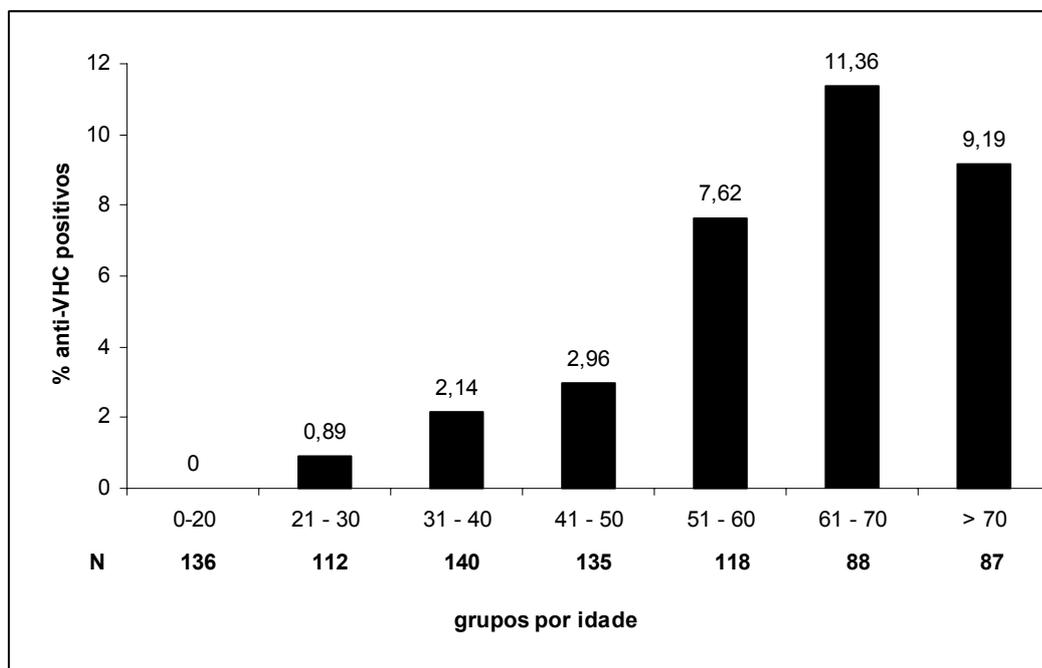


FIGURA 13 - DISTRIBUIÇÃO DA PREVALÊNCIA DO ANTI-VHC POR FAIXA ETÁRIA

A mediana da idade para anti-VHC positivo foi de 63 com idade mínima de 27 e máxima de 89. Nos indivíduos negativos a mediana foi 41 com idade mínima de 0 e máxima de 92 (Tabela 2).

TABELA 2 - DISTRIBUIÇÃO DOS RESULTADOS SOROLÓGICOS PARA ANTI-VHC POR MEDIANA NA POPULAÇÃO DE TAMBOARA

ANTI-VHC	IDADE				VALOR DE p
	n	Mediana	Mínima	Máxima	
Negativo	781	41	0	92	<0,001
Positivo	35	63	27	89	

Variáveis sociodemográficas: As variáveis sociodemográficas estão demonstradas na Tabela 3. O estado civil e o grupo étnico não tiveram relação com a positividade para anti-VHC. Indivíduos com tempo de escolaridade inferior a 8 anos apresentaram maior prevalência de teste rápido positivo ($p < 0,012$). Em Tamboara, 15,14% da população é analfabeta ou frequentou a escola pelo período de apenas um ano. Na população estudada com mais de 14 anos de idade, 11,65% (88) eram viúvos e destes apenas 9,09% (8) do gênero masculino.

TABELA 3 - CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS DOS INDIVÍDUOS INCLUÍDOS NO ESTUDO, RESIDENTES EM TAMBOARA

CATEGORIA	N (%)	ANTI-VHC TESTE RÁPIDO		
		Negativo (%)	Positivo (%)	Valor de <i>p</i>
Gênero				
Feminino	530 (64,95)	506 (95,47)	24 (4,53)	0,646
Masculino	286 (35,05)	275 (96,15)	11 (3,85)	
Grupo étnico				
Europeu	469	447 (95,31)	22 (4,69)	0,802
Asc. africana	111	107 (96,4)	4 (3,60)	
Asiático	28	25 (89,29)	3 (10,71)	
Miscigenado	200	194 (97,00)	6 (3,00)	
Indígena	8	8 (100)	0 (0)	
Escolaridade				
0-7 anos	437	409 (93,59)	28 (6,41)	0,012
≥ 8 anos	316	309 (97,78)	7 (2,22)	
Estado civil				
Solteiro/divorciado/viúvo	286	275 (96,15)	11 (3,85)	0,526
Casado/amasiado	469	445 (94,88)	24 (5,12)	

Fatores de risco para hepatite C: De acordo com a análise univariada, os fatores de risco para infecção pelo VHC foram os seguintes: história familiar de hepatite ($p=0,04$), injeção com seringa de vidro ($p < 0,001$), vacinação com pistola ($p=0,034$), transfusão de sangue antes de 1993 ($p < 0,001$) e prática sexual sem uso de preservativo ($p=0,03$). Porém, por meio de análise multivariada, apenas a história familiar de hepatite ($p=0,001$; OR=6,41; IC 95%=2,08-19,78) e a idade do indivíduo ($p=0,007$; OR 1,06; IC 95%=1,02-1,10) mostrou resultados estatisticamente significativos (Tabela 4).

Do total de 35 casos positivos, 85,71% (30 casos) eram de indivíduos que residem na região central da cidade que corresponde a área mais antiga.

TABELA 4 - ANÁLISE MULTIVARIADA DOS FATORES DE RISCO PARA ANTI-VHC EM RESIDENTES DE TAMBOARA, PARANÁ

VARIÁVEL	VALOR DE p	ODDS RATIO (IC 95%)
Anos de escolaridade	0,208	2,49 (0,60-10,34)
História familiar de hepatite	0,001	6,41 (2,08-19,78)
Cirurgia	0,829	0,88 (0,27-2,90)
Injeção com seringa de vidro	0,612	1,54 (0,29-8,14)
Injeção com pistola	0,319	3,12 (0,33-29,51)
Sutura	0,758	0,85 (0,29-2,47)
Transusão de sangue antes de 1993	0,306	2,22 (0,48-10,29)
Transusão de sangue após 1993	0,161	3,77 (0,59-24,31)
Prática sexual sem uso de preservativo	0,490	2,14 (0,24-18,75)
Idade	0,007	1,06 (1,02-1,10)

Em função da observação de que a idade foi um fator importante, uma curva ROC para esta variável foi desenhada com o objetivo de determinar um ponto de corte que melhor esteja associado a resultados positivos no teste rápido (Figura 14). Na Tabela 5 são apresentados os valores de sensibilidade e especificidade de acordo com diferentes pontos de corte para a idade, em relação ao resultado do teste rápido positivo. Nova análise estatística foi realizada em indivíduos com idade superior a 45 anos (AUC 0,747; IC 95%=0,715-0,778). Dados sociodemográficos desta população estão representados na Tabela 6.

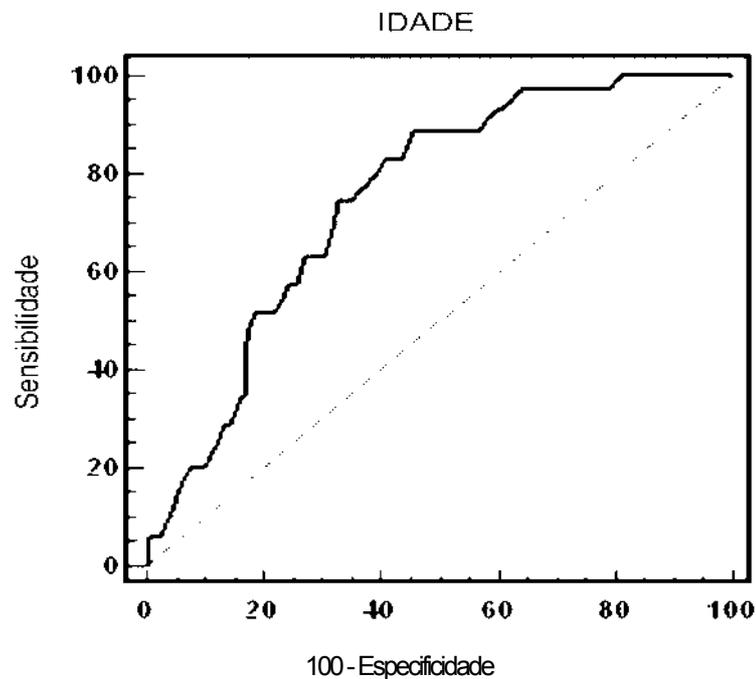


FIGURA 14 - CURVA ROC PARA IDADE EM RELAÇÃO AO TESTE RÁPIDO PARA ANTI-VHC

TABELA 5 - VALORES DE SENSIBILIDADE E ESPECIFICIDADE COM DIFERENTES PONTOS DE CORTE PARA A IDADE, EM RELAÇÃO AO TESTE RÁPIDO POSITIVO

IDADE (anos)	SENSIBILIDADE (%)	ESPECIFICIDADE (%)
25	100,0	24,5
30	97,1	31,6
35	97,1	39,2
40	88,6	49,2
45	88,6	57,6
20	100,0	17,4
50	77,1	65,9
55	62,9	73,6
60	51,4	79,9
65	34,3	84,9
70	22,9	89,9
75	14,3	95,1

Através da análise multivariada dos fatores de risco presentes em indivíduos com idade superior a 45 anos, apenas a história de algum familiar ter tido ou ter hepatite apresentou significância estatística ($p=0,001$; OR 5,08; IC 95%=1,99 -12,99) (Tabela 7). Para as demais variáveis incluídas no modelo, não foi encontrado significância estatística.

TABELA 6 - CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS DOS INDIVÍDUOS COM IDADE SUPERIOR A 45 ANOS

CATEGORIA	N (%)	ANTI-VHC TESTE RÁPIDO		
		Negativo (%)	Positivo (%)	Valor de p
Gênero				
Feminino	239 (66,02)	218 (91,21)	21 (8,79)	1
Masculino	123 (33,98)	113 (91,87)	10 (8,13)	
Grupo étnico				
Europeu	212	193 (91,04)	19 (8,96)	0,883
Asc. africana	45	42 (93,33)	3 (6,67)	
Outros	105	96 (91,43)	9 (8,57)	
Escolaridade				
0-7 anos	291	266 (91,41)	25 (8,59)	0,998
≥ 8 anos	69	63 (91,30)	6 (8,70)	
Estado civil				
Solteiro/divorciado/viúvo	147	136 (92,52)	11 (7,48)	0,573
Casado/amasiado	215	195 (90,70)	20 (9,30)	

TABELA 7 - ANÁLISE MULTIVARIADA DOS FATORES DE RISCO PARA ANTI-VHC EM INDIVÍDUOS COM IDADE SUPERIOR A 45 ANOS, RESIDENTES EM TAMBOARA

VARIÁVEL	VALOR DE p	ODDS RATIO (IC 95%)
História familiar de hepatite	0,001	5,08 (1,99-12,99)
Injeção com seringa de vidro	0,310	2,92 (0,37-23,26)
Transfusão de sangue antes de 1993	0,178	2,25 (0,69-7,35)
Transfusão de sangue após 1993	0,082	3,82 (0,84-17,40)

Concordância entre o Teste Rápido e a Quimioluminescência como screening populacional para diagnóstico do VHC: O desempenho do teste rápido

imunocromatográfico foi calculado em 33 indivíduos positivos e 38 negativos (Tabela 8). A concordância entre o teste rápido e a quimioluminescência foi de 95,7% (IC 95%= 91,1-100). O coeficiente Kappa foi de 0,91 (IC 95%=0,82-1), indicando uma concordância quase perfeita entre os dois testes.

TABELA 8 - ANÁLISE DO DESEMPENHO DO TESTE RÁPIDO NOS RESIDENTES DE TAMBOARA

TESTE RÁPIDO	QUIMIOLUMINESCÊNCIA		TOTAL
	Positivo	Negativo	
Positivo	30	3	33
Negativo	0	38	38
TOTAL	30	41	71

Presença de viremia e distribuição genotípica: Todos os indivíduos com teste rápido e quimioluminescência positivos para anti-VHC apresentaram PCR qualitativo positivo para o VHC. A distribuição genotípica do VHC nos residentes positivos para o anti-VHC em Tamboara está representada na figura 15. Setenta por cento (17/24) dos indivíduos apresentaram genótipo 3, 13% genótipo 2 (3/24), 13% genótipo 1 (3/24) e 4 % (1/24) genótipos 1 e 3.

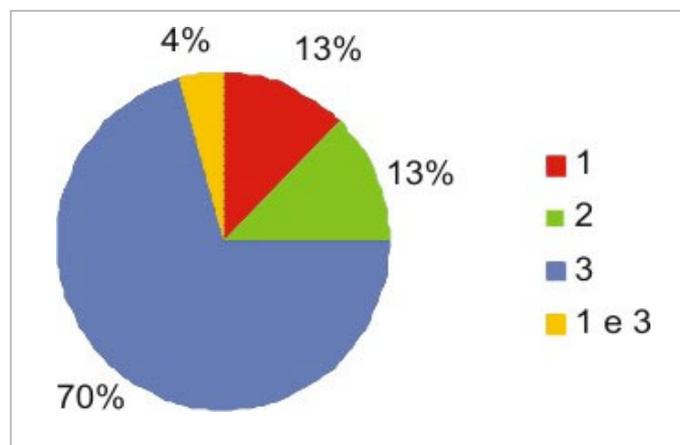


FIGURA 15 - DISTRIBUIÇÃO GENOTÍPICA DO VHC

Prevalência de anti-VHC em familiares de portadores: Durante a segunda fase do estudo, 78 residentes pertencentes a 27 famílias de portadores do VHC foram submetidos a testes para detecção do vírus. Destes, 5 (6,41%; IC 95%=0,97-11,85) indivíduos de 3 diferentes famílias, apresentaram anti-VHC positivo através do teste rápido, com presença do vírus confirmada por PCR em todas as amostras. Tratava-se

de uma esposa de portador e os outros 4, irmãos de 2 portadores do VHC (Figuras 16, 17 e 18).

Família 1

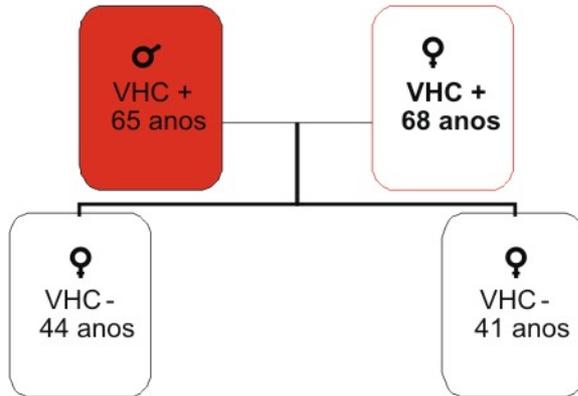


FIGURA 16 - FAMÍLIA COM MAIS DE UM MEMBRO COM ANTI-VHC POSITIVO. CASO ÍNDEX EM VERMELHO

Família 2

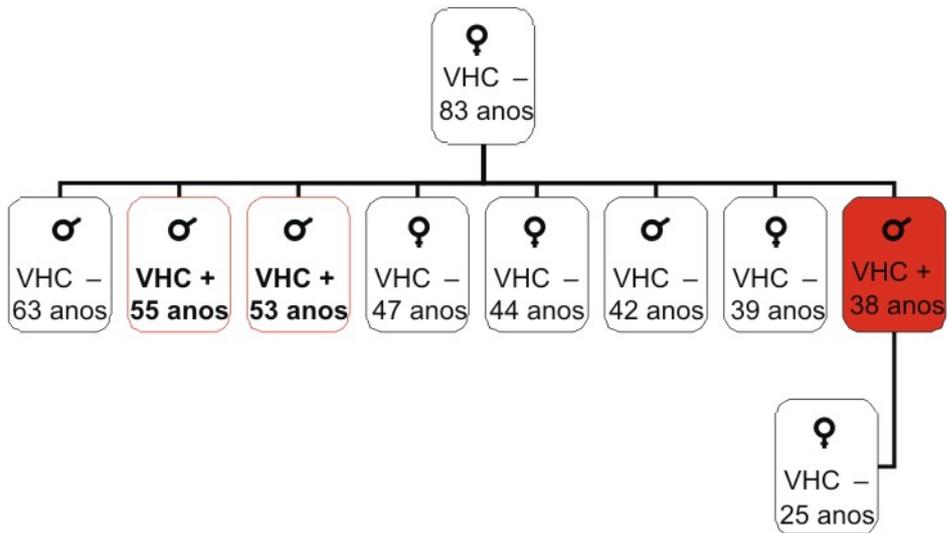


FIGURA 17 - FAMÍLIA COM TRÊS IRMÃOS APRESENTANDO ANTI-VHC POSITIVO. CASO ÍNDEX EM VERMELHO

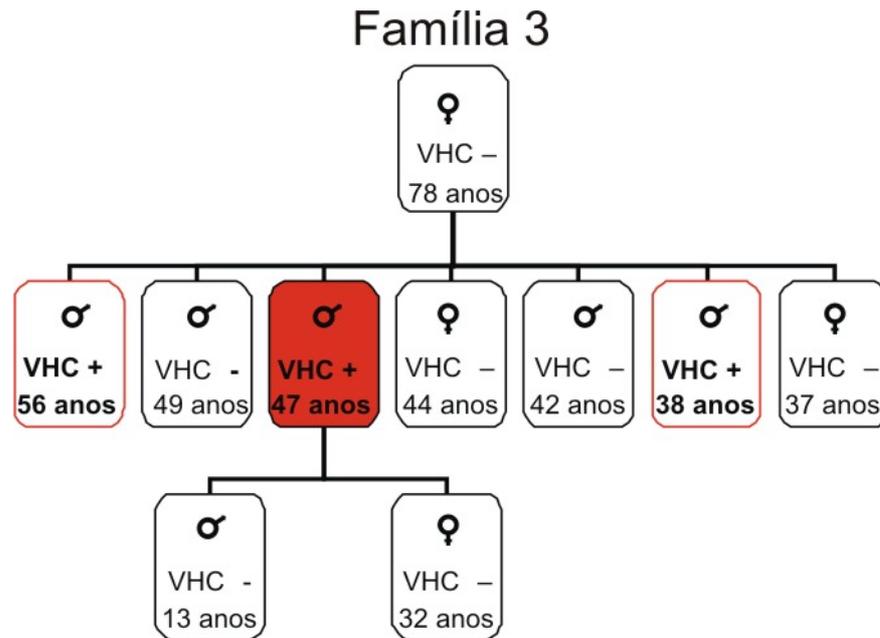


FIGURA 18 - FAMÍLIA COM TRÊS IRMÃOS APRESENTANDO ANTI-VHC POSITIVO. CASO ÍNDEX EM VERMELHO

Concordância entre o Teste Rápido e a Quimioluminescência paradiagnóstico de VHC em co-infectados HIV-VHC: A sensibilidade do teste rápido anti-VHC em pacientes co-infectados foi avaliada em 290 soros estocados de indivíduos HIV positivos. Desse grupo, 147 eram do gênero masculino e 143 do gênero feminino com uma média de idade de $43,78 \pm 11,42$ anos. Entre os 290 indivíduos HIV positivos, a taxa de detecção de anti-VHC com o teste rápido e o ensaio quimioluminescente foi de 27 (9,31%) e 39 (13,45%), respectivamente (Tabela 9). Houve concordância entre o teste rápido e a quimioluminescência em 94,1% (IC 95%=91,4-96,8), com coeficiente Kappa de 0,76 (IC 95%=0,64-0,88), ou seja, uma concordância forte.

TABELA 9 - ANÁLISE DO DESEMPENHO DO TESTE RÁPIDO EM SORO DE INDIVÍDUOS HIV POSITIVOS

TESTE RÁPIDO	QUIMIOLUMINESCÊNCIA		TOTAL
	Positivo	Negativo	
Positivo	26	1	27
Negativo	13	250	263
TOTAL	39	251	290

Situação atual dos pacientes VHC positivos: Segundo dados fornecidos pela 14.^a Reginal de Saúde, 23 (73,66%) dos 30 pacientes que tiveram teste rápido e quimioluminescência positivos para anti-VHC estavam ou estiveram em acompanhamento clínico. Destes, 7 (30,43%) não receberam indicação de tratamento por apresentarem

idade superior a 70 anos e 3 (13,04%) por não apresentarem alterações de transaminases. Um (4,34%) paciente foi a óbito por CHC, 2 (8,69%) indivíduos receberam o diagnóstico de cirrose através de exames de imagem e aguardavam tratamento, 1 (4,34%) estava aguardando tratamento e outros 7 (30,43%) estavam realizando exames para definição de indicação de tratamento. Apenas 2 (8,69%) pacientes já haviam sido tratados e um deles obteve resposta virológica sustentada (Figura 19). Quanto a dados de fibrose relativos a biópsia hepática, foram encontrados resultados de 7 pacientes sendo que 1 (14,28%) apresentava fibrose 0, 2 (28,57%) fibrose 1, 2 (28,57%) fibrose 3 e 1 (14,28%) fibrose 4 segundo a classificação de METAVIR. A escala METAVIR avalia a fibrose em uma escala de 0 a 4 onde fibrose 0 representa uma arquitetura do fígado normal sem presença de fibrose e fibrose 4 indica um quadro de cirrose.

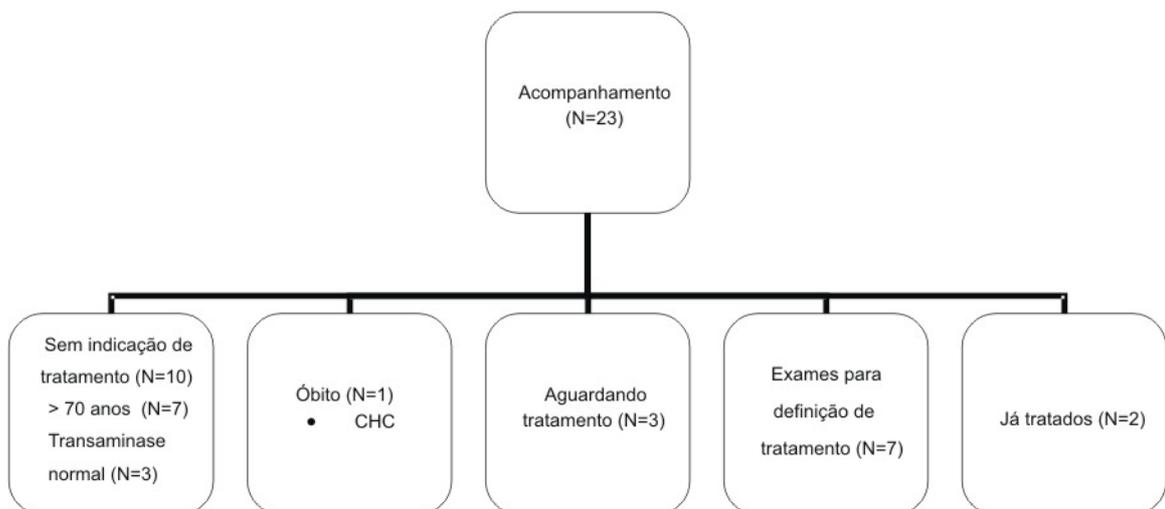


FIGURA 19 - SITUAÇÃO ATUAL DOS PACIENTES EM ACOMPANHAMENTO NA UNIDADE DE SAÚDE DA 14.^a REGIONAL, ANTI-VHC POSITIVOS, RESIDENTES EM TAMBOARA

7 DISCUSSÃO

Existem poucos estudos populacionais sobre a prevalência da infecção pelo VHC por faixa etária que demonstre diferentes perfis epidemiológicos de transmissão. Avaliações como essas refletem não apenas variações regionais, mas também variações no período em que existiu um maior risco de transmissão do VHC. Em Tamboara, a prevalência do anti-VHC foi baixa em crianças e adultos jovens porém aumentou de maneira acentuada entre pessoas mais idosas, responsáveis pela grande maioria dos indivíduos infectados. Esses dados sugerem que o pico de transmissão do VHC ocorreu no passado. Este perfil epidemiológico também foi observado na Espanha (DOMÍNGUEZ *et al.*, 2001), Itália (STEFANO *et al.*, 2002) e Japão (ISHIBASHI *et al.*, 1996) e é consistente com o fato de que o risco de aquisição da infecção pelo VHC foi maior há 30-50 anos.

O uso ilegal de drogas injetáveis foi o modo de transmissão dominante nos EUA durante os últimos 30 anos (ALTER *et al.*, 1999) porém este não foi um fator de risco significativo na população de Tamboara. Em países onde o risco aumentado para VHC ocorreu em um passado distante como observado neste estudo, procedimentos relacionados a área de saúde, realizados tanto por profissionais quanto não profissionais parecem ter tido grande importância na transmissão do VHC.

As autoridades de saúde do município estudado tinham a hipótese de que a alta prevalência estava relacionada a campanhas de vacinação com pistola de pressão. Até 1990, vacinação com esta técnica era usada no Brasil para prevenção de febre amarela. Um estudo epidemiológico feito por Souto *et al.* na região centro-oeste do Brasil sugere que tal técnica de vacinação tenha facilitado a disseminação da hepatite B na população (SOUTO *et al.*, 2001). Em nosso estudo, alguns procedimentos relacionados a área de saúde como injeção com seringa de vidro, vacinação com injetor a pressão e transfusão de sangue antes de 1993 foram identificados por análise univariada como fatores de risco para transmissão do VHC. Mas, estes fatores não apresentaram significância estatística na análise multivariada.

Em um trabalho recente, a prevalência do anti-VHC nas capitais Brasileiras do Nordeste, região Centro-Oeste e Distrito Federal, variou de 0,69% a 1,89% (SVS/MS; OPS; UPE, 2009). Em Tamboara, esta prevalência foi de 4,28% nos indivíduos em geral e de 6,41% em familiares de afetados, considerada elevada para uma cidade

sem fator de risco conhecido. A forte relação entre o risco de infecção e a presença de história familiar de hepatite sugere que a transmissão se deu entre membros da mesma família, mas não define exatamente a via de transmissão. Como proposto por Rao *et al.*, muitas das infecções do passado foram adquiridas por fontes externas em que mais de um membro da família foi infectado ao mesmo tempo (RAO *et al.*, 2002). Embora esta fonte não tenha sido identificada em Tamboara, a baixa prevalência em adultos jovens sugere que a exposição ao fator de risco não esteja mais ocorrendo como forma de transmissão do VHC nessa idade.

Segundo Campiotto *et al.*, o genótipo 1 do VHC é o mais prevalente em todas as regiões do Brasil com uma frequência média de 64,9%. No entanto, o genótipo 3 foi mais prevalente (43,2%) na região sul do que em outras áreas (CAMPIOTTO *et al.*, 2005). Em Tamboara, 70% dos portadores do VHC apresentavam o genótipo 3. Tal genótipo parece estar associado a um maior risco de transmissão materno-fetal (BEVILACQUA *et al.*, 2009). Nosso estudo encontrou uma prevalência de anti-VHC de 6,41% em membros da família de pacientes positivos, reforçando a importância de transmissão familiar.

A incidência acumulada de anti-VHC no período de 2003 a 2006 de 581,95 por 100.000 habitantes em Tamboara chamou a atenção dos órgãos de saúde locais, havendo necessidade de melhor conhecimento da situação para que estratégias efetivas fossem adotadas. Após a conclusão deste estudo, pudemos saber que a transmissão do vírus se deu no passado e não há mais um risco aumentado de se adquirir o VHC em Tamboara. Portanto, as medidas de ação devem concentrar-se em tratar os indivíduos infectados. Tal medida será extremamente eficiente em evitar cirrose e CHC e terá um resultado socioeconômico muito maior do que simplesmente prevenir a contaminação pelo VHC. Um outro dado favorável do ponto de vista de resposta ao tratamento é a alta prevalência de genótipo 3 que é um fator preditivo de boa resposta.

Em nossa casuística, 64,95% dos indivíduos incluídos no estudo eram do gênero feminino. Como o trabalho foi realizado durante o fim de semana, a maior prevalência de mulheres não se deve a ausência dos seus parceiros para trabalho mas provavelmente por uma grande taxa de viuvez.

Segundo nosso conhecimento, este é o primeiro estudo epidemiológico brasileiro que testa a concordância entre o teste rápido para anti-VHC e a quimioluminescência como screening populacional e em soro de indivíduos HIV positivos. Em um estudo

francês, a sensibilidade do ensaio rápido imunocromatográfico para detecção do anti-VHC foi avaliado em 421 amostras de sangue VHC RNA positivas de portadores crônicos e comparados com o método EIA (DESBOIS *et al.*, 2008). A sensibilidade do teste rápido foi de 95,5% e resultados falso negativos estiveram associados com a presença do HIV. Entre indivíduos HIV negativos, a sensibilidade foi de 99,2% enquanto em positivos foi de 77,5%. No presente estudo, o teste rápido demonstrou concordância quase perfeita com a quimioluminescência nos Tamboarenses. Porém a concordância foi inferior a encontrado na população geral quando amostras estocadas de indivíduos HIV positivos foram testadas em nosso estudo. Uma vez que Tamboara apresenta baixa prevalência de HIV com apenas um caso conhecido em 2007, acreditamos que a situação HIV não tenha influenciado nos resultados encontrados em nossa casuística. Assim sendo, o teste mostrou ser simples, preciso e de fácil execução, com ótima concordância com a quimioluminescência. Deve-se porém estar atento a dados relacionados a prevalência do HIV no município ou região a ser estudada. Quando a prevalência do HIV for significativa, a aplicação do teste rápido para VHC deverá ser antecedida por um teste sorológico para HIV. Caso o resultado seja positivo, outros métodos para diagnóstico do VHC deverão ser empregados. Os dados aqui apresentados não invalidam o teste rápido, pelo contrário, fornecem subsídios para que outros estudos de base-populacional possam ser realizados uma vez que as vantagens e desvantagens do teste já foram demonstradas.

O Brasil é um país complexo, composto por uma população nitidamente heterogênea principalmente quanto ao nível cultural e socioeconômico. Sua geografia variada e grande área territorial, o tornam ainda mais interessante do ponto de vista epidemiológico. Por outro lado, esta grande diversidade dificulta e até mesmo impossibilita uma estratégia única de atuação frente aos problemas de saúde da população.

Este trabalho realizado em um pequeno município do interior do Paraná, serve como projeto piloto para outras áreas. Ele envolveu e motivou agentes comunitários, a população da cidade e acadêmicos residentes próximo ao município. O estudo conseguiu fazer uma cobertura e análise de todos os setores de Tamboara e encontrou nos bairros mais centrais, onde reside a população mais idosa, uma maior prevalência do anti-VHC. Esses dados servem de alerta para estudos em que apenas um bairro ou região da cidade foi selecionado aleatoriamente para investigação.

Como realizar um estudo epidemiológico em um país como o nosso? Como levar os resultados deste estudo ao objeto de pesquisa? Talvez esteja nesta resposta o grande benefício deste estudo aos pesquisadores brasileiros: o uso do teste rápido.

Em uma visita realizada dois anos após a coleta de dados, observamos que a grande maioria dos pacientes anti-VHC positivos não estavam sendo tratados porque não haviam conseguido realizar biópsia hepática. Não havia na região nenhum médico que a fizesse pelo Sistema Único de Saúde (SUS), embora houvesse em Tamboara leitos disponíveis para tal. Esta informação não era do conhecimento da Secretaria de Saúde do Estado do Paraná. A parceria com a iniciativa privada foi essencial neste momento para solucionar temporariamente o problema e as biópsias hepáticas foram realizadas por médico trazido de outra região com este objetivo. Atualmente, a Sociedade Brasileira de Hepatologia está engajada em um projeto de capacitação para biópsia hepática, em conjunto com o programa Nacional de Hepatites Virais da Secretaria de Vigilância e Saúde do Ministério da Saúde. Acredito que este será um grande avanço para incluir e dar acesso ao tratamento a indivíduos que residem longe dos grandes centros. Apesar de termos facilitado a realização das biópsias hepáticas na população de Tamboara, dois anos após o início do estudo e diagnóstico de anti-VHC positivo em 30 indivíduos, apenas 2 pacientes haviam sido tratados o que comprova uma lentidão no processo burocrático para se adquirir a medicação pelo SUS.

Cada vez mais estou certa de que no Brasil é necessário conhecimento epidemiológico sobre a hepatite C, envolvimento e motivação para tratar por parte dos servidores que prestam atendimento público na área de saúde e esclarecimento sobre a doença na população geral. Só assim poderemos levar a melhor terapêutica para hepatite C crônica aos pacientes de todo o país que necessitam do SUS e não apenas aos indivíduos beneficiários da medicina privada.

8 CONCLUSÕES

- a) A prevalência estimada do marcador sorológico do VHC entre indivíduos residentes em Tamboara foi de 4,28%.
- b) A prevalência estimada do marcador sorológico do VHC em familiares de indivíduos portadores do VHC, residentes em Tamboara foi de 6,41%.
- c) Através da análise multivariada dos fatores de risco para VHC presentes em indivíduos com idade superior a 45 anos, apenas a história de algum familiar ter tido ou ter hepatite, apresentou significância estatística ($p=0,001$; OR 5,08; IC 95%=1,99 -12,99).
- d) Houve uma maior prevalência do genótipo 3 do VHC, correspondendo a 70% dos casos.
- e) Na população de Tamboara o Teste Rápido para VHC como *screening* populacional mostrou ser um teste simples, preciso e de fácil execução, com índice de concordância Kappa quase perfeito em relação a Quimioluminescência (0,91; IC 95%=0,82-1).
- f) O Teste Rápido para VHC apresentou coeficiente de concordância Kappa forte em relação a Quimioluminescência (0,76; IC 95%=0,64-0,88 em soro de indivíduos co-infectados HIV-VHC).
- g) Todos os indivíduos com Teste Rápido e Quimioluminescência positivos para o VHC apresentaram viremia.

9 PERSPECTIVAS FUTURAS

Este estudo não deverá terminar com a conclusão desta tese. Será de grande importância para melhor compreensão do fator de risco história familiar positiva para hepatite, a realização da análise filogenética do VHC nos indivíduos comprometidos. Ainda com o objetivo de avaliar o teste rápido e o modelo de estudo aqui desenvolvido, temos como projeto repetir o trabalho na cidade de Paranaguá, muito mais complexa do que Tamboara e com uma alta prevalência de indivíduos HIV positivos.

REFERÊNCIAS

ABDEL-AZIZ, F.; HABIB, M.; MOHAMED, M. K.; ABDEL-HAMID, M.; GAMIL, F.; MADKOUR, S.; MIKHAIL, N. N.; THOMAS, D.; FIX, A. D.; STRICKLAND, G. T.; ANWAR, W.; SALLAM, I. Hepatitis C virus (HCV) infection in a community in the Nile delta: population description and HCV prevalence. **Hepatology**, v.32, p.111-115, 2000.

ABTO. Disponível em: <<http://www.abto.org.br>>. Acesso em: 16 fev. 2010.

AFDHAL, N.H. The natural history of hepatitis C. **Semin Liver Dis**, v.24, Supl. 2, p.3-8, 2004.

ALTER, H. J.; HOLLAND, P. V.; MORROW, A. G.; PURCELL, R. H.; FEINSTONE, S. M.; MORITSUGU, Y. Clinical and serological analysis of transfusion-associated hepatitis. **Lancet**, v.2, p.838-41, 1975.

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

ANZOLA, M.; BURGOS, J. J. Hepatitis C virus (HCV): model structure and genome organisation. **Exter Reviews in Molecular Medicine**. Cambridge (UK): Cambridge University Press, 2003. v.5.

BEVILACQUA, E.; FABRIS, A.; FLOREANO, P.; PEMBREY, L.; NEWELL, M. L.; TOVO, P. A.; AMOROSO, A.; EPHN COLLABORATORS. Genetic factors in mother-to-child transmission of HCV infection. **Virology**, v.390, p.64-70, 2009.

BRAGA, A. C. M.; REASON, I. J. M.; MALUF, E. C. P.; VIEIRA, E. R. Leprosy and confinement due to leprosy show high association with hepatitis C in southern Brazil. **Acta Trop**, v.97, p.88-93, 2006.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA. **Hepatites virais: o Brasil está atento**. 3.ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2008.

BUKH, J.; MILLER, R.; PURCELL, R. Genetic heterogeneity of hepatitis C virus: quasispecies and genotypes. **Semin Liver Dis**, v.15, p.41-63, 1995.

BUSCARINI, E.; TANZI, E.; ZANETTI, A. R.; SAVI, E.; SBOLLI, G.; CIVARDI, G.; DI STASI, M.; FORNARI, F.; BUSCARINI, L. High prevalence of antibodies to hepatitis C virus among family members of patients with anti-HCV-positive chronic liver disease. **Scand J Gastroenterol**, v.28, p.343-346, 1993.

CAMPELLO, C.; POLI, A.; DAL MOLIN, G.; BESOZZI-VALENTINI, F. Seroprevalence, Viremia and Genotype Distribution of Hepatitis c Virus: A Community-Based Population Study in Northern Italy. **Infection**, v.30, p.7-12, 2002.

CAMPIOTTO, S.; PINHO, J. R.; CARRILHO, F. J.; DA SILVA, L. C.; SOUTO, F. J.; SPINELLI, V.; PEREIRA, L. M.; COELHO, H. S.; SILVA, A. O.; FONSECA, J. C.; ROSA, H.; LACET, C. M.; BERNARDINI, A. P. Geographic distribution of hepatitis C virus genotypes in Brazil. **Braz J Med Biol Res**, v.38, p.41-49, 2005.

CARRILHO, F. J.; SILVA, L. C. Epidemiologia. In: SILVA, L. C. (Ed.). **Hepatites agudas e crônicas**. São Paulo: Savier Editora de Livros Médicos, 1995. p.73-95.

CARVALHO, F. H. P.; COELHO, M. R. C. D.; VILELLA, T. A. S.; SILVA, J. L. A.; MELO, H. R. L. Co-infecção por HIV/HCV em hospital universitário de Recife, Brasil. **Rev Saúde Pública**, v.43, p.133-139, 2009.

CARVALHO, M.; BRANCO, P. P.; LUVIZOTTO, M. L.; VALDERRAMA, D. E.; RABONE, S.; DOI, E.; IVANTES, C.; MUZZILLO, D. A. High prevalence of hepatitis C virus infection in chronic hemodialysis patients. **Braz J Infect Dis**, v.3, p.144-148, 1999.

CAVALHEIRO, N. P. Sexual transmission of hepatitis C. **Rev Inst Med Trop S Paulo**, v.49, p.271-277, 2007.

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.359-361, 1989.

CONRY-CANTILENA, C.; VANRADEN, M.; GIBBLE, J.; MELPOLDER, J.; SHAKIL, A. O.; VILADOMIU, L.; CHEUNG, L.; DIBISCEGLIE, A.; HOOFNAGLE, J.; SHIH, J. W. *et al.* Routes of infection, viremia, and liver disease in blood donors found to have hepatitis C virus infection. **N Engl J Med**, v.334, p.1691-1696, 1996.

DANIEL, H.D.J.; ABRAHAM, P.; RAGHURAMAN, S.; VIVEKANANDAN, P.; SUBRAMANIAM, T.; SRIDHARAN, G. Evaluation of a Rapid Assay as an Alternative to Conventional Enzyme Immunoassays for Detection of Hepatitis C Virus-Specific Antibodies. **J Clin Microbiol**, v.43, p.1977-1978, 2005.

DAVIS, G. L. Hepatitis C. In: SCHIFF, E. R.; SORREL, M. F.; MADDREY, W. C. (Ed.). **Shiff's diseases of the liver**. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1999. p.793-836.

DEMELIA, L.; VALLEBONA, E.; POMA, R.; SANNA, G.; MASIA, G.; COPPOLA, R. C. HCV transmission in family members of subjects with HCV related chronic liver disease. **Eur J Epidemiol**, v.12, p.45-50, 1996.

DESBOIS D.; VAGHEFI, P.; SAVAY, J.; DUSSAIX, E.; ROQUE-AFONSO, A.-M. Sensitivity of a rapid immuno-chromatographic test for hepatitis C antibodies detection. **J Clin Virol**, v.41, p.129-133, 2008.

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

DIAGO, M.; ZAPATER, R.; TUSET, C.; CARBONELL, P.; GONZALEZ, C.; CORS, R.; CASAS, E. Intrafamily transmission of hepatitis C virus: sexual and non-sexual contacts. **J Hepatol**, v.25, n.2, p.125-128, 1996.

DOMÍNGUEZ, A.; BRUGUERA, M.; VIDAL, J.; PLANS, P.; SALLERAS, L. Community-based seroepidemiological survey of HCV infection in Catalonia, Spain. **J Med Virol**, v.65, p.688-693, 2001.

DORE, G.J.; LAW, M.; MacDONALD, M.; KALDOR, J. M. Epidemiology of hepatitis C virus infection in Australia. **J Clin Virol**, v.26, p.171-184, 2003.

FOCACCIA, R.; DA CONCEIÇÃO, O.J.; SETTE, H.JR.; SABINO, E.; BASSIT, L.; NITRINI, D. R.; LOMAR, A. V.; LORENÇO, R.; VIEIRA DE SOUZA, F.; KIFFER, C. R.; SANTOS, E. B.; GONZALES, M. P.; SÁEZ-ALQUÉZAR, A.; RISCAL, J. R.; FISCHER, D. Estimated prevalence of viral hepatitis in the general population of the municipality of São Paulo, measured by a serologic survey of stratified, randomized and residence-based population. **Braz J Infect Dis**, v.2, p.269-284, 1998.

FONSECA, J. C. *et al.* Epidemiologia da infecção pelo vírus da hepatite C no Brasil. Relatório de estudo da Sociedade Brasileira de Hepatologia. **GED**, v.18, p.S3-S8, 1999.

GERARD, C.; DELWAIDE, J.; VAIRA, D.; BASTENS, B.; SERVAIS, B.; WAIN, E.; BATAILLE, C.; DAENEN, G.; BELAÏCHE, J.; GLEVHE. Evolution over a 10 year period of the epidemiological profile of 1726 newly diagnosed HCV patients in Belgium. **J Med Virol**, v.76, p.503-510, 2005.

GHANY, M. G.; STRADER, D. B.; THOMAS, D. L.; SEEFF, L. B.; AMERICAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF LIVER DISEASES. Diagnosis, Management, and Treatment of Hepatitis C: An Update. **Hepatology**, v.49, p.1335-1374, 2009.

GONÇALVES JÚNIOR, F.L.; PEDRO, R.J.; SILVA, L.J.; BOCCATO, R. S. B. S.; GONÇALES, N. S. L. Hepatites pós-transfusionais na cidade de Campinas, SP, Brasil. II. Presença dos anticorpos anti-HBc e anti-HCV em candidatos a doadores de sangue e ocorrência de hepatites pós-transfusionais pelo vírus C nos receptores de sangue ou derivados. **Rev Inst Méd Trop**, v.35, p.63-71, 1993.

GRINGERI, E.; VITALE, A.; BROLESE, A.; ZANUS, G.; BOCCAGNI, P.; NERI, D.; VALMASONI, M.; D'AMICO, F.; CIARLEGLIO, F. A.; CARRARO, A.; PAULETTO, A.; VIOLI, P.; BASSI, D.; D'AMICO, F. JR.; D'AMICO, D. F.; CILLO, U. Hepatitis C virus-related cirrhosis as a significant mortality factor in intention-to-treat analysis in liver transplantation. **Transplant Proc**, v.39, p.1901-1903, 2007.

HOUGHTON, M.; WEINER, A.; HEN, J.; KUO, G.; CHOO, Q. Molecular biology of the hepatitis C viruses: implications for diagnosis, development and control of viral disease. **Hepatology**, v.14, p.381-388, 1991.

IBGE. Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br/cidadesat>>. Acesso em: 28 out. 2009.

ISHIBASHI, M.; SHINZAWA, H.; KUBOKI, M.; TSUCHIDA, H.; TAKAHASHI, T. Prevalence of inhabitants with anti-hepatitis C virus antibody in an area following an acute hepatitis C epidemic: age and area-related features. **J Epidemiol**, v.6, p.1-7, 1996.

IVANTES, C. A.; AMARANTE, H.; IOSHII, S. O.; PASQUINI, R. Hepatitis C vírus in long-term bone marrow transplant survivors. **Bone Marrow Transplant**, v.33, p.1181-1185, 2004.

JOURBERT, J. J.; DEWAR, J. B.; WEINBERG, J.; DE BEER, M.; PARKER, J. S.; STEELE, A. D. A cost-effective particle agglutination assay to detect viral antibodies in dried blood spots – a simple solution to HIV and HCV screening. **Cent Afr J Med**, v.49, p.127-130, 2003.

KENNY-WALSH, E. Clinical outcomes after hepatitis C infection from contaminated anti-D immune globulin. **N Engl J Med**, v.340, p.1228-1233, 1999.

KIYOSAWA, K.; SODEYAMA, T.; TANAKA, E. *et al.* Interrelationship of blood transfusion, non-A, non-B hepatitis and hepatocellular carcinoma: analysis by detection of antibody to hepatitis C virus. **Hepatology**, v.12, p.671-675, 1990.

- KUO, G.; CHOO, Q.L.; ALTER, M. *et al.* An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A non-B hepatitis. **Science**, v.244, p.362-364, 1989.
- LAVANCHY, D. The global burden of hepatitis C. **Liver Int**, v.29, p.74-81, 2009.
- LEHMAN, E. M.; WILSON, M. L. Epidemic hepatitis C virus infection in Egypt: estimates of past incidence and future morbidity and mortality. **J Viral Hepat**, v.16, p.650-658, 2009.
- MAST, E. E.; HWANG, L. Y.; SETO, D. S.; NOLTE, F. S.; NAINAN, O. V.; WURTZEL, H.; ALTER, M. J. Risk factors for perinatal transmission of hepatitis C virus (HCV) and the natural history of HCV infection acquired in infancy. **J Infect Dis**, v.192, p.1880-1889, 2005.
- MEDINA, M.; SHIFF, E. R. Hepatitis C: diagnostic assays. **Semin Liver Dis**, v.15, p.33-40, 1995.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. Disponível em: <<http://portal.saude.gov.br>>. Acesso em: 16 fev. 2010.
- MINOLA, E.; BALDO, V.; BALDOVIN, T.; TRIVELLO, R.; FLOREANI, A. Intrafamilial transmission of hepatitis C virus infection. **Eur J Epidemiol**, v.21, p.293-297, 2006.
- MOHAMED, M. K.; ABDEL-HAMID, M.; MIKHAIL, N. N.; ABDEL-AZIZ, F.; MEDHAT, A.; MAGDER, L. S.; FIX, A. D.; STRICKLAND, G. T. Intrafamilial transmission of hepatitis C in Egypt. **Hepatology**, v.42, p.683-687, 2005.
- MONTEBUGNOLI, L.; BOREA, G.; MINIERO, R.; SPROVIERI, G. A rapid test for the visual detection of anti-hepatitis C virus antibodies in whole blood. **Clin Chim Acta**, v.288, p.91-96, 1999.
- MUSSI, A. D.; PEREIRA, R. A.; CORRÊA E SILVA, V. A.; MARTINS, R. M.; SOUTO, F. J. Epidemiological aspects of hepatitis C virus infection among HIV-infected individuals in Mato Grosso State, Central Brazil. **Acta Trop**, v.104, p.116-121, 2007.
- NAPOLI, N.; FIORE, G.; VELLA, F.; FERA, G.; SCHIRALDI, O. Prevalence of antibodies to hepatitis C virus among family members of patients with chronic hepatitis C. **Eur J Epidemiol**, v.9, p.629-632, 1993.
- NICK, S; SCHEIBLAUER, H. Sensitivities of CE – Marked HIV, HCV, and HBsAg Assays. **J Med Virol**, v.79, p.S59-S64, 2007.

PATIÑO-SARCINELLI, F.; HYMAN, J.; CAMACHO, L. A.; 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.

PERZ, J. F.; FARRINGTON, L. A.; PECORARO, C.; HUTIN, Y. J. F.; ARMSTRONG, G. L. Estimated global prevalence of hepatitis C virus infection. 2004. Disponível em: <<http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2010>>. Acesso em: 17 fev. 2010.

PIETRANGELO, A. Hemochromatosis gene modifies course of hepatitis C viral infection. **Gastroenterology**, v.124, p.1509-23, 2003.

PEDROSO, M. L. A. **Avaliação, acompanhamento laboratorial e análise clínico-epidemiológica da presença de anticorpos e RNA do vírus da hepatite C em doadores de sangue anti-VHC ELISA positivos**. Curitiba, 1993. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Paraná.

POYNARD, T.; MCHUTCHISON, J.; GOODMAN, Z.; LING, M. H.; ALBRECHT, J. Is an "a la carte" combination interferon alfa-2b plus ribavirin regimen possible for the first line treatment in patients with chronic hepatitis C? **Hepatology**, v.31, p.211-218, 2000.

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.

RAO, M. R.; NAFICY, A. B.; DARWICH, M. A.; DARWISH, N. M.; SCHISTERMAN, E.; CLEMENS, J. D.; EDELMAN, R. Further evidence for association of hepatitis C infection with parenteral schistosomiasis treatment in Egypt. **BMC Infectious Diseases**, v.2, p.1-7, 2002.

ROBERTS, E. A.; YEUNG, L. Maternal-infant transmission of hepatitis C virus infection. **Hepatology**, v.36, p.s106-s113, 2002.

ROONEY, G.; GILSON, R. J. C. Sexual transmission of hepatitis C virus infection. **Sex Transm Inf**, v.74, p.399-404, 1998.

ROUDOT-THORAVALL, F.; BASTIE, A.; PAWLOTSKY, J. M.; DHUMEAUX, D. Epidemiological factors affecting the severity of hepatitis C virus-related liver disease: a French survey of 6,664 patients. The Study Group for the Prevalence and the Epidemiology of Hepatitis C Virus. **Hepatology**, v.26, p.485-90, 1997.

SECRETARIA DE SAÚDE DO ESTADO DO PARANÁ. Fonte: SCVGS-Sinan / Datasus. Disponível em: <<http://www.saude.pr.gov.br>>. Acesso em: ago. 2007.

SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE;
ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DE SAÚDE; UNIVERSIDADE DE
PERNAMBUCO. Inquérito Epidemiológico de Hepatites Virais. Apresentado no **XX Congresso Brasileiro de Hepatologia**. 30/09 a 03/10/2009. Centro de Eventos Hotel Serrano, Gramado, 2009.

SEEFF, L.; HOOFNAGLE, J. H. National Institutes of Health Consensus Development Conference: Management of Hepatitis C: 2002. **Hepatology**, v.36, p.s3-s20, 2002.

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.776-9, 1997.

SHIFFMAN, M. L.; SAAB, S.; FENG, S.; ABECASSIS, M. I.; TZAKIS, A. G.; GOODRICH, N. P.; SCHAUBEL, D. E. Liver and intestine transplantation in the United States, 1995-2004. **Am J Transplant**, v.6, p.1170-1187, 2006.

SILVA, L. C. **Hepatites agudas e crônicas**. 2.ed. São Paulo: Sarvier, 1995.

SIMMONDS, P. Genetic diversity and evolution of hepatitis C virus – 15 years on. **J Gen Virol**, v.85, p.3173-3188, 2004.

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

SINAN. Fonte: SVS/MS. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/situacao_epidemiologica>. Acesso em: 9 jun. 2009.

SOUTO, F. J. D.; ESPÍRITO SANTO, G. A.; PHILIPPI, J. C.; PIETRO, B. R. C.; AZEVEDO, R. B.; GASPAR, A. M. C. Prevalência e fatores associados a marcadores do vírus da hepatite B em população rural do Brasil Central. **Rev Panam Salud Publica**, v.10, p.388-394, 2001.

STEFANO, R.; STROFFOLINI, T.; FERRARO, D.; USTICANO, A.; VALENZA, L. M.; MONTALBANO, L.; POMARA, G.; CRAXÌ, A. Endemic hepatitis C virus infection in a Sicilian town: further evidence for iatrogenic transmission. **J Med Virol**, v.67, p.339-344, 2002.

STRADER, D. B.; WRIGHT, T.; THOMAS, D. L.; SEEFF, L. B.; AMERICAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF LIVER DISEASES. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. **Hepatology**, v.39, p.1147-1171, 2004.

SUN, C.; CHEN, H.; LU, S.; CHEN, C. J.; LU, C. F.; YOU, S. L.; LIN, S. H. Persistent hyperendemicity of hepatitis C virus infection in Taiwan: the important role of iatrogenic risk factors. **J Med Virol**, v.65, p.30-34, 2001.

TONG, M. J.; EL-FARRA, N. S.; REIKES, A. R.; CO, R. L. Clinical outcomes after transfusion-associated hepatitis C. **N Engl J Med**, v.332, p.1463-1466, 1995.

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

WIKIPEDIA. Disponível em: <http://pt.wikipedia.org/wiki/Ficheiro:Parana_Municip_Tamboara.svg>. Acesso em: 21 jun. 2010.

YUEN, M.; HUI, C.; YUEN, J. C.; YOUNG, J. L.; LAI, C. L. The accuracy of SM-HCV rapid test for the detection of antibody to hepatitis C virus. **Am J Gastroenterol**, v.96, p.838-841, 2001.

ANEXOS

ANEXO 1
APROVAÇÃO DO PROJETO DE PESQUISA NO COMITÊ
DE ÉTICA EM PESQUISA EM SERES HUMANOS



Curitiba, 15 de agosto de 2007.

Ilmo (a) Sr. (a)
Cláudia Alexandra Pontes Ivantes
Nesta

Prezada Pesquisadora:

Comunicamos que o Projeto de Pesquisa intitulado "ESTUDO EPIDEMIOLOGICO SOBRE HEPATITE C NO MUNICIPIO DE TAMBOARA/PARANA" foi analisado e aprovado com pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos, em reunião realizada no dia 31 de julho de 2007. O referido projeto atende aos aspectos das Resoluções CNS 196/96, e demais, sobre Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do Ministério da Saúde.

CAAE: 0161.0.208.000-07
REGISTRO CEP/HC: 229EXT030/2007-07

Conforme a Resolução 196/96, solicitamos que sejam apresentados a este CEP, relatórios sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos.

Data para entrega do primeiro relatório: 16 de fevereiro de 2008.

Atenciosamente,



Renato Tambara Filho
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa
em Seres Humanos do Hospital de Clinicas/UFPR

ANEXO 2

TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do Projeto: Estudo epidemiológico sobre hepatite C no município de Tamboara – Paraná.

Investigador: Dra. Cláudia Ivantes

Telefone: (41)88480107

Local da Pesquisa: Município de Tamboara - PR

Propósito da Informação ao Paciente e Documento de Consentimento

Você está sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa, coordenada por um profissional de saúde agora denominado pesquisador. Para poder participar, é necessário que você leia este documento com atenção. Ele pode conter palavras que você não entenda. Por favor, peça aos responsáveis pelo estudo para explicar qualquer palavra ou procedimento que você não compreenda claramente.

O propósito deste documento é dar a você as informações sobre a pesquisa e, se assinado, dará a sua permissão para participar no estudo. O documento descreve o objetivo, procedimentos, benefícios e eventuais riscos ou desconfortos caso queira participar. Você só deve participar do estudo se você quiser. Você pode se recusar a participar ou se retirar deste estudo a qualquer momento.

Introdução: A hepatite C é uma doença que acomete o fígado e geralmente não causa sintomas. Na grande maioria das vezes é transmitida através do sangue e materiais perfuro-cortantes contaminados com o vírus.

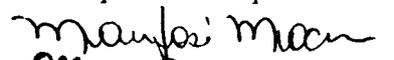
Propósito do Estudo: Este estudo irá pesquisar a presença do Vírus da Hepatite C em indivíduos residentes na cidade de Tamboara – PR, onde dados do SINAN demonstram uma taxa maior desta doença. Além disso, o estudo irá tentar conhecer as prováveis formas de contaminação pelo vírus C nesta população e encaminhar os pacientes para tratamento adequado quando indicado.

Procedimentos: Os indivíduos residentes em Tamboara selecionados através de sorteio que concordarem em participar do estudo serão submetidos a um questionário epidemiológico e coleta de sangue através de punção digital. A punção digital é um procedimento seguro, rápido, pouco doloroso, realizado com material descartável e sem risco de transmissão de doenças.

O resultado do exame e as informações obtidas através do questionário são sigilosas. Você receberá o resultado do teste para hepatite C em breve, via correio e será convocado a comparecer a uma consulta médica se houver necessidade.

O benefício que você terá em participar deste estudo será em identificar se você tem hepatite C e encaminhá-lo para tratamento.

Participação Voluntária: Sua decisão em participar deste estudo é voluntária. Você pode decidir não participar do estudo. Uma vez que você decidiu participar do estudo, você pode retirar seu consentimento e participação a qualquer momento. Se você decidir não continuar no estudo e retirar sua participação, você não será punido ou perderá


Maria José Macelin
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
EM SERES HUMANOS - HC/UFPR
SECRETÁRIA - MAT. / HC 7462

qualquer benefício ao qual você tem direito. Não haverá nenhum custo à você relacionado aos procedimentos previstos no estudo.

Pagamento pela Participação: Sua participação é voluntária, portanto você não será pago por sua participação neste estudo.

Permissão para Revisão de Registros, Confidencialidade e Acesso aos Registros: O investigador responsável pelo estudo e equipe irão coletar informações sobre você. Em todos esses registros um código substituirá seu nome. Todos os dados coletados serão mantidos de forma confidencial. Os dados coletados serão usados para a avaliação do estudo, membros das Autoridades de Saúde ou do Comitê de Ética, podem revisar os dados fornecidos. Os dados também podem ser usados em publicações científicas sobre o assunto pesquisado. Porém, sua identidade não será revelada em qualquer circunstância.

Contato para Perguntas: Se você tiver alguma dúvida com relação ao estudo, direitos do paciente, ou no caso de danos relacionados ao estudo, você deve contatar o Investigador do estudo ou sua equipe (Dra. Cláudia Ivantes) pelo telefone (41)88480117. Se você tiver dúvidas sobre seus direitos como um paciente de pesquisa, você pode contatar o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, pelo telefone 3360-1896. O CEP trata-se de um grupo de indivíduos com conhecimento científico e não científico que realizam revisão ética inicial e continuada do estudo de pesquisa para o mantê-lo seguro e proteger seus direitos.

DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO DO PACIENTE

Eu li e discuti com o investigador responsável pelo presente estudo os detalhes descritos neste documento. Entendo que eu sou livre para aceitar ou recusar, e que eu posso interromper minha participação a qualquer momento sem dar uma razão. Eu concordo que os dados coletados para o estudo sejam usados para o propósito acima descrito.

Eu entendi a informação apresentada neste termo de consentimento. Eu tive a oportunidade para fazer perguntas e todas as minhas perguntas foram respondidas.

Eu receberei uma cópia assinada e datada deste Documento de Consentimento Informado.

NOME DO PACIENTE	ASSINATURA	DATA
------------------	------------	------

NOME DO INVESTIGADOR (pessoa que tomou o TCLE)	ASSINATURA	DATA
---	------------	------



ANEXO 3
TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO LIVRE E ESCLARECIDO (PARA
MENOR DE 18 ANOS)

TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do Projeto: Estudo epidemiológico sobre hepatite C no município de Tamboara – Paraná.

Investigador: Dra. Cláudia Ivantes

Telefone: (41)88480107

Local da Pesquisa: Município de Tamboara - PR

Propósito da Informação ao Paciente e Documento de Consentimento

Seu filho(a) está sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa, coordenada por um profissional de saúde agora denominado pesquisador. Para que ele(a) possa participar, é necessário que você leia este documento com atenção. Ele pode conter palavras que você não entenda. Por favor, peça aos responsáveis pelo estudo para explicar qualquer palavra ou procedimento que você não compreenda claramente.

O propósito deste documento é dar a você as informações sobre a pesquisa e, se assinado, dará a sua permissão para que seu filho(a) participe do estudo. O documento descreve o objetivo, procedimentos, benefícios e eventuais riscos ou desconfortos caso queira participar. Seu filho(a) só deverá participar do estudo se você autorizar. Você pode recusar a participação ou retirá-lo(a) deste estudo a qualquer momento.

Introdução: A hepatite C é uma doença que acomete o fígado e geralmente não causa sintomas. Na grande maioria das vezes é transmitida através do sangue e materiais perfuro-cortantes contaminados com o vírus.

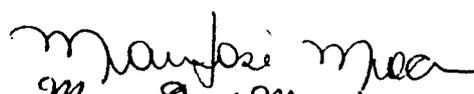
Propósito do Estudo: Este estudo irá pesquisar a presença do Vírus da Hepatite C em indivíduos residentes na cidade de Tamboara – PR, onde dados do SINAN demonstram uma taxa maior desta doença. Além disso, o estudo irá tentar conhecer as prováveis formas de contaminação pelo vírus C nesta população e encaminhar os pacientes para tratamento adequado quando indicado.

Procedimentos: Os indivíduos residentes em Tamboara selecionados através de sorteio que concordarem em participar do estudo serão submetidos a um questionário epidemiológico e coleta de sangue através de punção digital. A punção digital é um procedimento seguro, rápido, pouco doloroso, realizado com material descartável e sem risco de transmissão de doenças.

O resultado do exame e as informações obtidas através do questionário são sigilosas. Seu filho(a) receberá o resultado do teste para hepatite C em breve, via correio e será convocado(a) a comparecer a uma consulta médica se houver necessidade.

O benefício que ele(a) terá em participar deste estudo será em identificar a presença de hepatite C e encaminhá-lo(la) para tratamento.

Participação Voluntária: Sua decisão em relação a participação de seu filho(a) neste estudo é voluntária. Você pode decidir não participar do estudo. Uma vez que você decidiu que ele (a) participe do estudo, você pode retirar seu consentimento e participação a qualquer momento. Se você decidir que ele(a) não continue no estudo e


Maria José Mocelin
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
EM SERES HUMANOS - HC/UFPR
SECRETÁRIA - MAT. / HC 7462

retirar sua participação, você ou seu filho(a) não serão punidos ou perderão qualquer benefício ao qual vocês têm direito. Não haverá nenhum custo à você ou ao seu filho(a) relacionado aos procedimentos previstos no estudo.

Pagamento pela Participação: A participação de seu filho(a) é voluntária, portanto vocês não serão pagos por participarem deste estudo.

Permissão para Revisão de Registros, Confidencialidade e Acesso aos Registros: O investigador responsável pelo estudo e equipe irão coletar informações sobre seu filho(a). Em todos esses registros um código substituirá o nome dele(a). Todos os dados coletados serão mantidos de forma confidencial. Os dados coletados serão usados para a avaliação do estudo, membros das Autoridades de Saúde ou do Comitê de Ética, podem revisar os dados fornecidos. Os dados também podem ser usados em publicações científicas sobre o assunto pesquisado. Porém, a identidade não será revelada em qualquer circunstância.

Contato para Perguntas: Se você tiver alguma dúvida com relação ao estudo, direitos do paciente, ou no caso de danos relacionados ao estudo, você deve contatar o Investigador do estudo ou sua equipe (Dra. Cláudia Ivantes) pelo telefone (41)88480117. Se você tiver dúvidas sobre os direitos do seu filho(a) como um paciente de pesquisa, você pode contatar o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, pelo telefone 3360-1896. O CEP trata-se de um grupo de indivíduos com conhecimento científico e não científico que realizam revisão ética inicial e continuada do estudo de pesquisa para mantê-lo seguro e proteger os direitos do participante.

DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO DO PACIENTE (MENOR)

Eu li e discuti com o investigador responsável pelo presente estudo os detalhes descritos neste documento e concordo com a participação do menor sob minha responsabilidade neste projeto de pesquisa. Entendo que eu sou livre para aceitar ou recusar, e que eu posso interromper esta participação a qualquer momento sem dar uma razão. Eu concordo que os dados coletados para o estudo sejam usados para o propósito acima descrito.

Eu entendi a informação apresentada neste termo de consentimento. Eu tive a oportunidade para fazer perguntas e todas as minhas perguntas foram respondidas.

Eu receberei uma cópia assinada e datada deste Documento de Consentimento Informado.

NOME DO MENOR	ASSINATURA	DATA
---------------	------------	------

NOME DO RESPONSÁVEL	ASSINATURA	DATA
---------------------	------------	------

NOME DO INVESTIGADOR (pessoa que tomou o TCLE)	ASSINATURA	DATA
---	------------	------

ANEXO 4

COMUNICADO DE "CAMPANHA SOBRE HEPATITE C" DISTRIBUÍDO EM ESCOLAS, HOSPITAIS, ÓRGÃOS PÚBLICOS E COMÉRCIO EM TAMBOARA

COMUNICAMOS

Comunicamos que no dia 01 e 02 de Setembro estará sendo realizada uma **Campanha sobre a Hepatite "C"** com a Equipe da Universidade Federal do Paraná com apoio da FAFIPA e 14ª Regional de Saúde.

Informamos que esta campanha é de grande importância para a detecção dos casos de Hepatite "C" em nosso Município e que serão realizados exames por sorteio nas residências.

Contamos com a colaboração e compreensão de todos nesta campanha.

Secretaria Municipal de Saúde de Tamboara

ANEXO 5
TERMO DE ANUÊNCIA DA 14.^a REGIONAL DE SAÚDE DE PARANAVÁI



ESTADO DO PARANÁ
Secretaria de Estado da Saúde – SESA
Instituto de Saúde do Paraná – ISEP
14ª Regional de Saúde - Paranavaí

TERMO DE ANUÊNCIA

Projeto de pesquisa: “Estudo Epidemiológico sobre Hepatite C no município de Tamboara – Pr”

A 14ª Regional de Saúde do Paraná, Paranavaí, concorda em participar do **“Estudo Epidemiológico sobre Hepatite C”** no município de **Tamboara – Pr**.

Este estudo será coordenado pela Universidade Federal do Paraná, na pessoa de Dra. Cláudia Alexandra Pontes Ivantes, com a colaboração da Coordenação do Programa Estadual de Hepatites Virais da Secretaria de Estado da Saúde do Paraná, 14ª Regional de Saúde e Secretaria de Saúde do Município de Tamboara.


Helena Ribeiro Porto Machado
Diretora da 14.ª Regional
de Saúde de Paranavaí

Paranavaí, 22/10/2007

ANEXO 6
TERMO DE ANUÊNCIA DO SECRETÁRIO
MUNICIPAL DE SAÚDE DE TAMBOARA



SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE

Rua Marechal Floriano Peixoto, 1239 Fone/Fax: 0__44 - 3460.1220

E-mail – www.hospitaltamboara@fornet.com.br

CEP – 87.760-000 - Tamboara - Paraná

TERMO DE ANUÊNCIA

Projeto de pesquisa: “Estudo Epidemiológico sobre Hepatite C no município de Tamboara”

A Secretaria de Saúde do município de Tamboara-PR, concorda em participar do “Estudo Epidemiológico sobre Hepatite C no município de Tamboara”.

Este estudo será coordenado pela Universidade Federal do Paraná, na pessoa de Dra. Claudia Alexandra Pontes Ivantes, com a colaboração da Coordenação Estadual do Programa Estadual de Hepatites Virais da Secretaria de Estado do Paraná, 14ª Regional de Saúde e Secretaria de Saúde do Município de Tamboara.


Luiz Antônio Correa
Diretor de Saúde e Bem Estar Social
Tamboara - Paraná

Secretário Municipal de Saúde de Tamboara

Tamboara, 28 / 05 / 2007.

ANEXO 7
INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

1 Nome do Aplicador _____ 2 Data da Entrevista _____ 3 Horário _____

4 Nome do Paciente _____ 5 Data de Nascimento _____

6 Sexo 1 - Masculino 2 - Feminino 9 - Ignorado 7 Raça/Cor 1-Branca 2-Preta 3-Amarela 4-Parda 5-Indígena 9-Ignorado 8 Escolaridade (em anos de estudo concluídos) 1-Nenhuma 2-De 1 a 3 3-De 4 a 7 4-De 8 a 11 5-De 12 e mais 9-Ignorado

9 Estado Civil 1- Solteiro 2- Casado 3- Separado 4- Amasiado 5- Viuvo 6- Outro Qual Outro: _____ 10 Município de Residência **TAMBOARA** Código (IBGE) 4 1 2 6 7 0 2

11 Logradouro (rua, avenida,...) _____ 12 Número _____

13 Complemento (apto., casa, ...) _____ 14 Ponto de Referência _____ UF P R

15 Bairro _____ 16 (DDD) Telefone 4 4 _____

17 Profissão Atual _____ 18 Em algum momento trabalhou na área da saúde 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado

Dados Complementares

19 Algum familiar teve ou tem hepatite 1 - Sim 2 - Não 9 - Não sabe 20 Você teve ou tem hepatite 1 - Sim 2 - Não 9 - Não sabe 21 Se sim, qual o tipo de hepatite 1 - Hep A 2 - Hep B 3 - Hep C 9 - Não sabe

22 Realizou cirurgia anteriormente 1 - Sim 2 - Não 9 - Não sabe 23 Usou ou usa drogas injetáveis 1 - Sim 2 - Não Se sim, qual? _____ 24 Usou ou usa drogas não injetáveis 1 - Sim 2 - Não Se sim, qual? _____

25 Recebeu injeções com seringa de vidro 1 - Sim 2 - Não 3 - Não sabe 26 Foi vacinado com injetor a pressão (revolver, pistola) 1 - Sim 2 - Não 3 - Não sabe 27 Fez tatuagem 1 - Sim 2 - Não 28 Realizou acupuntura com agulha 1 - Sim 2 - Não 3 - Não sabe

29 Utilizou ou utiliza navalha no barbeiro 1 - Sim 2 - Não 3 - Não sabe 30 Compartilha aparelho de barbear (gillette) com outras pessoas 1 - Sim 2 - Não 9 - Não sabe 31 Utiliza material (alicate, espátula e outros) do salão para manicure/pedicure 1 - Sim 2 - Não 32 Usa escova de dente de outra pessoa 1 - Sim 2 - Não

33 Após acidente fez sutura (pontos) 1 - Sim 2 - Não 9 - Não sabe 34 Teve fratura exposta (com exposição óssea) 1 - Sim 2 - Não 9 - Não sabe 35 Sofreu acidente onde houve exposição de mucosa a sangue de outra pessoa 1 - Sim 2 - Não 3 - Não sabe

36 Sofreu acidente com agulha contendo sangue de outra pessoa 1 - Sim 2 - Não 9 - Não sabe 37 Fez ou faz tratamento dentário 1 - Sim 2 - Não 9 - Não sabe 38 Foi submetido a endoscopia digestiva (do estômago) 1 - Sim 2 - Não 3 - Não sabe

39 Recebeu transfusão de sangue antes de 1993 1 - Sim 2 - Não 9 - Não sabe 40 Recebeu transfusão de sangue em 1993 ou após esse ano 1 - Sim 2 - Não 3 - Não sabe 41 Teve ou tem relação sexual com profissional do sexo 1 - Sim 2 - Não 3 - Eventualmente

42 Número de parceiros sexuais desde o início da atividade sexual 1 - Um 2 - Dois 3 - Três 4 - Quatro a seis 5 - Sete a 14 6 - 15 ou + 9 - Não sabe 43 Número de parceiros sexuais no último ano (2006) 1 - Um 2 - Dois 3 - Três 4 - Quatro a seis 5 - Sete a 14 6 - 15 ou + 9 - Não sabe

44 Tempo de relacionamento sexual com parceiro atual 1 - Uma semana 2 - Um mês 3 - Dois meses a 1 ano 4 - Dois a cinco anos 5 - Mais de seis anos 9 - Não sabe 45 Faz uso de preservativo (camisinha) com parceiro atual 1 - Sim 2 - Não 3 - Eventualmente

46 Teve ou tem relação homossexual (com pessoa do mesmo sexo) 1 - Sim 2 - Não 47 Teve ou tem DST (doença transmitida através do contato sexual) 1 - Sim 2 - Não 9 - Não sabe 48 Faz ou fez hemodiálise (tratamento para problema no rim que precise ficar em um aparelho semanalmente) 1 - Sim 2 - Não

49 Coleta de material (sangue) para o teste rápido Hora da coleta _____ Hora da leitura _____ Resultado 1 - Positivo 2 - Negativo 3 - Indeterminado

50 Coleta de amostra para o teste de Quimioluminescência 1 - Sim 2 - Não 51 Caso Sim Hora da coleta _____ Resultado 1 - Positivo 2 - Negativo 3 - Indeterminado

52 Coleta de amostra para o teste de Biologia Molecular (PCR e genótipo) 1 - Sim 2 - Não 53 Caso Sim Hora da coleta _____ Resultado 1 - Positivo 2 - Negativo 3 - Indeterminado

ANEXO 8
CARTA AOS PARTICIPANTES COM SOROLOGIA NEGATIVA

CARTA AOS PARTICIPANTES COM “SOROLOGIA NEGATIVA”
“Estudo Epidemiológico sobre Hepatite C no Município de Tamboara”

Nome: _____

Você colaborou com o “estudo sobre Hepatite C”, quando recebeu nossa equipe, respondeu ao questionário e permitiu a realização do exame. Agradecemos pela participação e atenção com a qual nos recebeu. Nesta carta, abaixo, você está recebendo o resultado do teste realizado.

Anti HCV (Teste Rápido): “Não reagente”

Este resultado significa que você não tem e não teve infecção pelo vírus da Hepatite C, ou seja, nunca entrou em contato com este vírus.

Caso você tenha dúvidas, recomendamos procurar a equipe de pesquisa através do telefone _____ ou o serviço de saúde próximo ao seu local de residência.

Grata

Dra. Cláudia Ivantes
Orientadora do Projeto

ANEXO 9
CARTA AOS PARTICIPANTES COM SOROLOGIA
POSITIVA E CONVOCAÇÃO PARA CONSULTA

CARTA AOS PARTICIPANTES E CONVOCAÇÃO PARA CONSULTA

“Estudo Epidemiológico sobre Hepatite C no Município de Tamboara”

Nome: _____

Você colaborou com o “estudo sobre Hepatite C”, quando recebeu nossa equipe, respondeu ao questionário e permitiu a realização do exame. Agradecemos pela participação e atenção com a qual nos recebeu.

Desta forma, vimos convidá-lo a comparecer na Unidade de Saúde do município de Tamboara na data e horário abaixo discriminado, para consulta e recebimento do resultado do seu exame, com o Orientador da Pesquisa, Dra. Claudia Ivantes.

Data: _____

Horário: _____

Grata

Cláudia Ivantes
Orientadora do Projeto

ANEXO 10
CARTA AOS PARTICIPANTES COM SOROLOGIA CONFIRMADA
E AGENDAMENTO DE CONSULTA COM ESPECIALISTA

CARTA AOS PARTICIPANTES E CONVOCAÇÃO PARA CONSULTA

“Estudo Epidemiológico sobre Hepatite C no Município de Tamboara”

Nome: _____

Você colaborou com o “estudo sobre Hepatite C”, quando recebeu nossa equipe, respondeu ao questionário e permitiu a realização do exame. Agradecemos pela participação e atenção com a qual nos recebeu.

Desta forma, vimos convida-lo a comparecer no Centro Regional de Especialidades de Paranavaí / 17º Regional de Saúde, na data e horário abaixo discriminado, para consulta e recebimento do resultado do seu exame, com o médico especialista.

Data: _____

Horário: _____

Grata

Cláudia Ivantes
Orientadora do Projeto

ANEXO 11
ARTIGO ACEITO PARA PUBLICAÇÃO



User: CLÁUDIA ALEXANDRA PONTES IVANTES

Sistema de Gestão de Publicações
Manager Publication System



Mail



Author

Mail How to send it Internships Criteria Copyright Downloads DeCS MeSH Registering Quit



New Message

Inbox (2)

Sent Mail (0)

Archive (0)

Trash (0)

Message

Message Code: 488



Forward



Reply



Delete

Back

From: **SGP**
 To: **CLÁUDIA ALEXANDRA PONTES IVANTES**
 CC:
 Date: **5/21/2010 4:26:19 PM**
 Article: **Cod. Fluxo: 171**

Subject: **Artigo Aprovado SGP/ BJID**



Brazilian Journal of Infectious Diseases

Rua Alfredo Magalhães, 04
Salvador, BA - Brazil
CEP 40140-140

Bahia, Friday, May 21, 2010

Ilmo(a) Sr.(a)
Prof(a), Dr(a) CLÁUDIA ALEXANDRA PONTES IVANTES

Referente ao código de fluxo: 171
Classificação: Artigo Original

Message:

Temos o prazer de informar que o manuscrito High Prevalence of Hepatitis C associated with familial history of hepatitis in a small town of south Brazil. Efficiency of the Rapid Test for Epidemiological Survey. foi aprovado pelo Conselho Editorial do *Brazilian Journal of Infectious Diseases* e será publicado em breve. Lembramos que algumas modificações poderão ser solicitadas até a publicação do artigo.

Obrigado por submeter seu trabalho à *Brazilian Journal of Infectious Diseases*.

Atenciosamente,

Luciana Bastianelli
Managing Editor

*** Favor não responder esta mensagem pois ela foi gerada automaticamente pelo SGP ***



Forward



Reply



Delete

Back