

RUBENILSON CALDAS VALOIS

AVALIAÇÃO DE FATORES DE RISCO PARA INFECÇÃO PELO VÍRUS DA
HEPATITE C EM CANDIDATOS À DOAÇÃO DE SANGUE COMO POTENCIAL
INSTRUMENTO DE REDUÇÃO DE RISCO TRANSFUSIONAL

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação Biologia de Agentes Infecciosos e Parasitários, do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Pará, como requisito para obtenção do grau de Mestre em Biologia de Agentes Infecciosos e Parasitários.

Orientador: Prof. Dr. José Alexandre Rodrigues Lemos - ICB / UFPa

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Ricardo Ishak – ICB / UFPa

Prof^ª. Dra. Marluísa de Oliveira G. Ishak – ICB / UFPa

Prof^ª. Dra. Maristela Gomes da Cunha - ICB / UFPa

Prof. Dr. Luiz Fernando Machado – ICB / UFPa (Suplente)

DEDICATÓRIA

Dedico especialmente aos amores da minha vida: Lizy, Dean e Nathalya, que são as forças que movem meu espírito em direção ao crescimento profissional e pessoal.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a **Deus** por ser minha fonte de inspiração e determinação na busca constante da sabedoria, por sempre nos momentos difíceis tornar-se fonte de energia para transpor as barreiras impostas.

Aos meus pais **Rubem** e **Edevanir** que me deram o dom da vida, e sem este, eu não teria chegado até aqui.

A minha querida tia (mãe) **Rosa Valois** que sempre acreditou em mim, em muitas situações, muito mais do que eu mesmo, que poderia me tornar o homem que me tornei.

Ao meu orientador **Prof. Dr. José Alexandre Rodrigues Lemos**, que compartilhou seus conhecimentos e me introduziu no mundo maravilhoso da pesquisa. Agradeço por seu estímulo e atenção e por fazer acreditar que os obstáculos não eram intransponíveis. Agradeço ainda sua sempre disponibilidade de me atender e ensinar, minha eterna gratidão e apreço.

Aos meus colegas da turma do mestrado que me mostraram o verdadeiro valor de uma amizade, nas horas difíceis me ajudavam a encontrar as soluções, fazendo com que valesse a pena.

A **Dra. Ilka Rosa** pela compreensão das minhas ausências na Hemovigilância no período do estudo.

Aos professores do curso que disponibilizaram seu tempo para dividir seus conhecimentos com o grupo.

E a todos que colaboraram para que fosse possível concluir mais este objetivo de minha vida.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS E TABELAS.....	5
LISTA DE ABREVIATURAS.....	6
1 INTRODUÇÃO.....	9
1.1 HISTÓRICO	9
1.2 BIOLOGIA DO <i>VÍRUS DA HEPATITE C</i>	11
1.2.1 Classificação e morfologia do HCV.....	11
1.2.2 Replicação do HCV.....	16
1.2.3 Epidemiologia do <i>Vírus da hepatite C</i>.....	19
1.2.4 Meios de Transmissão do HCV.....	23
1.3 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA HEPATITE C.....	29
1.4 OBJETIVO.....	31
1.4.1 Objetivo geral.....	31
1.4.2 Objetivos Específicos.....	31
2 MATERIAL E MÉTODOS.....	32
2.1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA.....	32
2.1.1 Doadores de sangue.....	32
2.1.2 Triagem de Doadores.....	32
2.1.3 Fatores de risco.....	33
2.2 MÉTODOS DIAGNÓSTICOS.....	33
2.2.1 Teste Sorológico ELISA.....	33
2.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	34
2.4 ASPECTOS ÉTICOS.....	34
3 RESULTADOS.....	35
4 DISCUSSÃO.....	40
5 CONCLUSÕES.....	44
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	45
ANEXOS	64

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

	Pág
Figura 1 - Estrutura morfológica do HCV.....	12
Figura 2 - Organização genômica do HCV.....	13
Figura 3 - Ciclo de Replicação do HCV.....	19
Figura 4 - Distribuição geográfica da infecção pelo HCV.....	23
Tabela 1- Mediana da idade dos candidatos à doação de sangue no Estado do Pará.....	35
Tabela 2 - Regressão logística simples considerando sexo em candidatos à doação de sangue no Estado do Pará.....	36
Tabela 3- Fatores de risco associados à infecção pelo HCV em candidatos à doação de sangue no Estado do Pará.....	39

LISTA DE ABREVIATURAS

CDC	Centro de Controle de Doenças e Prevenção
CG	Complexo de Golgi
EUA	Estados Unidos da América
HCV	<i>Vírus da hepatite C</i>
HIV	<i>Vírus da imunodeficiência humana</i>
HNANB	Hepatite não-A não-B
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
MS	Ministério da Saúde
NTR	Regiões não traduzidas
OMS	Organização Mundial da Saúde
ORF	Open reading frame (regiões de leitura aberta)
PNHS	Programa Nacional para Prevenção das Hepatites Virais
RE	Retículo endoplasmático
RNA	Ácido Ribonucléico
UDE	Usuários de drogas endovenosas
HVA	<i>Vírus da hepatite A</i>
HVB	<i>Vírus da hepatite B</i>
WHO	World Health Organization (Organização Mundial da Saúde)
HVR1	Região Hipervariável 1
VPP	Valor preditivo positivo
VPN	Valor preditivo negativo
+LR	<i>Likelihoodratio</i> positivo
-LR	<i>Likelihoodratio</i> negativo

RESUMO

As hepatites virais constituem um dos mais importantes assuntos de saúde pública, podendo ser causadas por diferentes agentes etiológicos. Dentre estes, encontra-se o *Vírus da hepatite C* (HCV), que segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) afeta mundialmente cerca de 123 milhões de pessoas, com uma prevalência de 2%. A principal forma de transmissão do HCV é a exposição ao sangue contaminado. O HCV pertence à família *Flaviviridae*, gênero *Hepacivirus*, possui 6 genótipos e múltiplos subtipos. No Brasil, o genótipo 1 é observado em 70% dos pacientes infectados, seguido pelo genótipo 3 (25%) e o genótipo 2 (5%). Alguns fatores de risco são fortemente associados à transmissão do HCV, dentre eles: o uso de seringa de vidro esterilizada em domicílio; o compartilhamento de utensílios de higiene pessoal como a lâmina de barbear, escova de dente, alicates de manicure e cortadores de unhas e também a transfusão de sangue antes de 1993. O presente estudo teve como objetivo executar um inquérito epidemiológico sobre fatores de risco relacionados à infecção pelo HCV e, determinar a soroprevalência de anti-HCV em candidatos a doação de sangue, no Estado do Pará. Foram analisados os seguintes fatores de risco: o uso de agulhas e seringas esterilizadas em domicílio; o uso de material próprio de manicure e pedicure; o uso de lâminas descartáveis em ambiente público; o uso compartilhado de lâminas em ambiente domiciliar; a realização de tratamento dentário invasivo e; o recebimento de transfusão antes de 1993. Foram alocados ao acaso, 11.916 candidatos ao processo de doação sanguínea da Fundação HEMOPA, no período de fevereiro de 2008 a março de 2009, posteriormente divididos em dois grupos: (1) aqueles com sorologia positiva para anti-HCV e; (2) aqueles com sorologia negativa para anti-HCV. O primeiro grupo foi constituído de 53 candidatos com sorologia positiva (0,4%) e o segundo grupo de 11.863 candidatos com sorologia negativa (99,6%). A análise dos dados mostrou que a mediana de idade entre os indivíduos anti-HCV positivos foi de 35 anos. Observou-se que dentre os indivíduos com sorologia positiva, 36 eram do sexo masculino (68%) e 17 do sexo feminino (32%). Já entre os candidatos com sorologia negativa, 9.250 pertenciam ao sexo masculino (78%) e 2.613 ao sexo feminino (22%). A análise dos fatores de risco estudados demonstrou que o uso de seringa de vidro em domicílio, a utilização de material não-próprio de manicure e pedicure e o recebimento de transfusão antes de 1993, foram fatores significativos para a transmissão do HCV na população de candidatos à doação de sangue, no Estado do Pará. Estes achados poderão propiciar estratégias de redução da hepatite C transfusional.

ABSTRACT

The viral hepatitis are the most important subject of public health, being caused by different etiologic agents. Amongst these, we find the hepatitis C virus (HCV) that according to the World Health Organization (WHO) it affects about 123 millions of people world-wide, a prevalence of 2%. The main form of transmission is the exposition to infected blood. The HCV is part of *Flaviviridae* family, *Hepacivirus* genus, it possess 6 genotypes and multiples subtypes. In Brazil, the genotype 1 is observed in 70% of infected patients, followed by genotype 3 (25%) and genotype 2 (5%). Some risk factors are strongly related with the HCV transmission, amongst them: the utilization of sterilized glass syringe at home; the sharing of utensils of personal hygiene as shavers, tooth brush, pliers of manicure and cutting nails and; blood transfusion before 1993. The present study aimed to execute an epidemiologic inquiry about risk factors related with the HCV infection and determinate the anti-HCV seroprevalence in candidates of blood donation, in the State of Pará. The following risk factors were analyzed: the use of sterilized needles and syringes at home; the use of proper material of manicure and pedicure; the use of disposable blades in public environment; the accomplishment of invasive dental treatment and; the act of receiving blood transfusion before 1993. At the period of february/2008 to march/2009, 11.916 candidates to the blood donation process at HEMOPA Foundation were random placed, later divided in two groups: (1) with anti-HCV positive serology and; (2) with anti-HCV negative serology. The first group was constituted of 53 candidates with positive serology (0,4%) and the second of 11.863 candidates with negative serology (99,6%). The data analyses showed that the median age of the anti-HCV positive individuals were 35 years. It was observed that amongst individuals with positive serology, 36 were male (68%) and 17 were female (32%). Between candidates with negative serology, 9.250 were male (78%) and 2.613 were female (22%). The analyses of the studied risk factors showed that the use of glass syringe at home, the use of non-proper material of manicure and pedicure and the act of receiving blood transfusion before 1993 are significant factors to the HCV transmission into the population of candidates to blood donation, in the State of Pará. These findings will propitiate strategies to the reduction of transfusional hepatitis C

1 INTRODUÇÃO

1.1 HISTÓRICO DA HEPATITE C

“Uma doença sem um agente biológico identificado”. Durante várias décadas esta questão foi uma constante interrogação aos pesquisadores e estudiosos da história natural das hepatites pós-transfusionais não-A e não-B. Nos primeiros anos da década de 80, estudos experimentais em primatas e desenvolvidos no Centro de Controle de Doenças de Atlanta (EUA), revelaram a presença de um agente infectivo com 60nm de diâmetro, revestido de um invólucro lipoprotéico, genoma constituído de ácido ribonucléico (RNA), classificado inicialmente como pertencente à *família Togaviridae* e transmissível mediante sangue e hemoderivados (Brandley *et al.*, 1985).

No início do século XX, o *Vírus da hepatite A* (HAV) e o *Vírus da hepatite B* (HBV) eram, até então, vistos como os principais agentes causadores de hepatite viral. Entretanto, com o grande número de casos de hepatite não-B associada à transfusão, usuários de drogas endovenosas e hemofílicos, e com a distribuição de períodos de incubação intermediários entre os períodos da infecção por HAV e por HBV, criou-se a denominação de hepatite não-A e não-B (HNANB) para esse terceiro quadro de hepatite (Rácz & Candeias, 2005).

Assim, no final da década de 70 e início da década de 80, grandes esforços foram empregados a fim de identificar o novo agente viral associado com o quadro de hepatite não A não B (Tabor *et al.*, 1978; Feinstone *et al.*, 1983; He *et al.*, 1987).

A hepatite pós-transfusional foi reconhecida na década de 70, através de estudos prospectivos em pacientes com hepatite associada à transfusão. Com a descoberta do HCV em 1989 (Choo *et al.*, 1989), estimou-se que 90% das hepatites pós-transfusionais eram causadas pelo HCV (Coelho *et al.*, 2006). Após a caracterização do genoma do *vírus da hepatite C*, alguns estudos demonstraram que o HCV é o responsável pela maioria dos casos de hepatite pós-transfusional no mundo (Martin *et al.*, 1994).

Estudos em nível molecular, realizados no início da década de 1980, possibilitaram a identificação e a caracterização do *Vírus da hepatite C* (HCV) como o agente etiológico responsável pela maioria dos casos de HANB (Choo *et al.*, 1989; Purcell, 1997; Bonkovsky & Metha, 2001).

Entre as doenças infecciosas que atualmente são mais comuns, a infecção pelo *Vírus da hepatite C* se apresenta como um dos maiores desafios. De acordo com Organização Mundial da Saúde-OMS, aproximadamente 170 milhões de indivíduos no mundo estão infectados com o HCV (Shepard *et al.*, 2005). No Brasil o número de indivíduos HCV positivos está estimado de 3 a 4 milhões, 140.000 residindo na cidade de São Paulo (Araújo, 2003).

O teste para detecção de anti-HCV tornou-se obrigatório na triagem sorológica dos bancos de sangue brasileiros em novembro de 1993 (Ministério da Saúde, 1993). Desde então o aperfeiçoamento de técnicas e o desenvolvimento dos testes anti-HCV de segunda, terceira e quarta geração vêm incrementando progressivamente a sensibilidade e a especificidade dos mesmos, com detecção mais precoce da infecção, aumentando a eficácia da triagem sorológica e conseqüentemente, reduzindo as taxas de incidência de hepatite C pós-transfusional (Garcia *et al.*, 2006).

O Ministério da Saúde criou em 5 de fevereiro de 2002, o Programa Nacional para a Prevenção das Hepatites Virais (PNHV), formulado para contribuir no aprimoramento de um conjunto de ações de saúde relacionadas às hepatites (Ministério da Saúde, 2002).

A hepatite C vem sendo estudada há vários anos, mesmo antes da descoberta do vírus causador da doença. Nesta última década, houve avanços significativos no entendimento de sua epidemiologia, modos de transmissão, patogênese, diagnóstico e terapêutica (Strauss, 2001).

1.2 BIOLOGIA DO VÍRUS DA HEPATITE C

1.2.1 Classificação e morfologia do HCV

O HCV possui características genéticas e biológicas que permitem sua inclusão na família *Flaviviridae*, gênero *Hepacivirus*, espécie *Vírus da Hepatites C* (Van Regenmortel *et al.*, 2000; ICTV, 2002; Levinson & Jawetz, 2005).

Foi primeiramente descrito em 1989 por Choo *et al.* onde, por técnicas de biologia molecular, clonaram o genoma de um dos tipos de vírus associados a 80% – 90% dos quadros de hepatite não-A e não-B. A hepatite C é considerada como uma das mais severas hepatites virais. Em virtude de, normalmente, seu curso clínico ser insidioso e de progressão lenta, o portador não sabe que se apresenta infectado pelo HCV, até a realização de exames laboratoriais ou pela presença tardia da cronicidade da doença (Lyra *et al.*, 2004).

As partículas virais têm um diâmetro estimado de 55 a 65 nm. Estruturalmente, na porção mais interna o HCV apresenta um genoma constituído de uma molécula de RNA de fita simples e polaridade positiva (Cabot *et al.*, 2000; Santos *et al.*, 2002).

A seqüência nucleotídica do HCV mostrou que a variação na seqüência do RNA pode ser de até 35% (Simmonds *et al.*, 1994). E a análise filogenética das seqüências genômicas permitiu a caracterização de 6 genótipos (1 a 6) que são subdivididos em grupos. Dentro de um mesmo genótipo e subtipo podemos ainda ter variações do HCV, que são denominados *quasispecies*. Isso é possível devido à replicação imperfeita do vírus, com surgimento de pequenas e constantes mutações (Rosen & Greatch, 1999).

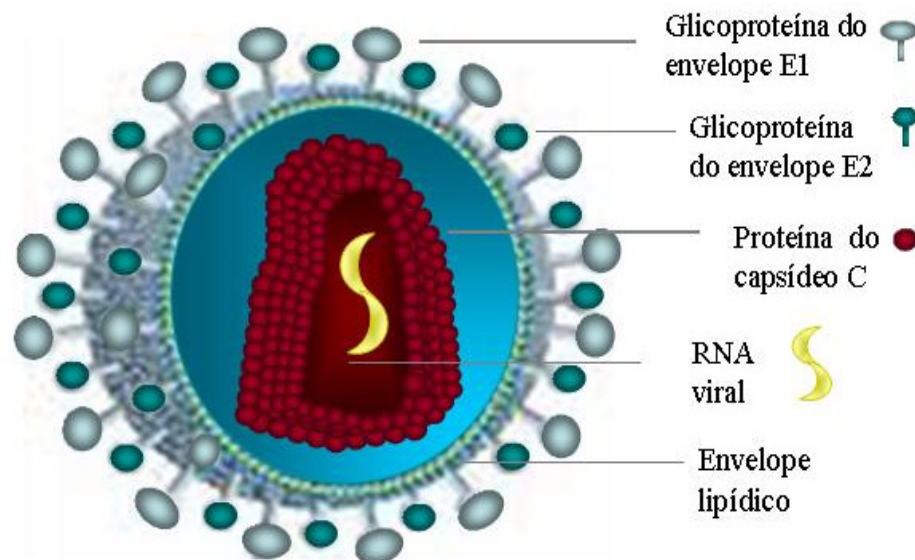


Figura 1 - Estrutura morfológica do HCV (Adaptado de PHYSICIANS' RESEARCH NETWORK <[http:// www.prn.org/](http://www.prn.org/)>).

O genoma é constituído por uma fita simples de RNA, com aproximadamente 9,5 Kb, contendo uma região 5' não-traduzível, uma grande e única ORF (open reading frame), codificando, assim, uma poliproteína com 3.010-3.033 resíduos. (Busek & Oliveira, 2003; Szabó *et al.*, 2003; Waris & Sidiqi, 2003; Zhang *et al.*, 2003; Penin *et al.*, 2004). Esta proteína posteriormente é clivada, mediante a ação de enzimas virais e do hospedeiro, e dá origem a três proteínas estruturais (C, E1 e E2) e sete não-estruturais (NS1, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A e NS5B), da parte restante da proteína (Moriya *et al.*, 1998; Bode *et al.*, 2007).

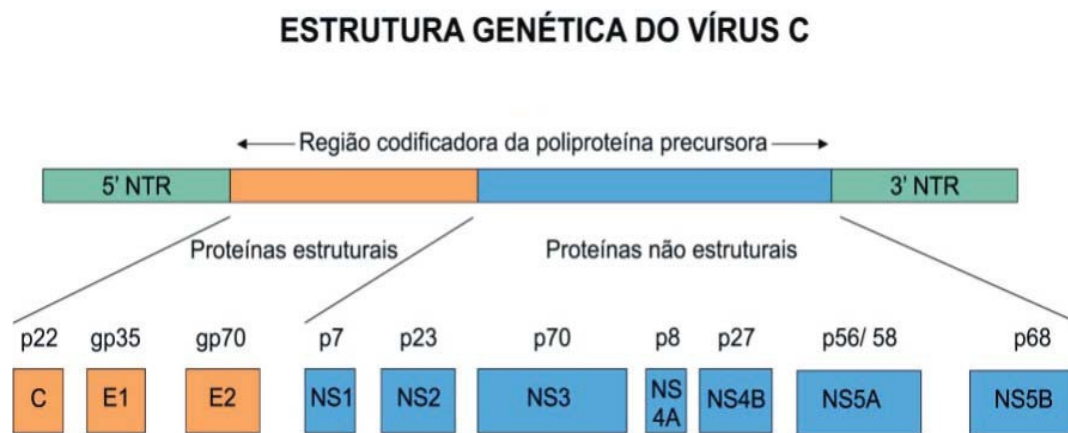


FIGURA 2 - Estrutura Genética do vírus C (Modificada de Anzola e Burgos, 2003).

Mais internamente encontram-se as moléculas de proteína C que, polimerizadas, formam o capsídeo, o qual apresenta simetria icosaédrica e protege o genoma viral (Grakoui *et al.*, 1993; Reed & Rice, 2000; Barth *et al.*, 2003).

A proteína C é a primeira proteína estrutural a ser traduzida e está envolvida na formação do nucleocapsídeo viral, a qual constituída de uma seqüência de 191 aminoácidos altamente conservada e possui um peso molecular de 20 KDa (Rosenberg, 2001). Estudos sugerem que esta proteína possa afetar a resposta imune do hospedeiro, na transcrição gênica, na morte celular, no metabolismo dos lipídeos e na

sinalização celular (Lai & Ware, 2000; McLauchlan, 2000; Tellinghuisen & Rice, 2002).

A proteína C é imunogênica e atua como marcador indireto de replicação viral sendo, portanto, importante no uso da prática clínica. Esta proteína interage com numerosas proteínas celulares, induzindo resposta imune celular e humoral (Bouvier-Alias *et al.*, 2002).

As proteínas E1 e E2 são glicoproteínas importantes presentes no envelope viral, e ambas estão envolvidas nos processos de interação com receptor e fusão celular (Grakoui *et al.*, 1993; Takikawa *et al.*, 2000). Além disso, a proteína E1 é usada para propósitos clínicos nos testes de genotipagem e a E2 apresenta uma região hipervariável que parece induzir a produção de anticorpos neutralizantes podendo funcionar como um mecanismo de escape, evadindo assim da resposta imune do hospedeiro (Lyra *et al.*, 2004).

Entre as regiões estruturais e não estruturais existe uma região hipervariável E1, E2/NS1 que codifica as proteínas do invólucro, zona particularmente importante em mutações. Os genes não estruturais codificam proteínas cuja designação segue a ordem de tradução de NS1 a NS5. Algumas destas proteínas constituem o sistema enzimático necessário ao crescimento e à replicação viral, e outras têm funções de ligação às células do hospedeiro, desempenhando um papel importante na persistência da infecção (Bartenschlager & Lohmann, 2000).

Já em relação às proteínas não estruturais, a proteína NS2 e o domínio aminoterminal da proteína NS3 constituem a autoproteínase NS2/3, a qual é responsável pela clivagem da poliproteína viral na junção NS2/3. Não se sabe exatamente se a

proteína NS2 exerce alguma função quando separada do domínio aminoterminal da proteína NS3 (Reed *et al.*, 1995).

A proteína NS3 é uma proteína multifuncional, que possui além do domínio aminoterminal, o qual forma uma protease serina, um domínio carboxiterminal que possui atividade de NTPase e RNA helicase. Além disso, estudos revelam que a NS3 provavelmente possui propriedades envolvidas na interferência das funções da célula hospedeira, influenciando na resposta imune inata e celular (Gale *et al.*, 1998; Borowski *et al.*, 1999; Gale & Foy, 2005; Meylan *et al.*, 2005).

A NS4A, um peptídeo de apenas 54 aminoácidos, atua na ancoragem da NS3 à membrana intracelular e é tida como um co-fator para a protease serina NS3 sendo essencial para sua atividade de proteinase (Bartenschlager *et al.*, 1994; Kim *et al.*, 1996; Wolk *et al.*, 2000).

Embora já tenha sido demonstrado que as proteínas NS4B e NS5A são proteínas associadas à membrana e a outras proteínas não estruturais do HCV, suas funções bioquímicas ainda são pouco conhecidas (Lin *et al.*, 1997; Hugle *et al.*, 2001). Tem sido sugerida uma função para NS5A na resposta ao interferon, especulando que seja responsável pela manutenção da replicação viral mesmo na presença da droga (Gale *et al.*, 1998; Tan & Katze, 2001).

A NS5B trata-se de uma RNA polimerase dependente de RNA, e possui um importante papel no processo de replicação do RNA (Schmidt-Mende *et al.*, 2001; Ivashkina *et al.*, 2002; Moradpour *et al.*, 2004).

A região 5' não traduzível, a qual se encontra a sequência mais conservada do genoma do HCV, é constituída de 341 a 344 bases e provavelmente está envolvida na resistência viral ao interferon sendo um importante marcador para testes

de diagnóstico, podendo ser analisada para determinar o genótipo. A região 3' não traduzível mostra sua composição muito diversificada, podendo variar de 28 a 42 bases (Weiner *et al.*, 1991; Marshall *et al.*, 1997; Szabó *et al.*, 2003; Waris & Siddiqui, 2003; Lyra *et al.*, 2004).

O HCV exibe uma alta frequência de substituição nucleotídica durante a replicação viral, resultando numa heterogeneidade genética entre as diferentes cepas virais (Lyra *et al.*, 2004). Isto proporciona uma grande variabilidade genética e forma a base para os diferentes genótipos do HCV, sendo estes importantes quanto à terapia com interferon e resulta na dificuldade do desenvolvimento de uma vacina (Ravaggi *et al.*, 1996; Chowdhury *et al.*, 2003).

A replicação dos vírus de RNA, como é o caso do HCV, não envolve mecanismos de reparo. Isto acarreta uma porcentagem muito maior de erros de incorporação de nucleotídeos que nos vírus de DNA. Portanto, o HCV tem alta heterogeneidade genética, com uma taxa de mutação no organismo humano estimada em 6 nucleotídeos por ano (Ogata *et al.*, 1991). Esta taxa é cerca de 100 vezes superior à encontrada no vírus da imunodeficiência adquirida (HIV). Esta diversidade genética não é uniformemente distribuída em todo genoma viral. As regiões não-codificantes, em especial a região 5', são bem conservadas, enquanto as regiões do envelope, em especial a do HVR1, têm alta taxa de mutação.

1.2.2 Replicação do HCV

O mecanismo de replicação do *Vírus da hepatite C* (HCV) está pouco esclarecido, pois o HCV ainda não foi cultivado em células, sendo que o modelo aceito

é aquele baseado na similaridade do ciclo dos pertencentes à família *Flaviviridae*. A replicação inicia com a adsorção da partícula viral à membrana do hepatócito, para que esta penetre na célula por fusão de membrana ou endocitose mediada por receptor (Cabot *et al.*, 2000; Szabó *et al.*, 2003; Pawlotsky, 2004; Penin *et al.*, 2004). Esse processo de penetração do vírus é facilitado pela via lipoproteína de baixa densidade (LDL) de receptores que se ligam ao complexo E1 e E2 expressos na superfície do HCV (Barth *et al.*, 2003; Szabó *et al.*, 2003; Pawlotsky, 2004).

Segundo o modelo proposto por Bartenschlager & Lohmann (2000), a ligação da partícula viral à célula hospedeira requer a interação da proteína E2 ou do complexo E1/E2 com um receptor presente na superfície da célula, sendo que o CD81 tem sido identificado como um provável receptor do HCV devido apresentar forte interação com E2 (Pileri *et al.*, 1998; Flint *et al.*, 1999), e outro estudo mostra ainda que esta interação é essencial no processo de entrada do vírus (Lindebach *et al.*, 2005). No entanto, não está elucidado se a ligação do vírus ao CD81 é realmente seguida pela penetração na célula hospedeira. Ademais, desde que a expressão do CD81 não seja restrita apenas aos hepatócitos ou às células do sangue periférico, um segundo receptor ou co-receptor pode ser requerido (Bartenschlager & Lohmann, 2000).

Após a penetração, o vírus sofre desnudamento, expondo o genoma viral, para assim iniciar a replicação bioquímica. A atividade de RNA-polimerase RNA - dependente (transcriptase) gera uma fita de RNA, de polaridade negativa, complementar ao RNA viral, que serve também de molde para que haja a síntese de novas fitas de RNA de polaridade positiva que servirão para a formação de novos vírus (Pawlotsky, 2004; Penin *et al.*, 2004).

O RNA de polaridade positiva sintetizado interage com múltiplas cópias da proteína do capsídeo para formar o nucleocapsídeo viral, o qual adquire o envelope no RE (retículo endoplasmático). Após a partícula viral montada, esta é transportada, via CG (complexo de golgi), para ser eliminada da célula hospedeira (Pawlotsky, 2004). O RNA viral serve como mRNA e depois da tradução, uma poliproteína é produzida e clivada em proteínas estruturais e não-estruturais (Santos *et al.*, 2002; Szabó *et al.*, 2003).

As regiões terminais não traduzidas (NTR) são essenciais no processo de replicação viral. Em particular, a região 5' NTR, na qual se encontra a seqüência mais conservada do genoma do HCV, esta contém um sítio interno de entrada de ribossomo (IRES) essencial para a tradução independente do RNA viral (Tsukiyama-Kohara *et al.*, 1992; Honda *et al.*, 1996; Hellen *et al.*, 1999).

A região 3' NTR é constituída de uma estrutura em forma de trevo, consistindo de uma região variável pequena de aproximadamente 40 nucleotídeos, uma cauda poli-U e uma região altamente conservada de 98 nucleotídeos, sendo, assim como a região 5' NTR, fundamental na replicação viral (Tanaka *et al.*, 1995; Kolykhalov *et al.*, 1996).

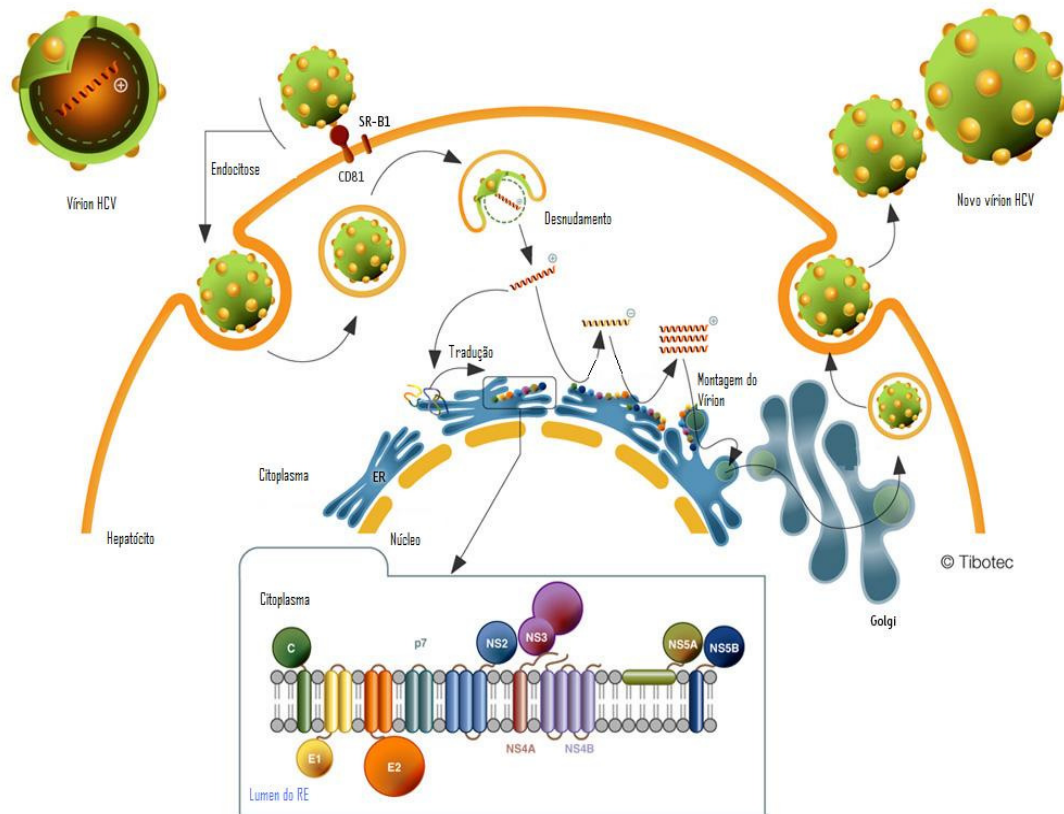


FIGURA 3 - Ciclo de replicação do HCV. Partículas de HCV se ligam à célula hospedeira via interação específica entre as glicoproteínas do envelope e receptores celulares. As partículas ligadas são então internalizadas, provavelmente por meio de endocitose mediada por receptor. Após a liberação do genoma viral no citoplasma (desnudamento) ocorre a tradução, no retículo endoplasmático rugoso (RER) em uma poliproteína que é clivada nas proteínas estruturais e não-estruturais. As proteínas não-estruturais participam da replicação viral e as estruturais fazem parte da estrutura do capsídeo e glicoproteínas do envelope. O local de montagem das partículas virais ainda não foi identificado, mas acredita-se que seja em membranas intracelulares derivadas do retículo endoplasmático ou do compartimento de Golgi. Os vírions recém montados são então liberados da célula hospedeira, possivelmente por meio da via secretória. Fonte: http://www.tibotec.com/content/backgrounders/www.tibotec.com/hcv_lifecycle.html. (Com adaptações).

1.2.3 Epidemiologia do Vírus da hepatite C

Hepatites virais constituem o maior assunto de saúde e pode ser causado por diferentes agentes etiológicos (Purcell, 1995). Estas infecções estende-se

mundialmente, embora com prevalência variando nas diferentes regiões (Purcell, 1995; Hadziyannis, 1997).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a infecção pelo HCV afeta aproximadamente 123 milhões de pessoas sendo a prevalência mundial em torno de 2% (Perz e Alter, 2006).

Não se conhece, com precisão, a prevalência do HCV no Brasil; há relatos de estudos realizados em diversas áreas que sugerem que, em média, ela esteja entre 1 a 2% da população em geral (Fonseca, 1999; Focaccia *et al.*, 2003; Alvariz, 2004).

Houve aumento na incidência da hepatite C a partir dos anos 80, e declínio na década de 1990. Acredita-se que nos próximos anos deva ocorrer aumento das conseqüências desta infecção, como cirrose e hepatocarcinoma, visto ser a hepatite C uma doença de longo curso (Shepard, *et al.*, 2005; Deuffic *et al.*, 1999; Spada *et al.*, 2001).

A infecção pelo *vírus da hepatite C* é mundial e responsável por mais de 60% dos casos de hepatite crônica. (Oliveira *et al.*, 1999). Mundialmente, mais de 3% da população tem hepatite C crônica, sendo a principal causa da doença progressiva do fígado e cirrose (World Health Organization, 1997).

De acordo com a Sociedade Brasileira de Hepatologia, informações epidemiológicas locais ainda são incipientes. Estudos brasileiros sobre este assunto tem o objetivo predominantemente nos grupos de risco e doadores de sangue (Gonçales Jr. *et al.*, 1993; Parolin *et al.*, 1999), tais como viciados em drogas (Oliveira, *et al.*, 1999), pacientes submetidos à hemodiálise (Yoshida *et al.* 1992).

Mais de 150.000 pessoas são infectadas pelo *vírus da hepatite C* a cada ano nos Estados Unidos, e aproximadamente 20 a 30% destes pacientes tem risco para desenvolver cirrose (Gish & Lau, 1997).

Embora o HCV seja um vírus pandêmico, há uma grande variabilidade geográfica na sua distribuição. Os locais de prevalência mais alta são a África e a Ásia, com prevalências variáveis entre 3,2% na China (Xia *et al.*, 1996) e 22% no Egito (Frank *et al.*, 2000). Áreas de baixa prevalência incluem a América do Norte, Norte e Oeste da Europa e Austrália, onde se tem encontrado prevalências entre 0,6 e 1,8% (Alter *et al.*, 1999).

No sul da Itália a prevalência do anti-HCV na população em geral foi de 24,6%, no Camboja foi de 10,4%, enquanto que na Índia a prevalência média do anti-HCV foi de 0,87% (Osella *et al.*, 1999; Chowdhury *et al.*, 2003). Na Mongólia a prevalência em doadores de sangue, segundo Takahashi *et al.* (2004) foi de 16%, sendo significativamente encontrado em indivíduos da faixa etária de 50 a 86 anos.

A prevalência é em torno de 1% na América do Norte e Europa Ocidental e de 10 a 20% em alguns países da África e Ásia (WHO, 1999; Sanaei-Zadeh *et al.*, 2002; Echevarría & León, 2003; Szabó *et al.*, 2004). A prevalência e a incidência da infecção pelo HCV variam de acordo com aspectos geográficos e com a temporalidade da distribuição e da evolução dos fatores de risco (Ding *et al.*, 2003; Martins *et al.*, 2004).

É importante notar, também, que as unidades de hemocomponentes anti-HCV reagentes possuem alto potencial de infectividade. Alguns estudos mostram que 75 a 88% dos indivíduos com hepatite pós transfusional pelo vírus C receberam pelo menos uma bolsa de hemocomponente anti-HCV reagente (Gonçales Jr. *et al.*, 1993).

Na Grécia a prevalência do anti-HCV encontrado nas unidades de hemodiálise foi de 22,5%, sendo este muito maior do que a relatada na população em geral, sugerindo que a transmissão de um paciente para o outro pode ser uma importante via de transmissão (Katsoulidou *et al.*, 1999).

No Brasil o genótipo 1 é observado em 70% dos pacientes infectados, seguido pelos genótipos 3 (em 25% dos casos) e 2 (em 5% dos casos). No entanto, diferenças na distribuição genotípica do vírus podem ser observadas em diferentes áreas da região bem como em diferentes áreas em um país. (Campiotto *et al.*, 2005).

A prevalência de anticorpos anti-HCV varia de 1% a 2% na população geral e em doadores de sangue (Wasley & Alter, 2000; Ferreira & Silveira, 2004). Nas regiões brasileiras, a prevalência varia de 0,9 a 2,4% no Norte, de 1,7 a 3,4% no Nordeste, 1,0 a 1,4% no Centro-oeste, de 0,8 a 2,8% no Sudeste e de 1,1 a 2,1% no Sul (Campiotto *et al.*, 2005).

A prevalência de anti-HCV em doadores de sangue no Brasil varia de acordo com a região geográfica. Na Região Sul, de 1,1 a 2,1%; na Região Sudeste, 0,8 a 2,8%; na Região Nordeste, 1,7 a 3,4% e na Região Norte, de 0,9 a 2,4% (Carrilho & Corrêa, 1998; Brandão & Fuchs, 2002).

Dentre as regiões brasileiras, a prevalência varia de 0,9 a 2,4% no Norte, de 1,7 a 3,4% no Nordeste, 1,0 a 1,4% no Centro-oeste, de 0,8 a 2,8% no Sudeste e de 1,1 a 2,1% no Sul (Campiotto *et al.*, 2005). No Pará, estudos relatam que a presença de anticorpos anti-HCV varia de 0,5 a 2,0% em pré-doadores de sangue (Fonseca, 1999; Cardoso, 2000).

Focaccia *et al.*(2003) fazendo um estudo estratificado e randomizado na população, encontrou prevalência de 1,42% de portadores de HCV na cidade de São

Paulo, com taxas aumentando com a idade, chegando a mais de 3,5% nos indivíduos com 30 anos ou mais. Apesar da baixa infectividade e a lenta taxa de replicação do HCV, 80 a 85% dos pacientes irão desenvolver uma persistente infecção assintomática, que talvez progrida para uma cirrose no fígado em aproximadamente 20% dos pacientes e em carcinoma hepatocelular em parte desses casos (Seef *et al.*, 1992; Takahashi *et al.*, 1992).

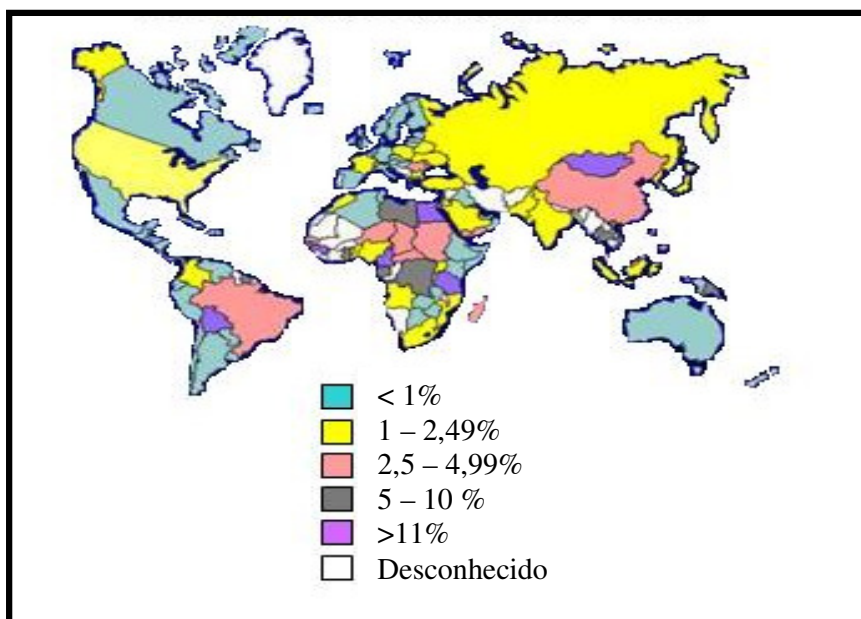


Figura 4 Distribuição geográfica da infecção pelo HCV (Adaptado de www.who.int/csr/disease/hepatitis).

1.2.4 Meios de Transmissão do HCV

Classicamente, exposição parenteral uni-se aos muitos fatores de risco relevantes à transmissão do HCV, como o uso ilegal de drogas, hemodiálise, transfusão de sangue e hemoderivados, tatuagens, transplante de órgãos, acupuntura, compartilhamento de canudos para inalação de drogas, e acidente em trabalhadores da

área da saúde (Clarke & Kulasegaram, 2006; Focaccia *et al.* 2003; Memon & Memon, 2002; Norder *et al.*, 1998; Roy *et al.*, 2001).

O HCV é transmitido principalmente através da exposição ao sangue contaminado. Risco para infecção inclui transfusão de sangue antes de 1992, uso de drogas endovenosas, atividade sexual de alto risco, transplante de órgãos sólidos de um doador infectado, exposição ocupacional, hemodiálise, exposição familiar, nascidos de mãe contaminadas, e uso de cocaína intranasal, conforme o Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) (Alter, 1997).

A transmissão do HCV ocorre principalmente pela via parenteral por exposição ao sangue e hemoderivados contaminados, sendo que, agulhas e seringas infectadas são os principais veículos de propagação, especialmente entre os usuários de drogas endovenosas (UDE), os quais apresentam as maiores taxas de infecção, sendo este considerado o principal fator de risco para a infecção pelo HCV (Alter, 1997; National Institutes of Health Consensus, 2002). Hepatite C crônica é um sério problema de saúde mundial (Hoofnagle, 1997).

O uso de drogas endovenosas constituem o principal fator de risco para a infecção pelo HCV (National Institutes of Health Consensus, 2002). Desde 1992, até dois terços dos novos casos de infecções pelo HCV nos EUA eram atribuídos ao uso de drogas injetáveis, sendo esses dados posteriormente relacionados, também, as novas infecções em todo o mundo (Bolumar *et al.*, 1996; Alter, 1997).

Dados Epidemiológicos indicam que usuários de drogas injetáveis representam um grande grupo de risco para infecção do HCV (Ebeling, 1994). Na população de usuários de drogas, a prevalência do HCV pode ser maior do que 80% (Wasley & Alter, 2000; Sulkowsky *et al.*, 2000).

Aproximadamente metade dos indivíduos com esta infecção tornam-se infectados através da via parenteral, principalmente através de sangue contaminado ou uso de drogas endovenosa (Alter, 1995), sendo que após a exposição 85% dos indivíduos evoluem para doença crônica do fígado e 20% destes eventualmente irão desenvolver cirrose, com ou sem carcinoma hepatocelular (Seeff, 1997).

Em relação à transmissão por via sexual ainda há muita controvérsia. As informações que circulam sobre a transmissão sexual do HCV variam muito e os números relatados oscilam entre 0 e 27%. Entretanto, a maioria dos estudos menciona porcentagens de infecção inferior a 5%, variando entre 0 e 3%. Os baixos índices relatados, associados com raros fatores de risco, sugerem que a transmissão sexual apresenta riscos mínimos ou até mesmo inexistentes (Gunn *et al.*, 2001; Memon & Memon, 2002; Marincovich *et al.*, 2003).

Alter *et al.* (1995) apresentou o primeiro estudo onde a possibilidade de transmissão sexual do HCV foi discutida, e considerou múltiplos parceiros sexuais como fator de risco. Entretanto, a contribuição da transmissão sexual do HCV permanece controversa. Nos Estados Unidos, o Centro de Controle de Doenças (CDC) estima que entre 20 a 25% das taxas de transmissão estão associados com o contato sexual, também os números discutidos mundialmente variam em diferentes populações envolvidas. (Alter, 1995; Daikos, *et al.*, 1994; Mello, 2002).

Mesquita *et al.* (1997) estudando uma população de prostitutas brasileiras e seus clientes analisou o fator de risco associado à transmissão do *vírus da hepatite C*, sugerindo que a transmissão sexual desempenha um importante papel na epidemiologia do HCV, principalmente quando diz respeito ao comportamento sexual promíscuo. O

autor conclui que a transmissão sexual desempenha papel importante na propagação da infecção humana pelo HCV.

Estudos que envolveram grupos específicos, como aqueles que são atendidos em clínicas para doenças sexualmente transmitidas, usuários de drogas, homossexuais e prostitutas, revelam achados que diferem daqueles da população em geral, os riscos para transmissão sexual do HCV aumenta consideravelmente (Daikos *et al.*, 1994; Dienstag, 1997; Clarke & Kulasegaram, 2006).

Gambotti *et al.* (2005) identificou 29 casos de hepatite C aguda que ocorreram entre 2001 e 2004 na população HIV positiva de homens que tinham sexo com outros homens, e tinham comportamento de risco como sexo sem proteção ou sexo com múltiplos parceiros, revelando uma porcentagem de soro conversão para HCV acima da população geral.

Analisando um grupo de 1.038 homens homossexuais, Bodsworth *et al.* (1996) encontrou 7,6% sendo positivo para HCV, sugerindo que a supressão imunológica causada pelo HIV talvez facilite esta infecção. Investigações como as de Filippini *et al.* (2001) afirmam que o risco da transmissão sexual é aumentada nos casos de co-infecção HIV-HCV.

Tanaka *et al.* (1997) observou que cônjuges de parceiros sexuais portadores de HCV demonstraram ter duas vezes mais risco de contraírem a doença do que cônjuges de parceiros com HCV negativo.

A transfusão sangüínea, já foi a principal fonte de infecção pelo HCV, no entanto, desde o advento da triagem sorológica de rotina para anticorpos anti-HCV nos bancos de sangue, a transmissão pelo HCV caiu de forma significativa, e desde então transfusões e transplantes são vias raras de transmissão (Schreiber *et al.*, 1996; Leão *et*

al., 2006). Entretanto, devido à existência do período de janela imunológica, pode haver casos de hepatite pós-transfusional (Kupek, 2004). No Brasil, a prevalência de indivíduos infectados pós-transfusão antes da introdução destes testes era de 18% e, após essa rotina, passou para 1,38% (Fonseca, 1999).

Quando o sangue é transfundido de um doador que apresenta anticorpos anti-HCV, mais de 80% dos receptores se tornarão infectados (Vrieling *et al.*, 1995). No entanto, desde o advento da triagem de rotina para anticorpos anti-HCV nos bancos de sangue, a transmissão pelo HCV caiu de forma significativa. Atualmente, a transmissão através de transfusão sanguínea ou de hemoderivados (imunoglobulinas, fatores de coagulação), apresenta uma probabilidade de menos de 1 em 100.000, ocorrendo devido a pacientes que ainda não desenvolveram anticorpos ou que foram negativos nos testes para detecção do RNA viral, devido a sensibilidade limitada dos testes (Bonkovsky & Metha, 2001).

Com a introdução de teste para triagem do HCV na rotina de hemocentros e da seleção clínica-epidemiológica de doadores de sangue baseada no conhecimento sobre a transmissão do HCV, a taxa de hepatite pós-transfusional reduziu significativamente (Wasley & Alter, 2000; Memom & Memom, 2002; Shepard *et al.*, 2005; Prati, 2006). Entretanto, ainda são reportados casos de hepatite C pós-transfusional em consequência do período de janela imunológica do HCV que varia de 5 a 20 semanas (Strauss 2001).

Atualmente, os grupos de risco à infecção pelo HCV estão ligados a procedimentos parenterais freqüentes e/ou inadequados, como: compartilhamento de seringas entre usuários de drogas, compartilhamento de linhas e filtros do hemodialisador por pacientes com doença renal crônica, múltiplas transfusões de

sangue/hemoderivados em pacientes com doença hematológica crônica, etc. Apesar do atual conhecimento sobre diversas formas de transmissão do HCV, cerca de 30% dos casos possuem origem desconhecida (Wasley & Alter 2000; Memom & Memom 2002; Prati 2006).

A alta prevalência de HCV talvez resulte no aumento do risco de transmissão destas viroses através da transfusão de hemocomponentes, portanto, não é possível garantir totalmente a ausência destas infecções entre doadores de sangue através da utilização rotineira de testes sorológicos entre os doadores de sangue (Kupek, 2001).

A transmissão do HCV tem sido bem documentada em hospitais dentro de certos grupos, especialmente em pacientes que fazem hemodiálise, em que a incidência anual de infecção variava de 4,5 a 6% antes da introdução da triagem para hepatite C (Cahn *et al.*, 1993). Desde a introdução de métodos preventivos universais e da triagem de sangue, a incidência anual de hepatite C em pacientes que fazem hemodiálise vem reduzindo significativamente (Fabrizi *et al.*, 1994).

A exposição a agulhas contaminadas também constitui um fator de risco para a transmissão do HCV em profissionais da área de saúde. Cerca de 2 a 8% das exposições a agulhas de pacientes infectados pelo HCV foram seguidos pelo desenvolvimento da infecção por profissionais de saúde (Mitsui *et al.*, 1992).

A identificação dos meios de transmissão e a evolução da prevalência do HCV entre membros de famílias é um importante fator de prevenção na disseminação da infecção do HCV em áreas endêmicas (Saltoglu, 1998).

A transmissão intradomiciliar é fortemente considerada e mencionada como fator de confusão quando se menciona transmissão entre casais, pois se deve

considerar que o compartilhamento de utensílios de higiene pessoal como lâmina de barbear, escova de dente, alicates de manicure e cortadores de unhas atuam como fator de risco importante para a transmissão do HCV dentro do domicílio (Cavalheiro, 2007).

1.3 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA HEPATITE C

Duas características da sua história natural conferem à hepatite C uma enorme importância médico-sanitária: o longo período em que a infecção permanece completamente assintomática, fazendo com que o indivíduo não tome conhecimento dela e, portanto, não procure atenção especializada, e a sua capacidade de se tornar crônica em até 85% dos infectados, elevando o risco de desenvolvimento de complicações graves, como cirrose hepática e câncer de fígado. Não sem razão, a hepatite C vem sendo apontada como a mais importante pandemia desse início de século 21 (Teixeira *et al.*, 2005).

Uma das razões pela qual a presença do HCV permanece indetectável durante muito tempo é que esta se trata de uma infecção clinicamente silenciosa. A maioria dos pacientes com infecção aguda é assintomática e somente uma pequena proporção apresenta icterícia. A infecção crônica pode estar associada com sintomas não-específicos, como fadiga e dores nas articulações. A infecção é geralmente detectada acidentalmente, através de um exame de rotina, ou quando o indivíduo se submete à doação de sangue (Di Bisceglie, 1998).

O período de incubação do vírus se dá geralmente entre 6 e 7 semanas, no entanto, o período pode variar de 2 a 26 semanas. Os sinais clínicos da hepatite C aguda são aparentes em somente 30 a 40% dos portadores da infecção, com icterícia

ocorrendo somente em 20 a 30% dos casos (Williams, 1999). Quando aparecem os sintomas são semelhantes aos de gripe, tais como náuseas, fadiga, febre, dor de cabeça, perda de apetite, dor abdominal entre outros, e somente 20 a 30% dos casos vêm acompanhado de icterícia (Liang *et al.*, 2000).

A fase inicial da infecção pelo HCV é denominada infecção aguda e cerca de 80 a 85% dos pacientes inicialmente infectados não eliminam o vírus e evoluem para infecção crônica. Em 10 a 25% a doença persiste por cerca de 10 a 40 anos podendo ocasionar graves danos hepáticos como cirrose, carcinoma hepatocelular e até mesmo levar a morte (Purcell, 1997; Gómez-Cordero & Álvarez-García, 2003; Alvariz, 2004).

A hepatite C pode causar cirrose, hemorragia no trato digestivo, falha no funcionamento do fígado e câncer hepático, sendo a maior indicação de transplante de fígado na Europa e nos Estados Unidos. Várias evidências sugerem fortemente que o aumento do número de casos de morte causados por carcinoma hepatocelular na maioria dos países seja causado pelo HCV (Deuffic *et al.*, 1999; El-Serag, 2002).

Em relação à hepatite C crônica, não se trata de consequência direta da destruição dos hepatócitos pelo vírus e sim, é o resultado de uma resposta imune intermediária, que causa destruição em massa dos hepatócitos e, posteriormente, fibrose, sem que haja a eliminação do vírus de seus reservatórios (Heydtmann *et al.*, 2001).

A cirrose é a consequência do estágio final da fibrose progressiva. O tempo médio de infecção até a cirrose é de 30 anos, variando amplamente entre os indivíduos. Vários fatores estão claramente associados com a taxa de progressão da

fibrose: duração da infecção, idade, gênero masculino, consumo de álcool, co-infecção com HIV e baixa contagem de linfócitos T CD4⁺ (Benhamou *et al.*, 1999; Poynard *et al.*, 2001; Soriano *et al.*, 2002).

1.4 OBJETIVO

1.4.1 OBJETIVO GERAL

Executar inquérito epidemiológico sobre fatores de risco à infecção pelo *Vírus da hepatite C* e determinar a soroprevalência de anti-HCV em candidatos à doação de sangue no Estado do Pará.

1.4.2 Objetivos Específicos

- i) Descrever os fatores de risco relacionados ao HCV em candidatos à doação de sangue no Estado do Pará e avaliar a relação entre estes fatores e os resultados dos testes sorológicos dos candidatos à doação de sangue estudados;
- ii) Fornecer informações que possam contribuir para minimizar o impacto da infecção pelo *vírus da hepatite C* nos pacientes hemotransfundidos.
- iii) Determinar a prevalência de anti-HCV em candidatos à doação de sangue do Centro de Hematologia e Hemoterapia do Estado do Pará – HEMOPA.

2. MATERIAL E MÉTODOS

2.1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

2.1.1 Doadores de sangue

Foram alocados ao acaso, 11916 candidatos à doação de sangue da Fundação Centro de Hemoterapia e Hematologia do Estado do Pará – HEMOPA, nas Unidades desta Fundação nos municípios de Belém, Castanhal, Santarém, Marabá e Abaetetuba, no período de fevereiro de 2008 à março de 2009, sendo utilizado doadores captados no setor de triagem dos referidos bancos de sangue conforme demanda espontânea.

2.1.2 Triagem de Doadores

Todos os candidatos à doação foram triados conforme protocolo próprio da instituição, e depois de considerados aptos, foram informados sobre o objetivo deste estudo, após concordarem em participar da pesquisa assinaram o termo de consentimento livre esclarecido – TCLE (anexo1), após isto foi utilizado um questionário contendo perguntas sobre os fatores de risco relacionados ao HCV (anexo 2).

2.1.3 Fatores de risco

Foram questionados sobre possíveis fatores de risco relacionados à infecção pelo HCV. O questionário continha perguntas sobre a idade, uso de agulhas e seringas esterilizadas em domicílio, se possui material próprio de manicure e pedicure, uso de lâminas descartáveis em ambiente público, uso compartilhado de lâminas em ambiente domiciliar, realização de tratamento dentário invasivo (Canal e/ou tartarectomia) e recebimento de hemoconcentrados e/ou hemoderivados antes de 1993 (anexo2).

2.2 MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

2.2.1 Teste sorológico ELISA

Neste trabalho foi utilizado o teste sorológico Ensaio Imunoenzimático (EIE), ELISA, ABBOTT Murex anti-HCV (versão 4.0), que utiliza antígenos altamente purificados, contendo seqüências das regiões do Core, NS3, NS4 e NS5 do HCV, o qual foi realizado no laboratório de sorologia da Fundação Centro de Hemoterapia e Hematologia do Pará – Hemopa, segundo protocolos utilizados nesta fundação.

2.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os fatores de risco foram analisados através de regressão logística simples, teste da mediana e o teste de distribuição de probabilidade (*screening test*). Todas as análises estatísticas foram executados pelos programas BioEstat versão 5.0 (Ayres *et al.*, 2005).

2.4 ASPECTOS ÉTICOS

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia do Pará - HEMOPA, sendo consideradas todas as exigências contidas na resolução 196, que normatiza as pesquisas que envolvem seres humanos no país (anexo 3).

3 RESULTADOS

Este estudo selecionou 11916 candidatos à doação de sangue da Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia do Estado do Pará – HEMOPA, nos Hemocentros Regionais dos municípios de Belém, Castanhal, Santarém, Marabá e no Núcleo de Hemoterapia de Abaetetuba, no período de fevereiro de 2008 à março de 2009, sendo posteriormente divididos em dois grupos de pré-doadores de sangue: com sorologia positiva e sorologia negativa para anti-HCV.

O primeiro grupo foi constituído por 53(0,4%) pré-doadores com sorologia anti-HCV positiva. O segundo grupo foi formado por 11863 (99,6%) pré-doadores com sorologia negativa para anti-HCV.

Neste estudo, o fator idade dos participantes mostrou-se relevante e como provável fator de risco à infecção pelo *vírus da hepatite C*. O grupo de participante com sorologia positiva a mediana foi de 35 anos e dentre os indivíduos com sorologia negativa a mediana de idade foi de 29 anos de idade (Tabela 01). Demonstrando que indivíduos com 35 anos de idade estão mais propensos a serem soropositivos para anti-HCV.

Tabela 1- Mediana da idade dos candidatos à doação de sangue no Estado do Pará.

	Sorologia Anti-HCV	
	-	+
Mediana	29	35
N	11863	53

P = 0,0123

Analisando a Tabela 02 observa-se que dentre os participantes com sorologia positiva 36 (68%) eram do sexo masculino e 17 (32%) eram do sexo feminino, já os pré-doadores com sorologia negativa 9250 (78%) eram do sexo masculino e 2613 (22%) eram do sexo feminino, após análise através do teste de regressão logística simples obteve-se os seguintes resultados: $P=0,0485$, $OR=2,0412$ e $IC\ 95\%= 1,02-4,10$, sugerindo que o sexo masculino está associado à infecção pelo vírus HCV entre pré-doadores de sangue no Estado do Pará.

Tabela 2 - Regressão logística simples considerando sexo em candidatos à doação de sangue no Estado do Pará

		Sorologia n (%)		P	OR	IC 95%
		+	-			
Sexo	M	36 (68)	9250 (78)	0,0485	2,0412	1,02 – 4,10
	F	17 (32)	2613 (22)			

Utilizando o teste de regressão logística simples na análise da tabela 03, referente aos fatores de riscos pesquisados, foi constatada a significância destes fatores de risco em relação à transmissão do vírus da hepatite C em doadores de sangue no Estado do Pará. A importância do fator de risco “uso de seringa de vidro esterilizada em domicílio” observada nesta tabela mostra que dentre os participantes 11 (21%) dentre aqueles que tiveram sorologia positiva responderam que já utilizaram seringa de vidro em algum momento de sua vida, e 42 (79%) dos soropositivos para HCV negaram o uso de seringa de vidro no domicílio. Obtiveram-se então os seguintes resultados: ($P=0,0001$), ($OR=288.124$) e ($IC\ 95\%= 0,00 - infinito$) mostrando desta forma a magnitude deste fator de risco para transmissão do HCV.

No fator de risco “possui material próprio de manicure e pedicure” dos 53 pré-doadores soropositivos para HCV, 4 (8%) informaram possuir material próprio de manicure e pedicure, e 42(92%) relataram não possuir material próprio de manicure e pedicure. De acordo com os dados informados e analisados estatisticamente, obtivemos os resultados a seguir: (P=0,0019), (OR=4,3176) e (IC 95%= 1,47 – 12,67) revelando assim que este fator de risco também mostra significância na transmissão do vírus entre os indivíduos estudados.

Para o item analisado “uso de lâminas descartáveis em ambiente público” não apresenta significância: (P=0,8211), (OR=0,9310) e (IC 95%= 0,50 – 1,73), dentre os soropositivos observa-se que 27 (51%) responderam que utilizam lâminas descartáveis em ambiente público e 26 (49%) informaram uso de lâminas reutilizadas.

Sobre o “compartilhamento de barbeador no domicílio”, os indivíduos com anti-HCV soropositivos, 9 (17%) informaram compartilhar o barbeador no seu domicílio e 44 (83%) negaram tal compartilhamento, com tais respostas analisamos da seguinte forma: (P=0,4981), (OR=0,7597) e (IC 95%= 0,34 – 1,71).

Dados analisados a partir do fator de risco “realizou tratamento dentário invasivo (canal e/ou tartarectomia)” observa-se que entre os participantes com sorologia positiva 24 (45%) responderam que já realizaram tratamento dentário invasivo e 29 (55%) negaram ter realizado tais tipos de tratamento. Obtivemos os seguintes resultados P=0,0585), (OR=1,8499) e (IC 95%= 0,98 – 3,49).

Sobre o item “recebeu transfusão de sangue antes de 1993” os seguintes resultados foram observados: P=(0,0001), (OR=252.109) e (IC 95%= 0,00 – infinito). Observando que dentre os pré-doadores com sorologia positiva, 5 (9%) responderam

que receberam transfusão antes de 1993 e 48 (91%) negaram ter recebido qualquer forma de transfusão sanguínea antes de 1993.

Utilizando o teste de distribuição de probabilidade (*screening test*), encontramos os seguintes resultados para VPP (valor preditivo positivo), VPN (valor preditivo negativo), +LR(*likelihoodratio*) positivo e -LR(*likelihoodratio*) negativo para os fatores de riscos estudados: “seringa de vidro” VPP=(1,67%), VPN=(99,63%), +LR=(3,80) e -LR=(0,84); “material próprio de manicure” VPP=(0,12%), VPN=(99,43%), +LR=(0,27) e -LR=(1,28); “uso de lâminas descartáveis em ambiente público” VPP=(1,12%), VPN=(99,73%), +LR=(2,53) e -LR=(0,61); “compartilhamento de barbeador no domicílio” VPP=(0,50%), VPN=(99,57%), +LR=(1,13) e -LR=(0,98); “realizou tratamento dentário invasivo (canal e/ou tartarectomia)” VPP=(0,31%), VPN=(99,31%), +LR=(0,70) e -LR=(1,57); “recebeu transfusão de sangue antes de 1993” VPP=(1,36%), VPN=(99,58%), +LR=(3,09) e -LR=(0,93).

Tabela3 - Fatores de risco associados à infecção pelo HCV em candidatos à doação de sangue no Estado do Pará

		Sorologia n (%)		P	OR	IC 95%	VPP	VPN	+LR	-LR
		+	-							
Seringa de vidro	S	11 (21)	648 (5)	0,0001	288.124	0,00 – inf.	1,67%	99,63%	3,80	0,84
	N	42 (79)	11215 (95)							
Material próprio manicure	S	4 (8)	3311 (28)	0,0019	4,3176	1,47 – 12,67	0,12%	99,43%	0,27	1,28
	N	49 (92)	8552 (72)							
Lâmina descartável em ambiente público	S	27 (51)	2393 (20)	0,8211	0,9310	0,50 – 1,73	1,12%	99,73%	2,53	0,61
	N	26 (49)	9470 (80)							
Compartilha barbeador	S	9 (17)	1775 (15)	0,4981	0,7597	0,34 – 1,71	0,50%	99,57%	1,13	0,98
	N	44 (83)	10089 (85)							
Tratamento dentário	S	24 (45)	7716 (65)	0,0585	1,8499	0,98 – 3,49	0,31%	99,31%	0,70	1,57
	N	29 (55)	4148 (35)							
Transfusão antes de 1993	S	5 (9)	362 (3)	0,0001	252.109	0,00 – inf.	1,36%	99,58%	3,09	0,93
	N	48 (91)	11502 (97)							

4 DISCUSSÃO

O estudo teve como objetivo realizar um inquérito epidemiológico através da pesquisa de fatores de risco relacionados à infecção pelo *Vírus da hepatite C* em candidatos à doação de sangue no Estado do Pará, com o intuito de conhecer a prevalência deste vírus entre a população de candidatos à doação de sangue no Estado do Pará, dando suporte para implantação de estratégias que possam minorar o risco de infecção pelo vírus do HCV. O inquérito epidemiológico revelou soro-prevalência de 0,4% de anti-HCV em pré-doadores de sangue, e através da análise do teste da mediana e de regressão logística simples demonstrou que a idade, sexo (OR=2,0412) e os fatores de risco: “uso de agulhas e seringas esterilizadas no domicílio” (OR=288.124), “possui material próprio de manicure e pedicure” (OR=4,3176), e “recebeu transfusão antes de 1993” (OR=252.109) podem ser considerados como fatores com grande relevância para transmissão do vírus HCV entre os candidatos à doação de sangue no Estado do Pará. Portanto, políticas públicas deverão ser delineadas e aplicadas buscando diminuir os efeitos desta infecção na população e por conseqüência nos pacientes que realizam transfusão sangüínea.

Apesar da transfusão sangüínea, já ter sido a principal fonte de infecção pelo HCV, hoje, no entanto, desde o advento da triagem sorológica de rotina para anticorpos anti-HCV nos bancos de sangue, a transmissão pelo HCV caiu de forma significativa, e desde então transfusões são vias raras de transmissão (Schreiber *et al.*, 1996; Leão *et al.*, 2006). Entretanto, devido à existência do período de janela imunológica, pode haver casos de hepatite pós-transfusional (Kupek, 2004). No Brasil, a prevalência de indivíduos infectados pós-transfusão antes da introdução destes testes era de 18% e, após essa rotina, passou para 1,38% (Fonseca, 1999).

A alta prevalência de HCV talvez resulte no aumento do risco de transmissão destas viroses através da transfusão de hemocomponentes, portanto, não é possível garantir totalmente a ausência destas infecções entre doadores de sangue através da utilização rotineira de testes sorológicos entre os doadores de sangue (Kupek, 2001).

A detecção e o tratamento de infectados pelo HCV são medidas de saúde pública essenciais para conter a transmissão do vírus do HCV (Wasley & Alter, 2000). Alguns dos fatores de risco escolhidos para o estudo são considerados simples e rotineiros, tais como: uso de material próprio de manicure e pedicure, uso de lâminas descartáveis em ambiente público, compartilhamento de barbeador no domicílio. Frente a isto, há a necessidade de medidas que busquem a conscientização da população sobre os riscos de se infectar pelo vírus causador da hepatite C em tarefas rotineiras como estas citadas, levando a redução do risco de disseminação, principalmente no âmbito domiciliar.

A transmissão intradomiciliar é fortemente considerada e mencionada como fator de confusão quando considerada como fator de risco para transmissão entre casais, pois se deve considerar que o compartilhamento de utensílios de higiene pessoal como lâmina de barbear, escova de dente, alicates de manicure e cortadores de unhas atuam como fator de risco importante para a transmissão do HCV dentro do domicílio (Cavalheiro, 2007). Além disso, existem outras formas parenterais de transmissão vinculadas aos procedimentos parentais utilizando equipamentos contaminados, como a transmissão intrafamiliar do HCV através do compartilhamento de lâminas para barbear ou outro material perfurante/cortante (Macdonald *et al.*, 1996; Kane, 1998; Bari *et al.*, 2001; Marx *et al.*, 2003; Hauri *et al.*, 2004; Prati, 2006).

O inquérito também revelou que o uso de agulhas e seringas esterilizadas no domicílio é um fator de risco considerável para transmissão viral entre os pré-doadores de sangue no Estado do Pará. Pois, o Brasil só efetivou políticas que regulassem o uso de materiais perfurantes ou cortantes descartáveis para uso em procedimentos de saúde a partir de meados da década de 80. E com isto o estudo revelou que indivíduos com mediana de idade de 35 anos são os mais acometidos pela infecção do vírus HCV entre a população estudada, levando a acreditar que o uso de seringas de vidro e agulhas esterilizadas em domicílio tenha influenciado a transmissão do HCV. Para Alter, (1999), o uso de forma inadvertida de injetáveis sem prévio cuidado com a esterilização do material pode ter sido responsável pela disseminação de HCV no mundo, principalmente em países desenvolvidos. Segundo Paraná *et al.*, (2000), a administração de polivitamínicos parenterais ou antiinflamatórios intramusculares com agulhas contaminadas a atletas de competições em clubes amadores poderá ter contribuído para transmissão do HCV.

Torna-se relevante observar que segundo o estudo tanto da idade, cálculo pela mediana (tabela1), quanto o sexo através da regressão logística simples (tabela 2), demonstram que os principais acometidos pela infecção são homens com mediana de idade de 35 anos, isso nos leva a acreditar que fatores como uso de seringa e agulhas esterilizadas no domicílio, uso de lâminas em ambiente público e compartilhamento de barbeador no domicílio são fatores consideráveis na transmissão do *vírus da hepatite C*, pois o ato de barbear-se, gera muitas vezes micro traumas, assim como o compartilhamento de lâminas (muitas vezes de forma involuntária e inconsciente), levando à exposição ao vírus. Em muitos países como: Itália, Paquistão e Nigéria foi relatado como meio de transmissão do HCV o compartilhamento de lâminas de barbear

e materiais perfuro-cotantes, causando a disseminação deste vírus entre a população, proveniente da falta de conscientização da população acerca do risco a contaminação (Mele *et al.*, 2003; Bari *et al.*, 2001; Koate *et al.*, 2005).

A realização de tratamento dentário invasivo também aparece como potencial fator de risco para contaminação pelo vírus HCV. Arrieta *et al.*, (2000) conseguiram detectar o RNA do HCV no fluido salivar de pessoas infectadas pelo vírus. Portanto, este achado associado à má realização de procedimentos de esterilização dos instrumentos pode ser considerado como um potencial meio de transmissão para o vírus entre pessoas que realizam tratamentos dentários invasivos, tais como canal e/ou tartarectomia.

Enfim, este estudo demonstrou que o modelo de transmissão do *vírus da hepatite C* em candidatos à doação de sangue no Estado do Pará baseado nos fatores de risco “uso de agulhas e seringas esterilizadas no domicílio”, “possui material próprio de manicure e pedicure”, e “recebeu transfusão antes de 1993”, são relevantes para aquisição do vírus entre os candidatos à doação de sangue. Desta forma, esses achados poderão propiciar estratégias de conscientização e construção de políticas públicas que visem a contenção da transmissão do vírus HCV no Estado do Pará, utilizando para isto a conscientização sobre os riscos de transmissão entre a população.

5 CONCLUSÕES

- A prevalência do Anti-HCV foi de 0,4% entre os candidatos à doação de sangue no Estado do Pará;
- O perfil de doador para diminuir o risco transfusional de infecção pelo HCV são candidatos à doação do sexo feminino, com idade abaixo de 29 anos, que utilizam material próprio de manicure, não tenha utilizado seringa de vidro e não tenha recebido transfusão de sangue antes de 1993;
- O uso de seringa de vidro; uso de material de manicure sem esterilização adequada e transfusão antes de 1993 demonstraram-se relevantes fatores de risco para transmissão do HCV na população estudada;
- É necessária a elaboração de políticas públicas que busquem a conscientização da população sobre os fatores de risco associados à transmissão do HCV;
- Apesar da realização de testes sorológicos anti-HCV em todas as amostras de sangue de candidatos à doação de sangue, ainda há um risco de contaminação pelo vírus em bolsas de sangue doadas devido à janela imunológica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALTER M.J. The epidemiology of acute and chronic hepatitis C. **Clinics in Liver Disease.1(3): 559-568. 1997.**
- ALTER M.J. Epidemiology of hepatitis C in the west. **Seminars in Liver Disease, 15: 5-14, 1995.**
- ALTER, M.J.; KRUSZON-MORAN, D.; NAINAH,O. V. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States 1988 through 1994. **New England Journal Medical, v.341:556-562. 1999.**
- ALVARIZ, F.G. Hepatite C Crônica: aspectos clínicos e evolutivos. **Moderna Hepatologia, ano 30: 20–32. 2004.**
- ANZOLA, M.; BURGOS, J. J. **Expert Reviews in Molecular Medicine, v.5, Nov. 2003.**
- ARAÚJO E.S.A., SILVEIRA, O.S. Hepatites na cidade de São Paulo in: **DST/AIDS, a nova cara da luta contra a epidemia na cidade de São Paulo. 2003. p.55-68.**
- ARRIETA, J.J., RODRIGUES-INIGO E., CASQUEIRO M., Detection of hepatitis C vírus replication by In situ hybridization in epithelial cells of anti-hepatitis C vírus-positive patients with and without oral lichen planus.**Hepatology 32: 97-103. 2000.**
- AYRES, M., AYRES Jr., D. Belém: Sociedade civil Mamirauá, Imprensa Oficial do Estado do Pará, CTBrasil xii. 2005. 324 p.
- BARI, A., AKHTAR, S., RAHBAR, M.H. Risk factors for hepatitis C vírus infection in male adults in Rawalpindi-Islamabad, Pakistan. **Tropical Medicine and International Health 6: 732-738. 2001.**

- BARTENSCHLAGER, R. & LOHMANN, V. Replication of the C hepatitis virus. **Baillière's best practice & research. Clinical gastroenterology**, **14(2)**: 241-254. 2000.
- BARTENSCHLAGER, R., AHLBORN-LAAKE, L., MOUS, J., JACOBSEN, H. Kinetic and structural analyses of hepatitis C virus polyprotein processing. **Journal of Virology**, **68(8)**: 5045-5055. 1994.
- BARTH H, SCHAFFER C, ADAH MI, ZHANG F, LINHARD RJ, TOYODA H. Cellular binding of hepatitis c virus envelope glycoprotein E2 requires cell surface heparin sulfate. **The Journal of Biological Chemistry**, **278**:41003-41012. 2003.
- BENHAMOU, Y., BOCHET, M., DI MARTINO, V., CHARLOTTE F., AZRIA F., COUTELLIER A., VIDAUD M., BRICAIRE F., OPOLON P., KATLAMA C., POYNARD T. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. **Hepatology**, **30(4)**: 1054-1058. 1999.
- BODE, J. G.; BRENNENDORFER, E. D.; HAUSSINGER, D. Subversion of innate host antiviral strategies by the hepatitis C virus. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, **v.462, n.2**: 254-65. 2007.
- BODSWORTH, N.J.; CUNNINGHAM, P.; KALDOR, J. & DONOVAN, B. - Hepatitis C virus infection in a large cohort of homosexually active men: independent associations with HIV-1 infection and injecting drug use but not sexual behaviour. **Genitourin Med**, **72**: 118-122. 1996.
- BOLUMAR F, HERNANDEZ-AGUADO I, FERRER L, RUIZ I, AVINO M, REBAGLIATO M. Prevalence of antibodies to hepatitis C in a population of intravenous drug users in Valencia, Spain 1990 -1992. **International Journal of Epidemiology**, **25**: 204-209. 1996.
- BONKOVSKY, H.L., METHA, S. Hepatitis C: A review and update. **Journal of American Academy of Dermatology**, **44**: 159-179. 2001.

- BOROWSKI, P., HEILAND, M., FEUCHT, H., LAUFS, R. Characterization of nonstructural protein 3 of hepatitis C virus as modulator of protein phosphorylation mediated by PKA and PKC: evidences for action on the level of substrate and enzyme. **Archives of Virology**, **144(4)**: 687-701. 1999.
- BOUVIER-ALIAS, M., PATEL, K., DAHARI, H., BEAUCOURT, S., LARDERIE, P., BLATT, L. Clinical utility of total HCV core antigen quantification: a new indirect marker of HCV replication. **Hepatology**, **36**: 211-218. 2002.
- BRADLEY, D.W., Mc CAUSTLAND, K.A., COOK, E.H. Pos-transfusion non-A, non-B hepatitis in chimpanzees: physicochemical evidence that the tubule forming agent is a smoli, enveloped virus. **Gastroenterology**, **88**: 773-779. 1985.
- BRANDÃO, A. B.; FUCHS, S. C. Risk factors for hepatitis C virus infection among blood donors in southern Brazil: a case-control study. **Gastroenterology**, v.8, n.2, Aug. 2002. p.18.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 1.376, de 19 de novembro de 1993. Publicado no Diário Oficial da União em 02/12/1993. Disponível em < <http://e-legis.anvisa.gov.br> > – acesso em 14 de junho de 2008.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Programa Nacional de Hepatites Virais. **Avaliação da Assistência às Hepatites Virais no Brasil**. Brasília: 1-61. 2002.
- BRASS, V., MORADPOUR, D., BLUM, H.E. Molecular Virology of Hepatitis C virus (HCV): 2006 update. **International Journal of Medical Sciences**, **3(2)**: 29-34. 2006.
- BUSEK, S., OLIVEIRA, G. Molecular epidemiology of the hepatitis C virus in Brazil. **Genetics and Molecular Research**, **2**:117-123. 2003.
- CABOT B., MARTELL, M., ESTEBAN, J.I., SAULEDA, S., OTERO, T., ESTEBAN, R. Nucleotide and aminoacid complexity of hepatitis C virus quasispecies in serum and liver. **Journal of Virology**, **74**: 805-811. 2000.

- CAHN, T. M., LOK, A. S. F., CHENG, I. K. P., CHAN, R.T. Prevalence of hepatitis C virus infection in hemodialysis patients: a longitudinal study comparing the results of RNA and antibody assays. **Hepatology**, **17:5** – 8.1993.
- CAMPIOTTO, S., PINHO, J.R.R., CARRILHO, F.J., DA SILVA, L.C., SOUTO, F.J.D., 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. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, **38(1)**: 41-49. 2005.
- CARDOSO, M.S.O. Prevalência da infecção pelo vírus da hepatite C em doadores de sangue no Estado do Pará. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, **33(1)**: 218-222. 2000.
- CARRILHO, F.J. & CORRÊA, M.C.J.M.. Magnitude of hepatitis B and C in Latin America. In: Schinazi RF, Sommadossi JP & Thomas HC (Editors), Therapies for Viral Hepatitis. International Medical Press, Atlanta, GA, USA.1998.
- CAVALHEIRO, N. P. Review sexual transmission of hepatitis C. **Revista Instituto de Medicina Tropical**. São Paulo 49(5): 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**, 244: 359-362.1989.
- CHOWDHURY, A., SANTRA, A., CHAUDHURI, S., DHALI, K.G., MAITY, S.G. Hepatitis C Virus Infection in the General Population: A Community-Based Study in West Bengal, India. **Hepatology**, **37**: 802-809. 2003.
- CLARKE, A. & KULASEGARAM, R. Hepatitis C transmission: where are we now? **International Journal of STD & AIDS**, **17**: 74-80. 2006.
- COELHO, H. S. M. Tratamento da Hepatite C crônica. In: COELHO, H. S. M.; SOARES, J. A. S.; BRANDÃO-MELLO, C. E.; NABUCO, L. C. **Hepatitis**. Rio de Janeiro: Rubio: 121-130. 2006.

- DAIKOS, G.L., LAI, S. & FISCHL, M.A. - Hepatitis C virus infection in a sexually active inner city population. The potential for heterosexual transmission. **Infection**, **22**: 72-76.1994.
- DEUFFIC, S., POYNARD, T., VALLERON, A.J. Correlation between HCV prevalence and hepatocellular carcinoma mortality in Europe. **Journal of Viral Hepatitis**, **6(5)**: 411- 413. 1999.
- Di BISCEGLIE, A.M. Hepatitis C. **The Lancet**, **351(9099)**: 351-355. 1998.
- DIENSTAG, J.L. Sexual and perinatal transmission of hepatitis C. **Hepatology**, **26** (suppl. 3): 66S-70S. 1997.
- DING J., LI Y. & TIAN, M., Analysis of hepatitis C virus genotypes in Guizhou area, using second generation line probe assay, *Zhong Hua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi* **13**: 243–246. 1999.
- EBELING, F. Importance of hepatitis C virus infection in Europe and North America. In: **Reesink HW (Editor), Hepatitis C Virus. Current Studies in Hematology and Blood Transfusion**. Karger, Amsterdam, Holland. 1994.
- ECHEVARRÍA, J.M. & LEÓN, P. Epidemiology of viruses causing chronic hepatitis among populations from the Amazon Basin and related ecosystems. **Cadernos de Saúde Pública**, **19(6)**: 1583-1591. 2003.
- EL-SERAG, H.B. Hepatocellular carcinoma: an epidemiological view. **Journal of Clinical Gastroenterology**, **35 (5 suppl 2)**: 72-78. 2002.
- FABRIZI, F., LUNGHI, G., GUARNORI, I., RAFTAELE, L., CREPALID, M., PAGANO, A., LOCATELLI F. Incidence of seroconversion for hepatitis C virus in chronic hemodialysis patients: a prospective study. **Nephrology Dial Transplantation**, **9**: 1611-1615, 1994.

- FEINSTONE, S.M., MIHALIK, K.B., ALTER, A.J., LONDON, W.T., PURCELL, R.H. Inactivation of hepatitis B virus and non-A, non-B hepatitis by chloroform. **Infection and immunity**, **41(2)**: 816–821, 1983.
- FERREIRA, C.T., SILVEIRA, T. R. Hepatites Virais: aspectos da epidemiologia e da prevenção. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, **4**: 473-487. 2004.
- FILIPPINI, P.; COPPOLA, N.; SCOLASTICO, C. *et al.* - Does HIV infection favor the sexual transmission of hepatitis C? **Sexual transmissible Disease**, **28**: 725-729, 2001.
- FLINT, M., MAIDENS, C., LOOMIS-PRICE, L., SHOTTON, C., DUBUISSON, J., MONK, P., HIGGINBOTTOM, A., LEVY, S., MCKEATING, J.A. Characterization of hepatitis C virus E2 glycoprotein interaction with a putative cellular receptor, CD81. **Journal of Virology**, **73(8)**: 6235-6244. 1999.
- FOCACCIA, R., BARALDO, D., SOUZA, F. Epidemiologia. In: **Tratado de hepatites virais**. Focaccia, R. (ed.) São Paulo, Editora Atheneu: 221-229, 2003.
- FONSECA JCF. Epidemiologia da infecção pelo vírus da hepatite C no Brasil. Relatório do Grupo de Estudo da Sociedade Brasileira de Hepatologia. **Gastroenterologia Endoscopia Digestiva**, **18**: S3-S8. 1999.
- FRANK, C.; MOHAMED, M. K.; STRICKLAND, G. T. *et al.* The role of parenteral antischistosomal therapy in the spread of hepatitis C virus in Egypt. **Lancet**, **v.355**: 887-91. 2000.
- GALE, M.J., BLAKELY, S.M., KWIECISZEWSKI, B., TAN, S.L., DOSSETT, M., TANG, N.M., KORTH, M.J., POLYAK, S.J., GRETCH, D.R., KATZE, M.G. Control of PKR protein kinase by hepatitis C virus nonstructural 5A protein: molecular mechanism of kinase regulation. **Molecular and Cellular Biology**, **18**: 2431-2443, 1998.
- GALE, M.Jr. & FOY, E.M. Evasion of intracellular host defence by hepatitis C virus. **Nature**, **436(7053)**: 939-945, 2005.

- GALLEGOS, C., COIT, D., MEDINA-SELBY, A., BARR, P.J., WEINER, A.J., BRADLEY, D.W., KUO, G., HOUGHTON, M. Genetic organization and diversity of the hepatitis C virus. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, **88(6)**: 2451–2455, 1991.
- GAMBOTTI, L.; BATISSE, D.; COLIN-DE-VERDIERE, N. Acute hepatitis C infection in HIV positive men who have sex with men in Paris, France, 2001-2004. **Euro Surveill.**, **10**: 115-117, 2005.
- GARCIA, F.B., GOMIDE, G.P.M., PEREIRA, G.A., SOUZA, H.M. Importância dos testes sorológicos de triagem e confirmatórios na detecção de doadores de sangue infectados pelo vírus da hepatite C. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. 2006.
- GISH R.G. & LAU J.Y.N. Hepatitis C virus: eight years old. **Viral Hepatitis Reviews**, **1**: 17-37. 1997.
- GÓMEZ-CORDERO, I., ÁLVAREZ-GARCÍA, M. Biología y métodos diagnósticos del virus de la hepatitis C. **Revista Biomédica**, **14**: 253-268, 2003.
- GONÇALES Jr F.L., PEDRO R.J., SILVA L.J., et al. 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. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**. 35(1): 63-71.1993.
- GRAKOU, A., WYCHOWSKI, C., LIN, C., FEINSTONE, S.M., RICE, C.M. Expression and identification of hepatitis C virus polyprotein cleavage products. **Journal of Virology**, **67(3)**: 1385-1395, 1993.
- GUNN, R.A., MURRAY, P.J., ACKERS, M.L., HARDISON W.G., MARGOLIS, H.S. Screening for the chronic hepatitis B and C virus in an urban sexually transmitted disease clinic: rationale for integrating services. **Sexually Transmitted Diseases**, **28(3)**: 166-170. 2001.

- HADZIYANNIS SJ. Hepatitis delta: an overview. In: RIZZETTO M., PURCELL RH, GERIN JL & VERME G (Editors), **Viral Hepatitis and Liver Disease**. Edizioni Minerva Medica, Rome, Italy: 283-289. 1997.
- HAURI, A.M., ARMSTRONG, G.L., HUTIN, Y.J. The global burden of disease attributable to contaminated injections given in health care settings. **International Journal of STD & AIDS** **15**:7-16. 2004.
- HE, L.F., ALLING, D., POPKIN, T., SHAPIRO, M., ALTER, H.J., PURCELL, R.H. Determining the size of non-A, non-B hepatitis virus by filtration. **The Journal of infectious diseases**, **156(4)**: 636–640, 1987.
- HELLEN, C. U. & PESTOVA, T. V. Translation of hepatitis C virus RNA. **Journal of viral hepatitis**, **6(2)**: 79-87, 1999.
- HEYDTMANN, M., SHIELDS, P., McCAUGHAN, G., ADAMS, D. Cytokines and chemokines in the immune response to hepatitis C infection. **Current Opinion in Infectious Diseases**, **14(3)**: 279-287, 2001.
- HONDA, M., BROWN, E.A. & LEMON, S.M. Stability of a stem-loop involving the initiator AUG controls the efficiency of internal initiation of translation of hepatitis C virus RNA. **RNA**, **2(10)**: 955-968, 1996.
- HOOFNAGLE, J.H. Hepatitis C: the clinical spectrum of disease. **Hepatology**, **26 (Suppl. 1)**: 15S-20S. 1997.
- HOURIGAN, L.F., MACDONALD, G.A., PURDIE, D., WHITEHALL, V.H., SHORTHOUSE, C., CLOUSTON, A., POWELL, E.E. Fibrosis in chronic hepatitis C correlates significantly with body mass index and steatosis. **Hepatology**, **29**: 1215-1219, 1999.
- HUGLE, T., FEHRMANN, F., BIECK, E., KOHARA, M., KRAUSSLICH, H.G., RICE, C.M. The Hepatitis C virus non-structural Protein 4B is an integral endoplasmic reticulum membrane protein. **Virology**, **284(1)**: 70-81, 2001.

ICTV - **The International Comitee on Taxonomy of Viroses. Human immunodeficiency virus 1.** 2002. Disponível em <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/ICTVdb>>. Acesso em: 17 de novembro 2007.

IVASHKINA, N., WOLK, B., LOHMANN, V., BARTENSCHLAGER, R., BLUM, H.E. The hepatitis C virus RNA-dependent RNA polymerase membrane insertion sequence is a transmembrane segment. **Journal of Virology**, **76(24)**: 13088-13093, 2002.

KANE, M. Unsafe injections. Bulletin of the **World Health Organization** **76**, **99±100**. 1998.

KATSOULIDOU, A., PARASKEVIS, D., KALAPOTHAKI, V., ARVANITIS, D. Molecular epidemiology of a hepatitis C virus outbreak in a hemodialysis unit. **nephrology dialysis transplantation (May)** **14**:1188-1194. 1999.

KIM, J.L., MORGENSTERN, K.A., LIN, C., FOX, T., DWYER, M.D., LANDRO, J.A., CHAMBERS, S.P., MARKLAND, W., LEPRE, C.A., O'MALLEY, E.T., HARBESON, S.L., RICE, C.M., MURCKO, M.A., CARON, P.R., THOMSON, J.A. Crystal structure of the hepatitis C virus NS3 protease domain complexed with a synthetic NS4A cofactor peptide. **Cell**, **87(2)**: 343-355, 1996.

KOATE, B. B. D., BUSERI, F. I., JEREMIAH, Z. A . Seroprevalence of hepatitis C virus among blood donors in Rivers State, Nigeria. **Transfusion Medicine** **Volume 15, Issue 5**: 449 – 451. 2005.

KOLYKHALOV, A.A., FEINSTONE, S.M., RICE, C.M. Identification of a highly conserved sequence element at the 3' terminus of hepatitis C virus genome RNA. **Journal of Virology**, **70(6)**: 3363-3371, 1996.

KUPEK E. Transfusion risk for hepatitis B, hepatitis C and HIV in the State of Santa Catarina, Brazil, 1991-2001. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, **8(3)**: 236-240. 2004.

- KUPEK E.J. Residual transfusion risk for hepatitis B and C in southern Brazil, 1991-99. **Journal of Viral Hepatitis**, **8(1)**: 78-82. 2001.
- LAI, M.M. & WARE, C.F. Hepatitis C virus core protein: possible roles in viral pathogenesis. **Current topics in microbiology and immunology**, **242**: 117-134, 2000.
- LEAO, J.C., TEO, C.G., PORTER, S.R. HCV infection: aspects of epidemiology and transmission relevant to oral health care workers. **International Association of Oral and Maxillofacial Surgeons**, **35(4)**: 295-300, 2006.
- LEVINSON, W., JAWETZ, E. **Microbiologia médica e imunologia**. Artmed Editora, Porto Alegre, **2005**. 632p.
- LIANG, J., REHERMANN, B., SEEFF, L., HOOFRAGLE, J. Pathogenesis, natural history, treatment, and prevention of hepatitis C. **Annals of internal medicine**, **132(4)**: 296-305, 2000.
- LIN, C., WU, J.W., HSIAO, K., SU, M.S. The hepatitis C virus NS4A protein: interactions with the NS4B and NS5A proteins. **Journal of Virology**, **71(9)**: 6465-6471, 1997.
- LINDENBACH, B.D., EVANS, M.J., SYDER, A.J., WOLK, B., TELLINGHUISEN, T.L., LIU, C.C., MARUYAMA, T., HYNES, R.O., BURTON, D.R., MCKEATING, J.A., RICE, C.M. Complete Replication of Hepatitis C Virus in Cell Culture. **Science**, **309(5734)**: 623-626, 2005.
- LYRA AC, FAN X, DI BISCEGLIE AM. Molecular biology and clinical implication of hepatitis C virus. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, **37**: 691-695. 2004.
- MacDonald M, Crofts N, Kaldor J. Transmission of hepatitis C virus: rates, routes and cofactors. **Epidemiol Rev.**, **18**: 137-148. 1996.

- MARINCOVICH, B., CASTILLA, J., DEL ROMERO, J., GARCIA, S., HERNANDO, V., RAPOSO, M., RODRIGUEZ, C. Absence of hepatitis C virus transmission in a prospective cohort of heterosexual serodiscordant couples. **Sexual Transmission Infectious**, **79**: 160-162, 2003.
- MARSHALL DJ, HEISLER LM, LYAMICHEV V, MURVINE C, OLIVE DM, EHRLICH G.D. Determination of hepatitis C virus genotypes in the United States by cleavase fragment length polymorphism analysis. **Journal of Clinical Microbiology**, **35**: 3156-3162. 1997.
- MARTIN, P., BUSITTILL, R.W., GOLDSTEIN, R.M., CRISPPIN, J.S., KLENTMALM, G.B., FITZSIMMONS, W.E., ULEMAN, C.. Impact of tacrolimus versus ciclosporine in hepatitis C virus-infection liver transplantation recipients on recurrent hepatitis: a prospective, randomized trial. **Liver Transplant** **10**: 1258-1262. 2004.
- MARTINS, R.M.B., VANDERBORGHT, B.O.M., ROUZERE, C.D., SANTANA, C.L., SANTOS, C.O., MORI, D.N. Anti-HCV related to HCV PCR and risk factors analysis in a blood donor population of Central Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo** **36 (6)**: 501-506. 1994.
- MARX, M.A., MURUGAVEL, K.G., TARWATER, P.M. Association of hepatitis C virus infection with sexual exposure in southern India. **Clinic. Infect. Dis.**, **37(4)**. 2003.
- McLAUHLAN, J. Properties of the hepatitis C virus core protein: a structural protein that modulates cellular processes. **Journal of Viral Hepatitis**, **7(1)**: 2-14, 2000.
- MELE, A., PULSIONI, A., BIANCO, E. et al. Hepatitis C virus and B-cell non-Hodgkin lymphomas: an Italian multicenter case-control study. **Blood** **102**: 996-999. 2003
- MELLO, I.M.; MEDEIROS-FILHO, J.E.; PINHO, J.R.R.; ANJOS, L.L. & CARRILHO, F.J. - Evidence of intrafamilial transmission of hepatitis C virus: analysis of relatives and spouses of hepatitis C virus patients. In: **International**

Congress Of virology, 12. International Union Of Microbiological Societies World Congress, Paris, 2002. Abstracts. n. V-344.

MEMON, M.I. & MEMON, M.A. - Hepatitis C: an epidemiological review. **Jornal viral Hepatitis., 9:** 84-100, 2002.

MESQUITA, P.E., GRANATO, C.F. & CASTELO, A. Risk factors associated with hepatitis C virus (HCV) infection among prostitutes and their clients in the city of Santos, São Paulo State, Brazil. **Jornal medical Virology, 51:** 338-343, 1997.

MEYLAN, E., CURRAN, J., HOFMANN, K., MORADPOUR, D., BINDER, M., BARTENSCHLAGER, R., TSCHOPP, J. Cardif is an adaptor protein in the RIG-I antiviral pathway and is targeted by hepatitis C virus. **Nature, 437(7062):** 1167-1172, 2005.

MICHIELSEN, P.P., VAN DAMME, P. Viral hepatitis and pregnancy. **Acta gastroenterologica Belgica, 62(1):** 21-29, 1999.

MITSUI, T., IWANO, K., MASUKO, K., YAMAZAKI, C., OKAMOTO, H., SUDA, F., et al. Hepatitis C virus infection in medical personnel after needle stick accident. **Hepatology, 16:** 1109 -1114, 1992.

MORADPOUR, D., BRASS, V., BIECK, E., FRIEBE, P., GOSERT, R., BLUM, H.E., BARTENSCHLAGER, R., PENIN, F., LOHMANN, V. Membrane association of the RNA-dependent RNA polymerase is essential for hepatitis C virus RNA replication. **Journal of Virology, 78(23):** 13278-13284, 2004.

MORIYA, K.; FUJIE, H.; SHINTANI, Y. et al. The core protein of hepatitis C virus induces hepatocellular carcinoma in transgenic mice. **Nat Med, v.4, n.9:** 1065-1067. 1998.

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. Consensus Development Conference Statement: Management of Hepatitis C: 2002, June 10–12. **Hepatology, 36(5 suppl 1):** S3-S20, 2002.

- NORDER, H.; BERGSTROM, A.; UHNOO, I. et al. Confirmation of nosocomial transmission of hepatitis C virus by phylogenetic analysis of the NS5-B region. **J. clin. Microbiol.**, **36**: 3066-3069, 1998.
- OGATA, N.; ALTER, H. J.; MILLER, R. H.; PURCELL, R. H. Nucleotide sequence and mutation rate of the H strain of hepatitis C virus. **Proc Natl Acad Sci (USA)**, **v.88, n.8**: 3392-3396. 1991.
- OLIVEIRA, M.L., BASTOS, F.I., TELLES, P.R., et al. Prevalence and risk factors for HBV, and HDV infections among injecting drug users from Rio de Janeiro, Brazil. **Braz J Med Biol Res** **32(9)**:1007-1014. 1999.
- OLIVEIRA, M.L.A; BASTOS, F.I; SABINO, R.R.; PAETZOLD, U.; SCHRELER, E; PAULI, G. & YOSHIDA, C.F.T. Distribution of HCV Genotypes among different exposure categories in Brazil. **Brazilian Journal Medical and Biology Research**. **32**: 279 – 282 .1999
- ORTIZ, V., BERENQUER, M., RAYON, J. M., CARRASCO, D., BERENQUER, J. Contribution of obesity to hepatitis C-related fibrosis progression. **American Journal of Gastroenterology**. **97**: 2408 –14, 2002.
- OSELLA, A. R.; MISCIAGNA, G.; LEONE, A.; DI-LEO, A. et al. Epidemiology of hepatitis C virus infection in an area of Southern Italy. **Journal Hepatology, Copenhagen**, **v.27, n.1**: 30-35, 1997.
- PARANA, R., VITVITSKI, L., BERBY, F., PORTUGAL, M., COTRIM, H.P., CAVALCANTE, A., LYRA, T., TREPO, C. HCV infection in northeastern Brazil: unexpected high prevalence of genotype 3^a and absence of African genotypes. **Arq. Gastroenterol**. **37(4)**: 213-216. 2000.
- PAROLIN, M.B., RUSSO, A.A., DE ALMEIDA, P.T., et al. Multicenter study on the prevalence of hepatitis C virus infection in blood donors in the city of Curitiba, Brazil. **Arq Gastroenteroly** **36(3)**:117-21, 1999.

- PAWLOTSKY, J.M. Pathophysiology of hepatitis C virus infection and related liver disease. **Trends in Microbiology**, **12**: 96-102. 2004.
- PENIN F, DUBUISSON J, REY FA, MORADPOUR D, PAWLOTSKY JM. Structural biology of hepatitis C virus. **Hepatology**, **39**: 5-19.2004.
- PERZ, J. F.; ALTER, M. J. The coming wave of HCV-related liver disease: dilemmas and challenges. **J Hepatol**, v.**44**, n.**3**: 441-443. 2006.
- PILERI, P., UEMATSU, Y., CAMPAGNOLIM, S, GALLI, G., FALUGI, F., PETRACCA, R., WEINER, A.J., HOUGHTON, M., ROSA, D., GRANDI, G., ABRIGNANI, S. Binding of hepatitis C virus to CD81. **Science**, **282**: 938-941, 1998.
- POYNARD, T., RATZIU, V., BENHAMOU, Y., DI MARTINO, V. D., BEDOSSA, P., OPOOLON, P. Fibrosis in patients with chronic hepatitis C: detection and significance. **Seminars in Liver Disease**, **20**: 47-55, 2000.
- PRATI, D., CAPELLI, C., ZANELLA, A., et al. Influence of different hepatitis C genotypes are on the course of asymptomatic hepatitis C virus infection. **Gastroenterology**; **110**: 178-183. 2006.
- PURCELL, R.H. The hepatitis viruses: an overview. In: Nishioka K, Suzuki H, Mishiro S & Oda T (Editors), **Viral Hepatitis and Liver Disease**. Springer Verlag, Tokyo, Japan. 1995.
- PURCELL, R. The hepatitis C virus: overview. **Hepatology**, **26 (suppl 1)**: 11S-14S, 1997.
- RÁCZ, M.L. & CANDEIAS, J.A.N. Hepatitis Virais. In: **Microbiologia**. Trabulsi, L.R. & Alterthum, F. (eds.). São Paulo, Editora Atheneu, 607-618, 2005.
- RAVAGGI A, ROSSINI A, MAZZA C, PUOTI M, MARIN MG, CARIANI E. Hepatitis C virus genotypes in northern Italy: clinical and virological features. **Journal of Clinical Microbiology**, **34**: 2822-2825. 1996.

- REED, K.E. & RICE, C.M. Overview of hepatitis C virus genome structure, polyprotein processing, and protein properties. **Current topics in microbiology and immunology**, **242**: 55–84, 2000.
- REED, K.E., GRAKOU, A., RICE, C.M. Hepatitis C virus-encoded NS2-3 protease: cleavage-site mutagenesis and requirements for bimolecular cleavage. **Journal of Virology**, **69**: 4127-4136, 1995.
- ROINGEARD, P., HOURIOUX, C., BLANCHARD E., BRAND, D., AIT-GOUGHOUULTHE, M. Hepatitis C virus ultrastructure and morphogenesis. **Biology of the Cell**, **96(2)**: 103-108. 2004.
- ROSEN, H. R. & GRETCH, D.R. Hepatitis C virus: current understanding and prospects for future therapies. **Molecular Medicine Today** **5**: 393-399, 1999.
- ROSENBERG, S. Recent Advances in the molecular biology of hepatitis C virus. **Journal of Molecular Biology**, **313(3)**: 451-464, 2001.
- ROY, E., HALEY, N., LECLERC, P., BOIVIN, J. F., CÉDRAS, L., VINCELETTE, J. Risk factors for hepatitis C virus infection among street youths. **Canadian Medical Association Journal**, **165**: 557- 560, 2001.
- SALTOGLU, N.; TASOVA, Y.; BURGUT, R. & DUNDAR, I.H. - Sexual and non-sexual intrafamilial spread of hepatitis C virus: intrafamilial transmission of HCV. **Europ. J. Epidem.**, **14**: 225-228, 1998.
- SANAEI-ZADEH, H. Seroprevalence Of HIV, HBV And HCV In Forensic Autopsies, Which Have Been Presumed To Be Low Risk, In Tehran, The Capital Of Iran . **The Internet Journal of Pathology**. Vol. 2 Number 1. 2002
- SANTOS NSO, ROMANOS MTV, WIGG MD. **Introdução à Virologia Humana**. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, **2002**. 254p.
- SCHMIDT-MENDE, J., BIECK, E., HUGLE, T., PENIN, F., RICE, C.M., BLUM, H.E., MORADPOUR, D. Determinants for membrane association of the hepatitis C

virus RNA-dependent RNA polymerase. **The Journal of biological chemistry**, **276(47)**: 44052-44063, 2001.

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

SEEF L.B., BUSKELL-BALES Z., WRIGHT Z., *et al.* Long-term mortality after transfusion- associated non-A. non-B hepatitis. **New Eng J Med**; 327:1906-1911. 1992.

SEEF LB. Natural history of hepatitis C. **Hepatology** **26 (Suppl. 1)**: 21S-28S. 1997.

SHEPARD C.W., FINELLI L., ALTER M.J. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. **Lancet Infect Dis**; 5:558-567. 2005.

SIMMONDS, P., HOLMES, E.C.,CHA, T.A., CHAN, S.W., McOMISH, F., IRVINE, B., BELL, E., YAP, P.L., KOLBERG, J., UNDEA, M.S. Classification of hepatitis C virus into six major genotypes and a series of subtypes by phylogenetic analysis of NS-5 region. **Journal of General Virology**, **74**: 2391-2399. 1994.

SORIANO, V., SULKOWSKI, M., BERGIN, C, HATZAKIS, A., CACOUB, P., KATLAMA, C., CARGNEL, A., MAUSS, S., DIETERICH, D., MORENO, S., FERRARI, C., POYNARD, T., ROCKSTROH, J. Care of patients with chronic hepatitis C and HIV co-infection: recommendations from the hepatitis C and HIV co-infection: recommendations from the HIV-HCV international panel. **AIDS**, **16**: 813-828. 2002.

SPADA, E., MELE, A., CICCOCCHI, M. et al. Changing epidemiology of parenterally transmitted viral hepatitis: results from the hepatitis surveillance system in Italy. **Dig Liver Dis**, v.33, n.9: 778-784. 2001.

STRAUSS, E. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. **34(1):69-82**. 2001.

- SULKOWKY M.S., MAST E.E., SHEEF L.B., et al. Hepatitis C virus infection as an opportunistic disease in persons infected with human immunodeficiency virus. **Clin Infect Dis.**,**30**: 77-84. 2000.
- SZABÓ E, LOTZ G, PÁSKA C, KISS A, SCHAFF Z. Viral hepatitis: new data on hepatitis C infection. **Pathology Oncology Research**, **9**: 215-221. 2003.
- SZABO, G. Pathogenic interactions between alcohol and hepatitis C. **Current Gastroenterology Reports**, **5**: 86-92. 2004.
- TABOR, E., GERETY, R.J., DRUCKER, J.A., SEEFF, L.B., HOOFNAGLE, J.H., JACKSON, D.R., APRIL, M., BARKER, L.F., PINEDA-TAMONDONG, G. Transmission of non-A, non-B hepatitis from man to chimpanzee. **Lancet**,**1(8062)**: 463–466, 1978.
- TAKAHASHI, K., KISHIMOTO, S., YOSHIZAWA, H., et al. p26 protein and 33-nm particles associated with nucleocapsid of hepatitis C virus recovered from the circulation of infected host. **Virology**, **191**: 431-434. 1992.
- TAKAHASHI, M., YAMADA, G., MIYAMOTO, R., et al. Natural course of chronic hepatitis C. **Am J Gastroenterol**, **88**: 240-3. 2004.
- TAKIKAWA, S., ISHII, K., AIZAKI, H., SUZUKI, T., ASAKURA, H., MATSUURA, Y., MIYAMURA, T. Cell fusion activity of hepatitis C virus envelope proteins. **Journal of Virology**, **74(11)**: 5066-5074, 2000.
- TAN, S.L. & KATZE, M.G. How hepatitis C virus counteracts the interferon response: the jury is still out on NS5A. **Virology**, **284**: 1-12, 2001.
- TANAKA, K., STUVER, S.O., IKEMATSU, H. et al. Heterosexual transmission of hepatitis C virus among married couples in southwestern Japan. **Int. J. Cancer**, **72**: 50-55. 1997.

- TANAKA, T., KATO, N., CHO, M. J. & SHIMOTOHNO, K. A novel sequence found at the 3' terminus of hepatitis C virus genome. **Biochemical and biophysical research communications**, **215(2)**: 744-749. 1995.
- TEIXEIRA, R; MARTINS-FILHO, O.A & OLIVEIRA, G.C. **Hepatite C: aspectos críticos de uma epidemia silenciosa**. Belo Horizonte: COOPMED/Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2005, 212 p.
- TELLINGHUISEN, T.L. & RICE, C.M. Interaction between hepatitis C virus proteins and host cell factors. **Current opinion in microbiology**, **5(4)**: 419-427, 2002.
- TSUKIYAMA-KOHARA, K., IIZUKA, N., KOHARA, M., NOMOTO, A. Internal ribosome entry site within hepatitis C virus RNA. **Journal of Virology**, **66**: 1476–1483, 1992.
- VAN REGENMORTEL, M.H.V., FAUQUET, C.M., BISHOP, D.H.L., CARSTENS, E.B., ESTES, M.K., LEMON, S.M., MANILOFF, J., MAYO, M.A., MCGECCH, D.J., PRINGLE, C.R., WICKNER, R.B. Virus Taxonomy. Classification and Nomenclature of Viruses. **Seventh Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses**. Academic Press, San Diego, California. 2000.
- VRIELINK, H., VANDER-POEL, C.L., REESINK, H.W., JAAIJER, H.L., SCHOLTEN, E., KREMER, L.C., CUYPERS, H.T., LELIE, P.N., VAN OERS, M.H. Look-back study of infectivity of anti-HCV ELISA-positive blood components. **Lancet**, **345**: 95-99. 1995.
- WARIS G, SIDDIQUI A. Regulatory mechanisms of viral hepatitis B and C. **Journal Bioscience**, **28**: 311-321. 2003.
- WASLEY, A., ALTER, M. Epidemiology of hepatitis C: geographic differences and temporal trends. **Semin Liver Dis**; **20**: 1- 16. 2000.
- WEINER AJ, BRAUER MJ, ROSENBLATT J, RICHMAN KH, TUNG J, CRAWFORD K, et al. Variable and hypervariable domains are found in the regions

of VHC corresponding to the flavivirus envelope and NS1 proteins and the pestivirus envelope glycoproteins. **Virology**, **180**: 842-848. 1991.

WHO. Consultation organized in collaboration with the Viral Hepatitis Prevention Board, Antwerp, Belgium. Global surveillance and control of hepatitis C. **J Viral Hepat**, **6**: 35- 47, 1999.

WILLIAMS, I. Epidemiology of hepatitis C in the United States. **The American Journal of Medicine**, **107**: 2S-9S, 1999.

WOLK, B., SANSONNO, D., KRAUSSLICH, H.G., DAMMACCO, F., RICE, C.M., BLUM, H.E., MORADPOUR, D. Subcellular localization, stability, and trans-cleavage competence of the hepatitis C virus NS3-NS4A complex expressed in tetracycline-regulated cell lines. **Journal of Virology**, **74(5)**: 2293-2304. 2000.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Hepatitis C: Global Update. **Weekly Epidemiologic Report**, **72**:341-344. 1997.

XIA, G. L.; LIU, C. B.; CAO, H. L. et al. Prevalence of hepatitis B and C virus infections in the general population: results from a nationwide cross-sectional seroepidemiologic study of hepatitis A, B, C, D and E virus infections in China, 1992. **International Hepatology Communications**, v.5, p.62-73, 1996.

YOSHIDA C.F., TAKAHASHI C., GASPAR A.M., *et al.* Hepatitis C virus in chronic hemodialysis patients with non-A non-B hepatitis. **Nefron**, **60**:150-153. 1992.

ZHANG, H.Q., WANG, G.H., CHEN, K., XIU, B.S., SONG, X.G., LIU, H.Z. Studies on the correlation between titer of antibodies against different function regions of hepatitis C virus and HCV RNA of chronic patients. **Chinese Journal of Hepatol**. **11**. 2003.