



**Universidade do Estado do Rio de Janeiro**  
Centro Biomédico  
Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes

Daniele Blasquez Olmedo

**Avaliação de abordagens estratégicas para enfrentamento da hepatite viral**  
**C: diagnóstico e vigilância**

Rio de Janeiro

2016

Daniele Blasquez Olmedo

**Avaliação de abordagens estratégicas para enfrentamento da hepatite viral C:  
diagnóstico e vigilância**

Tese apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-Graduação em Biologia Humana e Experimental, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Orientador: Prof. Dr. Luís Cristóvão de Moraes Sobrino Pôrto

Rio de Janeiro

2016

CATALOGAÇÃO NA FONTE  
UERJ/REDE SIRIUS/BIBLIOTECA CB-A

O51 Olmedo, Daniele Blasquez.  
Avaliação de abordagens estratégicas para enfrentamento da hepatite viral C: diagnóstico e vigilância / Daniele Blasquez Olmedo. – 2016  
106f.

Orientador: Luís Cristóvão de Moraes Sobrino Pôrto.  
Tese (Doutorado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Instituto de Biologia Roberto Alcantara Gomes. Pós-graduação em Biologia Humana e Experimental.

1. Hepatite C - Teses. 2. Hepatite C Crônica. 3. Vigilância epidemiológica - Teses. 4. Interleucinas – Teses. I. Pôrto, Luís Cristóvão de Moraes Sobrino. II. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Instituto de Biologia Roberto Alcantara Gomes. III. Título.

CDU 616.36-002

Autorizo apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta tese desde que citada a fonte.

---

Assinatura

---

Data

Daniele Blasquez Olmedo

**Avaliação de abordagens estratégicas para enfrentamento da hepatite viral C:  
diagnóstico e vigilância**

Tese apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-Graduação em Biologia Humana e Experimental, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Aprovada em 22 de fevereiro de 2016.

Banca Examinadora:

---

Prof. Dr. Luís Cristóvão de Moraes Sobrino Pôrto (Orientador)  
Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes –UERJ

---

Prof.<sup>a</sup> Dra. Beatriz Rodrigues Lopes Vincent  
Faculdade de Ciências Médicas – UERJ

---

Prof.<sup>a</sup> Dra. Flavia Ferreira Fernandes  
Hospital Federal de Bonsucesso

---

Prof.<sup>a</sup> Dra. Danielli Cristina Muniz de Oliveira  
Instituto Nacional de Câncer

---

Prof.<sup>a</sup> Dra. Renata de Mello Perez  
Universidade Federal do Rio de Janeiro

Rio de Janeiro

2016

## **DEDICATÓRIA**

À minha família sempre presente e em especial aos meus filhos,  
Beatriz e Breno.

## AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador Prof. Dr. Luís Cristóvão de M. S. Pôrto, por ter me recebido no Laboratório de Histocompatibilidade e Criopreservação da UERJ, pela confiança, apoio e incentivo, e pelas observações e contribuições na construção deste trabalho;

À Prof.<sup>a</sup> Samara Cader, pela orientação e disponibilidade;

À minha mãe Norma, irmã Patrícia e sobrinha Priscila pelo incentivo, torcida incondicional e o enorme suporte familiar com meus filhos quando eu me dediquei para escrita desta tese;

Ao meu pai Ary e irmão Marcos, que mesmo distantes, sempre estiveram na torcida;

Ao meu companheiro, Maximiliano, pela paciência, incentivo e pela compreensão nos momentos críticos desta caminhada;

Aos meus sogros, Odete e Edson, pelo apoio e suporte à minha família em muitos momentos de minhas ausências;

À amiga Elizabeth Bittencourt pela qualidade e excelência em seu olhar ao trabalho, pelas sugestões de melhoria da atividade e pelo incondicional suporte em todas as áreas emocional, profissional e pessoal. Foram fundamentais para meu crescimento;

À amiga Patrícia Marraccini pelas palavras e “mãozinhas” motivadoras me fazendo seguir em frente nas apresentações deste trabalho, por nossas discussões diárias dos casos, pela cumplicidade de alegrias e sofrimentos em muitos dos dias do tempo de realização desta tese;

Aos colegas Raphael Curvo, António Ludgero e Luciano Carius pelas trocas de conhecimento e crescimento nas hepatites virais;

À Maria Cristina Lopes da Silva pelo suporte nas minhas atividades quando precisei me ausentar, pela dedicação nas entrevistas e pelo compromisso com o trabalho;

À Maria Cristina Lopes pelo enorme suporte psicológico em momentos difíceis e por nossas discussões diárias dos casos;

À Dra. Clarice Gdalevici, pelo incentivo e confiança dada à atividade, em todos os nossos encontros, seja nas reuniões da coordenação de hepatites ou na participação no congresso;

Aos colaboradores da Secretaria Municipal da Saúde do RJ, Dra. Guida, Dr. Reginaldo, e a enfermeira Natalia, por sempre estarem dispostos a me receber e esclarecerem minhas dúvidas.

À enfermeira Beatriz Barreto, da Coordenadoria da Área Programática 2.2, por ter me recebido todas as vezes em seu local de trabalho com muita paciência e simpatia, pela troca de conhecimentos e pelo engajamento no trabalho de colaboração;

Aos colegas do HLA-UERJ, por assumir situações de minha responsabilidade enquanto eu me dedicava à construção da tese, pelas discussões em seminários e contribuições ao trabalho;

Aos colegas do CAPSULA, pela receptividade da atividade em sua rotina e contribuição para que ela se concretizasse;

À Roberta Mendes, Adriana Nascimento, as alunas Tamyres e Daiane pela participação nas entrevistas e suas contribuições;

À Fernanda Schanuel pela amizade, pelos conselhos, pelas trocas e dicas na etapa final de elaboração da tese;

À cada um de meus amigos pessoais, que compartilharam comigo essa jornada, tornando a caminhada mais leve;

À todos que eu esqueci e podem não estar com seu nome aqui mas que compartilharam dos dias, das atividades e da troca de conhecimentos nos serviços, fazendo com que esse trabalho se tornasse viável e possível;

Aos membros da Banca Examinadora pelo aceite do convite para avaliar esse trabalho;

À CAPES, Ministério da Saúde e HLA-UERJ, pelo fundamental apoio financeiro;

A consciência da complexidade nos faz compreender que não poderemos escapar jamais da incerteza e que jamais poderemos ter um saber total: “a totalidade é a não verdade”.

*Edgar Morin*

## RESUMO

OLMEDO, Daniele Blasquez. *Avaliação de abordagens estratégicas para enfrentamento da hepatite viral C: diagnóstico e vigilância*. 2016. 106 f. Tese (Doutorado em Biologia Humana e Experimental) – Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2016.

A infecção pelo vírus da hepatite C (HCV) é a principal causa de doença crônica no fígado mundialmente. O enfrentamento da doença é alcançado através de ações com diferentes abordagens. Nesse sentido, o desenvolvimento de estudos que auxiliem na estratégia de diagnóstico e ações que suportem a vigilância são essenciais para melhoria do seu conhecimento e controle. O objetivo dessa tese foi avaliar duas abordagens estratégicas voltadas ao diagnóstico e vigilância na infecção pelo HCV. Foi realizada uma revisão sistemática com metanálise para obter a melhor evidência clínica das análises de polimorfismos (SNPs) nas regiões proximais ao gene *IL28B* como preditores de resposta virológica sustentada (RVS) em portadores do genótipo 1 (G1), apresentadas pela *odds ratio* (OR). Paralelamente, foi estruturada uma rotina de entrevistas seguidas de notificação dos casos suspeitos de HCV no Serviço de Patologia da Policlínica Piquet Carneiro e, ainda, foi realizado um estudo de série de casos, advindos da rotina, para comparar as exposições aos fatores de riscos entre os sexos, utilizando a razão de prevalência (RP). Os resultados do primeiro estudo mostraram diferenças entre os portadores dos alelos major *versus* minor: rs12980275, AA x AA/AG (OR 5,34; IC95% 1,60–17,82); rs8099917, TT x TG/GG (OR 3,99; IC95% 2,99–5,32) e rs12979860, CC x CT/TT (OR 4,11; IC95% 3,37– 5,02). Foi implantada uma rotina de entrevistas que permitiu a notificação contínua dos casos ao município, e a baixa incompletude dos dados epidemiológicos (<2,0%) permitiu a realização do segundo estudo. Em uma série de 1180 casos foi observada maior prevalência de exposição a drogas inaláveis, sexual de risco, e de educação superior nos homens quando comparado as mulheres, com RP 2,53 (1,33-3,57), 4,83 (3,54-6,59), e 2,18 (1,33-3,57), respectivamente. A maior prevalência de exposição a cirurgias, outras exposições e transfusão sanguínea foi observada nas mulheres quando comparadas aos homens, com RP 4,46 (3,21-6,21), 1,94 (1,43-2,63), e 3,10 (2,09-4,61), respectivamente. O uso das análises dos SNPs em *IL28B* pode ser útil no diagnóstico e escolha de tratamento aos portadores do G1 baseado em interferon (IFN). Atividades de suporte à vigilância são possíveis em laboratórios clínicos e estratégicas à melhoria do conhecimento dos casos. E, as abordagens em diferentes estratégias podem ser incorporadas as políticas de diagnóstico, prevenção e controle, contribuindo para a erradicação da doença.

Palavras-chave: Meta-análises. Interleucina 28B. Hepatite C crônica. Vigilância epidemiológica. Notificação.

## ABSTRACT

OLMEDO, Daniele Blasquez. *Evaluation of strategic approaches to facing of viral hepatitis C: diagnosis and surveillance*. 2016. 106f. Tese (Doutorado em Biologia Humana e Experimental) – Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2016.

Hepatitis C virus infection (HCV) is the leading cause of chronic liver disease worldwide. The confrontation of the disease is achieved through actions with different approaches. In this sense, the development of studies to assist in the diagnostic strategy and actions that support surveillance are essential to improving its knowledge and control. The aim of this thesis was to evaluate two strategic approaches focused on the diagnosis and surveillance in HCV infection. A systematic review with meta-analysis was performed to obtain the best clinical evidence of single nucleotide polymorphisms (SNPs) in the proximal regions the IL28B gene as sustained virologic response (SVR) predictor in patients with genotype 1 (G1), presented by the odds ratio (OR). At the same time, a routine with interviews and notification of HCV suspected cases in Pathology Service of Policlínica Piquet Carneiro was structured and then a case series study was realized to compare exposure sources between gender, using the prevalence ratio (PR). The results of the first study showed differences among patients of major versus minor alleles: rs12980275, AA x AA / AG (OR 5.34, 95% CI 1.60 to 17.82); rs8099917, TT x TG / GG (OR 3.99, 95% CI 2.99 to 5.32) and rs12979860, CC x CT / TT (OR 4.11, 95% CI 3.37- 5.02). A routine of interviews was implemented and allowed the continued reporting of HCV-cases to public surveillance system, and the low incompleteness of epidemiological data (<2.0%) allowed the realization of the second study. HCV cases (n=1,180) were analysed and higher prevalences of exposure to inhaled drugs, sexual risk, and higher education in men when compared to women, with RP 2.53 (1.33 to 3.57), 4.83 (3.54 to 6.59), and 2.18 (1.33 to 3.57), respectively, were observed. Higher prevalences of surgeries exposure, other exposures and blood transfusion exposure were observed in women when compared to men, with RP 4.46 (3.21 to 6.21), 1.94 (1.43 to 2.63), and 3.10 (2.09 to 4.61), respectively. The use of SNPs in IL28B analysis may be useful for diagnosis and treatment choice by G1 carriers when based in interferon (IFN). The support to surveillance activities are possible in clinical laboratories and can be strategic to improve knowledge of HCV cases in countries. And approaches in different strategies can be incorporated into the diagnostic policy, prevention and control, contributing to the eradication of the disease.

Keywords: Meta-analyzes. Interleukin 28B. Chronic Hepatitis C. Epidemiological surveillance. Notification.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –	Mapa da soroprevalência estimada de anti-HCV no mundo .....	21
Figura 2 -	Distribuição de total de infecções virêmicas em diferentes países .....	21
Figura 3 –	Distribuição estimada de genótipo viral do HCV por região .....	23
Figura 4 -	Distribuição da prevalência e genótipo viral do HCV pelos países do mundo .....	23
Figura 5 –	Genoma e proteínas do HCV .....	25
Figura 6 –	História natural da infecção pelo vírus da hepatite C .....	32
Figura 7 –	Ativação da via sinalização JAK-STAT pelos IFNs .....	34
Figura 8 –	Curso natural da infecção pelo HCV .....	36
Figura 9 –	Banco de dados customizado em Ms Access adequado ao recebimento de dados da entrevista epidemiológica/SINAN .....	50
Figura 10 -	Sala de atendimento individual .....	57
Figura 11 -	Distribuição de frequência de entrevistas ao longo dos anos, desde a implantação da rotina .....	58
Figura 12 -	Evolução da rotina de entrevista nos 5 anos .....	59
Figura 13 -	Frequências de entrevista/mês nos anos de rotina implementada .....	59
Figura 14 -	Frequência absoluta de casos notificados à SMS-RJ .....	60
Figura 15 -	Casos notificados ao SINAN com sorologia e sem resultados de virologia HCV .....	61
Figura 16 -	Aproveitamento dos dados dos casos HCV das FIHV enviadas à CAP2.2, Fevereiro a Agosto de 2015 .....	62
Figura 17 -	Indicação clínica dos casos entrevistados em 2014 e 2015 .....	63
Figura 18 -	Frequência de dados válidos e ignorados .....	64
Figura 19 -	Percentual de exposição às diferentes fontes em todos os casos entrevistados .....	65
Figura 20 -	Distribuição percentual das prováveis fontes de exposição relatadas por ano de entrevista, 2011-2015.....	66
Figura 21 -	Distribuição etária dos casos confirmados de HCV, 2013-2015 .....	69

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Importância de diferentes exposições para padrões de transmissão do HCV em áreas de baixa, moderada e alta prevalência em todo o mundo.....	30
Tabela 2 -	Frequência de entrevistas/mês em clientes atendidos até 2012 .....	55
Tabela 3 –	Distribuição do número de entrevistas realizadas pela rotina /ano .....	58
Tabela 4 –	Descrição da distribuição percentual da exposição aos fatores de risco para HCV em todos os casos entrevistados segundo ano, 2011-2015 .....	66
Tabela 5 –	Características dos casos HCV confirmados do HLA-UERJ, Janeiro de 2013 à Agosto de 2015 .....	68
Tabela 6 -	História de exposição aos fatores de risco para HCV nos casos confirmados do HLA-UERJ, 2013-2015 .....	70
Tabela 7 –	Razão de prevalência de fatores de risco segundo sexo dos casos infectados por HCV, de 2013 a 2015 .....	72
Tabela 8 -	Diferença de escolaridade entre casos confirmados de acordo com o sexo, 2013-2015 .....	73
Tabela 9 -	Análise multivariada dos infectados HLA-UERJ notificados ao SINAN, entre 2013-2015 .....	75

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AMB	Acidente com material biológico
AHC	Hepatite C aguda - <i>Acute hepatitis C</i>
AIDS	<i>Acquired Immune Deficiency Syndrome</i>
ALT	Alanina aminotransferase
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
APAC	Autorização de Pedido de Alta Complexidade
BOC	Boceprevir
BVS	Biblioteca Virtual em Saúde
CAP	Coordenadoria de Área Programática
CDC	<i>Center of Disease Control and Prevention</i>
CENEPI	Centro Nacional de Epidemiologia
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CHC	Hepatite C crônica - <i>Chronic hepatitis C</i>
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS
DAA	<i>Direct action antiviral</i>
DAC	Daclastavir
DECs	Descritores em Ciências da Saúde
DST	Doença Sexualmente Transmissível
E1	Glicoproteína 1 do envelope
E2	Glicoproteína 2 do envelope
EIP	<i>Emergents infections Program</i>
ELISA	Ensaio imunoenzimático - <i>enzyme-linked immunosorbent assay</i>
EMEA	<i>European Medicine Agency</i>
EUA	Estados Unidos da América
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FIHV	Ficha de Investigaçao e Hepatites Virais
FUNASA	Fundação Nacional de Saúde
G1	genótipo viiral 1
G2	genótipo viral 2
G3	genótipo viral 3

G4	genótipo viral 4
GAL	Gerenciador de Ambiente Laboratorial
GWAS	<i>Genome-Wide Association Studies</i>
HAV	Virus da Hepatite A
HBV	Virus da Hepatitis B
HCC	<i>Carcinoma Hepatocelular</i>
HCV	<i>Virus da Hepatitis C</i>
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
HLA-UERJ	Laboratório de Histocompatibilidade e Criopreservação da UERJ
HUPE	Hospital Universitário Pedro Ernesto
IFN	Interferon
IFNAR	<i>interferon A receptor</i>
IFN $\alpha$	Interferon alfa
IFN $\beta$	Interferon beta
IFN $\gamma$	Interferon gama
IFN $\lambda$	Interferon lambda
IFN $\omega$	Interferon ômega
IL	<i>Interleukin</i>
IL10R2	<i>Interleukin 10 receptor 2</i>
IL28A	<i>Interleukin-28A</i>
IL28B	<i>Interleukin-28B</i>
IL29	<i>Interleukin-29</i>
IMC	Índice de massa corporal
IP	Inibidor de proteases
IQR	Intervalo Interquartilico
IRES	<i>Internal ribosome entry site</i>
IRF-9	<i>interferon regulated fator 9</i>
ISG	<i>interferon stimulated genes</i>
ISGF3	<i>interferon stimulated grown fator 3</i>
ISRE	<i>interferon-sensitive response elements</i>
JAK	<i>Janus kinase</i>
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
MS	Ministério da Saúde

NAT	<i>Nucleic Assay Testing</i>
NK	<i>natural killer</i>
NNSS	Sistema Nacional de Vigilância de Doenças Notificação
NRT	<i>non translated region</i>
NS2	<i>non structural protein 2</i>
NS3	<i>non structural protein 3</i>
NS4A	<i>non structural protein 4A</i>
NS4B	<i>non structural protein 4B</i>
NS5A	<i>non structural protein 5A</i>
NS5B	<i>non structural protein 5B</i>
OR	razão de chances
p7	<i>protein 7</i>
PEG-IFN	<i>pegylated interferon</i>
PPC	Policlínica Piquet Carneiro
PWID	<i>People Who Inject Drugs</i>
RAV	<i>Resistance associated variants</i>
RBV	Ribavirina
RIBA	<i>recombinant immunoblot assay</i>
RNA	Ácido ribonucleico
RP	Razão de prevalência
RVS	Resposta virológica sustentada
SCTIE	Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos
SES	Secretaria Estadual de Saúde
SGQ	Sistema de Gestão de Qualidade
SIL	Sistema de Informação Laboratorial
SIM	Simeprevir
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SMS	Secretaria Municipal de Saúde
SNPs	<i>Single nucleotide polymorphism</i>
SOF	Sofosbuvir
STAT	<i>signal transduction and activator of transcription</i>
STAT1	<i>signal transduction and activator of transcription-1</i>
STAT2	<i>signal transduction and activator of transcription-2</i>

SUS	Sistema Único de Saúde
SVS	Secretaria de Vigilância em Saúde
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TVR	Telaprevir
UERJ	Universidade do Estado do Rio de Janeiro
UN	Unidade notificante
US	Unidade de Saúde
WHO	<i>World Health Organization</i>

## LISTA DE SÍMBOLOS

%	Porcentagem
±	Mais ou menos
$\alpha$	Alfa
$\beta$	Beta
$\lambda$	Lambda
$\omega$	Ômega
$\gamma$	Gama
UI	Unidades internacionais
mL	Mililitro

## SUMÁRIO

	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	18
1	<b>EPIDEMIOLOGIA DA HEPATITE VIRAL C</b> .....	20
2	<b>AGENTE ETIOLÓGICO</b> .....	24
3	<b>DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DO HCV</b> .....	27
4	<b>FATORES DE RISCO E VIAS DE TRANSMISSÃO</b> .....	29
5	<b>HISTÓRIA NATURAL DA DOENÇA</b> .....	31
6	<b>RESPOSTA ANTIVIRAL DO HOSPEDEIRO</b> .....	33
7	<b>EVOLUÇÃO DO TRATAMENTO TERAPÊUTICO</b> .....	37
7.1	<b>História do tratamento antiviral</b> .....	37
7.2	<b>Respostas as limitações do tratamento</b> .....	38
7.3	<b>Novos cenários para o tratamento no Brasil</b> .....	40
8	<b>SISTEMA DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA</b> .....	42
8.1	<b>Vigilância da infecção no Brasil</b> .....	42
8.2	<b>Busca pela erradicação da hepatite viral C</b> .....	43
8.3	<b>Estratégias de prevenção, controle e diagnóstico</b> .....	44
9	<b>OBJETIVOS</b> .....	48
9.1	<b>Objetivos gerais</b> .....	48
9.2	<b>Objetivos específicos</b> .....	48
10	<b>METODOLOGIA</b> .....	49
10.1	<b>Materiais e Métodos I</b> .....	49
10.2	<b>Materiais e Métodos II</b> .....	49
10.2.1	<u>Estruturação do processo de entrevista e notificação</u> .....	49
10.2.2	<u>Delineamento do estudo epidemiológico de série de casos</u> .....	51
10.2.3	<u>Coleta de dados e análise estatística</u> .....	52
10.2.4	<u>Considerações Éticas</u> .....	53
11	<b>RESULTADOS</b> .....	54
11.1	<b>Resultados do estudo I</b> .....	54
11.2	<b>Resultados do estudo II</b> .....	54
11.2.1	<u>A incorporação da rotina de entrevista/notificação pelos laboratórios</u> .....	54
11.2.2	<u>Avaliação da efetividade do processo entrevista/notificação</u> .....	60

11.2.3	<u>Avaliação do momento de tratamento dos casos entrevistados</u> .....	62
11.2.4	<u>Caracterização das prováveis fontes/mecanismo de infecção de todos os casos entrevistados pela rotina implementada</u> .....	64
11.2.5	<u>Estudo de série de casos confirmados entre 2013 e 2015</u> .....	67
11.2.6	<u>Prevalência das exposições aos fatores de risco na subsérie de casos confirmados de 2013 a 2015</u> .....	69
11.2.7	<u>Padrão de exposição aos fatores de risco para HCV associados ao sexo</u> .....	71
11.2.8	<u>Padrão de exposição aos fatores de risco para o HCV associados ao sexo segundo faixa etária</u> .....	73
11.2.9	<u>Fontes de exposição associadas ao sexo em análise multivariada</u> .....	74
12	<b>DISCUSSÃO</b> .....	76
	<b>CONCLUSÃO</b> .....	86
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	87
	<b>APÊNDICE A</b> – Resumo do artigo científico publicado em revista internacional	97
	<b>APÊNDICE B</b> - Manual (ME) para entrevista e notificação dos casos ao SINAN.....	98
	<b>APÊNDICE C</b> - Instrução para entrevista SINAN .....	99
	<b>ANEXO A</b> - Aprovação do Comitê de Ética do estudo I .....	101
	<b>ANEXO B</b> - Instrumento de coleta de dados .....	102
	<b>ANEXO C</b> - Instrução para preenchimento de FIHV fornecido pelo SINAN NET	103
	<b>ANEXO D</b> – Aprovação do Comitê de Ética do estudo II .....	104
	<b>ANEXO E</b> - Comprovante de apresentação oral apresentada em Congresso .....	105
	<b>ANEXO F</b> - Comprovante de submissão de artigo científico do estudo II .....	106

## INTRODUÇÃO

O propósito dessa tese foi avaliar duas abordagens estratégicas para o enfrentamento da hepatite viral C pelo Sistema Único de Saúde (SUS), de forma a oferecer subsídios para melhoria do processo diagnóstico e de investigação e notificação dos casos pelas unidades locais de saúde.

O tema foi destacado em virtude de algumas situações-problema. A hepatite viral C sofreu por um longo período o silêncio de respostas eficazes de tratamento desde sua descoberta, fato que ecoou em paralelo com a inexistência do conhecimento real do número de casos em todo o mundo, e não diferentemente no Brasil. Por um lado, portadores da infecção e profissionais de saúde envolvidos no cuidado contavam apenas com a existência de um tratamento ineficaz e altamente custoso ao governo e ao paciente. O peso de eventos adversos importantes, significativas taxas de interrupção ou a desistência de tratamento agregavam-se a necessidade de priorização de tratamento dos pacientes e criavam um cenário caótico ao controle da doença, onde a espera por uma pior condição clínica do paciente parecia contradizer as principais normas e diretrizes do SUS de: promoção, proteção e recuperação da saúde.

Por outro lado, a busca ativa pelo real conhecimento dos casos também apresentava falhas e limitações, podendo refletir a imaturidade do sistema ao lidar com o carácter silencioso do agravo e dificultando o planejamento para o recebimento dos novos casos. O conhecimento local dos casos novos ou antigos, ocorrido principalmente pela investigação e notificação compulsória dos casos, parecia sofrer os efeitos de uma vigilância pouco atuante e desorganizada, com baixa qualidade de dados, até a criação do Programa Nacional de Hepatites Virais, em 2002, incorporação e criação do Departamento Nacional de DST/Aids e Hepatites Virais à Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS). Especificamente, no município do Rio de Janeiro, a criação de uma Gerência única de DST/Aids e Hepatites Virais, surgida a partir da fusão entre as Gerências de HIV/AIDS e DST à de Hepatites Virais, se deu tardiamente em 2013, tendo como argumento o enfraquecimento nas ações de seu controle, fruto do efeito negativo pela junção com a AIDS, que ainda dominava o cenário técnico e político das doenças infecciosas transmissíveis nas secretarias de saúde. No entanto, o enfraquecimento temido não ocorreu e o planejamento, a descentralização das ações de vigilância e a abertura às novas iniciativas e a entrada de novos medicamentos, marcaram o início de uma nova era.

Como, as ações da vigilância epidemiológica nas hepatites virais tem como propósito fornecer orientação técnica permanente aos responsáveis pela execução de ações de controle desses agravos, torna-se cada vez mais evidente a necessidade de um fluxo concreto e permanente de planejamento, execução, avaliação e retroalimentação para conhecimento da realidade epidemiológica local dos casos de hepatite viral C, respeitando-se a integração hierárquica das três esferas do governo: municipal, estadual e federal.

Discutindo sobre essas questões, propõe-se um formato de tese composto por uma introdução ampla sobre a infecção pela hepatite viral C, dando ênfase à algumas condições que justificaram o estudo. Posteriormente, segue-se os objetivos gerais e específicos, com apresentação em separado das metodologias utilizadas para busca de respostas à cada situação-problema, bem como o detalhamento dos achados de cada pesquisa em forma de resultados, estando, porém, o detalhamento do método e resultados do primeiro estudo, apresentados em um artigo publicado. Para finalizar é então feita uma discussão dos achados gerais do primeiro estudo, estando a discussão detalhada presente no artigo, seguida de uma discussão mais extensa sobre o segundo estudo e por último, concluída a tese com base nos resultados em ambos estudos realizados.

O primeiro estudo e artigo versa sobre a busca da melhor evidência clínica sobre a análise do polimorfismo em uma região próxima ao gene *IL28B*, como um importante fator preditivo de resposta terapêutica. E o segundo, versa sobre as características encontradas em uma série de casos de hepatite viral C provenientes de um laboratório-referência para diagnóstico confirmatório, possível apenas após a estruturação e o estabelecimento de uma rotina estratégica implementada localmente. Tal estratégia propunha uma entrevista seguida de notificação à unidade governamental responsável, para uma melhor investigação dos casos suspeitos e confirmados, troca de informações sobre os exames diagnósticos e as medidas de controle e prevenção, durante um processo de aconselhamento e trouxe conhecimento sobre os infectados, que poderão contribuir nas estratégias de prevenção e controle, auxiliando no enfrentamento da doença.

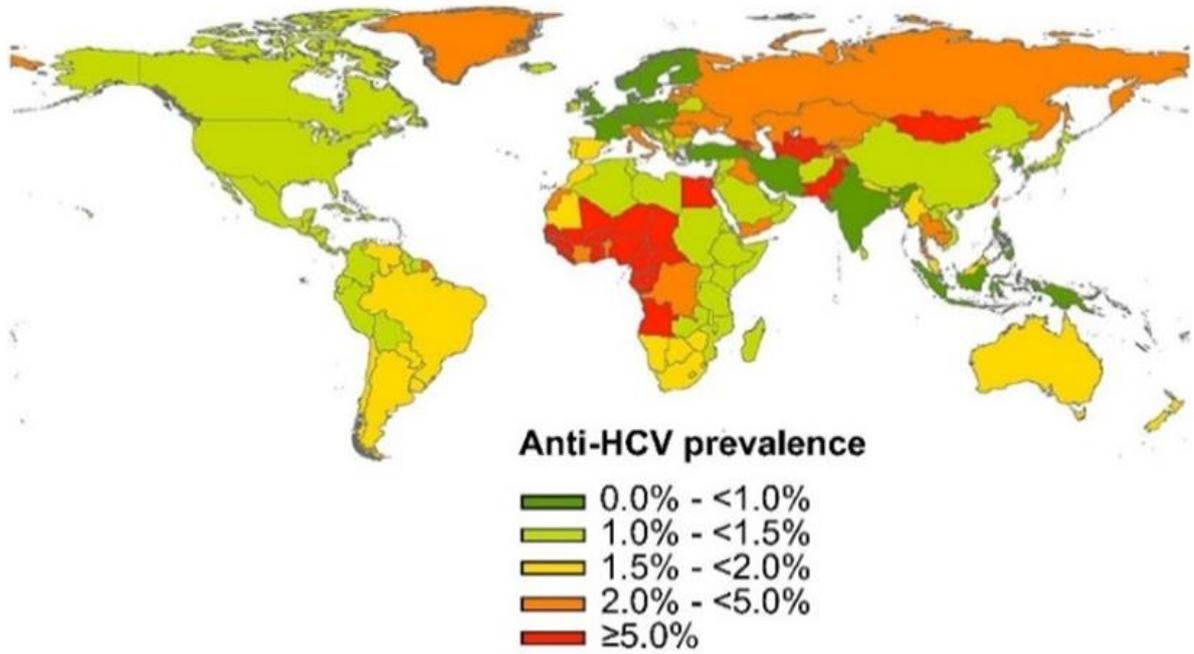
## 1 EPIDEMIOLOGIA DA HEPATITE VIRAL C

A hepatite C é uma doença do fígado causada pela infecção por vírus conhecido como vírus da hepatite C (HCV) e é considerada um problema de saúde pública mundial, não diferente também no Brasil. A Organização Mundial da Saúde (WHO - *World Health Organization*) estima que 3% da população mundial esteja contaminada pelo HCV e que cerca de 130 a 150 milhões indivíduos infectados pelo vírus em sua forma crônica (1).

Interessantemente, em recente atualização da prevalência mundial, a prevalência global estimada de indivíduos portadores do anti-HCV, anticorpo marcador de infecção passada ou recente, foi de 1,6% (IC95% 1,3-2,1), o que corresponde a 115 (IC95% 92-149) milhões de infectados no mundo e quando estimado apenas em indivíduos adultos (idade superior ou igual a 15 anos) essa prevalência foi de 2,0% (IC95% 1,7-2,3%), o que corresponde a 104 (IC95% 87-124) milhões de infectados (2). Além disso, a prevalência de indivíduos virêmicos (presença do vírus) foi estimada em 1,1% (IC95% 0,9-1,4%), correspondendo a 80 (64-103) milhões de portadores da infecção não resolvida, e em 1,4% (IC95% 1,2-1,7%) em indivíduos adultos correspondendo a 75 (62-89) milhões sendo estes a maioria. A prevalência estimada apresenta-se bastante variável no mundo (Figura 1) sendo, no entanto, as regiões de maiores prevalências o Sul, Sudeste da Ásia, Ásia Oriental, África Subsaariana e Norte de África/Oriente Médio (3).

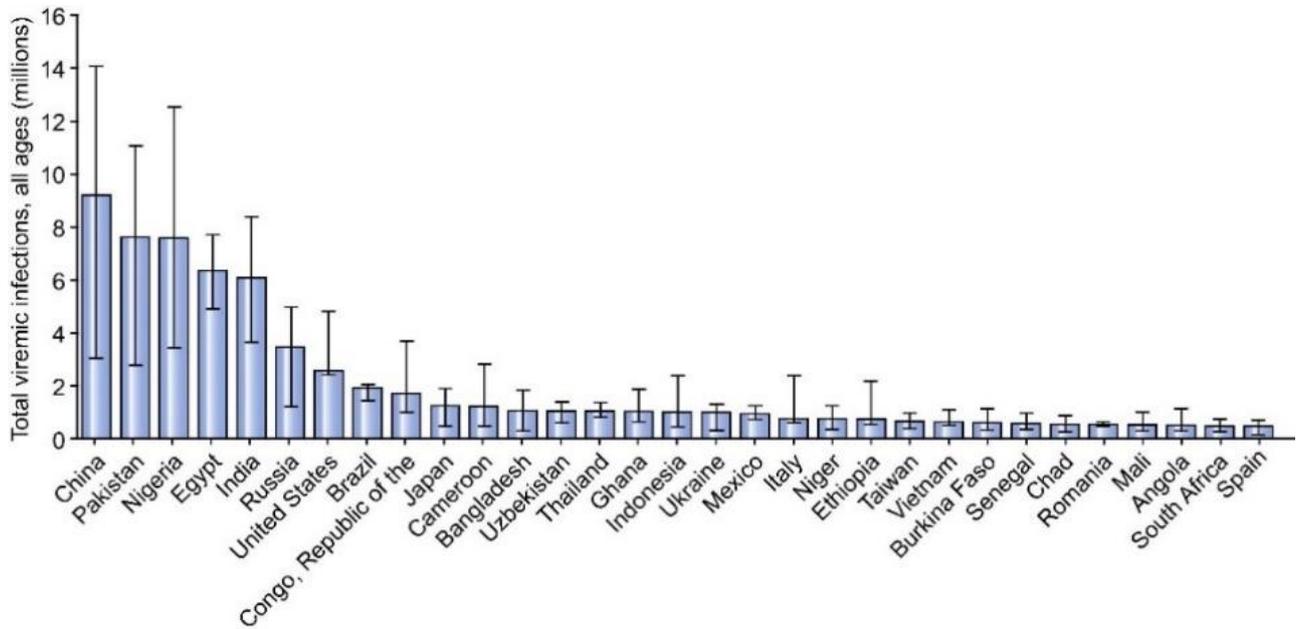
O resultado dessa distribuição heterogênea é representado principalmente por países que contribuem juntos para mais da metade do total de infecções virêmicas, como visto na China, Paquistão, Nigéria, Egito, Índia e Rússia. De acordo as estimativas do total de infecções virêmicas realizadas em 31 países do mundo (Figura 2), o Brasil ocupa o 8º lugar entre os países que contribuem para infecção de HCV (4, 2).

Figura 1 - Mapa da soroprevalência estimada de Anti-HCV no mundo



Fonte : GROWER *et al* 2014.

Figura 2 - Distribuição de total de infecções virêmicas em diferentes países



Fonte : GROWER *et al* 2014.

No Brasil, um inquérito nacional realizado entre 2005 e 2009 nas capitais brasileiras encomendado pelo Ministério da Saúde (MS), demonstrou que a prevalência nacional por anti-HCV foi de 1,38% (IC95% 1,12-1,64%), o que o classificou como um país de baixa endemicidade, mostrando a prevalência de: 2,1% na região Norte, 0,7% na região Nordeste, 1,3% na região Centro-Oeste, 1,3% na região Sudeste e 1,2% na região Sul (4).

Por outro lado, o Boletim Epidemiológico recentemente publicado pelo MS em 2015, mostrou uma estimativa, após modelo aplicado que tomou como base os dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificações (SINAN), de aproximadamente 1.450.000 para o número total de indivíduos vivendo com a infecção no ano de 2014 (5).

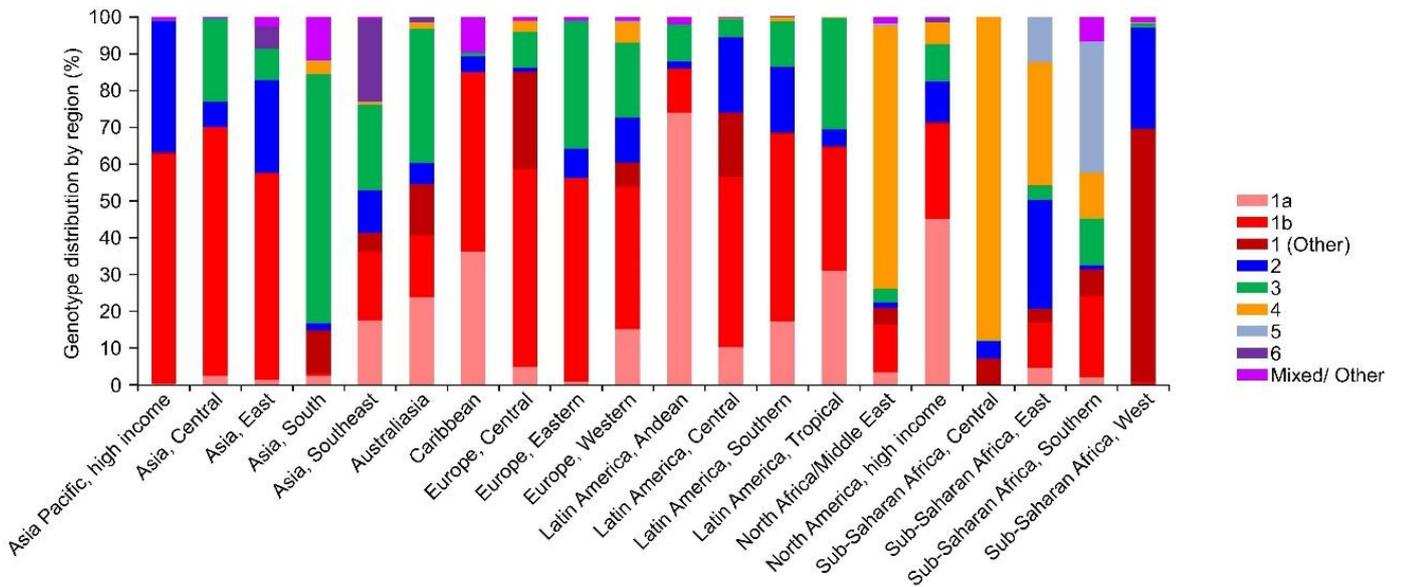
Se por um lado, os dados de prevalência global da infecção sofrem subestimação pelas limitações dos estudos, por outro, os dados de incidência da infecção por HCV são ainda mais limitados, devido a impossibilidade de sua medição direta, e por essa razão a estimativa pode ser feita a partir da prevalência, na tentativa de uma abordagem mais realista. Ainda, a ocorrência de casos novos identificada pelos sistemas de vigilância, também são propensos a subestimação, seja devido à natureza assintomática da hepatite C aguda, ocorrendo em 60 a 70% dos casos, seja pelas populações de maiores riscos serem marginalizadas pela sociedade, ou falha na conscientização e conhecimento nos processos de diagnóstico e notificação, ocasionando a subnotificação. As estimativas de incidência anual feitas pela WHO são de que três a quatro milhões de pessoas são infectadas a cada ano e de que 350.000 à 500.000 pessoas morrem anualmente por causas relacionadas ao HCV (6).

A distribuição genotípica do vírus no mundo é bastante variável. Os genótipos 1, 2 e 3 do HCV têm ampla distribuição geográfica, enquanto que genótipos 4, 5, e 6 são geralmente mais restritos. Globalmente, o genótipo 1 (G1) é o mais prevalente sendo responsável por 46% entre o total de adultos com infecção, tornando-se o mais comum, seguido por G3 (22%), G2 (13%), G4 (13%), G6 (2%), e G5 (1%). Genótipos indefinidos ou combinados são responsáveis por 3% das infecções totais de HCV no mundo. O genótipo G1b corresponde ao subtipo mais comum no mundo, representando 22% de todas as infecções (2, 7).

As infecções na América do Norte, América Latina e Europa são predominantemente causadas pelo G1 (62-71%) com G1b representando 26%, 39%, e 50% respectivamente de todos os casos. Na África e Oriente Médio o G4 (71%) é predominante, porém essa alta prevalência é atribuída principalmente ao Egito, que quando não incluído, altera a dominância da prevalência na região para o genótipo G1 (46%) e G4 passa a representar 34% de todas as infecções. O genótipo 3 (G3) é predominante na Ásia (39%), seguido pelo G1 (36%), que assim como o Egito na região da África e Oriente Médio, está em grande parte, impulsionado

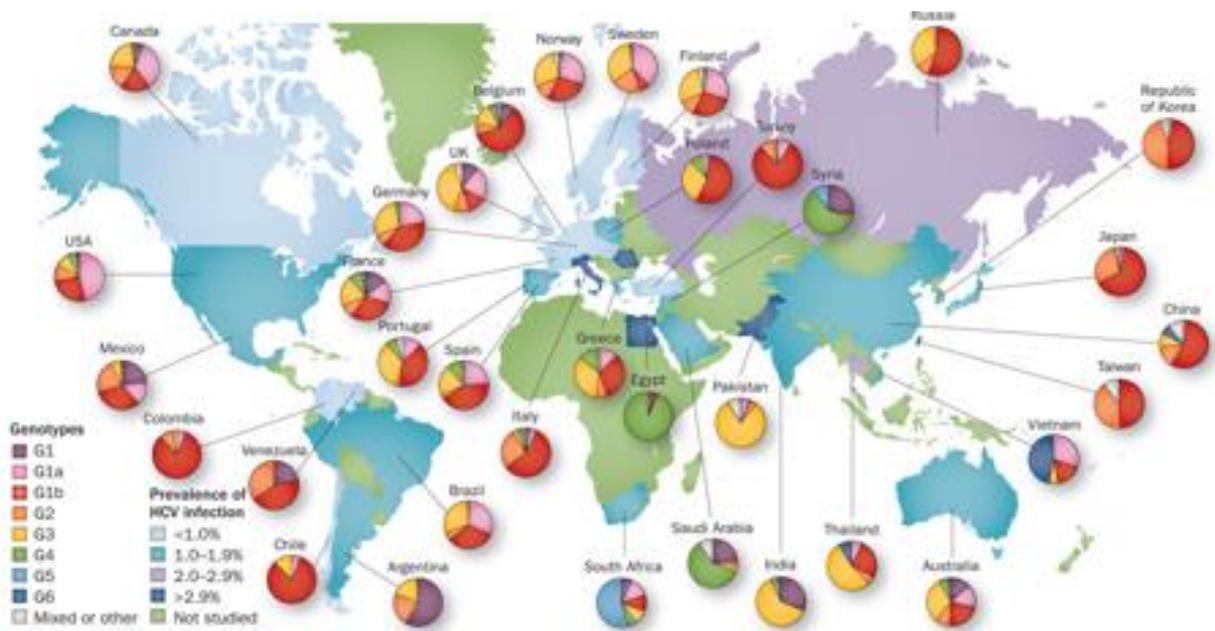
pelas altas taxas de infecções presentes na Índia e no Paquistão. Na Oceania, o genótipo dominante é o G1 (53%), seguido por G3 (39%) (Figura 3 e 4). (2) No Brasil, nota-se a predominância do G1 seguida pelo genótipo 3, em concordância com a distribuição geográfica presente mundialmente (8).

Figura 3 - Distribuição estimada de genótipo viral do HCV por região



Fonte :GROWER *et al* 2014.

Figura 4 - Distribuição da prevalência e genótipo viral do HCV pelos países do mundo



Fonte: HAJARIZADEH *et al*, 2013.

## 2 AGENTE ETIOLÓGICO

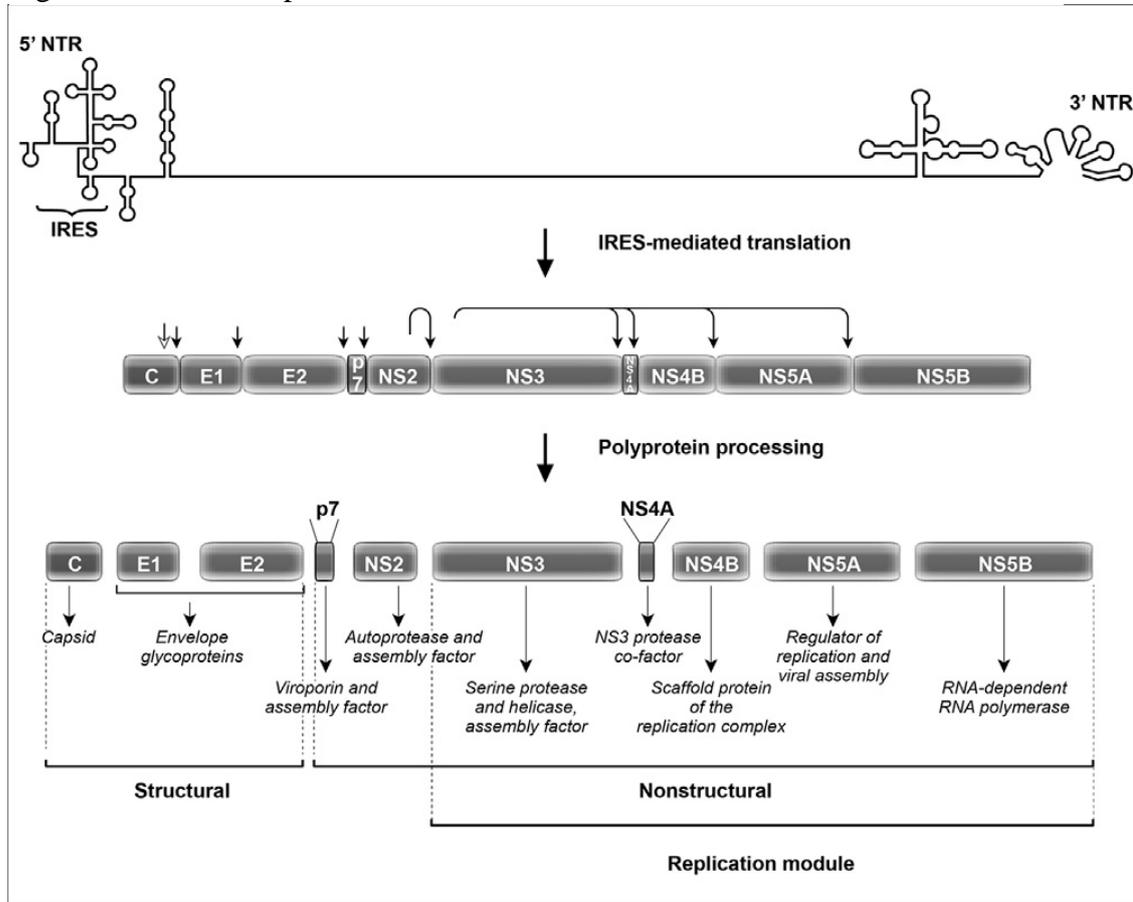
O agente etiológico da hepatite C é um vírus pertencente a uma família heterogênea de vírus conhecida como *Flaviviridae*, agrupado no gênero *Hepacivirus*. O vírus tem tropismo pelos hepatócitos e o homem é o único reservatório com importância epidemiológica, mas experimentalmente já foi observada a sua capacidade de infectar o chimpanzé (9). Inicialmente a hepatite viral C foi denominada como hepatite “não-A não-B”, até quando Choo e colaboradores em 1988 decodificaram o genoma do HCV e o caracterizaram como o vírus da hepatite tipo C (10).

O HCV foi identificado como sendo um pequeno vírus envelopado com genoma RNA (ácido ribonucleico) de fita simples, sentido positivo, que codifica uma poliproteína de 3010 aminoácidos, representada por 10 proteínas. O genoma do HCV é constituído por uma estrutura de leitura única aberta que possui em suas extremidades duas regiões não traduzidas (NTR - *non translated region*), 5' e 3'. Na extremidade 5'NTR está o sítio de ligação para entrada do ribossomo interno (IRES - *internal ribosome entry site*), onde a leitura é iniciada. Após a síntese de sua poliproteína precursora, ocorrida no interior dos hepatócitos, a mesma é clivada por proteases virais e celulares do hospedeiro, necessárias para síntese de suas proteínas estruturais e não-estruturais (NS) que constituem: as proteínas do *core* (C) do núcleo, E1, E2, p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A e NS5B. Essas proteínas sofrem uma sequência de processos de clivagem dependente uns dos outros, para ao final culminarem na maquinaria necessária para a síntese e replicação viral do HCV (11), conforme Figura 5.

As partículas virais (vírions) do HCV medem cerca de 50-80 nm de diâmetro e possuem além do RNA, as proteínas do *core*, que interagem com o RNA para compor o nucleocapsídeo e as glicoproteínas do envelope E1 e E2, que ficam ancoradas no envelope viral. As demais proteínas, as NS como a NS3 uma serina-protease, seu cofator NS4A a NS4B, NS5A e NS5B (RNA polimerase dependente de RNA), estão envolvidas nos processos de maturação proteolítica, organização, estruturação e replicação viral e, por isso atualmente, representam os principais alvos terapêuticos com o objetivo de promover a interrupção da replicação viral e da infecção (12).

O HCV tem uma alta capacidade replicativa. Após a infecção mais de 1 trilhão ( $10^{12}$ ) de vírions são replicados por dia e as cópias com “erros” de vírus também. A meia-vida de um vírion no soro é de 2-3 horas. Em uma infecção típica, a carga viral no soro pode variar de 4 a 7 Log UI/mL.

Figura 5 - Genoma e proteínas do HCV



Legenda: O genoma do HCV é constituído por um RNA fita simples de leitura única aberta flanqueado por regiões 5' e 3'NTRs, mostrado na parte superior da figura. O sítio de entrada do ribossomo (IRES) está presente na região 5'NTR. Após tradução mediada por IRES, a poliproteína do HCV é clivada por proteases codificadas pelo vírus e hospedeiro. A clivagem na parte N-terminal da poliproteína é mediada por peptidases de sinal celular, conforme indicado pelas setas verticais. Uma clivagem adicional removendo a região carboxi-terminal da proteína core é mediada por peptidase de sinal celular como indicado pela seta aberta. As setas indicam as clivagens ligadas as proteases virais NS2 e NS3/4A. As funções das proteínas individuais estão indicadas na parte inferior da figura. C, capsídeo; E1 e E2, glicoproteínas de envelope; p7, viropina e fator de montagem; NS2, autoprotease e fator de montagem; NS3, serina protease e helicase, fator de montagem; NS4A, cofator protease NS3; NS4B, proteína esqueleto do complexo de replicação; NS5A, regulador de replicação e montagem viral; NS5B, RNA polimerase dependente de RNA.

Fonte: DUBUISSON E COSSET, 2014

O vírus apresenta uma importante característica que favorece sua grande variabilidade, a de geração de quasispécies, decorrentes de mutações sofridas pelos vírus durante seu processo de replicação. A falta de fidelidade no processo replicativo, permite que o HCV sofra alterações constantemente e assim, o vírus se transforma tanto quanto se replica, contribuindo para o processo de evasão do sistema imune do hospedeiro (11, 13).

Acredita-se que, quando as quasispécies dominantes são erradicadas pela resposta antiviral do hospedeiro ou por tratamento, logo outra quasispécie emerge e essa pode ser uma

das estratégias para o estabelecimento da doença crônica e/ou resistência, mas o assunto ainda é controverso (14, 15). A alta frequência dessas mutações virais dificulta o reconhecimento do vírus por anticorpos específicos e pelas células T, e essa pode ser uma das razões que contribuem para a dificuldade no desenvolvimento de vacinas impedindo a imunização de indivíduos suscetíveis à todas as cepas existentes. Com ausência de uma vacina contra o vírus, enfatiza-se a importância de outras estratégias de prevenção e de vigilância, especialmente porque pessoas que vivem com o vírus tem potencial risco de transmissão aos seus comunicantes (16, 17).

Nos genótipos virais são encontradas variações genéticas de aproximadamente 30-35% da sequência de nucleotídeos. Inicialmente foram caracterizados seis genótipos principais, enumerados de 1 a 6, se estendendo recentemente para mais um, o 7, embora alguns especialistas acreditem chegar ao número total de 11 genótipos (18). A confirmação do sétimo genótipo e 67 subtipos existentes surgiu a partir de análises filogenéticas realizadas em mais de 95% das sequências codificantes depositadas em duas grandes bases de dados: NCBI *Genome* e Alamos HCV *sequence*. A segregação destes genótipos em subtipos se dá pela diferença em até 15% entre as sequências de codificação. Mesmo com uma grande diversidade, os principais genótipos e subtipos no mundo, conforme citado anteriormente são os genótipos 1, 2, 3 e 4 e os subtipos “a”, “b” e “c” (18).

### 3 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DO HCV

O diagnóstico da infecção pelo HCV é baseado em dois tipos de exames laboratoriais: os ensaios sorológicos e os ensaios virológicos. A produção de antígenos e peptídeos sintéticos do HCV impulsionou o desenvolvimento de testes para detecção dos anticorpos específicos, o anti-HCV, e por isso são considerados como testes indiretos. A disponibilidade de testes diagnósticos em 1989 permitiu a identificação de indivíduos reagentes para o anti-HCV e o maior controle em bolsas de sangue de doadores, propiciando assim uma mudança no cenário mundial da hepatite C (19, 20). Inicialmente, os testes foram chamados de primeira-geração sendo gradativamente substituídos pelos de segunda e terceira, chegando a quarta-geração. Os testes são baseados em imunoenaios, realizados por ensaios imunoenzimáticos (ELISA - *enzyme-linked immunosorbent assay*) e por quimioluminescência, além do RIBA (*recombinant immunoblot assay*), usado antigamente para confirmação após o ELISA. Diferem principalmente pela capacidade de ligação a epítomos recombinantes de proteínas virais, permitindo a diminuição da janela diagnóstica de 16 a 8 semanas, chegando até 17 dias com os de quarta-geração, quando é conseguida a detecção simultânea de antígenos do capsídeo assim como os anticorpos para regiões do core, NS3, NS4 e NS5.

O aumento da acurácia veio com o aparecimento dos testes diretos, baseados em testes dos ácidos nucleicos (NAT - *Nucleic Assay Testing*) (21). A detecção virológica do RNA do HCV através de técnicas de biologia molecular tem a reação em cadeia da polimerase (PCR - *Polimerase Chain Reaction*) como base, e assim fornecem especificidade e sensibilidade superiores a detecção do anticorpo (22). A nova tecnologia, marcou a precisão diagnóstica da infecção, informando ao portador de sorologia reagente, sua atual condição virêmica e de quantificação viral, assim como, através do sequenciamento ou da utilização de sondas específicas, a identificação do subtipo viral. Esses testes, passaram a ser priorizados para utilização na confirmação diagnóstica e otimização do monitoramento clínico, conseguido através da avaliação das diferentes respostas induzidas por tratamento, mas tem como principal limitação, o seu alto custo devido serem de ensaios de alta complexidade (23).

Atualmente, existem disponíveis testes rápidos que oferecem resultados sorológicos sobre a presença ou ausência de anticorpos, em um tempo curto que pode variar entre 20 a 40 minutos. A principal vantagem de utilização destes, é a ampliação de acesso ao diagnóstico,

devido a facilidade de realização e a não necessidade de uma grande infraestrutura laboratorial. Porém, o seu uso não dispensa as etapas de confirmação diagnóstica com os testes virológicos, mas a utilização de testes rápidos como estratégia de triagem e busca por novos casos, pode trazer novos cenários epidemiológicos para a infecção, não apenas com a ampliação do diagnóstico, mas a ocorrência de novos e mais tratamentos (24).

#### 4 FATORES DE RISCO E VIAS DE TRANSMISSÃO

A infecção pelo HCV tem como principais fatores de risco a exposição à transfusão de sangue e hemoderivados ocorridos antes de 1993, o compartilhamento de seringas e agulhas principalmente entre os usuários de drogas injetáveis/inaláveis (UDI), o uso de materiais perfuro-cortantes não esterilizados da forma correta, utilizados em procedimentos odontológico/cirúrgico e ou aplicações de tatuagem e *piercing*, estando estes relacionados a transmissão parenteral e/ou nosocomial (25-27). Atualmente no Brasil, a transmissão parenteral do HCV por transfusão de sangue é baixa, apresentando uma prevalência de 0,65-2,12% entre doadores de sangue nas diferentes regiões (28). A introdução do controle e triagem da hepatite C em bolsas de sangue de doadores foi estabelecida desde 1993, através da Portaria MS n.º 1.376/93 (29) e mais recentemente, o aumento na segurança das bolsas de sangue foi complementado pela implantação da obrigatoriedade de testagem através do método NAT, em 2014 (30).

Os fatores de risco para o HCV apresentam diferenças temporais e geográficas importantes, que influenciam quanto ao nível de contribuição para sua transmissão (31).

A maioria das infecções por HCV nos países desenvolvidos resulta do consumo de drogas injetáveis e transfusões sanguíneas, anterior a triagem dos doadores, e a atividade sexual de risco elevado (32). Por sua vez, nos países em desenvolvimento, o maior risco encontra-se relacionado as injeções terapêuticas com material não descartável e sangue contaminado (33). Fatores como o número de exposições, o tipo de exposição e para cada uma delas, a probabilidade dos fluidos estarem infectados, bem como a quantidade de vírus contida no mesmo, influenciam no risco de infecção atribuída a um determinado fator de risco (34).

A transmissão parenteral mais eficiente do HCV ocorre através de exposições percutâneas intensas, diretas e repetidas, como por exemplo, múltiplas transfusões ou transplantes de órgãos de doadores infectados, e uso frequente de drogas injetáveis (35). No entanto, a transmissão do HCV também pode ocorrer, apesar de menos eficiente, por pequenas exposições percutâneas isoladas (acidentes com perfuro-cortantes) ou por exposições da mucosa a sangue ou fluídos corporais (36). Dentre os fatores de risco conhecidos e apresentados anteriormente, os que mais têm contribuído para a transmissão do HCV são em ordem decrescente a transfusão de sangue e seus derivados, o uso de drogas injetáveis, injeções terapêuticas não seguras e exposição ocupacional (34, 37) e sua

importância pode ser observada em padrões de transmissão do HCV diferentes em áreas de baixa, moderada e alta prevalência em todo o mundo, Tabela 1.

Tabela 1 - Importância de diferentes exposições para padrões de transmissão do HCV em áreas de baixa, moderada e alta prevalência em todo o mundo

<b>Exposição</b>	<b>Contribuição da medida de exposição à transmissão do HCV por nível de prevalência HCV</b>		
	Baixa	Moderada	Alta
Uso de drogas injetáveis	++++	++	+
Transfusão de sangue (não controlada)	+++	+++	+++
Injeções terapêuticas não seguras	+	++++	++++
Ocupacional	+	+	+
Vertical	+	+	+
Sexo alto risco	++	+	+/-

Legenda: exposição: +, pouca; ++, média; +++, muita.

Fonte: Adaptado de ALTER, 2007.

Dessa forma, observa-se que quanto maior a prevalência (alta), menor é a contribuição dada pela exposição ao uso de drogas e maior a contribuição pelas exposições à transfusões e injeções não seguras. Por outro lado, em locais de baixa prevalência, a maior contribuição é dada pelo uso de drogas, seguida da transfusão sanguínea. Em locais com moderada prevalência, injeções não seguras contribuem mais à transmissão do vírus, do que as exposições à transfusão de sangue e drogas injetáveis (34).

A transmissão sexual do HCV, é menos frequente e acomete menos de 3% de indivíduos com parceiros estáveis e 8 a 16% em indivíduos com prática sexual de risco (múltiplos parceiros e sem preservativo), sendo que a coexistência de alguma Doença Sexualmente Transmissível (DST), especialmente a AIDS (*Acquired Immune Deficiency Syndrome*) com infecção por HIV (*Human Immunodeficiency Virus*) – constitui um grande facilitador da transmissão (38, 39). A transmissão vertical da mãe para o feto é rara e acomete cerca de 5% dos indivíduos nascidos de mãe infectada. Uma vez exposto ao vírus, sabe-se que o período de incubação entre os indivíduos pode variar de 15 a 150 dias, e o período de transmissibilidade pode variar de uma semana antes do início dos sintomas até toda a vida, enquanto o infectado apresentar RNA-HCV detectável, ou seja, carga viral, devido a não resolução da infecção (33, 40).

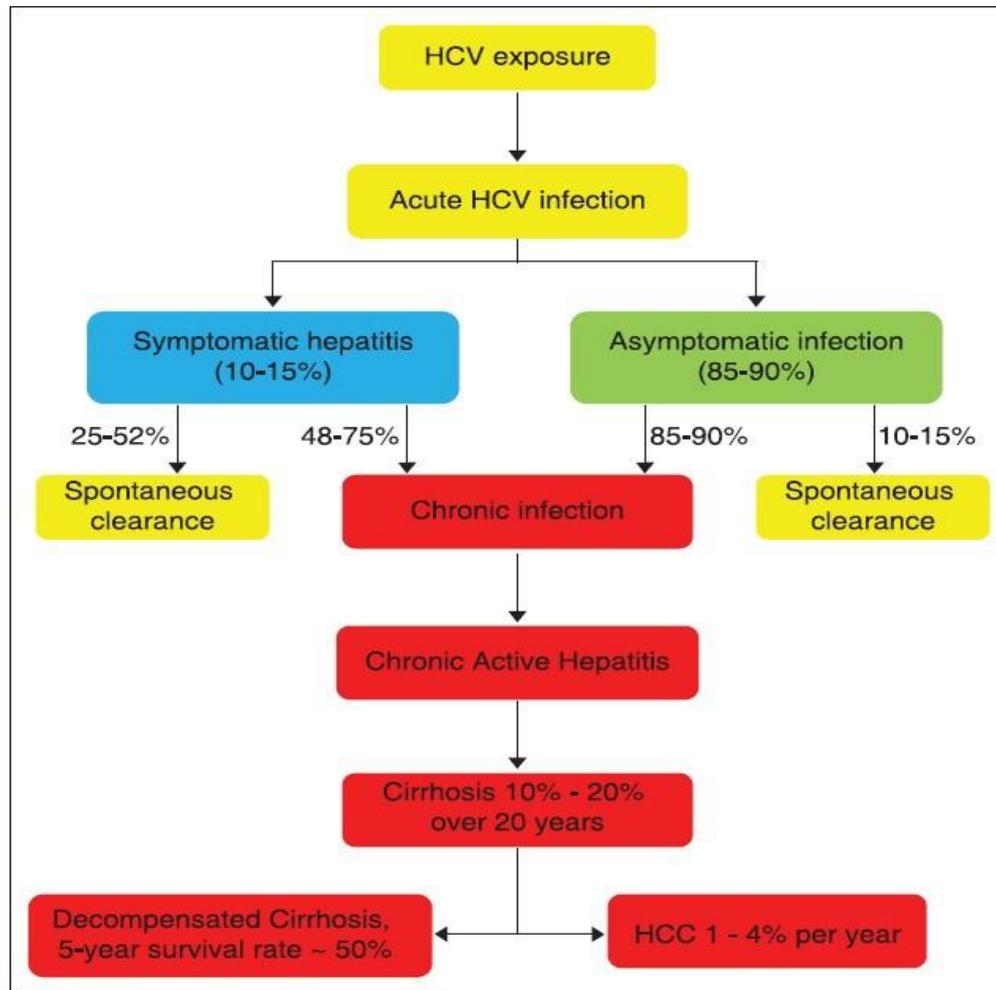
## 5 HISTÓRIA NATURAL DA DOENÇA

A hepatite C pode se apresentar na forma de hepatite aguda (AHC) ou crônica (CHC). A hepatite aguda sintomática é menos frequente (Figura 6), e apresenta sintomas que podem ser na maioria inespecíficos. Quando presentes, pode-se observar sintomas como mal-estar, fraqueza, anorexia, níveis séricos da transaminase alanina aminotransferase (ALT) alterados (superiores a 10 vezes o limite superior normal), o que normalmente significa processo de necrose do hepatócito. Os sintomas de icterícia, associados a infecção, são observados em 10-15% dos pacientes e podem ser graves, e a falência hepática fulminante é rara. No entanto, se a hepatite aguda C estiver autolimitada, os sintomas duram algumas semanas até o declínio da ALT e dos níveis de RNA HCV. A maioria dos casos de hepatite C aguda é assintomática representando 85-90% dos casos, quando então, sem a resolução da infecção, a doença pode evoluir por décadas sem diagnóstico e o processo de cronificação da doença é estabelecido (7, 38, 39).

O clareamento espontâneo do vírus, quando o HCV não é mais detectado no soro do paciente, é observado em 25-52% dos indivíduos com infecção sintomática e em 10-15% dos pacientes que apresentam infecção assintomática (39, 40). A forma crônica da doença (CHC), quando o anti-HCV reagente persiste por mais de 6 meses, ocorre em 54-86% dos casos (41). A infecção pelo HCV é apontada como a principal causa em 30% dos transplantes de fígado, 40% dos casos de cirrose descompensada e 60% dos casos de carcinomas hepatocelular (38).

As consequências da evolução natural da doença, com o agravamento da função hepática ou demais manifestações extra-hepáticas causam um grande impacto aos sistemas de saúde, principalmente pelos altos custos com os cuidados da saúde, resultantes do acompanhamento, internações ou tratamentos dos infectados (6, 42, 43).

Figura 6 - História natural da infecção pelo vírus da hepatite C



Legenda: Após a exposição ao HCV (caixa amarela) a doença pode se apresentar em fase aguda, AHC, (caixa amarela) e fase crônica, CHC, (caixa vermelha). Pode ser sintomática, 10-15% (caixa azul) ou assintomática, 85-90% (caixa verde). A resolução espontânea (caixas amarelas) pode ocorrer em 25-52% dos pacientes sintomáticos e em 10-15% dos assintomáticos. Em 48-75% dos sintomáticos e em 85-90% dos assintomáticos que não resolvem a infecção, a cronificação da doença ocorre (caixa vermelha). Persistindo a doença, CHC, (caixa vermelha), e ocorrendo a progressão do dano hepático, 10 a 20% dos portadores da hepatite C desenvolvem cirrose em aproximadamente 20 anos de infecção (caixa vermelha). Com a evolução da doença a cirrose descompensada pode ser estabelecida, e 50% destes terão uma taxa de sobrevivência de 5 anos. Uma vez a cirrose estabelecida, a taxa de desenvolvimento do hepatocarcinoma celular (HCC) é de 1-4% ao ano.

Fonte: GUPTA *et al*, 2014

## 6 RESPOSTA ANTIVIRAL DO HOSPEDEIRO

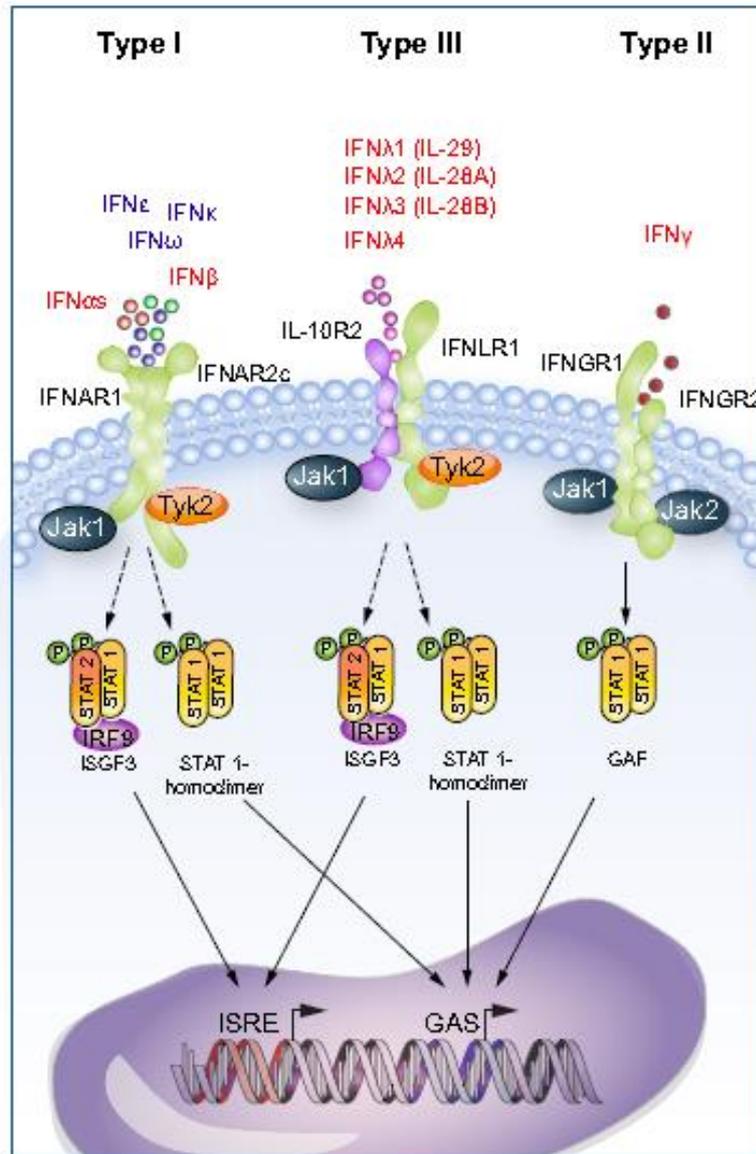
Sabe-se que a resposta imune inata do hospedeiro é a primeira linha de defesa contra infecções virais e os interferons (IFNs) são as principais citocinas responsáveis pela indução de uma resposta antiviral através da ativação dos genes estimulados pelo interferon (ISGs - *interferon stimulated genes*) ou de tipos celulares como a célula *natural killer* (NK) (15).

Os IFNs humanos são categorizados em 3 grupos: do tipo I, que incluem principalmente os IFN $\alpha$ , IFN $\beta$  e IFN $\omega$ , do tipo II, incluindo apenas IFN $\gamma$  e do tipo III incluindo IFN $\lambda$  1, 2, 3 e 4, sendo estes também conhecidos como interleucinas (IL) IL28A, IL28B e IL29. Os IFNs de tipo I interagem com os receptores de IFN $\alpha/\beta$  (IFNAR). Os IFNs do tipo II se ligam ao receptor de IFN $\gamma$  (IFNGR) e os do tipo III, se ligam tanto ao receptor de IFN $\lambda$  quanto ao receptor de IL10R2, por possuírem um sítio de ligação comum (Figura 7).

A ativação da via dos IFNs tipo I se dá através da cascata de sinalização JAK-STAT que promove, principalmente, a ativação dos fatores de transcrição STAT (STAT1, STAT2 e STAT3). A formação de um heterodímero com STAT1 e STAT2 associados ao fator de transcrição IRF9 (*interferon regulated fator 9*), constitui o complexo ISGF3 (*interferon stimulated grown fator 3*) que é capaz de se ligar aos elementos de resposta ao IFN - ISREs (*interferon-sensitive response elements*) presentes na região promotora dos diversos genes estimulados por IFNs - ISGs (*interferon stimulated genes*), e promover uma resposta antiviral do hospedeiro. Interessantemente, os IFNs do tipo III são ativados pela mesma via de sinalização dos IFNs tipo I, e podem ativar os mesmos ISGs e promover uma resposta antiviral, porém sua distribuição tecidual é bem mais limitada, e a expressão gênica mais fraca (44).

O IFNAR está presente em diferentes tipos celulares, enquanto receptores como IL28R/IL10R, envolvidos na ativação da via de sinalização do tipo III dos IFNs, encontram-se limitados as superfícies das células epiteliais, do trato respiratório e gastrointestinal, e especialmente, dos hepatócitos (15).

Figura 7 - Ativação da via sinalização JAK-STAT pelos IFNs



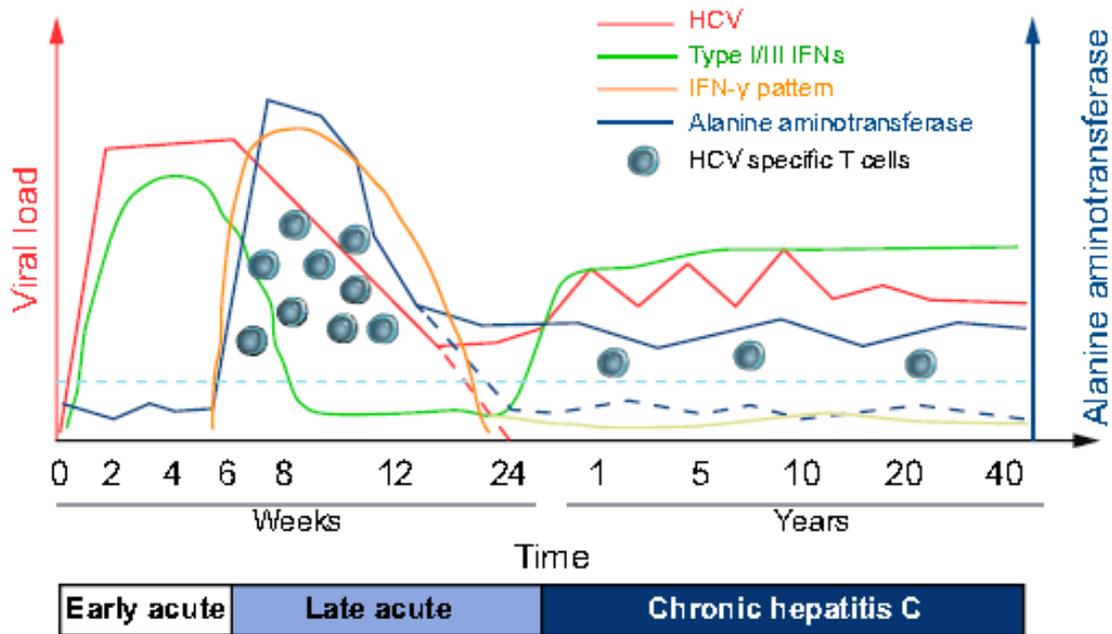
Legenda: IFN tipo I (IFN $\alpha$  e IFN $\beta$ ) e IFN tipo III (IFN $\lambda$ ) ligam-se a receptores distintos, IFNAR1 e IFNAR2c, e IL-10R2 e IFNLR1, respectivamente, mas ativam as mesmas cascatas de sinalização pela ativação dos mesmos conjuntos de genes, principalmente quando através da ativação do complexo ISGF3, e homodímeros de STAT1, capaz de se ligarem as sequências ISRE ou GAS. IFN $\gamma$ , um IFN tipo II dos IFNs, ativa STAT1, mas não ISGF3, e induz um conjunto parcialmente distinto de genes, através da ligação a GAS, embora alguns se sobreponham.

Fonte: MARKUS e ROBERT, 2014.

O RNA do HCV pode ser detectado no soro de um indivíduo em um período de 1 a 2 semanas após a exposição, e seu aumento é observado imediatamente, anterior a elevação dos níveis de ALT (Figura 8). No estágio precoce da infecção aguda causada pelo HCV (primeiras 4-8 semanas), a resposta imune inata induz o tipo I ou tipo III dos IFNs, no intuito de restringir a replicação viral. Após ativação da resposta antiviral, há o recrutamento de células T no tecido hepático. Paralelamente, são observados aumentos dos níveis de ALT e alguns portadores desenvolvem a icterícia. Ao final da fase aguda, a expansão clonal de células T específicas para o HCV diminui, o perfil de expressão gênica muda no fígado, a replicação viral é fortemente inibida e em cerca de 30% dos infectados, há o sucesso na eliminação do HCV, e os níveis de ALT retornam à normalidade. No entanto, infelizmente, em 70% a infecção pelo HCV persiste, quando é estabelecida a fase crônica da doença e os níveis de ALT podem permanecer baixos (15).

Na fase crônica da infecção pelo HCV, os infiltrados celulares persistem mas em um nível baixo, e a expressão de ISGs induzidas por  $\text{IFN}\gamma$  é suprimida. Por outro lado, em mais da metade dos pacientes crônicos a expressão de ISGs induzidos por IFNs tipo I e tipo II ( $\text{IFN}\alpha$ ,  $\beta$  e  $\lambda$ ) é alta. Acredita-se que essa contínua ativação do sistema endógeno dos IFNs no tecido hepático, não apenas pode ser ineficiente à eliminação da infecção no fígado como também pode ser o limitante para o estímulo de boas respostas terapêuticas em tratamentos que tenham como base o IFN (15).

Figura 8 – Curso natural da infecção pelo HCV



Legenda: Em poucos dias após a infecção, a carga viral aumenta rapidamente até atingir um platô de  $10^5$ - $10^7$ UI/mL (linha vermelha) (UIs aproximadamente correspondem ao equivalente genoma). Nesta fase precoce da infecção aguda (AHC), as primeiras 4-8 semanas, uma resposta imune ativada pelos IFNs tipo I ou tipo III (linha verde) pode restringir a replicação viral. Com o recrutamento de células T específicas para HCV na fase tardia de AHC, o perfil de expressão gênica no fígado muda para um perfil de resposta IFN $\gamma$  (linha amarela). Ao mesmo tempo, os níveis de alanina aminotransferase aumentam (linha azul) e alguns pacientes desenvolvem icterícia. No final de AHC, a replicação viral é fortemente inibida, e em cerca de 30% dos pacientes, o HCV é completamente eliminado (linha vermelha tracejada) e os níveis de ALT voltam ao normal (linha tracejada azul). Em 70%, o HCV persiste (linha vermelha sólida) e ALT encontra-se elevada (sólida linha azul). Na fase crônica da infecção pelo HCV, infiltrados celulares persistem em nível baixos, mas a expressão de ISGs ativados por IFN $\gamma$  desaparece. No entanto, em cerca de metade dos pacientes, genes estimulados por IFNs do tipo I ou III são fortemente e novamente induzidos (linha verde). Alguns pacientes têm pouca ou nenhuma ativação de ISGs no fígado (linha verde claro). A linha azul clara mostra o limite superior do normal para níveis de ALT.

Fonte: MARKUS e ROBERT, 2014

## 7 EVOLUÇÃO DO TRATAMENTO TERAPÊUTICO

### 7.1 História do tratamento antiviral

A identificação e a clonagem do interferon (IFN) humano, gerou uma nova perspectiva no tratamento às infecções virais crônicas, e não foi diferente no tratamento à hepatite viral C. A molécula de IFN recombinante foi usada pela primeira vez em 1986, antes mesmo da descoberta e clonagem do vírus HCV (45). Inicialmente, o IFN $\alpha$ 2 convencional era usado 3 vezes por semana por 6 ou 12 meses, a depender do genótipo viral. A monoterapia com IFN permitia a cura em 15-25% dos pacientes e desde então, se tornou um componente essencial aos tratamentos da CHC. As primeiras experiências com o IFN confirmaram a supressão na replicação do HCV e a normalização dos danos hepáticos em alguns pacientes mas as taxas ainda precisavam ser melhoradas (46). Embora os primeiros resultados do tratamento com os IFNs não tivessem sido muito expressivos, foi dado o início de um progresso lento e duradouro que levou a busca por mais eficácia, traduzida pelo alcance de uma resposta virológica sustentada (RVS), desfecho-alvo do tratamento, representado pela ausência de detecção do RNA-HCV por pelo menos 24 semanas após o término do tratamento (47).

No final da década de 90, o IFN $\alpha$ 2 recombinante foi então combinado a ribavirina (RBV), um análogo sintético do nucleosídeo guanósina, melhorando as taxas de RVS para 30-40%, em infectados de difícil tratamento (19, 48). Porém, foi sendo observado que a resposta positiva da terapia podia ser atenuada pelo fato do tratamento apresentar algumas limitações com relação a sua administração e toxicidade. O grande desconforto causado pela frequência de aplicações de injeções do IFN, e longo tempo de duração, podendo durar além de um ano, a alteração da sua concentração administrada, podendo promover variações na biodisponibilidade sorológica do medicamento; e a ocorrência de efeitos colaterais intoleráveis, decorrentes da ativação sistêmica da resposta antiviral do hospedeiro, impediam muitos infectados de se manterem no tratamento (15).

A ação combinada dos medicamentos induzia a ativação de ISGs intracelulares para obtenção de uma resposta antiviral intrínseca do hospedeiro, mas a ativação sistêmica das vias de sinalização ativadas pelos IFNs tipo I, promoviam além da ativação da resposta imune

inata, a resposta imune adaptativa. Por isso, a ativação de ISGs culminava em efeitos terapêuticos menos desejáveis (19, 46).

## 7.2 Respostas as limitações do tratamento

Em 2001/2002, o IFN $\alpha$ 2 foi ligado a uma molécula de cadeia simples de polietilenoglicol (PEG) surgindo o interferon peguilado (PEG-IFN), com absorção, metabolismo e excreção mais lentos e meia-vida mais longa do que o anterior, além de eventos adversos mais brandos nos pacientes. Logo, o uso do IFN foi sendo substituído gradativamente pelo PEG-IFN. A indicação do tratamento duplo com PEG-IFN e RBV variava entre os infectados (49).

Muitos estudos que avaliaram a resposta incompleta do IFN demonstraram que existiam fatores determinantes presentes em ambos, vírus e hospedeiro, para as diferentes sensibilidades encontradas, impactando na falha ou sucesso do tratamento. Assim, o genótipo viral foi considerado um determinante viral de grande importância na falha ou sucesso ao tratamento, sendo o genótipo 1 menos responsivo às terapias baseadas em IFN, por razões ainda pouco claras (20, 46). O tempo do tratamento pode variar de 24-48 semanas para portadores dos genótipos 2 e 3, de 48-72 semanas para portadores do genótipo 1 e 4. A taxa de RVS pode chegar a 70-90% nos portadores de genótipos 2 e 3, mas são os portadores do genótipo 1 que alcançam as menores taxas, atingindo apenas 40-50% de RVS (20, 50).

Além disso, outros determinantes virais foram apontados como importantes para a indicação de tratamento, como os níveis virais basais, que quanto mais elevados também se mostravam menos favoráveis. Fatores do hospedeiro como o estágio da fibrose hepática, a presença de cirrose, se compensada ou descompensada, sexo, idade, raça/etnia, índice de massa corporal (IMC), resistência à insulina e coinfeção com HIV, também se mostraram como fatores de grande importância na predição de tratamento (51).

Estudos que se basearam na associação genômica dos indivíduos (GWAS-*genome-wide association studies*) à resposta da infecção por HCV, mostraram que alguns polimorfismos de base única (SNPs) apresentavam forte associação à resolução da infecção, espontânea ou induzida por tratamento (52-54). Alguns achados em polimorfismos presentes na região proximal ao gene da interleucina 28B (*IL28B*) foram destacados como potentes fatores do hospedeiro associados a resolução espontânea ou induzida da infecção.

Curiosamente, alguns pacientes que demonstraram ativação da via dos IFNs com a regulação positiva de ISGs em células do fígado, antes de receberem o tratamento com IFNs, possuíam um genótipo *IL28B* chamado desfavorável (55, 56). O processo pelo qual o genótipo diferencial de *IL28B* estimula o estado de pré-ativação de ISGs ainda não está claro.

Diante das baixas taxas de RVS alcançadas pela terapia dupla baseada em IFN, houve esforços para o desenvolvimento de novas terapias. A resposta chegou em 2011, quando foram aprovadas as terapias triplas com a inclusão dos inibidores de protease (IP) de primeira geração, o Telaprevir (TVR) e Boceprevir (BOC), que adicionados à terapia dupla com PEG-IFN e RBV, mostravam taxas superiores de RVS em pacientes infectados com G1, chegando a 65-80% (57, 58). Embora tenha sido um grande avanço na terapêutica contra a infecção, a primeira geração de IPs apresentou uma baixa barreira genética de resistência, com substituições de nucleotídeo único, contribuindo à resistência de alto grau do vírus (59). Mesmo com os custos elevados dos primeiros IPs, o IFN foi considerado um importante componente para impedir o estabelecimento das novas variantes, e o uso concomitante do PEG-IFN e RBV se manteve, a fim de prevenir a seleção de variantes resistentes (RAVs) e promover uma melhor resposta terapêutica. Fato este, menos significativo nos IPs da geração que viriam a seguir, que mudaram consideravelmente todo o cenário do tratamento para a infecção pelo HCV (60).

A busca incessante por medicamentos com maior eficácia, menor toxicidade, menor duração de tratamento e de administração mais simples, e menor possibilidade de resistência viral, impulsionou a descoberta de diversos agentes orais, conhecidos como a segunda e terceira-geração de IPs e anunciou uma nova era no tratamento do HCV, dos chamados antivirais de ação direta (DAA - *direct action antiviral*) (61).

Os DAAs são bem mais toleráveis, conseguem suprimir a replicação do HCV com taxas superiores a 90%, atingidas por infectados de diferentes genótipos virais, não respondedores a terapias anteriores com PEG-IFN e RBV, além de serem indicados inclusive em pacientes com fibrose avançada, cirrose e coinfetados pelo HIV, com tempo e peso de comprimidos por dia, inferiores aos primeiros IPs (50).

Em 2013, houve um grande avanço nos tratamentos do HCV no mundo quando foi concedida a aprovação dos DAAs pela *Food and Drug Administration* (FDA) nos EUA e *European Medicine Agency* (EMA) na Europa, e por último pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) no Brasil em 2014 (50, 60, 62).

Foi dado início o uso do Simeprevir (SIM Olysio®), um inibidor da protease NS3/4A, do Sofosbuvir (SOF-Sovaldi®) um inibidor da polimerase de nucleotídeos viral NS5B, e o

Daclatasvir (DAC-Daklinsa®), um inibidor da NS5A (63-65). Não apenas, esse foi um marco na terapêutica da hepatite C pelas chances aumentadas de “cura” para quase a totalidade dos pacientes, mas também, para o desenvolvimento de diversos DAAs que surgem continuamente, rumo a busca por uma terapia livre de IFN e totalmente oral (12, 64).

### 7.3 Novos cenários para o tratamento no Brasil

A introdução de novos regimes de tratamento pelo SUS no Brasil, como a terapia tripla com os inibidores de protease BOC e TVR, em 2013 possibilitou um ganho na taxa de RVS aos portadores do G1, porém ainda havia alguns problemas a serem enfrentados. Primeiramente, apesar de aprovado e incorporado em 2013, o tratamento foi limitado ao grupo específico de portadores de infecção com G1 (47). Além disso, uma parcela dos pacientes submetida ao tratamento sofreram as consequências do tratamento na vida real e alguns eventos adversos intoleráveis começaram a surgir, sem que houvesse quaisquer benefícios clínicos. Além disso, sendo os portadores do G1 os de maior prevalência no Brasil, o tratamento com esses primeiros DAAs representaram um alto custo para a saúde pública e se faziam necessárias para o governo, a busca e a aplicação de novas estratégias que auxiliassem no planejamento e promovessem melhor alocação dos recursos limitados.

O desenvolvimento dos DAAs oferecia uma nova realidade frente ao cenário de gastos elevados dos sistemas de saúde, atribuídos ao alto custo das terapêuticas disponíveis até então, as complicações causadas pela cronificação da doença e a baixa taxa de RVS com os tratamentos baseados anteriormente em interferon, no entanto, seu custo ainda era bastante elevado (61, 66, 67). Então, em uma negociação única realizada pelo governo brasileiro, com descontos conseguidos pela compra em larga escala, o preço dos medicamentos com média mundial de US\$40-50 mil foi para US\$9,6 mil e os DAAs como Sofosbuvir, Daclastavir e Simeprevir foram incorporados ao SUS, fazendo parte do atual arsenal terapêutico disponível para o tratamento da hepatite C aos portadores de fibrose avançada F3/F4 (68). A incorporação desses medicamentos só foi possível com apoio do Gabinete do Ministro da Saúde, e da cooperação entre a Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS), a Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) e a ANVISA.

A incorporação dos novos medicamentos pelo SUS tem como proposta simplificar o tratamento para pacientes, profissionais de saúde e gestores. As novas opções oferecem outras

vantagens, com relação a facilidade posológica; tratamento por menor período de tempo e menos eventos adversos; menor necessidade de exames de biologia molecular durante o monitoramento do tratamento e maior eficácia. Os novos medicamentos permitem que o tratamento de pacientes coinfectados com o HIV seja realizado de forma análoga ao de monoinfectados pelo HCV, e que pacientes em etapa de pré ou pós-transplante sejam atendidos de forma adequada, de modo a proporcionar melhoria na qualidade e na expectativa de vida.

No entanto, apesar de nos últimos 2 anos, esses medicamentos pangenotípicos mostrarem elevadas taxas de curas, acredita-se que os impactos sobre o peso da hepatite C crônica no mundo ainda se encontrarão limitados (69, 70) e os desafios na busca pela erradicação do HCV não cessarão, tampouco se limitarão a novas estratégias de tratamento (71).

## 8 SISTEMA DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA

### 8.1 Vigilância da infecção no Brasil

A hepatite viral C compõe a lista de agravos de notificação obrigatória no Brasil (72). A notificação compulsória à vigilância epidemiológica permite que ações imediatas como a implementação de medidas de controle na comunidade, evitem o aparecimento de casos secundários e permitem a percepção de mudanças precoces em padrões epidemiológicos dos agravos. Porém, para a eficácia do sistema há uma demanda pela alimentação contínua, completa e de busca pela melhoria da qualidade dos dados, e a falha desses fatores é uma realidade em todos os sistemas de vigilância (73).

A ocorrência de subnotificações ou informações incompletas prejudica as estimativas e o planejamento, e é apontada por diferentes estudos (28, 35, 73-75). Os sistemas de vigilância servem como ferramentas úteis ao fornecimento de dados reais e auxiliam no enfrentamento de uma doença, transmissível ou não, seja sob a perspectiva de epidemia ou pandemia. No Brasil, o SINAN é o sistema que desempenha esse papel, e através de seus dados, o governo brasileiro oferece informações aos gestores, por meio de relatórios epidemiológicos que norteiam as políticas públicas de saúde, e disponibilizam as informações à toda a população (28, 76).

A incompletude dos dados fornecidos por meio de notificação é um limitante destes sistemas. No boletim epidemiológico de 2012 foi observada a perda de 52,6% dos dados das principais fontes/formas de transmissão dos casos de HCV notificados à vigilância, impedindo um conhecimento de forma mais confiável sobre padrões de risco e exposição ao vírus entre os casos notificados (76).

A notificação compulsória da hepatite C permite acompanhar o aumento de incidência de casos, porém se não realizada em tempo hábil pode representar uma realidade equivocada. A análise de incidência realizada entre os anos de 1999 a 2011 através de dados do SINAN, revelou o aumento de 0,1 a 6,1 números de casos para cada 100.000 habitantes. Especificamente, no período de 1999 a 2012 haviam sido notificados um total de 94.309 casos de hepatite C no país pertencendo 63.363 (67,18%) ao SE (Sudeste). Ainda, os óbitos associados a infecção pelo HCV no RJ totalizaram 2.583 (15,3%), enquanto no país eram de

16.896, mostrando a contribuição nas causas da mortalidade relacionadas a hepatite C na população da capital e do país (28, 76).

## 8.2 Busca pela erradicação da hepatite viral C

Com o alcance de um maior sucesso terapêutico, os esforços passaram a se voltar ao desenvolvimento de drogas ainda mais eficazes (com taxas de 100% de cura), a busca pela disponibilidade universal dos medicamentos, preços mundialmente mais acessíveis, a compilação de medicamentos em único comprimido, a diminuição de tempo de tratamento e a eliminação total de tratamentos que tenham como base o interferon (71). Porém, as estratégias para erradicação da hepatite viral C considera, ainda, o desenvolvimento de uma vacina de tratamento ou profilática, que atinja principalmente usuários de drogas injetáveis/inaláveis (UDI) e grupos com risco de reinfecção, apesar de rara. Além disso, o desenvolvimento de ações de vigilância que promovam a ampliação de diagnóstico, busca ativa dos indivíduos infectados que desconhecem seu diagnóstico, a interrupção da cadeia de transmissão através da educação na saúde no grupo de infectados e na população, e o maior controle das exposições, impedindo o surgimento de novos casos (19, 71, 77).

No entanto, para alcançar essa meta estratégica também se faz necessário o amplo entendimento e reconhecimento sobre as vias de transmissão como a sexual (78, 79) e a nosocomial (80), com dados conflitantes na literatura, o alcance à população marginalizada e de maior risco, como os usuários de drogas inaláveis e injetáveis (UDI) (81), homens que fazem sexo com homens (82-84), população carcerária e profissionais do sexo, bem como populações ribeirinhas ou de acesso limitado aos serviços de saúde, de forma a buscar diagnóstico, tratamento e interromper sua transmissão horizontal (27, 60, 71).

Observou-se que a queda na transmissão do HCV, com tantas ferramentas diagnóstica e terapêutica, foi revertida na última década, devido ao aumento no uso de drogas entre adolescentes e jovens adultos, ocasionando um aumento na incidência nos EUA em populações rurais e suburbanas (85).

### 8.3 Estratégias de prevenção, controle e diagnóstico

O controle de uma infecção em uma população pode ser alcançado através da atuação de algumas estratégias na saúde voltadas à prevenção, diagnóstico e/ou tratamento. O controle através da prevenção pode ser conseguido promovendo maior conscientização sobre a doença na população geral e principalmente, nas de alto risco, e ainda pela educação, tanto dos indivíduos suscetíveis quanto nos infectados, a fim de impedir a ocorrência de novas infecções. Através do diagnóstico, pela conscientização dos profissionais de saúde, promovendo melhorias na investigação dos casos suspeitos, ampliação do diagnóstico e avanço no conhecimento e utilização de ferramentas diagnósticas de maior acurácia. E por último, o controle pelo tratamento pode ser conseguido através de ampla disponibilidade de um tratamento efetivo e seguro que promova altas taxas de resposta terapêutica e interrompa a cadeia de transmissão do vírus (86,87).

A orientação sobre transmissibilidade, bem como as medidas de controle e prevenção, e a ocorrência de eventos adversos esperados durante o tratamento pode esclarecer o portador sobre a infecção viral. O conhecimento sobre a importância da adesão ao tratamento, suas possíveis consequências e um maior e melhor controle da infecção entre os comunicantes podem favorecer sua erradicação (86, 87). O alvo do tratamento é a RVS mas para alcançá-la é importante a adesão dose/tempo de tratamento. Considerando a indicação do tratamento convencional com PEG-IFN e RBV chegando a 24 semanas para portadores do G2 e 3, e 48-72 semanas para portadores do G1 (88-90) e sua tolerabilidade, é importante reforçar a adesão. Este fato tende a ser menos preocupante com os novos DAAs que levam de 12 a 24 semanas (62).

A percepção e o conhecimento sobre hepatite C por profissionais da área de saúde e pacientes ainda é pequena, diante do espaço que ela ocupa atualmente na população mundial e a conscientização da doença é alvo de campanhas como “*Know more hepatitis*”, do *Center for Disease Control and Prevention* - CDC/USA (91) e dos planos e metas propostas por diversos sistemas de vigilância no mundo, inclusive pelo Programa Nacional para Prevenção e o Controle das Hepatites Virais (PNHV) no Brasil, instituído desde a Portaria 2080, de 31 de outubro de 2003 (92).

No Brasil, em especial, desponta um modelo possível de enfrentamento da hepatite C com a atuação e parcerias das Organizações de Sociedade Civil (OSC) e o governo. As Organizações de Sociedade Civil (OSC) são grupos, redes, fóruns, ONGs e movimentos

sociais que atuam em diversas áreas, promovendo campanhas de prevenção, divulgação da doença, acesso aos medicamentos, exames laboratoriais e aspectos legais e jurídicos na assistência ao portador do vírus. As OSC desempenham um papel fundamental na definição de políticas de acesso ao tratamento dos pacientes do SUS, já observados em outras epidemias como HIV/AIDS. Algumas das suas ações são marcadas pela possibilidade de sugerir a formulação de políticas públicas para resolução a curto, médio e longo prazo às populações. Essas organizações representam a sociedade nos processos de análise e discussão das políticas públicas do setor no país e contribuem para o exercício da cidadania e para o controle social.

Atualmente, a sociedade civil está representada, oficialmente, em duas comissões e nos conselhos de saúde, além dos vários grupos de movimentos sociais espalhados no país. No ano de 2015, a parceria entre governo e OSC possibilitou a agilidade na disponibilidade dos novos DAAs (93).

Com a criação do CENEPI (Centro Nacional de Epidemiologia), o SINAN passou a ser adotado desde 1993 e foi regulamentado em 1998, mais tarde, sob responsabilidade da Secretaria da Vigilância em Saúde (SVS) em 2003 e possibilitou, através do fornecimento contínuo de dados de agravos de notificação compulsória, base para análises e desenvolvimento de ações de vigilância epidemiológica.

A utilização de dados epidemiológicos do SINAN tem como pilar fornecer a percepção de mudanças precoces em padrões epidemiológicos dos casos (faixas etárias acometidas, conhecimento das principais fontes de exposição, variações específicas de tempo e espaço, variações nas prevalências de subtipos virais). A ocorrência de subnotificações ou informações incompletas prejudica as estimativas da epidemia e o planejamento de políticas públicas de saúde eficazes, como citado anteriormente. Nesse sentido, a vigilância epidemiológica da hepatite C ou ações estratégicas que a suportem, são essenciais para melhoria e adequação dos recursos, permitindo a execução das premissas do SUS: a promoção, proteção e recuperação da saúde.

Por outro lado, a busca por fatores virais ou do hospedeiro que possam estar associados a predição de resposta terapêutica, sempre caminhou em paralelo à evolução da terapêutica da CHC, no intuito de auxiliar aos tomadores de decisão, médico e paciente, a escolha pela melhor terapêutica.

A busca por determinantes genéticos que pudessem predizer a resposta terapêutica em CHC quando tratados com tratamento duplo convencional com PEG-IFN e RBV, como citado anteriormente, iniciada por Ge *et al* (52), e mais tarde confirmada por diversos estudos (94)(53, 95), suscitou a relevância da identificação dos SNPs rs12979860, rs8099917 e

rs12980275 proximais ao gene *IL28B*. Os estudos mostraram que portadores do alelo C na rs12979860, alelo T na rs8099917 e alelo A na rs12980275, com genótipos homocigotos CC, TT e AA respectivamente, infectados pelo G1, apresentaram vantagem na resposta terapêutica e a identificação de quais pacientes poderiam se beneficiar do tratamento até a existência de um tratamento superior, se fazia necessária (96).

No Brasil, a indicação de tratamento para pacientes com CHC aprovada por muito tempo pelo MS foi o tratamento convencional duplo com PEG-IFN e RBV que perdurou como única opção até 2013. Este, considerava resultados da viremia e genotipagem, já mencionados, bem como os resultados da biópsia hepática (caracterização do grau de inflamação e fibrose) e os resultados hematológicos – contagem de plaquetas, neutrófilos - e de bioquímica - perfil hepático – conforme descrito no “Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para a Hepatite Viral Crônica C” (62). Mas, a utilização de determinantes preditores de resposta terapêutica, sempre foi importante à composição do arsenal diagnóstico, uma vez que poderia auxiliar na tomada de decisão terapêutica (20).

Por outro lado, as incorporações de tecnologias na saúde no Brasil estão sujeitas à prévia avaliação da CONITEC que a partir da busca das melhores evidências clínicas, aprova ou recusa sua incorporação ao SUS, ratifica ou retifica sua utilização que posteriormente é publicado por meio de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PDCT) pelas autoridades, contemplando as normas e indicações, a serem cobertas pelo governo. Assim ocorre com testes diagnósticos laboratoriais ou de imagem, medicamentos ou procedimentos que proponham sua incorporação ao SUS.

Para tal, estudos com metanálises são recomendados para obtenção das medidas de associação e desfechos de interesse, por apresentarem-nas de forma resumida e quantitativa, utilizando resultados provenientes dos diferentes estudos realizados no mundo. Imprescindivelmente, as metanálises estão atreladas ao método de revisão sistemática, e estas são consideradas a melhor evidência clínica para as tomadas de decisões nas intervenções individuais do paciente, principalmente na era da Prática Clínica Baseada em Evidência (97). E ainda, há a necessidade contínua de atualização das revisões sistemáticas e metanálises.

A WHO considera que há uma necessidade clara e urgente da vigilância de doenças transmissíveis existentes, especialmente aquelas com alto potencial epidêmico, bem como a de seu reconhecimento precoce. Não obstante, isso inclui o conhecimento da realidade da infecção pelo HCV por cada país, em tempo hábil, para adoção de medidas eficazes pelos gestores e tomadores de decisão, não devendo se limitar aos estudos epidemiológicos em

populações específicas. Os dados oficiais de incidência são obtidos ainda, a partir de uma vigilância passiva (73).

Se por um lado, o enfrentamento da infecção deve ser direcionado ao desenvolvimento de tratamentos cada vez mais custo-efetivos, por outro, o controle da transmissão na população, o conhecimento sobre o comportamento de risco dos casos e o empoderamento da informação, podem complementá-lo (77, 98). A obtenção de informações de maior qualidade sobre comportamento de exposição da população acometida pelo agravo pode auxiliar a formulação de políticas mais direcionadas e eficazes. A caracterização do perfil de exposição em casos notificados aos sistemas de vigilância, pode ser avaliada de forma rápida e barata, permitindo o apontamento de condições de vulnerabilidade da populações e ser útil na identificação de exposições perigosas, ao invés de aguardar a cronificação da doença (17).

Dada a importância da hepatite viral C na população nacional, o impacto que ela tem devido suas complicações clínicas e extra clínicas aos portadores e ao SUS, a necessidade de conscientização da população e do conhecimento da realidade da infecção nas diferentes populações pelo governo, ressalta-se que o conjunto de estudos epidemiológicos e avaliações de tecnologias na saúde, e a legitimidade de dados dos sistemas de informações são importantes para o avanço no conhecimento da hepatite C no país e no mundo. Assim, a realização de ações de cunho técnico-científico ou profissional podem subsidiar a elaboração de estratégias em intervenções individuais e/ou coletivas, a fim de diminuir o impacto da doença na população e contribuir para o enfrentamento da doença.

## 9 OBJETIVOS

### 9.1 Objetivos gerais

- a) avaliar a efetividade das análises de polimorfismos na região proximal ao gene *IL28B/IFNL3* como fator preditivo de resposta terapêutica em portadores do genótipo 1 em tratamento com interferon (IFN);
- b) estruturar e implementar uma rotina estratégica de entrevista epidemiológica e notificação laboratorial da hepatite C.

### 9.2 Objetivos específicos

- a) apresentar a contribuição às notificações de casos por uma rotina de entrevista;
- b) descrever a qualidade da informação obtida do processo de investigação dos casos;
- c) oferecer informações de diagnóstico, prevenção e controle da infecção HCV à casos suspeitos e confirmados;
- d) detalhar as principais fontes de exposição relatadas por casos suspeitos e confirmados infectados pela hepatite C;
- e) caracterizar os casos confirmados de hepatite viral C que realizaram a entrevista epidemiológica do SINAN no laboratório referência;
- f) descrever e comparar as fontes de exposição entre homens e mulheres infectados pelo HCV submetidos a entrevista.

## 10 METODOLOGIA

A apresentação dessa tese se dará em duas etapas. A primeira onde estarão mencionados a descrição de método, resultados e discussão do primeiro estudo em artigo publicado e a segunda onde estarão descritos a metodologia, os resultados e discussão do segundo estudo. E, por último a conclusão abordará aspectos encontrados pelo primeiro e segundo estudos.

### 10.1 Materiais e Métodos I

O método utilizado para o primeiro estudo foi uma revisão sistemática seguida de metanálise, publicado em artigo científico na revista internacional *Journal of Medical Virology*, descrito nas páginas 1703-1704 do artigo referenciado pelo Apêndice A.

Esse estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Pedro Ernesto (CEP-HUPE) através da Plataforma Brasil e encontra-se aprovado sob o número CAAE: 11592113.6.0000.5259 (Anexo A).

### 10.2 Materiais e Métodos II

#### 10.2.1 Estruturação do processo de entrevista e notificação

Foi realizada uma análise descritiva da estrutura e da implementação da atividade de entrevista e vigilância laboratorial de HCV. A atividade foi oferecida na rotina do Serviço de Patologia Clínica -CAPSULA Medicina e Saúde, situado na Policlínica Piquet Carneiro (PPC), que atua como laboratório de apoio e coleta de amostra de sangue, para o laboratório de Histocompatibilidade e Criopreservação (HLA-UERJ). Este último, é um laboratório referência para realização de exames de alta complexidade de virologia molecular como o quantitativo (carga viral-HCV) e o qualitativo (genotipagem-HCV) no município do RJ e recebe uma média de 183 ( $\pm 35$ ) clientes por mês. A atividade de rotina no CAPSULA, foi planejada de forma a não comprometer as atividades técnicas pré e pós-analíticas do local.

Brevemente, o fluxo para recebimento dos casos de HCV pelo laboratório inicia-se a partir do atendimento do cliente pelo setor de cadastro CAPSULA, agendados ou não

previamente. Os casos de HCV agendados foram identificados diariamente por meio de uma agenda compartilhada e consulta ao sistema de informação laboratorial (SIL).

A atividade incluiu o acolhimento, aconselhamento e a investigação epidemiológica dos casos para contemplarem o objetivo de busca e registro de dados necessários ao preenchimento do instrumento de coleta de dados usado, a FIHV (Ficha de Investigação para Hepatites Virais) padronizada para a notificação ao SINAN (Anexo B). Para o preenchimento foram adotadas as orientações da Instrução para preenchimento da FIHV fornecida pelo SINAN NET (Anexo C). Os dados dos resultados dos exames foram registrados em todas as FIHVs, tão logo foram liberados pela área técnica e as notificações e a entrega das FIHVs à vigilância foram realizadas em período não superior a 30 dias, excetuando-se os casos em que houve atraso na liberação do resultado do exame confirmatório por qualquer motivo, para atender o cumprimento do prazo presente na norma de notificação dos casos de HCV.

Os dados coletados foram inseridos em uma base de dados customizada em Ms Access® (Figura 9). O acesso ao banco de dados foi restrito à equipe de entrevistadores, através de acesso por senha, para controle sobre os registros e cumprimento da confidencialidade dos casos. Após a inserção dos dados no banco eletrônico, as FIHVs foram digitalizadas, para garantir a fonte primária dos dados, e posteriormente foram entregues diretamente à unidade responsável para inserção no SINAN NET.

Figura 9 - Banco de dados customizado em Ms Access adequado ao recebimento de dados da entrevista epidemiológica/SINAN



Um treinamento foi oferecido à equipe de profissionais envolvidos em agendamento, atendimento, coleta, processamento e análise de amostras para o esclarecimento sobre a infecção pelo HCV e os fluxos necessários à notificação do SINAN

Foram elegíveis a entrevista todos os casos suspeitos/confirmados com indicação confirmatória, e notificados todos os casos, uma vez que casos suspeitos de HCV são alvo de notificação compulsória pelo sistema de vigilância epidemiológica do país. Foram excluídos da entrevista clientes que não toleraram a espera ou se recusaram à entrevista/aconselhamento e nestes casos a notificação foi realizada sem o preenchimento completo da FIHV.

Os casos que retornaram ao laboratório para novo exame e que não possuíam registro dos dados epidemiológicos, foram convocados à entrevista, mesmo quando apresentavam a notificação prévia, para a complementação dos dados e re-envio ao SINAN. Uma consulta era feita na base de dados local para a identificação destes casos e esta era de responsabilidade do profissional de entrevista no momento que estes estivessem aguardando para coleta, na sala de espera.

#### 10.2.2 Delineamento do estudo epidemiológico de série de casos

Um estudo epidemiológico, retrospectivo, analítico e exploratório de série de casos foi conduzido nos casos que passaram pela atividade de entrevista epidemiológica e notificação ao SINAN, entre o período de Janeiro de 2013 e Agosto de 2015.

. Para o estudo, foram elegíveis apenas os casos confirmados de HCV pelo laboratório. Um caso confirmado de infecção por HCV é caracterizado quando há sorologia reagentes para anti-HCV e RNA de HCV detectável. Os pacientes virgens de tratamento sem confirmação virológica podem ser considerados falso-positivos ou uma infecção resolvida pelo clareamento espontâneo do vírus. Nesses casos, a conclusão é facultada aos médicos que os encerram como “descartados” ou “cicatriz sorológica” na notificação SINAN. Isso porque, a conclusão só é possível através de uma extensa investigação clínica associada a testes sorológicos repetidos. Por outro lado, a conclusão do caso como “cicatriz sorológica” pode ocorrer também após resolução da infecção por tratamento, onde se identifica o anti-HCV reagentes e o RNA-HCV indetectável. Diferentemente das conclusões anteriores, o encerramento do caso como “cicatriz sorológica” pode ser realizado pelo laboratório, desde que conhecido o momento epidemiológico com relação ao tratamento.

### 10.2.3 Coleta de dados e análise estatística

As variáveis estudadas foram as presentes na FIHV, usadas para a notificação ao SINAN. As variáveis demográficas e epidemiológicas selecionadas para análise foram:

- a) Idade;
- b) Sexo;
- c) Escolaridade;
- d) Raça/cor de pele autodeclarada;
- e) Exposição a fatores de risco autorrelatados tais como: transfusão de sangue, hemoderivados, transplante, medicamento injetável com seringas de vidro, drogas injetáveis ou inaláveis ou crack, procedimentos cirúrgicos e odontológicos, tatuagem/piercing, acupuntura, hemodiálise, “outros” (considerados itens perfurocortantes de manicure, barbeiro ou outras), acidente com material biológico (AMB), e exposição sexual (relativa a ocorrência de atividade sexual com três ou mais parceiros);
- f) Coinfecção por HIV ou outras DST (doenças sexualmente transmissíveis);
- g) *Status* de tratamento;
- h) Resultado de carga viral e genotipagem-HCV (com ensaios da Abbott RealTime HCV limite de detecção de 12UI/mL)
- i) Vacinação contra HBV (autorrelatada quando não disponível o cartão de vacinação)
- j) Vacinação contra HBV (autorrelatada quando não disponível o cartão de vacinação)

As análises estatísticas foram realizadas no programa estatístico SPSS17.0 (*Statistical Package for the Social Sciences*). O teste de normalidade Shapiro-Wilk foi aplicado nas variáveis contínuas para avaliar sua distribuição. As medidas de média e desvio padrão foram consideradas para variáveis com distribuição normal, e mediana e valores mínimo e máximo, para variáveis com distribuição não-normal. Para avaliar a diferença entre as médias de grupos, em que foi aceita distribuição normal, foi usado o teste *t* de amostras independentes, quando rejeitada a distribuição normal, foi usado o teste não-paramétrico correspondente Mann-Whitney. A significância estatística foi considerada quando *p* inferior a 0,05.

As variáveis qualitativas foram analisadas quanto a distribuição das frequências, e as diferenças testadas pelo qui-quadrado ( $X^2$ ) de Pearson, considerando o nível de significância de 5%. O Qui-quadrado mediu a probabilidade de as diferenças encontradas nos dois gêneros da nossa amostra serem devidas ao acaso, partindo do pressuposto que, na verdade, não há diferenças entre as exposições entre os sexos na população de onde provêm.

A medida para avaliação de associação entre as variáveis categóricas foi obtida pela OR (*odds ratio*), com intervalo de confiança de 95%, e considerada como a melhor estimativa da razão de prevalência (RP). Quando a probabilidade foi alta ( $p > 0,05$ ) concluímos que não houve diferenças estatisticamente significativas. Quando a probabilidade foi baixa ( $p < 0,05$ ) consideramos que no grupo de "expostos" foi diferente do grupo de "não-expostos" (para cada fonte de exposição) quanto ao sexo, e de forma estatisticamente significativa.

Apenas as variáveis de exposição que apresentaram prevalências associadas ao sexo com  $p < 0,20$  na análise univariada foram selecionadas para o modelo multivariado. O modelo final foi construído com o procedimento *stepwise forward* e aceita a significância quando as variáveis apresentaram  $p < 0,05$ . A força de associação entre as variáveis foi determinada pelo cálculo da respectiva RP com intervalo de confiança de 95%.

#### 10.2.4 Considerações Éticas

O acesso aos dados com todas as informações dos casos notificados foi restrito à equipe, para controle sobre os registros, e foram respeitados o sigilo e confidencialidade das informações dos participantes, atribuindo aos indivíduos um número sequencial aleatório. Por se tratar de análise de dados secundários de um serviço e de dados que posteriormente serão tornados públicos, o estudo não previu a necessidade do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) dos participantes, porém para utilizá-los nas análises foram cumpridas as normas éticas de pesquisa envolvendo seres humanos, contidas na Resolução 466/12 e foi submetido ao CEP-HUPE através da Plataforma Brasil, aprovado sob o número CAAE: 49216315.8.0000.5259 (Anexo D).

## 11 RESULTADOS

### 11.1 Resultados do estudo I

Os resultados sobre a revisão sistemática e metanálise dos polimorfismos no gene *IL28B/IFN $\lambda$*  como fator preditivo em pacientes HCV sem tratamento podem ser avaliados nas páginas 1704-08 do artigo referenciado no Apêndice A. Os dados tornaram-se públicos em forma de artigo científico na revista internacional *Journal of Medical Virology*, aceito em 02 de abril de 2015.

### 11.2 Resultados do estudo II

#### 11.2.1 A incorporação da rotina de entrevista/notificação pelos laboratórios

A atividade de entrevista seguida de notificação foi iniciada a partir de Novembro de 2011. Inicialmente os exames laboratoriais dos casos foram cadastrado no SIL local, mas em 2013 passaram a ser registrados no GAL *online* (Gerenciamento de Ambiente Laboratorial). Por isso, as notificações iniciais ocorreram por meio de envio de planilhas e FIHVs à Coordenação de Epidemiologia/Gerência de Hepatites Virais da SMS-RJ, e posteriormente, por meio apenas do envio de FIHVs à Coordenação da Área Programática 2.2 (CAP2.2), responsável pela unidade de saúde PPC, onde o laboratório está inserido, quando houve uma mudança no fluxo de notificações instituída pela SMS, a partir de Fevereiro de 2015.

Um “Manual para Entrevista e Notificação dos casos de Hepatite viral C ao SINAN” foi concluído (Apêndice B) a fim de padronizar toda a atividade e os processos envolvidos, bem como uma instrução de entrevista, foi criada para a condução e coleta de dados, a fim de evitar a subjetividade e variabilidade das entrevistas, feitas por 04 profissionais de saúde (Apêndice C). O manual foi homologado pelo sistema de gestão de qualidade (SGQ) do HLA-UERJ, aprovado pelo coordenador do laboratório e encontra-se disponível à toda equipe.

Foram realizados 02 treinamentos aos profissionais do laboratório. Após 1 (um) ano de implantação da rotina foi realizada uma análise interina com o objetivo de avaliar sua incorporação até Dezembro de 2012, conforme mostrado na Tabela 2.

Tabela 2 - Frequência de entrevistas/mês em clientes atendidos até 2012

<b>Mês-referência</b>	<b>Entrevistas</b>	<b>Todos os clientes</b>	<b>Clientes de 1ª vez</b>	<b>% SINAN</b>
<b>Novembro</b>	32	91	89	35,16
<b>Dezembro</b>	55	166	159	33,16
<b>Janeiro</b>	66	101	93	65,35
<b>Fevereiro</b>	77	93	76	82,80
<b>Março</b>	98	104	88	<b>94,23</b>
<b>Abril</b>	61	88	71	69,32
<b>Maio</b>	77	109	87	70,64
<b>Junho</b>	70	96	66	72,92
<b>Julho</b>	44	125	124	35,20
<b>Agosto</b>	116	181	141	64,09
<b>Setembro</b>	77	138	95	55,80
<b>Outubro</b>	77	141	111	54,61
<b>Novembro</b>	54	123	82	43,90
<b>Dezembro/2012</b>	43	111	72	38,74
<b>Total</b>	<b>947</b>	<b>1667</b>	<b>1354</b>	<b>56,81</b>

Legenda: % SINAN, percentual de casos entrevistados com relação ao total de clientes.

Um total de 947 entrevistas em 1667 clientes-HCV atendidos foram realizadas e registradas até esse período (Dezembro de 2012), representando uma cobertura média da entrevista epidemiológica em 56,8% dos atendimentos dos casos-HCV. O mês em que foi observada a maior cobertura das entrevistas foi o mês de março, atingindo 94,2% de entrevistas nos clientes-HCV atendidos.

A evolução e o crescimento da relação de entrevistas ocorridas no total de atendimentos nos meses de novembro, dezembro de 2011, janeiro, fevereiro e março de 2012 (35 %, 33%, 65%, 82% e 94%, respectivamente) demonstraram a incorporação gradativa do processo de entrevista e, a sua aceitabilidade pela rotina do laboratório. Após esse período, houve uma queda na cobertura das entrevistas realizadas que pode ter sido atribuída, as limitações com disponibilidade de profissionais envolvidos no processo.

Com o objetivo de avaliar quais tipos de clientes HCV foram submetidos as entrevistas epidemiológicas, se clientes de primeira vez ou clientes de retorno não entrevistados previamente, foi comparado o número absoluto de entrevistas em relação ao

número de clientes-HCV de primeira vez no laboratório. A frequência de entrevistas ocorridas no mês de Fevereiro (77), Março (98) e Junho (70) mostraram frequências superiores as frequências de clientes de primeira vez nestes meses, sugerindo que caso todos os clientes entrevistados tivessem sido o de primeira vez, a rotina teria alcançado não apenas a estes clientes, mas também àqueles de retorno. Ressalta-se aqui, que os clientes de retorno são pacientes com diferentes *status* de tratamento, e que embora pudessem ter sido aconselhados ou notificados por sua unidade de origem, receberam reforço educativo na saúde, pelo acolhimento à entrevista epidemiológica, principalmente sobre as principais medidas de prevenção e controle na hepatite C e os devidos esclarecimentos sob as principais formas de transmissão. Além disso, forneceram dados dos seus antecedentes epidemiológicos, os quais foram devidamente registrados na FIHV-SINAN, no banco de dados e posteriormente enviados à notificação com resultado laboratorial atualizado.

Neste sentido, casos suspeitos/confirmados que não tivessem sido notificados ao SINAN, tiveram a chance de ser, assim como, aqueles que já estavam notificados do SINAN, foi permitida a complementação dos dados, e o suporte à vigilância epidemiológica através do envio da notificação mais completa foi efetuado.

Com os dados positivos observados na análise interina, o processo de incorporação da rotina de vigilância laboratorial em HCV pôde ser continuada e a rotina foi implantada definitivamente no CAPSULA, com a aprovação de uma sala de entrevistas, que foi estruturada buscando contemplar as normas contidas na RDC50/2002 (considerando-a como sala de atendimento individual) em setembro de 2014 (99). A estruturação da mesma foi planejada para manter a privacidade e o caráter confidencial necessários para uma investigação epidemiológica, e oferecer um ambiente mais seguro de exposição aos entrevistadores, quando casos coinfectados com HIV e infecções oportunistas, como a Tuberculose, eram atendidos. A “sala de entrevistas” foi estabelecida estrategicamente entre os setores de cadastro e de coleta. (Figura 10).

A fim de avaliar a atividade implementada estendendo aos anos seguintes, foi realizada uma análise na distribuição do número de entrevistas realizadas nos diferentes anos. Foi observada uma distribuição variada na frequência de entrevistas, realizadas em 43 meses distribuídos nos anos de 2011 a 2015, mostrando que nos anos de 2012 e 2013, houve o maior número de entrevistas 35,7% (860/2412) e 26,5%(640/2412), respectivamente, quando comparados aos demais anos (Tabela 3 e Figura 11A).

Figura 10 - Sala de atendimento individual



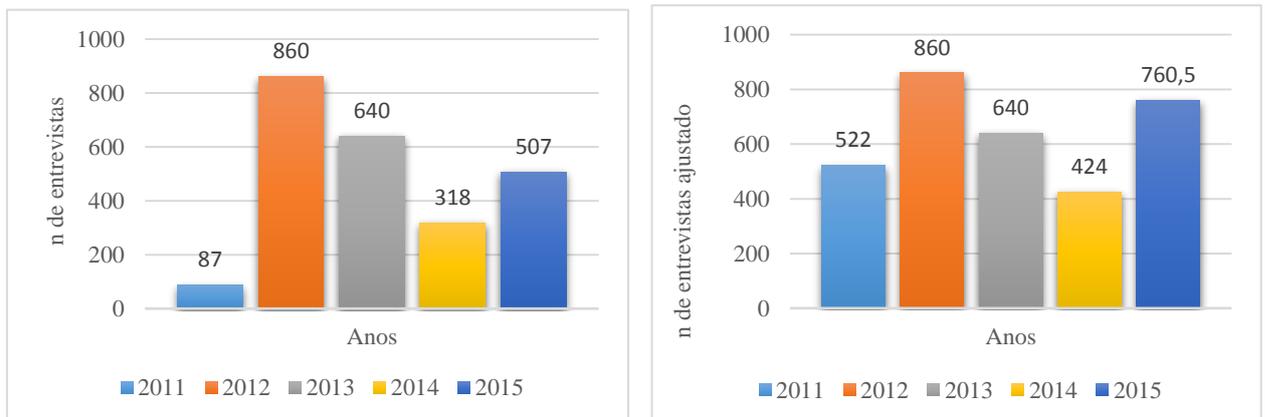
Legenda: à esquerda, sua localização dentro do ambiente laboratorial em frente a sala de espera; à direita, o interior da sala para a realização de entrevista.

Ao realizarmos um ajuste na frequência de entrevistas total/ano, pela complementação dos meses faltantes naqueles em que a rotina não ocorreu em todos os meses, os anos de 2012 (860/5481) e 2015 (760/5481), passaram a ser os anos de maior frequência de entrevistas estimadas representando 26,8% e 23,7% do total de entrevistas, respectivamente (Figura 11B). Da mesma forma, a maior ocorrência da rotina foi evidenciada pela avaliação das médias de entrevista por mês entre os diferentes anos, demonstrando que os anos em que houve a maior média de entrevista por mês foi 2012, com 73,5 (43-116) e 2015 com 56 (41-84). Os demais anos, apresentaram médias de entrevista por mês de 43,5 (32-55) em 2011, 42 (22-74) em 2013, 27 (1-63) em 2014 e (Figura 12). Cabe ressaltar, que apenas nos anos de 2012, 2013 e 2015 a rotina foi realizada ininterruptamente em todos os meses, estando 2015 com as análises interrompidas no mês 08 para realização desta tese.

Tabela 3 - Distribuição do número de entrevistas realizadas pela rotina /ano

		<b>n de entrevistas (% em relação ao total)</b>				
		Frequência	%	n de meses	Frequência ajustada	%
Ano	2011	87	3,6	2	522	16,2
	2012	860	<b>35,7</b>	12	860	<b>26,8</b>
	2013	640	<b>26,5</b>	12	640	20,0
	2014	318	13,2	09	424	13,3
	2015	507	21,0	08	760,5	<b>23,7</b>
	Total	2412			5481	

Figura 11 - Distribuição de frequência de entrevistas ao longo dos anos, desde a implantação da rotina

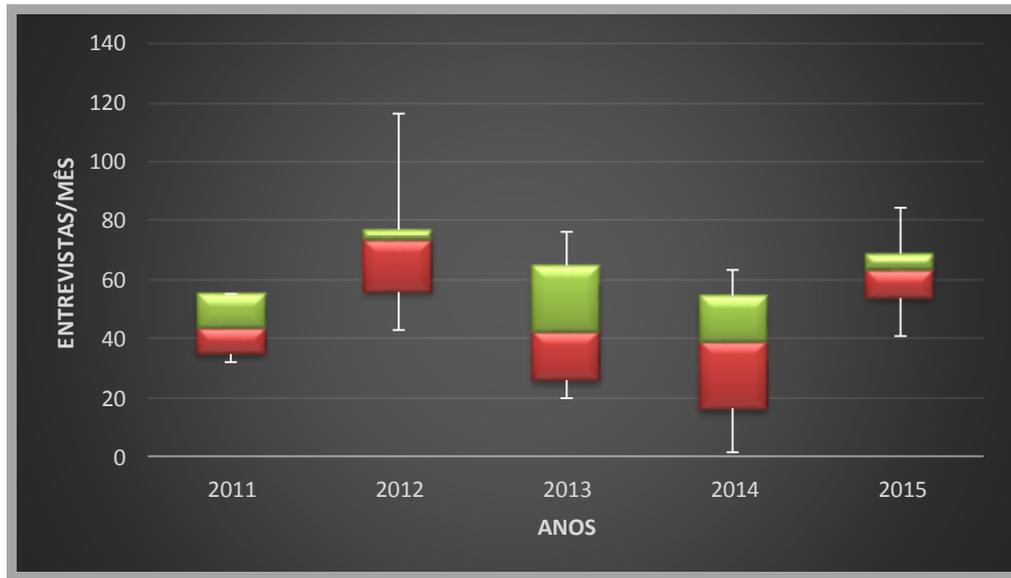


A

B

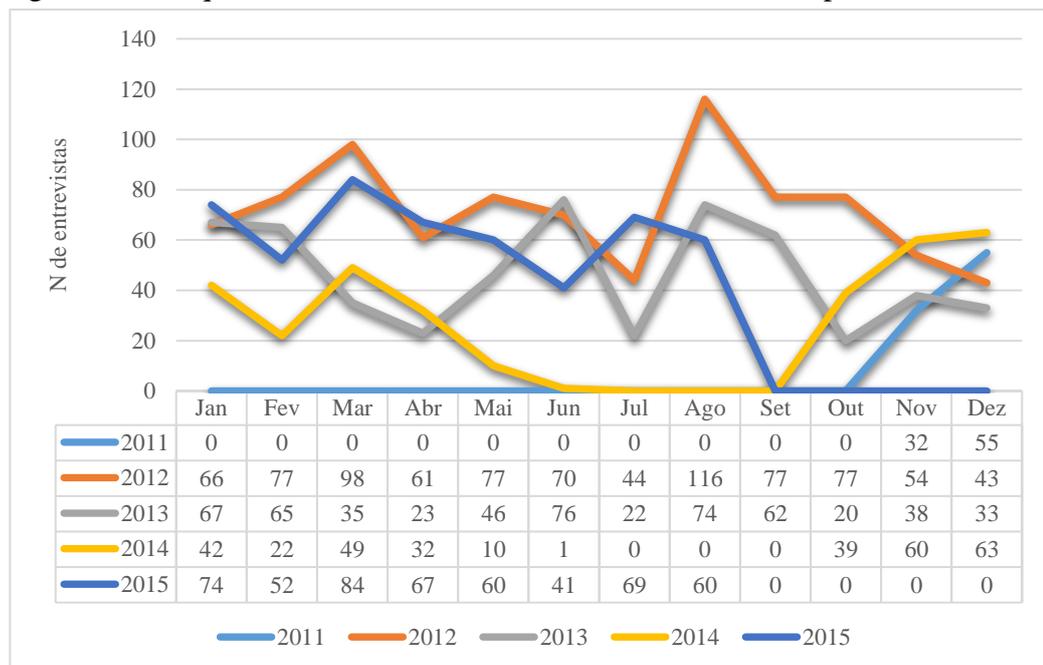
Legenda: a) frequências absolutas de entrevistas realizadas nos anos de 2011, 2012, 2013, 2014 e 2015. b) frequências estimadas de entrevistas após ajustes de meses completos para um ano (12 meses), para anos em que não foram realizadas entrevistas durante um (01) ano completo.

Figura 12 – Evolução da rotina de entrevista nos 5 anos



Interessantemente, ao se avaliar as maiores frequências absolutas mensais alcançadas em todos os anos de rotina (Figura 13), os meses em que se destacam a realização de entrevistas foram os meses de março de 2012 (n=98), Agosto de 2015 (n=116) e Março de 2015 (n=84).

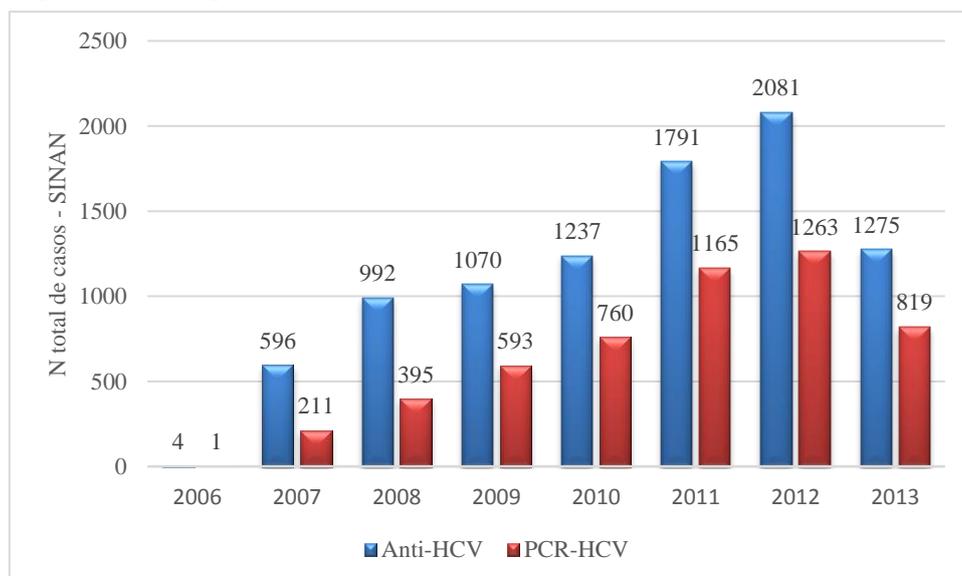
Figura 13 - Frequências de entrevista/mês nos anos de rotina implementada



### 11.2.2 Avaliação da efetividade do processo entrevista/notificação

Paralelamente a incorporação da rotina, foi necessário avaliarmos a contribuição efetiva dos dados fornecidos à vigilância epidemiológica à SMS-RJ, desde sua implantação, e para tal, foram solicitados dados relacionados ao encerramento de casos de HCV no SINAN devido os resultados de PCR-HCV, e comparados aos anos anteriores. Os dados cedidos pela SMS-RJ, em Maio de 2014, demonstraram o crescimento do número total de casos notificados com anti-HCV ao longo dos anos 2006 a 2013 (4-1275), bem como o aumento no número de notificações de resultados de PCR-HCV no mesmo período (1-819), que no HCV reflete diretamente no encerramento dos casos (conclusão), como confirmação laboratorial, cicatriz sorológica, descartado ou indeterminado (Figura 14). Foi observado um aumento de 76,64% (760-1791) do número de casos encerrados devido aos resultados de PCR-HCV desde seu início. Embora o laboratório não seja a única Unidade de Saúde (US) a reportar esses dados, segundo informação da SMS-RJ, 95% dos resultados da biologia molecular enviados à SMS-RJ registrados no SINAN foram representados pelo HLA-UERJ (dados não mostrados), estando 5% representados por outras unidades e/ou pelo Laboratório Central do Estado do RJ (LACEN).

Figura 14 - Frequência absoluta de casos notificados à SMS-RJ

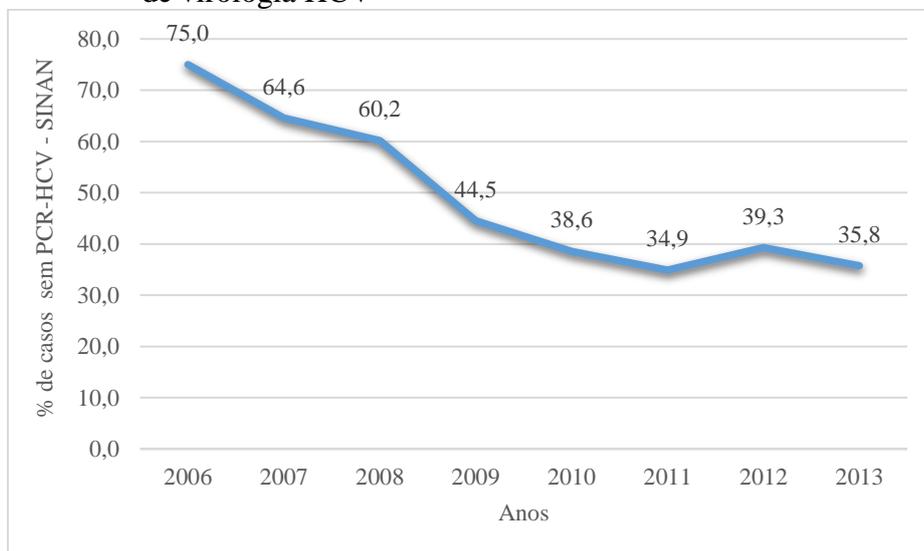


Fonte: SMS-RJ, 2014.

A contribuição da informação ao SINAN mostrou-se mais evidente quando avaliado o percentual dos números de notificações sorológicas que ficaram sem notificação de virologia

ao longo dos anos de 2006 a 2013. A queda no percentual de casos não encerrados por resultados de PCR-HCV foi observada desde o início de notificação ao SINAN desses resultados (de 75,0% em 2006, 64,6% em 2007, para 60,2% em 2008 e 44,5% em 2009). Porém, se apresenta mais estável nos anos de 2010, 2011, 2012, 2013 e 2014 (38,6%, 34,9%, 39,3% e 35,8%, respectivamente) (Figura 15). Apesar da rotina de entrevista epidemiológica/notificação não estar implantada em 2010, o laboratório HLA-UERJ já realizava a notificação laboratorial eletronicamente, apenas com os dados de resultados dos exames.

Figura 15 - Casos notificados ao SINAN com sorologia e sem resultados de virologia HCV



Fonte: SMS-RJ, 2014.

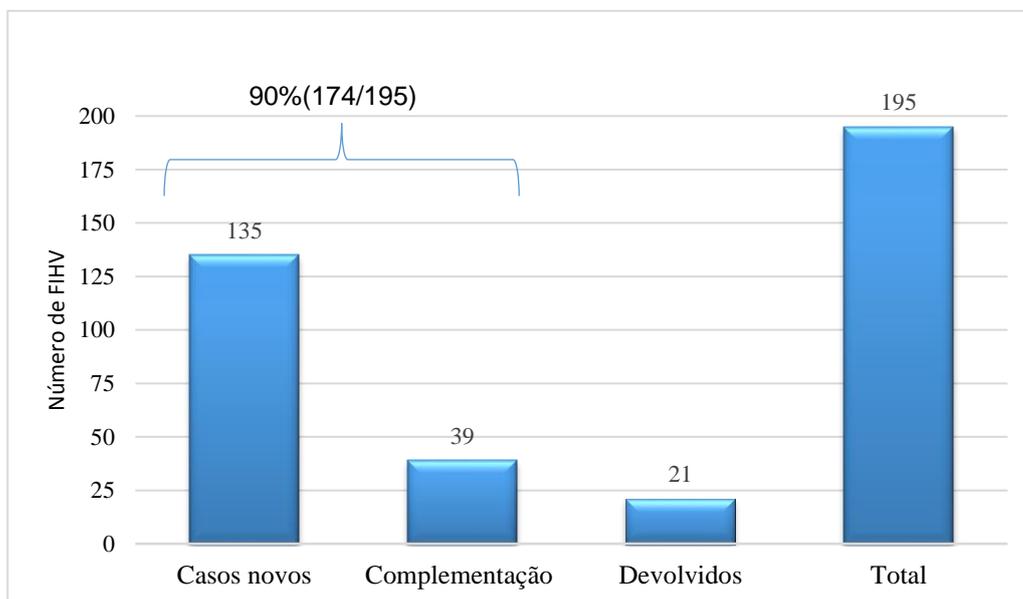
Com o objetivo de avaliar a contribuição das notificações com relação a abertura de casos novos, a completude de dados de casos antigos e duplicações no sistema, foram solicitados os dados de inclusão no sistema SINAN NET das FIHV dos casos-HCV, provenientes exclusivamente do HLA-UERJ (Figura 16), enviadas para fins de notificação durante o ano de 2014, do período de Fevereiro a Agosto, à CAP 2.2.

A rotina de entrevista seguida de notificação ao SINAN adotada durante esse período contribuiu para a inclusão de 135 casos novos, correspondentes a 69,2% (135/195) das FIHV entregues. A complementação de dados, seja com dados de antecedentes epidemiológicos e/ou resultados de virologia (dados de carga viral e genotipagem do HCV), foi realizada em 39 casos que já se encontravam notificados no sistema, representando 20,0% (39/195) das FIHV enviadas e o descarte de informações de 21 casos foi feito, equivalente a 11,8%

(21/195) das FIHV enviadas. O descarte das FIHVs ocorreu por impossibilidade de qualquer atualização no sistema, ou por serem casos registrados por outro município ou por terem excedido o prazo de inclusão para encerramento do caso no sistema (180 dias). Esses resultados indicaram que quase 90%(175/195) dos casos notificados pelo processo de vigilância laboratorial HLA-UERJ em HCV durante esse período, foram utilizados para abertura de novos casos ou complementação de dados em casos já reportados pela sua unidade de origem (US) e suportaram a vigilância epidemiológica dos casos de HCV no SINAN, do município do RJ.

O valor proporcional dessa contribuição, não pôde ser mensurado até o momento. Futuramente quando levantado o total de notificações no município do RJ, durante o período, ao final da inclusão de todos os casos no sistema que ocorre de forma retrospectiva pela unidade, deverá ser medido e associado ao HLA-UERJ.

Figura 16 – Aproveitamento dos dados dos casos HCV das FIHV enviadas à CAP2.2, Fevereiro a Agosto de 2015

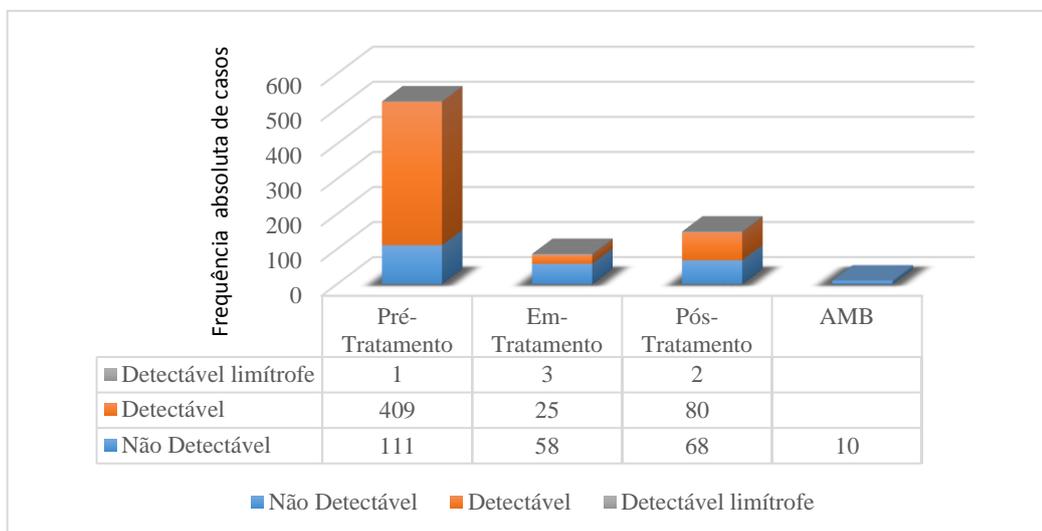


### 11.2.3 Avaliação do momento de tratamento dos casos entrevistados

Nos anos de 2013, 2014 e 2015, a qualidade de dados com relação ao momento de tratamento dos casos entrevistados foi melhorada, incluindo a coleta e o registro da informação de indicação clínica para realização do exame, nas fichas do SINAN e base de

dados. Com isso, foi possível avaliar o percentual de casos nos diferentes momentos de tratamento quando encaminhados ao laboratório. O ano de 2013 apresentou uma perda de 24,6% (476/640) desta informação e por isso não foi incluído nesta análise. Por outro lado, foi observado o aproveitamento dos registros de indicação dos casos entrevistados em 99,0% (817/825) de todos os casos entrevistados em 2014 e 2015 (312 em 2014 e 505 em 2015), que contribuíram para a análise da distribuição dos resultados dos exames, em cada fase de tratamento, apresentada na Figura 17.

Figura 17 – Indicação clínica dos casos entrevistados em 2014 e 2015



As indicações mais frequentes observadas em 2014 e 2015 foram pré-tratamento 68,5% (560/817) e pós-tratamento 19,8% (162/817). Casos que foram encaminhados para o exame confirmatório e que foram entrevistados durante esse período durante o tratamento foram 10,6% (87/817) e por ocorrência de AMB (acidente com material biológico) foram 1,3% (10/817). A confirmação laboratorial diagnóstica foi observada em 78,5% (409/521) dos casos suspeitos com indicação pré-tratamento (com resultados já liberados no momento desta análise). Apesar de ter sido observado um número pequeno de casos com carga viral limítrofe no ensaio laboratorial, representando 1,9% (1/521) de todos os casos suspeitos, esses também foram encerrados como confirmação laboratorial devido à existência de viremia no indivíduo-caso, com apenas impossibilidade de quantificação em unidade logarítmica.

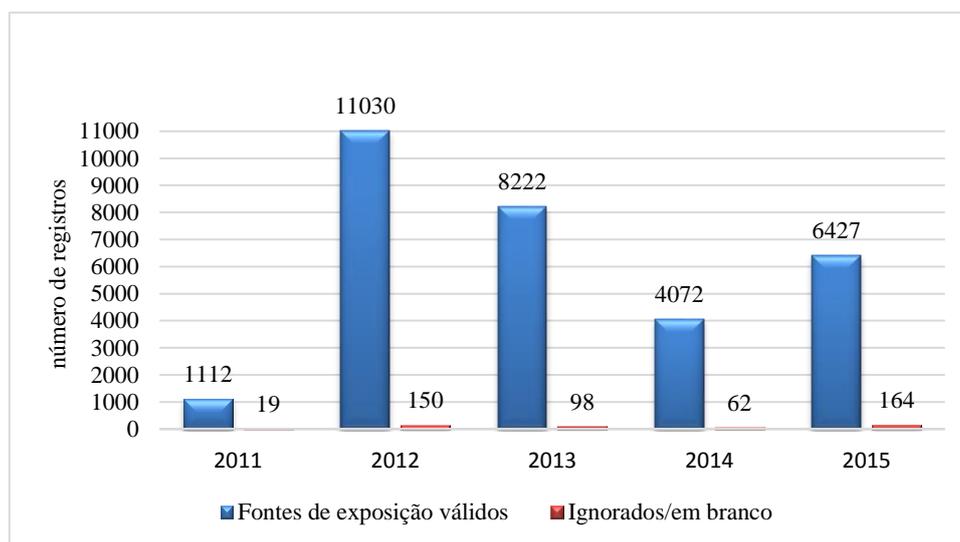
Nos casos representados por portadores de HCV em tratamento (casos em diferentes semanas e tipos de tratamento), 67,5% (58/83) apresentaram resultado quantitativo não

detectável no momento da entrevista e 53,4%(80/150) apresentaram viremia detectável quando avaliados no momento pós-tratamento (podendo representar casos em diferentes momentos de pós-tratamento inclusive uma possível avaliação para novo tratamento). Os poucos casos de AMB não apresentaram confirmação laboratorial (n=10). Os resultados mostraram que 51,0%(126/247) dos casos que estavam no monitoramento do tratamento ou no pós-tratamento tiveram ausência de detecção do RNA-HCV. A coleta e o registro do momento de tratamento permitiram o encerramento do caso pelo laboratório, à notificação ao SINAN, tendo como conclusão “cicatriz sorológica” devido a história de tratamento prévio ou atual.

#### 11.2.4 Caracterização das prováveis fontes/mecanismo de infecção de todos os casos entrevistados pela rotina implementada

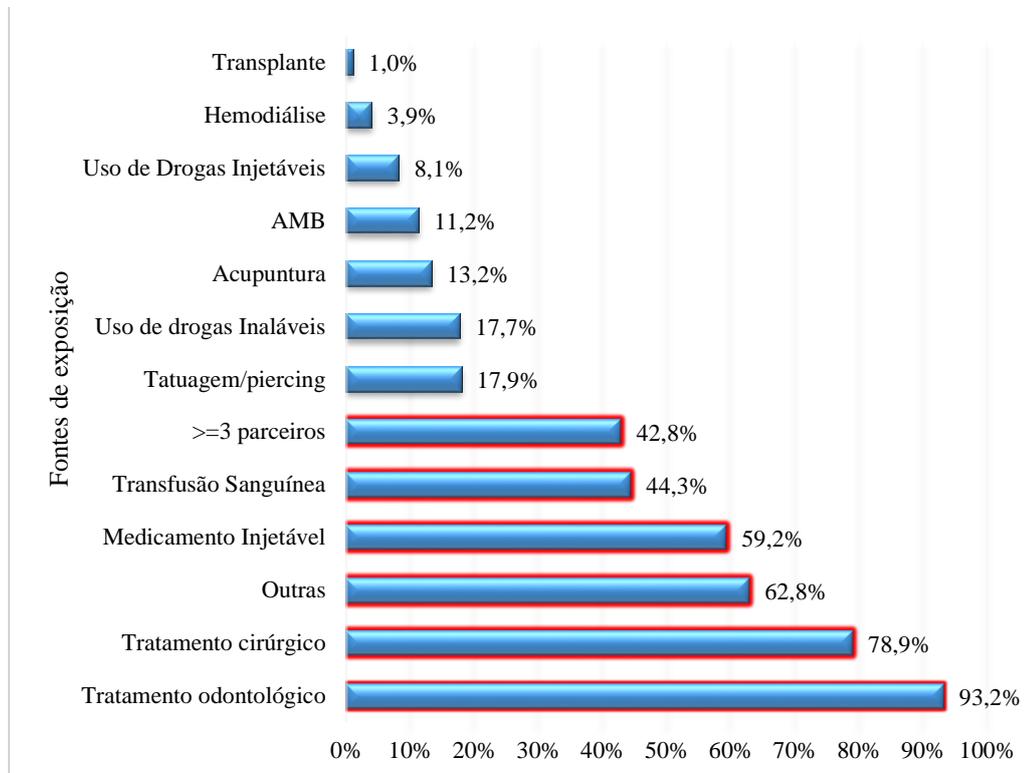
Para verificar a eficácia da rotina implantada com relação a melhoria da qualidade dos dados, foi avaliada a completude dos dados das variáveis de exposição de todos os casos entrevistados.

Figura 18 – Frequencia de dados válidos e ignorados



Nos 2412 casos entrevistados (suspeitos e confirmados) de 2011 a 2015, foi observado o baixo número de dados ignorados/em branco dos registros das fontes de exposição em todo o período de realização da rotina, mostrando uma perda irrisória de apenas 1,6%(493/30863) de dados destes dados. Devido a isso, tais dados indicaram a possibilidade de realização de análise sobre as fontes de exposição mais frequentes entre os casos entrevistados (Figura 18).

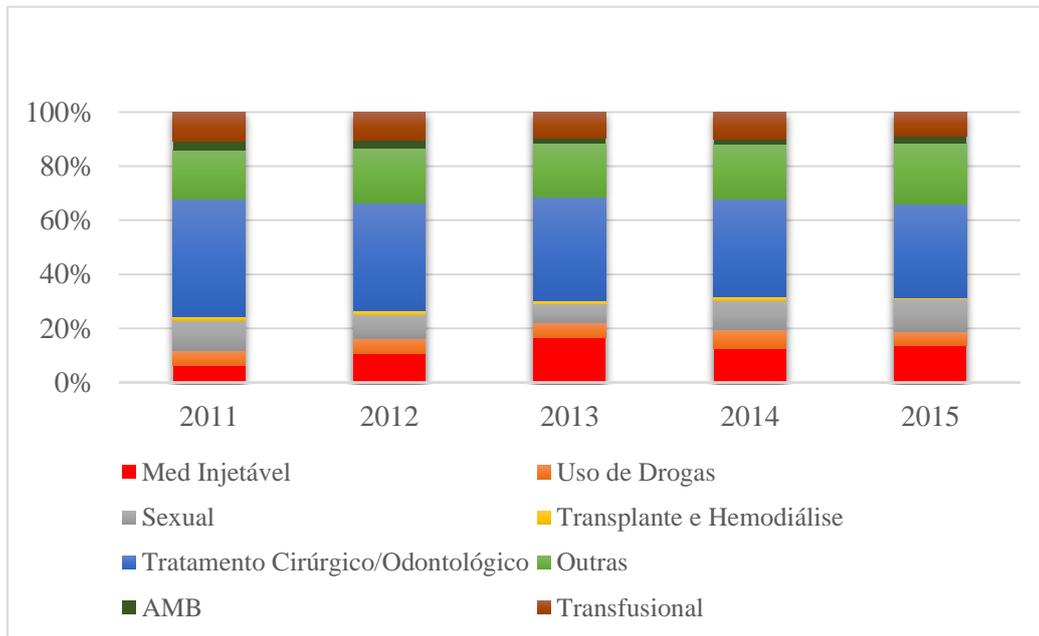
Figura 19 - Percentual de exposição às diferentes fontes em todos os casos entrevistados



As fontes de exposição mais relatadas por todos os casos entrevistados (suspeitos e confirmados) foram o tratamento odontológico com 93,2% (2234/2402), tratamento cirúrgico presente em 78,9% (1893/2407) e a exposição à “outras” fontes, relatada por 62,8% (1506/2346). A exposição a medicamento injetável ocorreu em 59,2% (1420/2308), à transfusão sanguínea por 44,3%(1063/2294) e sexual por 42,8%(1026/2388) dos casos, e se mostraram menos relatadas que as anteriores. E, por último, exposição à procedimentos de tatuagem/*piercing* com 17,9%(429/2403), uso de drogas inaláveis com 17,7% (424/2403) e injetáveis 8,1%(195/2402), acupuntura 13,3% (317/2392), AMB 11,6% (269/2310), hemodiálise 3,9% (94/2404) e transplante 1% (24/2403) foram as menos relatadas por todos os casos entrevistados, conforme observado na Figura 19.

A distribuição percentual das fontes de exposição, conseguida através da frequência de uma fonte em relação as fontes relatadas no ano, em todos os casos entrevistados mostrou que os tratamentos cirúrgico/odontológico se destacaram em todos os anos de entrevista (43%, 40%, 39%, 36% e 35%) e que de forma contrária, a ocorrência de exposição a transplante e hemodiálise foi constante e menor em todos os anos (1%). (Figura 20 e Tabela 4).

Figura 20 - Distribuição percentual das prováveis fontes de exposição relatadas por ano de entrevista, 2011-2015



Legenda: Med Injetável, medicamento injetável; AMB, acidente com material biológico.

Tabela 4 - Descrição da distribuição percentual da exposição aos fatores de risco para HCV em todos os casos entrevistados segundo ano, 2011-2015

Fonte de exposição	2011	2012	2013	2014	2015
<b>Medicamento Injetável</b>	6%	11%	16%	13%	14%
<b>Uso de Drogas*</b>	6%	6%	6%	7%	5%
<b>Sexual</b>	11%	9%	7%	11%	12%
<b>Transplante e Hemodiálise</b>	1%	1%	1%	1%	1%
<b>Cirúrgica/Odontológica</b>	43%	40%	39%	36%	35%
<b>Outras**</b>	18%	20%	20%	20%	23%
<b>AMB</b>	3%	3%	2%	2%	3%
<b>Transusão de sangue</b>	11%	10%	10%	10%	9%

Legenda: \*Uso de Drogas: incluído inaláveis e injetáveis;\*\*Outras: incluídas as exposições “outras”, acupuntura, tatuagem/*piercing*.

Os resultados da estrutura da rotina e sua implantação dentro Serviço de Patologia da unidade de saúde pública PPC na UERJ, foram apresentados no 10º Congresso de HIV/AIDS e 3º Hepatites Virais 2015, na categoria Novos Horizontes, subcategoria Vigilância das Hepatites Virais (Anexo E).

#### 11.2.5 Estudo de série de casos confirmados entre 2013 e 2015

Se por um lado, a contribuição da rotina estratégica implantada pode ser atribuída ao número de casos novos notificados, a completude dos dados enviados e o encerramento de casos no SINAN NET devido as informações laboratoriais, por outro, a riqueza dos dados obtidos pela sua execução, permite a caracterização dos portadores da infecção na população local e o seu conhecimento contínuo para futuras análises.

Nesse sentido, uma análise exploratória da subsérie de casos advindos da rotina entrevista/notificação foi conduzida entre os casos confirmados no período de Janeiro de 2013 à Agosto de 2015, e foi avaliado os padrões de exposições diferenciais entre os casos confirmados, a fim de auxiliar o planejamento e execução das ações de saúde, inclusive à própria rotina.

Do total de 2.412 casos suspeitos entrevistados desde a estruturação da rotina, 1.465 casos foram entrevistados entre Janeiro 2013 e Agosto de 2015 e 1180 foram casos confirmados pela presença da viremia ou por estarem em tratamento ou pós-tratamento. As características dos casos confirmados são mostrados na Tabela 5.

A mediana de idade dos casos confirmados foi de 58 anos (IQR 0-87) e não foi observada diferença entre as médias de idade do sexo feminino e masculino ( $55,6 \pm 14,1$  e  $54,3 \pm 13,5$ ,  $p = 0,125$ ) (dados não mostrados). A faixa etária dos 46-60 anos representou 45,08% dos casos (1096/1180). Não houve diferença nas proporções de ambos os sexos para todas as faixas etárias ( $p = 0,53$ ), mesmo quando avaliamos as faixas etárias predominantes de 46-60 anos ( $p = 0,35$ ) e 61-75 anos ( $p = 0,34$ ). A faixa etária de 46-60 anos foi composta por 46,7% (233/499) do sexo masculino e 43,8% (298/681) do sexo feminino, e a faixa etária de 61-75 anos foi composta de 32,5% (162/499) do sexo masculino e 35,3% (241/681) do sexo feminino (Figura 21).

Tabela 5 - Características dos casos HCV confirmados do HLA-UERJ, Janeiro de 2013 à Agosto de 2015

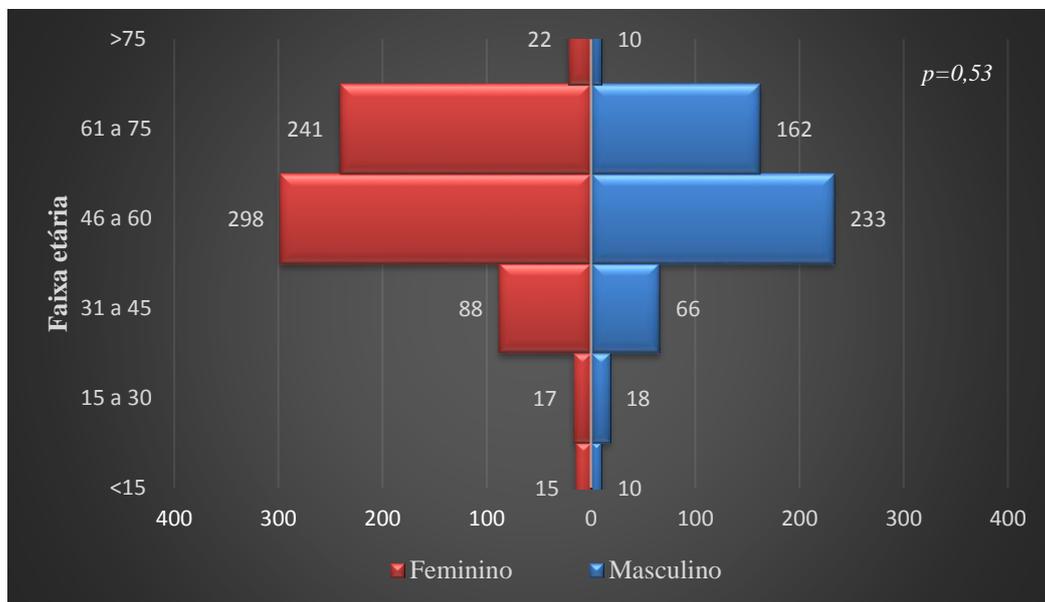
		N	% total	Intervalo de Confiança IC95%		valor p
				Mínimo	Máximo	
<b>Sexo</b>						
	Feminino	681	57,7	54,9	60,5	
	Masculino	499	42,3	39,5	45,1	<0,001
<b>Cor de Pele/raça</b>						
	Parda	508	43,0	40,2	45,9	
	Branca	355	30,0	27,5	32,7	
	Preta	298	26,0	22,8	27,8	
	Indígena/Amarela	11	0,9	0,5	1,6	
	Ignorados	8	0,1	0,3	1,3	<0,001
<b>Escolaridade</b>						
	Ensino fundamental (<10 anos)	627	53,2	50,3	56,0	
	Ensino Médio (10 a 12 anos)	387	32,8	30,2	35,5	
	Ensino Superior (>12 anos)	137	11,6	9,9	13,6	
	Ignorados	29	2,4	1,7	3,5	<0,001
<b>Faixa Etária*</b>						
	> 75	32	3,0	1,9	3,80	
	61 - 75	402	34,0	31,4	36,8	
	46 - 60	532	45,0	42,3	47,9	
	31 - 45	154	13,0	11,2	15,1	
	16 - 30	35	2,9	2,1	4,1	
	< 15	25	2,1	1,4	3,1	<0,05
		<b>Média</b>	<b>DP</b>			
	<b>Carga viral HCV (log UI/mL)</b>	5,7	1,0			
<b>Genótipo viral (n=718)</b>						
	G1	619	86,2	83,5	88,5	
	G2	15	2,2	1,3	3,4	
	G3	78	10,8	8,8	13,3	
	G4	6	0,8	0,4	1,8	<0,001
<b>Vacinação HBV</b>						
	Sim	583	49,4	46,6	52,2	
	Não	443	37,5	34,8	40,3	
	Ignorados	154	13,1	11,2	15,1	<0,001
<b>Vacinação HAV</b>						
	Sim	133	11,3	9,6	13,2	
	Não	832	70,5	67,8	73,0	
	Ignorados	215	18,2	16,1	20,5	<0,001

Legenda: N, número de casos; HBV, vírus da hepatite B; HAV, vírus da hepatite A; UI, Unidade Internacional; log, logarítimo. \* faixa etária pelo IQR ((intervalo interquartilico): mediana 58(0-87) e média (DP-desvio padrão): 55.05(±13.84).

A amostra do estudo foi representada por 57,7 %(681) do sexo feminino e 42,3%(499) do sexo masculino. Os indivíduos autorrelataram cor da pele como: parda (43,05%), branca

(30,08%), preta (25,25%), 4,3% indígenas (4,3%) e amarela (5,0 %). A predominância da cor autorrelatada dos casos foi a parda e branca, que juntas representaram 73,1%(863). Apenas 11,6% dos casos de HCV tiveram pelo menos 12 anos de escolaridade, e 32,8% e 53,1% tiveram entre 10 e 12 anos ou menos de 10 anos de escolaridade, respectivamente. Em 49,4% e 11,3% dos casos houve autorrelato de imunização prévia para HBV e HAV por vacinação. Para aqueles virgens de tratamento (827), e que apresentaram carga viral, a média de carga viral foi de 5,7 ( $\pm$  1,0) log UI/mL e a distribuição dos genótipos (G) de HCV encontrados foram: G1 (86,1%); G3 (10,9%); G2 (2,1%); e G4 (0,9%).

Figura 21- Distribuição etária dos casos confirmados de HCV, 2013-2015



#### 11.2.6 Prevalência das exposições aos fatores de risco na subsérie de casos confirmados de 2013 a 2015

Os dados sobre as fontes de exposição autodeclaradas pelos infectados são apresentados na Tabela 6. O baixo nível de dados perdidos na amostra, permitiu a análise de prevalência das exposições aos fatores de risco entre todos os casos da amostra, com menos de 3,4%(565/15955).

As fontes de exposição com maiores prevalências entre o total dos casos analisados foram o tratamento dentário e cirúrgico (93,6% e 82,5%), medicamentos injetáveis 68,1% e “outros” relatados por 67,4% dos casos.

Tabela 6 – História de exposição aos fatores de risco para HCV nos casos confirmados do HLA-UERJ, 2013-2015

Fontes de Exposição	Homens		Mulheres		Total		<i>p</i> valor
	N	%	N	%	N	%	
<b>Medicamento Injetável</b>							
<b>Sim</b>	348	69,7	456	67,0	804	68,1	0,657
<b>Não</b>	122	24,5	170	25,0	292	24,7	
<b>Ignorado</b>	29	5,8	55	8,1	84	7,1	
<b>Drogas inaláveis</b>							
<b>Sim</b>	163	32,7	57	8,4	220	18,6	<b>&lt;0,001</b>
<b>Não</b>	333	66,7	622	91,3	955	80,9	
<b>Ignorado</b>	3	0,6	2	0,3	5	0,4	
<b>Drogas injetáveis</b>							
<b>Sim</b>	86	17,2	26	3,8	112	9,4	<b>&lt;0,001</b>
<b>Não</b>	410	82,2	653	95,9	1063	90,0	
<b>Ignorado</b>	3	0,6	2	0,3	5	0,4	
<b>Sexual</b>							
<b>Sim</b>	340	68,1	217	31,9	557	47,2	<b>&lt;0,001</b>
<b>Não</b>	152	30,5	459	67,4	611	51,7	
<b>Ignorado</b>	7	1,4	5	0,7	12	1,0	
<b>Tatuagem/piercing</b>							
<b>Sim</b>	90	18,0	111	16,3	201	17,0	0,419
<b>Não</b>	406	81,4	568	83,4	974	82,5	
<b>Ignorado</b>	3	0,6	2	0,3	5	0,5	
<b>Acupuntura</b>							
<b>Sim</b>	69	13,8	103	15,1	172	14,6	0,571
<b>Não</b>	423	84,8	574	84,3	997	84,5	
<b>Ignorado</b>	7	1,4	4	0,6	11	0,9	
<b>Tratamento cirúrgico</b>							
<b>Sim</b>	353	70,7	620	91,0	973	82,4	<b>&lt;0,001</b>
<b>Não</b>	145	29,1	60	8,8	205	17,4	
<b>Ignorado</b>	1	0,2	1	0,1	2	0,1	
<b>Tratamento odontológico</b>							
<b>Sim</b>	464	93,0	640	94,0	1104	93,5	0,388
<b>Não</b>	34	6,8	38	5,6	72	6,1	
<b>Ignorado</b>	1	0,2	3	0,4	4	0,4	
<b>Hemodiálise</b>							
<b>Sim</b>	19	3,8	20	2,9	39	3,31	0,407
<b>Não</b>	479	96,0	660	96,9	1139	96,5	
<b>Ignorado</b>	1	0,2	1	0,1	2	0,2	
<b>Outras</b>							
<b>Sim</b>	271	54,3	524	76,9	795	67,3	<b>&lt;0,001</b>
<b>Não</b>	213	42,7	145	21,3	358	30,3	
<b>Ignorado</b>	15	3,0	12	1,8	27	2,2	

<b>Fontes de exposição</b>	<b>Homens</b>		<b>Mulheres</b>		<b>Total</b>		
	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>p valor</b>
<b>Transfusão sanguínea</b>							
<b>Sim</b>	173	34,7	386	56,7	559	47,3	<b>&lt;0,001</b>
<b>Não</b>	299	59,9	262	38,5	561	47,5	
<b>Ignorado</b>	27	5,4	33	4,8	60	5,0	
<b>Transplante</b>							0,969
<b>Sim</b>	6	1,2	8	1,2	14	1,1	
<b>Não</b>	492	98,6	670	98,4	1162	98,4	
<b>Ignorado</b>	1	0,2	3	0,4	4	0,34	
<b>AMB*</b>							
<b>Sim</b>	56	11,2	59	8,7	115	9,7	0,158
<b>Não</b>	430	86,2	598	87,8	1028	87,1	
<b>Ignorado</b>	13	2,6	24	3,5	37	3,1	
<b>HIV</b>							
<b>Sim</b>	55	11,0	28	4,1	83	7,0	<b>&lt;0,001</b>
<b>Não</b>	320	64,1	470	69,0	790	66,9	
<b>Ignorado</b>	124	24,8	183	26,9	307	26,0	

Legenda: AMB: Acidente com material biológico; \*\*Dados de fontes de exposição perdidos: 3,42%(565/15955)

A exposição à transfusão de sangue (47,3%) e relação sexual (47,2%) foi relatado por menos da metade de todos os casos.

As variáveis de exposição que mostraram forte associação ao sexo foram o uso de drogas inaladas ( $p<0,001$ ) e injetáveis ( $p<0,001$ ), sexual ( $p<0,001$ ), tratamento cirúrgico ( $p<0,001$ ), “outras” ( $p<0,001$ ), transfusão sanguínea e coinfeção pelo HIV ( $p<0,001$ ).

No entanto, a coinfeção pelo HIV foi excluída das análises de associação ao sexo, devido ao grande número de dados perdidos e, impossibilitando fornecer evidência suficiente (80%) para se obter um resultado significativo.

#### 11.2.7 Padrão de exposição aos fatores de risco para o HCV associados ao sexo

Apesar do número de mulheres ter sido maior do que a dos homens na amostra de 2013 a 2015, a diferença entre as prevalências da exposição aos fatores de risco foi verificada pela análise univariada em ambos os sexos, bem como as variáveis sócio demográficas. Com relação a esta última, não foi observada a associação do sexo as diferentes faixas etárias, ( $p=0,153$ ) nem a variável raça/cor de pele ( $p=0,320$ ). No entanto, uma associação linear da escolaridade ao sexo ( $p<0,05$ ) foi observada (dados não mostrados).

A prevalência de exposição à drogas inaladas e injetáveis e comportamento sexual de risco ( $\geq$  três parceiros) foram, respectivamente, 3,91 (IC95% 2,96-5,17), 4,52 (IC95% 2,96-

6,91) e 2,15 (IC95% 1,90-2,43) maiores no sexo masculino do que no sexo feminino (Tabela 7). Da mesma forma, a prevalência de exposição ao tratamento cirúrgicos, “outras” exposições e a exposição à transfusão de sangue foram, respectivamente, 1,28 (IC95% 1,21-1,36), 1,39 (IC95% 1,28-1,52) e 1,62 (IC95% 1,42-1,85) maiores nas mulheres do que nos homens.

Os níveis de escolaridade, básica e nível superior, mostraram forte associação ao sexo ( $p < 0,001$ ), (Tabela 8). Os casos do sexo feminino foram 1,33 (IC95% 1,19-1,50) vezes mais expostas a baixa escolaridade do que homens enquanto os casos do sexo masculino foram 2,45 (IC95% 1,76-3,40) vezes mais expostos ao nível superior do que as mulheres.

Tabela 7 - Razão de prevalência de fatores de risco segundo sexo dos casos infectados por HCV, de 2013 a 2015

Fontes de exposição	Sexo		n	RP (IC95%)	p valor
	Masculino (%)	Feminino (%)			
<b>Drogas inaláveis</b>	74,1	25,9	220	3,91 (2,96-5,17)	<0,001
<=45	60,0	40,0	40	1,89 (1,07-3,36)	0,025
>45	77,2	22,8	180	4,72 (3,41-6,52)	<0,001
<b>Drogas injetáveis</b>	76,8	23,2	112	4,52 (2,96-6,91)	<0,001
<=45	63,6	36,4	11	2,21 (0,66-7,34)	0,181
>45	78,2	21,8	101	5,98 (3,65-9,78)	<0,001
<b>Sexual</b>	61,0	39,0	557	2,15 (1,90-2,43)	<0,001
<=45	52,5	47,5	118	1,40 (1,10-1,78)	0,005
>45	63,3	36,7	439	2,41 (2,08-2,79)	<0,001
<b>Tratamento cirúrgico</b>	36,3	63,7	973	1,28 (1,21-1,36)	<0,001
<=45	37,2	62,8	148	1,33 (1,09-1,62)	0,002
>45	36,1	63,9	825	1,27 (1,19-1,35)	<0,001
<b>Outras</b>	34,1	65,9	795	1,39 (1,28-1,52)	<0,001
<=45	34,9	64,1	149	1,46 (1,20-1,78)	<0,001
>45	33,9	66,1	646	1,38 (1,25-1,52)	<0,001
<b>Transfusão sanguínea</b>	30,9	69,1	559	1,62 (1,42-1,85)	<0,001
<=45	49,4	50,6	85	0,81 (0,58-1,11)	0,196
>45	27,6	72,4	474	1,87 (1,60-2,18)	<0,001

Legenda: RP: razão de prevalência; IC: intervalo de confiança

Tabela 8 – Diferença de escolaridade entre casos confirmados de acordo com o sexo, 2013-2015

Escolaridade	Sexo		n	RP(IC95%)	p valor
	Masculino (%)	Feminino (%)			
Ensino fundamental	44,5	59,5	627	1,33 (1,19-1,50)	<0,001
Ensino médio	33,9	32,0	387	1,05 (0,89-1,24)	0,502
Ensino superior	17,6	7,2	137	2,45 (1,76-3,40)	<0,001

Legenda: RP: razão da prevalência; IC: intervalo de confiança

#### 11.2.8 Padrão de exposição aos fatores de risco para HCV associados ao sexo segundo faixa etária

Considerando que a idade avançada é fortemente associada ao aumento da prevalência da hepatite C, e que os casos de idade avançada (maiores que 45 anos) representaram 81,22% da nossa amostra mas não mostraram diferença na distribuição etária entre os sexos ( $p = 0,53$ ) (Tabela 5 e Figura 21), as fontes de exposição que mostraram associação ao sexo (drogas inaláveis, drogas ilícitas endovenosas, sexual, cirurgia, transfusão de sangue, e outros) foram analisadas entre estratos de faixas etárias: menor ou igual a 45 anos ( $\leq 45$ ) ou idade superior a 45 anos ( $> 45$ ). A análise teve como objetivo verificar a possibilidade diferença entre a associação dos fatores de risco associados ao sexo nas diferentes faixas etárias.

A exposição a drogas injetáveis nos casos da faixa etária  $\leq 45$  anos mostrou a RP 2,21 (IC95% 0,66-7,34), indicando que para esses fatores houve uma exposição 2,21 vezes maior em homens quando comparado as mulheres, e, a exposição a transfusão de sangue mostrou uma RP 0,81 (IC95% 0,58-1,11), mostrando que as mulheres desta faixa etária foram menos expostas quando comparadas aos homens, porém as diferenças destas exposições segundo sexo não foram significantes ( $p=0,181$  e  $p=0,196$ ). Esse resultado indicou uma perda da associação encontrada entre as exposições a drogas injetáveis e transfusão de sangue e sexo dos indivíduos infectados, quando a idade é menor ou igual a 45 anos.

Por outro lado, a exposição a drogas injetáveis, inaláveis transfusão de sangue e sexual manteve sua associação com o sexo quando analisado nos indivíduos com idade  $> 45$  anos,  $p < 0,05$ . Nos casos com idade superior a 45 anos, uma maior prevalência de exposição às drogas inaláveis, injetáveis e sexual nos homens quando comparado às mulheres foi mostrada pela RP 4,72 (IC95% 3,41-6,52), 5,98 (IC95% 3,65-9,78) e 2,41 (IC95% 2,08-2,79),

respectivamente. Na mesma faixa etária, observou-se maior prevalência da exposição a procedimentos cirúrgicos, outros, e transfusão de sangue em mulheres, sendo 1,27 (IC95% 1,19-1,35), 1,38 (IC95% 1,25-1,53) e 1,87 (IC95% 1,60-2,18) vezes maior essas exposições nas mulheres quando comparadas aos homens, respectivamente. A associação das prevalências de exposição ao tratamento cirúrgico e "outras" segundo sexo foram observadas em ambos os grupos etários ( $p < 0,001$ ), mostrando destaque da prevalência dessas exposições nas mulheres, Tabela 7.

#### 11.2.9 Fontes de exposição associadas ao sexo em análise multivariada

A associação independente entre a prevalência das variáveis de exposição e sexo, foi verificada pela regressão logística, a fim de confirmar o perfil de exposição diferencial encontrado entre os confirmados de HCV (Tabela 9). A exposição a fontes, tais como drogas inaláveis, sexual, procedimentos de cirurgia, "outras", e transfusão de sangue que se mostraram mais prevalentes a um sexo na análise univariada, mantiveram a associação independentemente entre os mesmos sexos quando realizada a análise multivariada ( $p < 0,05$ ). No entanto, a associação previamente observada entre a exposição e a baixa escolaridade (ensino fundamental) mostrando a maior prevalência no sexo feminino, não foi mais evidenciada.

Mesmo na análise multivariada, a prevalência de exposições a drogas injetáveis e sexual foram maiores no sexo masculino com RP 2,53 (IC95% 1,57-4,10) e 4,83 (IC95% 3,54-6,59) quando comparados ao sexo feminino. E, a prevalência de exposições à tratamentos cirúrgicos, "outras" e transfusão de sangue foram maiores nos casos femininos com RP 4,46 (IC95% 3,21-6,21), 1,94 (IC95% 1,43-2,63) e 3,10 (IC95% 2,09-4,61) quando comparados aos homens.

Interessantemente, a prevalência da exposição a um maior tempo de estudo (escolaridade de nível superior) foi independentemente associada ao sexo ( $p = 0,002$ ), e manteve a evidência de ocorrência maior nos homens, mostrando RP 2,18 (IC95% 1,33-3,57) quando comparados as mulheres (Tabela 8 e 9).

A maior prevalência da exposição ao uso de drogas injetáveis e ao nível básico de escolaridade perdeu sua associação ao sexo ( $p = 0,208$  e  $p = 0,340$ ), sugerindo que outros fatores podem ter atuado como fatores de confusão na análise univariada, as considerando

superior em homens e mulheres quando comparadas com o outro sexo, respectivamente (Tabela 9).

Tabela 9 – Análise multivariada dos infectados HLA-UERJ notificados ao SINAN, entre 2013-2015

Variáveis	Razão de Prevalência			
	Masculino	Feminino	IC95%*	p valor
<b>Fontes de exposição</b>				
Drogas inaláveis	2,53	1	1,57-4,10	<0,001
Drogas injetáveis	1,52	1	4,83-3,54	0,208
Sexual	4,83	1	3,54-6,59	<0,001
Tratamento cirúrgico	1	4,46	3,21-6,21	<0,001
Outras	1	1,94	1,43-2,63	<0,001
Transfusão sanguínea	1	3,10	2,09-4,61	<0,001
<b>Escolaridade</b>				
Nível básico	1	1,16	0,85-1,60	0,340
Nível superior	2,18	1	1,33-3,57	0,002

Legenda:\*IC: Intervalo de confiança

Os resultados do estudo de série de casos foram submetidos em forma de artigo científico à revista internacional (Anexo F).

## 12 DISCUSSÃO

A infecção pelo vírus da hepatite C (HCV) é a principal causa de doença crônica no fígado mundialmente e importantes variações são observadas na epidemiologia da infecção, incluindo a prevalência de fatores de risco, ao redor do mundo (2, 33, 81, 100, 101). Sendo o Brasil um país continental com grande diversidade geográfica, social e cultural em suas diferentes regiões, é esperada a existência de padrões diferenciais nas formas de transmissão do vírus.

As limitações para o conhecimento dos casos são muitas. Os dados publicados pelo governo brasileiro em 2015 foram advindos de um modelo matemático encomendado, para que baseado em dados do sistema de vigilância em saúde (SVS) como o SINAN, a prevalência fosse estimada. A estimativa mostrou a ocorrência de 1.450.000 casos até o final de 2014 quando a população estimada, pelo IBGE, era de 202.768.562 habitantes e a do Rio de Janeiro (RJ), situado na região Sudeste do país, a estimativa era de 16.550.024 (102, 103). No último Boletim Epidemiológico publicado, não houve qualquer apresentação das informações epidemiológicas de frequências de exposição aos fatores de risco relacionados a infecção. E, o Sudeste foi apontado como a região que representava 86% dos registros de todos os casos notificados, demonstrando íntima relação com a representatividade dos casos do país (103).

A ocorrência de subnotificações associada a falha na complementação dos dados de exposições nos sistemas de vigilância são apontados como possíveis comprometedores de análises de antecedentes epidemiológicos da infecção, podendo trazer um conhecimento enviesado sobre fontes de exposição da doença (74, 104). A falta desta, pode dificultar uma adequada estratégia para enfrentamento da infecção, planejada pelos gestores de saúde e ações da vigilância.

Nossa abordagem estratégica no diagnóstico se consolidou pelo desenvolvimento e conclusão de um estudo onde foi obtida a melhor evidência clínica, atualizada, sobre a efetividade das análises de polimorfismos na região proximal ao gene *IL28B/IFNλ3* como fator preditivo de resposta terapêutica, em portadores do G1 que aguardam melhores tratamentos. A complementação dessa estratégia estava atribuída a uma futura proposta da incorporação desta investigação molecular, ao arsenal diagnóstico disponível do SUS, como uma possível estratégia custo-efetiva. Em paralelo, seria incluída à proposta o oferecimento da pesquisa dos três SNPs aos pacientes, antes do tratamento ou do retratamento,

predominantemente da região metropolitana do Rio de Janeiro que assim puderam se beneficiar da informação repassada aos seus médicos para definição, juntamente com o genótipo viral, da melhor escolha terapêutica no momento e da duração da mesma (105).

Determinantes do hospedeiro, como os SNPs nas regiões próximas a *IL28B/IFNλ3*, que prediziam a resposta ao tratamento convencional com PEG-IFN e RBV e eram uma ferramenta útil para avaliar a melhor opção de tratamento, especialmente para infectados pelos G1, tem perdido a relevância como possível opção mais custo-efetiva com a entrada do novo tratamento com os DAAs. Por outro lado, a identificação de determinantes virais que podem levar a falha aos novos tratamentos, conhecidos como variantes associadas a resistência (RAVs) tem emergido.

O HCV possui alta taxa de mutação, e graças a falta de fidelidade no processo replicativo do vírus ocorre a formação de quasiespécies dominantes, já mencionadas anteriormente, que auxiliam a evasão pelo vírus do sistema imunitário do hospedeiro, favorecendo o estabelecimento do processo de cronificação da doença, mas além disso contribuem para o aparecimento das RAVs (13-15).

Essas mutações de resistência que acarretam substituições de aminoácidos podem causar mudanças conformacionais em proteínas-alvo virais, interferindo no mecanismo de ação direta dos inibidores de proteases (IPs) de primeira e segunda geração (106, 107). A ocorrência das RAVs basal ou após o tratamento podem impactar negativamente as taxas de RVS nos novos regimes terapêuticos (106-108). A presença das RAVs basais ocorre em baixas frequências (0,1-3%), mas alguma variante, como a Q80K, tem se destacado por conferir resistência ao simeprevir em 9-48% dos pacientes virgens de tratamento, infectados pelo G1, levando a redução da taxa de RVS. A indicação para identificação desta RAV é sugerida para definição do melhor tratamento. O aparecimento da variante resistente S282T pode ser observada em alguns pacientes, em uso do sofosbuvir (66). No entanto, apesar da preocupação com a falha do tratamento devido o aparecimento de RAVs, o retratamento com uma classe diferente de DAA após o insucesso de uma terapia anterior com IPs pode ser bem sucedida (107) e portanto, as análises das RAVs requerem a consideração sobre serem uma alternativa custo-efetividade.

A quebra de paradigma no tratamento da hepatite C, tornando opções de tratamento totalmente livres de interferon, uma realidade para quase todos os casos já que IFNs ainda podem compor os protocolos de portadores do G3 e G4, e a emergente importância da identificação das RAVs para a resistência às novas opções de tratamento, tornaram as análises das SNPs nas regiões próximas ao *IL28B/IFNλ3* menos relevantes coletivamente (para uma

possível incorporação pelo SUS). Porém, ainda pode ser considerada em alguns casos, para individualização e escolha do regime de tratamentos, no futuro (109).

Portanto, o objetivo do primeiro estudo foi alcançado, mas a continuidade do desenvolvimento de uma estratégia diagnóstica a ser proposta, não foi adiante.

Por outro lado, o objetivo de estruturar e implementar a segunda estratégia voltada à contribuição à vigilância, com ações envolvidas na prevenção e conhecimento dos casos foi alcançado. A estruturação e o estabelecimento de uma rotina de entrevista, aconselhamento e notificação sistemática de casos infectados por HCV que encontra-se incorporada no serviço público, até os dias atuais, permite o conhecimento epidemiológico dos casos locais submetidos a investigação epidemiológica, e especificamente, nos permitiu a avaliação do comportamento de exposição entre os entrevistados, através do segundo estudo da subsérie de casos, que será alvo, junto ao processo implantado, da discussão a seguir.

A estruturação da rotina e sua implantação possibilitaram a obtenção de registros da população local, e em uma amostra que, embora pequena e possivelmente não representativa da sua população referência, do município do RJ, são indiscutivelmente parte dela. Todos nossos casos de HCV notificados nos anos de 2011 a 2015 foram inseridos no sistema de vigilância, o SINAN. Dados de vigilância completos e oportunos são essenciais para a identificação precoce e resposta a surtos, bem como para a implementação de estratégias de prevenção baseadas em evidências.

Ao comparar dados de vigilância hepatite C aguda notificados em 2008 pelo Sistema Nacional de Agravos de Notificação (*National Notifiable Diseases Surveillance System - NNDSS*) e do Programa de Infecções Emergentes (*Emerging Infections Program- EIP*), o CDC (*Centers of Disease Control and Prevention*) verificou que o tempo médio entre o diagnóstico e notificação dos casos ao departamento de saúde foi de 30 dias (0-298 dias) pelo NNDSS e 19 dias (0-350 dias) pelo EIP (75). Além disso demonstraram uma grande variação de perda de dados demográficos e de fatores de risco para o HCV entre ambos sistemas, de 8-22% e 25-60%, respectivamente.

A atividade da rotina de entrevista seguida de notificação dos casos e sua implementação no laboratório, mostrou que houve aumento da qualificação dos dados em casos já inseridos no SINAN NET, tanto pela complementação de dados nos existentes quanto pela pouca perda evidenciada nos novos incluídos. A diminuição no tempo de notificação e a não perda do caso pela vigilância laboratorial não puderam ser evidenciados diretamente, devido às limitações na disponibilidade de dados, mas indiretamente, a inclusão de casos novos a partir das notificações do laboratório, evidenciam a diminuição no tempo de entrada

do caso no sistema, uma vez que o caso que chega ao laboratório, já poderia se encontrar notificado pela sua unidade de saúde de origem, quando ainda suspeito. Ainda, na possibilidade de não ser notificado em tempo algum, foi assegurada a sua entrada no SINAN NET, contribuindo para a diminuição da subnotificação.

A resposta coordenada, entre diferentes áreas da saúde, como a vigilância epidemiológica, laboratórios e assistência na implementação faz parte do preconizado pela rede de núcleos hospitalares de epidemiologia, que notifica e investiga casos com doenças de notificação compulsória, e a avaliação da implantação dos núcleos no estado de São Paulo mostrou alta proporção do número de casos de influenza A/H1N1. A experiência, reforçou a necessidade de consolidação e ampliação de redes como estratégia fundamental para melhores respostas às emergências em saúde pública.

Nesse sentido, ações que suportem a vigilância epidemiológica da hepatite C são essenciais para sua melhoria e para otimização de recursos públicos. Por isso, ações ou ferramentas para notificação e investigação de casos desenvolvidos no ambiente hospitalar, incluindo uma vigilância laboratorial, possibilitam a melhoria da sensibilidade e a oportunidade do sistema de vigilância.

A ação coordenada entre a vigilância laboratorial HLA-UERJ e a vigilância epidemiológica municipal (SMS-RJ e CAP2.2) mostrados pelas informações conseguidas, embora não quantificáveis, permitiu a proximidade entre as áreas e evidenciam uma colaboração importante, útil e necessária para o melhor e maior conhecimento de epidemiologia e número dos casos de HCV.

Mas, o estabelecimento de uma rotina inserida em um serviço público enfrenta alguns desafios e limitações, e em nossa rotina não foi diferente. Apesar das maiores frequências das entrevistas terem sido observadas nos anos de 2012 e 2013, a superioridade encontrada pode estar atribuída ao número maior de meses em que houve efetivamente a rotina de entrevistas, que diferiu nos anos de 2011, 2014 e 2015 e não, ao número real de casos com indicação diagnóstica que foram recebidos pelo laboratório durante todo o período. Bem como, a variação encontrada entre os meses de realização da rotina de entrevistas por ano, pode não refletir a variação dos números reais de casos, pois sofreu interferência da interrupção parcial ou total das entrevistas no laboratório, relacionadas as limitações de infraestrutura e recursos humanos enfrentadas por um estudo realizado dentro de um serviço.

Por essa razão, buscamos aqui mostrar a frequência em forma de estimativa, em uma tentativa de representar melhor a possível realidade da efetividade da rotina. Após ter sido estruturada toda a rotina foi incorporada gradativamente no serviço, estando consolidada

definitivamente em Outubro de 2014, com a contratação de um profissional exclusivo para este fim, a criação de uma sala própria e a conclusão e definição de fluxos entre os processos de entrevista, registros e entregas das notificações. E por essa razão, a mesma pode e deve, daqui para frente estar sujeita as adequações e melhorias contínuas.

Outra limitação se refere a verificação da contribuição da atividade, que composta por entrevistas e notificação à um sistema maior como SINAN deve respeitar as normas e fluxos de gerenciamento determinadas por cada governo. A avaliação desta contribuição aos casos que exclusivamente foram fornecidos pela ação da vigilância laboratorial, infelizmente não foi possível antes de 2015. A inclusão do laboratório como unidade notificante (UN) só foi possível após a conquista e o fornecimento prévio dos números de notificação associados ao laboratório, fornecidos pela vigilância da SMS-RJ, apenas ao final de 2014. Anteriormente, todos os casos fornecidos pela nossa rotina, tinham como registro no SINAN NET a unidade de origem como UN. Futuras análises poderão ser realizadas para a avaliação contínua da efetividade da vigilância laboratorial do HLA-UERJ ao SINAN NET mas será necessário aguardar toda a inclusão de casos enviados pela unidade responsável (CAP2.2), que é realizada retrospectivamente e tem como prazo final a inclusão de dados até o mês 10 do ano seguinte.

Indiretamente, a utilidade da nossa atividade pode ser medida pelo conhecimento qualitativo dos usuários casos do laboratório, bem como pelo uso dos dados demográficos e epidemiológicos, transformados em informação relevante ao enfrentamento da doença, como o conseguido pelo segundo estudo.

Os achados da prevalência das possíveis fontes de exposição de portadores de HCV, podem oferecer subsídios para entendimento epidemiológico e de comportamento de risco dos portadores do agravo, ainda que localmente. Nossa atividade permitiu analisar dados de uma série de 2.412 casos suspeitos encaminhados a um laboratório referência no município do RJ, para realização de exames confirmatórios da infecção por HCV. Devido a inexistência de dados registrados referentes principalmente ao *status* de tratamento desde o início da rotina implementada, a avaliação de confirmação de casos ficou limitada. Por isso, uma subsérie de 1.180 casos com dados completos de exposição e indicação foram analisados quanto a prevalência de fatores de risco já conhecidos para o HCV.

A idade média global no país é de  $46.3 \pm 0.07$ , sendo no SE a média de idade de  $45.60 \pm 0.9$  para os homens e  $47.64 \pm 0.14$  para as mulheres. Foi observada uma superioridade da idade média dos casos analisados em relação ao da região e do país (103).

A dinâmica de idade da infecção entre os sexos no SE apresentou semelhanças ao padrão observado no país. Porém, no país a incidência entre os homens aumentou regularmente a partir de 25 a 45 anos e entre as mulheres observou-se leve desaceleração na incidência a partir dos 25 anos com crescimento contínuo, mas fraco, revertendo depois dos 55 anos. Em nosso estudo, a distribuição da faixa etária foi diferente, homens e mulheres mostraram aumento regular na incidência dos casos a partir dos 31 anos, diminuindo somente após os 60 anos. A superioridade encontrada em relação a idade no país, pode ser justificada pela diferença na distribuição etária entre as duas análises.

Com relação a variável sexo, a distribuição da amostra, com predominância dos casos do sexo feminino 57,71%, mostrou-se diferente na proporcionalidade de casos relatados pelo SINAN, em que houve a predominância dos homens (60,1%) mas corroborou com o observado no inquérito nacional que mostrou no SE a predominância dos casos-HCV do sexo feminino (56,77%) (27). Os dados oficiais do governo mostram que o número total de homens infectados notificados ao SINAN foram maiores do que as mulheres com relação a taxa de detecção de HCV e que a razão de ocorrência entre os sexos foi diminuindo de 2008 a 2012, quando foi identificada a proporção de 1,2 para 0,9 (caso do sexo masculino em comparação ao caso do sexo feminino) (110). Nossa subsérie de casos pertencem as notificações de 2013 a 2015, que em grande parte, não estão incluídas nas publicações ainda disponíveis (Boletim Epidemiológico) e a razão encontrada foi de 1:3 (para cada caso masculino em relação ao feminino) podendo indicar uma possível mudança no padrão de relação entre os sexos, com tendência decrescente dos casos masculinos.

Diferentemente do nosso estudo, onde a cor parda prevaleceu (43,05%), no país a predominância é da cor branca, representando 68,8% dos casos (76, 103) mas a variável cor é autorrelatada e por isso pode apresentar grande variabilidade .

Os resultados obtidos de distribuição do genótipo viral corroboraram com a distribuição do genótipo encontrada no país e no mundo, apresentando maior prevalência do G1 seguido por G3, G2 e G4, descrito por diversos estudos (8, 25, 111).

Embora a imunização para HBV e HAV seja indicada em casos infectados cronicamente pelo HCV e sejam fornecidas gratuitamente através do SUS (68, 112) os casos com vacinação para o HBV e HAV foram baixos (49,41% e 11,3 %%), respectivamente. Os dados foram conseguidos por autorelato, sem avaliação prévia da imunidade adquirida por infecção ou pela confirmação de cartões de vacinação. Por isso, não é possível suscitar se o baixo nível de imunização está atribuído a uma possível falha na ação preventiva e de controle das equipes de vigilância e profissionais de saúde, ou se devido ao caráter retrospectivo da

busca da informação, podendo ser falha devido ao esquecimento. No entanto, ainda que conhecidas tais limitações, a baixa cobertura vacinal na região de SE também foi observada no inquérito nacional, que apresentou apenas 39,83% dos indivíduos imunizados (27). Adicionalmente, em um estudo realizado durante a realização desta tese pelo nosso grupo, com intuito de ampliação de diagnóstico no campus universitário através de uma estratégia de campanha, observou-se uma baixa cobertura vacinal para infecção pelo HBV. Apesar da população do estudo apresentar nível educacional destacável e serem em idade inferior dos nossos casos, por serem em sua maioria universitários, a imunização foi relatada por apenas 50,8% dos indivíduos (113).

No Brasil, fatores como a pobreza extrema, idade avançada e uso de drogas injetáveis e inaláveis estão associados ao risco da infecção pelo HCV, mas não a educação, embora a baixa escolaridade já tenha sido apontada em outros estudos (27, 33). Os casos estudados relataram baixa escolaridade 53.14% (nível básico e médio) e poucos casos tinham pelo menos ingressado no nível superior de escolaridade (> 12 anos), com ensino superior incompleto ou completo (11,6%), e foi este o nível de escolaridade que mostrou associação da maior prevalência ao sexo masculino.

A exposição parenteral na hepatite C é multifatorial e depende, principalmente, dos comportamentos individuais de risco e a probabilidade de susceptibilidade pode aumentar ou diminuir, quando há um comportamento de risco associado (26). No Brasil, a principal via de transmissão considerada é a parenteral (28). O relatório brasileiro de 2012 mostrou que as principais fontes de transmissão encontrada nos casos relatados no Brasil até a data foram: o uso de drogas (32,1%), transfusão (25,7%), sexual (17,6%) e outros (21,5%), incluindo procedimentos cirúrgicos, odontológicos, contato pessoa-pessoa, e outras exposições, mas os dados incompletos representaram 45,4%, afetando a análise (76). No estudo da subsérie de casos, a perda de dados de exposição foi insignificante (3,42%), assim como havia sido observado em todos os casos entrevistados (1,6%), suspeitos ou confirmados, e esse é um resultado positivo da eficácia na qualidade e completude de dados da estratégia de rotina.

A completude dos dados permitiu a identificação das principais fontes de exposição relatados por todos os casos, tais como procedimentos odontológicos e cirúrgicos, medicação injetável, outras exposições, sexual e transfusão de sangue. Em todo o mundo, as pessoas que injetam drogas (PWID- *People Who Inject Drugs*) são conhecidas por seu alto potencial de risco de infecção pelo HCV, bem como receptores de transfusão de sangue (37, 68, 101, 114, 115) mas o relato desta exposição, pode ser enviesada pela ocultação da exposição devido o estigma que ela carrega (116).

A associação da prevalência do uso de drogas injetáveis e inaláveis e ensino superior foi vista (dado não mostrado) e esta análise, pode ter um fator de confusão. Isso porque nossa amostra foi constituída por usuários do serviço público de saúde brasileiro, que tinham em sua maioria pessoas desfavorecidas socioeconomicamente, baixa instrução, e podem ter se sentido ainda mais estigmatizados quando questionados quanto ao uso de drogas.

Não foi observada uma alta exposição as fontes de transmissão parenterais mais comumente associadas ao risco de infecção como uso de drogas inalável ou injetável, 18,6% e 9,4% (101, 117), e a exposição a transfusão de sangue embora alta, foi relatada por menos que a metade dos casos (47,3%). Essa é uma transmissão bastante esperada para casos nascidos entre 1945-1965 (20, 68), ou antes 1993, ano em quando houve o início do controle ao HCV pela hemovigilância nas bolsas de sangue do Brasil (28). A exposição a transfusão de sangue foi semelhante a exposição sexual (47,2%), observado anteriormente (27), colocando a transmissão sexual em uma posição de destaque, sugerindo que mais pesquisas devam ser realizadas para um maior conhecimento sobre a transmissão sexual e sobre possíveis práticas sexuais de risco que possam contribuir para infecção pelo HCV por essa via (82, 84).

A eficiência da transmissão parenteral da hepatite C é consenso, porém dados na literatura sobre transmissão sexual e intrafamiliar são bastante conflitantes. Uma revisão extensiva sobre a transmissão sexual pelo HCV mostrou que, apesar de controversa na literatura, é investigada em vários estudos (79). O comportamento sexual com múltiplos parceiros sexuais, bem como o aumento do risco em populações específicas, tais como coinfectados pelo HIV e HBV, profissionais do sexo, homossexuais, usuários de drogas ilícitas e portadoras de doenças sexualmente transmissíveis (DST) clínicas são enfatizadas. As chances da transmissão sexual podem variar de zero a 27%, no entanto a maioria dos estudos afirma que as chances de transmissão são baixas e quase nulas.

Na maioria dos casos em que é suscitada a transmissão sexual, a transmissão intrafamiliar é fortemente considerada e mencionada como um fator de confusão devido a partilha de itens de higiene pessoal, como lâminas de barbear, escovas de dente, alicates de manicure e cortadores de unhas entre casais que compartilham uma vida e comum. Nos Estados Unidos, o CDC estimou que cerca de 20 a 25% dos índices de transmissão do vírus estão associados com o contato sexual, embora os números discutidos em todo o mundo variam nas diferentes populações (118). Em nossa investigação, a análise de exposição sexual limitou-se a ocorrência do comportamento sexual de risco com a prática sexual insegura com três ou mais parceiros. Não houve avaliação do tipo de relação sexual. Futuros estudos devem ser realizados a este respeito.

Em resumo, a comparação sobre as prevalências de exposição em ambos os sexos mostrou que a exposição ao uso de drogas inaláveis, a exposição sexual e escolaridade superior foram maiores nos homens (2,53, 4,83 e 2,18) e a exposição à cirurgia, outras exposições e transfusão sanguínea foram maiores nas mulheres (4,46, 1,94 e 3,10).

O cenário brasileiro atual, com estimativa de quase 2 milhões de infectados pelo HCV no país é de que 80% não tem conhecimento sobre sua condição sorológica, mostrando o grande peso que a hepatite C ainda trará ao sistema de saúde. A enorme diversidade regional e epidemiológica demanda políticas integradas e completas. O conhecimento sobre o perfil de comportamento de risco dos casos-HCV confirmados, traz uma riqueza de informações que podem auxiliar uma melhor abordagem de prevenção e controle, seja por meio de educação ou ações de segurança que devam ser adotadas para cada população específica.

A informação é importante para implementação dessas estratégias (81, 119), assim como rotinas que propõe a sua melhoria também. As limitações de um estudo de série de casos são muitas, incluindo a sequência temporal entre causa e efeito. No entanto, para fatores que permanecem inalterados no tempo, como sexo pode se obter uma evidência válida de associações, além de serem de fácil realização e servirem para formulação de hipóteses entre os grupos. Mostramos aqui, pela análise realizada pelo segundo estudo que homens e mulheres infectados pelo HCV tiveram história de exposições diferentes. Todas as variáveis aqui analisadas estão bem associadas previamente ao risco de infecção pelo HCV, e a forte associação encontrada nas prevalências das exposições ao sexo, forneceu o conhecimento sobre o comportamento de risco de cada um dos gêneros.

Com o sucesso da segurança e eficácia oferecidas pelas novas terapias (DAAs), a erradicação do vírus terá como principais desafios a prevenção, o controle e o diagnóstico. Dentre eles a formulação de estratégias para conscientização através da educação, imunização através de uma possível vacina; a interrupção da cadeia de transmissão do vírus à indivíduos suscetíveis, impedindo a ocorrência de casos secundários, a reinfeção do próprio infectado (embora rara); a ampliação de diagnóstico, permitindo alcançar aqueles que são grandes reservatórios do vírus e podem se tornar potenciais transmissores (17, 71). A integração de diferentes intervenções ao tratamento já demonstrou bons resultados, reduzindo substancialmente (>50%) a prevalência do HCV entre pessoas com alto-risco (115, 120).

O resultado apresentado no estudo de série de casos desta tese sugeriu que, enquanto para os homens a política de redução de danos, com distribuição de preservativos e a informação quanto ao uso de parafernalias e canudos para o uso de drogas podem ser mais eficazes no controle da infecção, para as mulheres, estender o conceito da vigilância sobre a

biossegurança em procedimentos cirúrgicos, estéticos e de transfusão sanguínea, podem ser de maior utilidade. Não restam dúvidas que para ambos os sexos, o empoderamento da informação sobre as principais vias de transmissão do HCV, para melhor escolha dos pacientes, abre margem a uma gama de oportunidades de prevenção e redução da infecção na população, fato este, bem representado aqui, a partir da rotina de entrevista epidemiológica obrigatória, seguida de notificação implementada no laboratório que permite extenso aconselhamento à todos os casos suspeitos ou confirmadas que chegaram com indicação diagnóstica para o HCV no laboratório.

## CONCLUSÃO

Esta tese mostrou que as análises das SNPs próximas a *IL28B/IFNλ3* podem ser uma ferramenta útil na predição da resposta terapêutica aos portadores do G1 que ainda planejam fazer uso do tratamento convencional como primeira opção ou, quando individualmente, em situações a serem avaliadas pelos médicos e pacientes, quando o acesso aos novos tratamentos esteja limitado, de forma a se tornar uma opção custo-efetiva sob a perspectiva do paciente e/ou do sistema de saúde.

Além disso, que a implementação de rotinas de entrevistas epidemiológicas com aconselhamento seguidas de notificação podem ser úteis à vigilância epidemiológica da hepatite C. O suporte à vigilância, através de uma vigilância laboratorial e a conscientização dos portadores em rotinas de aconselhamento, seguidas da notificação contínua, são possíveis nos demais laboratórios clínicos e podem ser estratégicos à interrupção da cadeia de transmissão em agravos como a hepatite viral C e ainda, podem ser estendidas às demais hepatites virais e/ou agravos transmissíveis.

Rotinas de notificação associadas a investigação epidemiológica oferecem uma proposta de melhoria no conhecimento de dados dos fatores de risco dos agravos transmissíveis, como uso de drogas, transfusão de sangue, sexo desprotegido com múltiplos parceiros, procedimentos de estética e tratamentos cirúrgicos e podem apresentar diferenças em padrões de exposição entre os casos infectados.

A caracterização sobre padrões de comportamento de risco dos casos infectados pelo HCV pode contribuir para a erradicação da doença, auxiliando principalmente o maior alvo da estratégia da prevenção e controle: a interrupção da cadeia de transmissão do vírus.

Mais experiências de suporte à vigilância epidemiológica com o reforço da conscientização e educação dos portadores, para reconhecimento dos potenciais fatores de risco devem ser incentivadas em todos os governos, para que associadas a cura conseguida pelos novos tratamentos antivirais e a um futuro de prevenção com possíveis vacinas, seja possível o completo sucesso na resposta ao enfrentamento da hepatite C.

O conjunto de diferentes abordagens como as apresentadas aqui, podem contribuir para o controle da infecção do HCV, a exemplo de outras doenças infecciosas estigmatizadas e transmissíveis, como HIV/AIDS.

## REFERÊNCIAS

1. WHO. Hepatitis C--global prevalence (update). *Releve epidemiologique hebdomadaire / Section d'hygiene du Secretariat de la Societe des Nations = Weekly epidemiological record / Health Section of the Secretariat of the League of Nations*. 2011;75(3):18-9.
2. Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *Journal of hepatology*. 2014;61(1 Suppl):S45-57.
3. Razavi H, Waked I, Sarrazin C, Myers RP, Idilman R, Calinas F, et al. The present and future disease burden of hepatitis C virus (HCV) infection with today's treatment paradigm. *Journal of viral hepatitis*. 2014;21 Suppl 1:34-59.
4. Moreira R, Figueiredo GM, Ximenez R, Montarroyos U, Braga C, Cardoso MR, et al. Population-based seroprevalence of hepatitis C virus infection in the South and Southeast regions of Brazil. *International Journal of Infectious Diseases*. 2010;14:E274-E.
5. Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. *Boletim Epidemiológico - Hepatites Virais*. Brasília: Ministério da Saúde, 2015: 1-27.
6. Westbrook RH, Dusheiko G. Natural history of hepatitis C. *Journal of hepatology*. 2014;61(1 Suppl):S58-68.
7. Lavanchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17(2):107-15.
8. Campiotto S, Pinho JR, Carrilho FJ, Da Silva LC, Souto FJ, Spinelli V, et al. Geographic distribution of hepatitis C virus genotypes in Brazil. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas / Sociedade Brasileira de Biofisica [et al]*. 2005;38(1):41-9.
9. Ashfaq UA, Javed T, Rehman S, Nawaz Z, Riazuddin S. An overview of HCV molecular biology, replication and immune responses. *Virology journal*. 2011;8:161.
10. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*. 1989;244(4902):359-62.
11. Dubuisson J, Cosset FL. Virology and cell biology of the hepatitis C virus life cycle: an update. *Journal of hepatology*. 2014;61(1 Suppl):S3-S13.
12. Ermis F, Senocak Tasci E. New treatment strategies for hepatitis C infection. *World journal of hepatology*. 2015;7(17):2100-9.
13. Kim CW, Chang KM. Hepatitis C virus: virology and life cycle. *Clinical and molecular hepatology*. 2013;19(1):17-25.

14. Di Lello FA, Culasso AC, Campos RH. Inter and inpatient evolution of hepatitis C virus. *Annals of hepatology*. 2015;14(4):442-9.
15. Heim MH, Thimme R. Innate and adaptive immune responses in HCV infections. *Journal of hepatology*. 2014;61(1 Suppl):S14-25.
16. Kim AY, Onofrey S, Church DR. An epidemiologic update on hepatitis C infection in persons living with or at risk of HIV infection. *The Journal of infectious diseases*. 2013;207 Suppl 1:S1-6.
17. Wedemeyer H, Duberg AS, Buti M, Rosenberg WM, Frankova S, Esmat G, et al. Strategies to manage hepatitis C virus (HCV) disease burden. *Journal of viral hepatitis*. 2014;21 Suppl 1:60-89.
18. Smith DB, Bukh J, Kuiken C, Muerhoff AS, Rice CM, Stapleton JT, et al. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource. *Hepatology*. 2014;59(1):318-27.
19. Parise ER. 25 years of Hepatitis C. *Arquivos de gastroenterologia*. 2015;52(1):1-3.
20. Wilkins T, Akhtar M, Gititu E, Jalluri C, Ramirez J. Diagnosis and Management of Hepatitis C. *American family physician*. 2015;91(12):835-42.
21. Polk BF. Update on HIV infection. Epidemiologic and clinical aspects. *Maryland medical journal*. 1987;36(1):31-2.
22. Gretch DR. Diagnostic tests for hepatitis C. *Hepatology*. 1997;26(3 Suppl 1):43S-7S.
23. Gretch DR. Use and interpretation of HCV diagnostic tests in the clinical setting. *Clin Liver Dis*. 1997;1(3):543-57, vi.
24. Lee SR, Kardos KW, Schiff E, Berne CA, Mounzer K, Banks AT, et al. Evaluation of a new, rapid test for detecting HCV infection, suitable for use with blood or oral fluid. *Journal of virological methods*. 2011;172(1-2):27-31.
25. Hajarizadeh B, Grebely J, Dore GJ. Epidemiology and natural history of HCV infection. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2013;10(9):553-62.
26. Wylie JL, Shah L, Jolly AM. Demographic, risk behaviour and personal network variables associated with prevalent hepatitis C, hepatitis B, and HIV infection in injection drug users in Winnipeg, Canada. *BMC public health*. 2006;6:229.
27. Pereira LM, Martelli CM, Moreira RC, Merchan-Hamman E, Stein AT, Cardoso MR, et al. Prevalence and risk factors of Hepatitis C virus infection in Brazil, 2005 through 2009: a cross-sectional study. *BMC infectious diseases*. 2013;13:60.
28. Naveira M, Barbosa J, Sereno L, Domanico A, Mesquita F, de Souza LA. 12 years of universal access to hepatitis C treatment: Brazil's comprehensive response. *Journal of the International Association of Providers of AIDS Care*. 2014;13(6):560-7.

29. Ministério da Saúde (BR). Portaria nº. 1376, de 19 de novembro de 1993. Aprova alterações na Portaria nº 721/GM, de 09/08/89, que aprova Normas Técnicas para coleta, processamento e transfusão de sangue, componentes e derivados, e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília (DF). 1993 dez; Seção 1.
30. Ministério da Saúde (BR). Portaria nº. 193, de 17 de março de 2014. Regulamenta o inciso XII do art. 14 da Lei nº 10.205, de 21 de março de 2001, quanto aos critérios técnicos para realização de testes de ácidos nucleicos em triagem de doadores de sangue. Diário Oficial da União, Brasília (DF). 2014 dez.
31. Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *Journal of hepatology*. 2014;61(1, Supplement):S45-S57.
32. Dore GJ, Law M, MacDonald M, Kaldor JM. Epidemiology of hepatitis C virus infection in Australia. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*. 2003;26(2):171-84.
33. El-Ghitany EM, Abdel Wahab MM, Abd El-Wahab EW, Hassouna S, Farghaly AG. A comprehensive hepatitis C virus risk factors meta-analysis (1989-2013): do they differ in Egypt? *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2015;35(2):489-501.
34. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C virus infection. *World journal of gastroenterology*. 2007;13(17):2436-41.
35. Gidding HF, Topp L, Middleton M, Robinson K, Hellard M, McCaughan G, et al. The epidemiology of hepatitis C in Australia: notifications, treatment uptake and liver transplantations, 1997-2006. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2009;24(10):1648-54.
36. Noorali S, Pace DG, Bagasra O. Of lives and livers: emerging responses to the hepatitis C virus. *Journal of infection in developing countries*. 2011;5(1):1-17.
37. Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology*. 2013;57(4):1333-42.
38. Chen SL, Morgan TR. The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection. *Int J Med Sci*. 2006;3(2):47-52.
39. Gupta E, Bajpai M, Choudhary A. Hepatitis C virus: Screening, diagnosis, and interpretation of laboratory assays. *Asian journal of transfusion science*. 2014;8(1):19-25.
40. Hajarizadeh B, Grebely J, Dore GJ. Case definitions for acute hepatitis C virus infection: a systematic review. *J Hepatol*. 2012;57(6):1349-60.
41. Maasoumy B, Wedemeyer H. Natural history of acute and chronic hepatitis C. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2012;26(4):401-12.

42. Wong JB, McQuillan GM, McHutchison JG, Poynard T. Estimating future hepatitis C morbidity, mortality, and costs in the United States. *Am J Public Health*. 2000;90(10):1562-9.
43. Gordon SC, Pockros PJ, Terrault NA, Hoop RS, Buikema A, Nerenz D, et al. Impact of disease severity on healthcare costs in patients with chronic hepatitis C (CHC) virus infection. *Hepatology*. 2012;56(5):1651-60.
44. Lopusna K, Rezuchova I, Betakova T, Skovranova L, Tomaskova J, Lukacikova L, et al. Interferons lambda, new cytokines with antiviral activity. *Acta virologica*. 2013;57(2):171-9.
45. Hoofnagle JH, Mullen KD, Jones DB, Rustgi V, Di Bisceglie A, Peters M, et al. Treatment of chronic non-A, non-B hepatitis with recombinant human alpha interferon. A preliminary report. *The New England journal of medicine*. 1986;315(25):1575-8.
46. Pestka S. The interferons: 50 years after their discovery, there is much more to learn. *The Journal of biological chemistry*. 2007;282(28):20047-51.
47. Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções. Brasília: Ministério da Saúde, 2013: 106
48. Hagiwara H, Hayashi N, Kasahara A, Oshita M, Katayama K, Kato M, et al. Treatment with recombinant interferon-alpha 2a for patients with chronic hepatitis C: predictive factors for biochemical and virologic response. Osaka Liver Disease Study Group. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 1996;31(10):1021-6.
49. Wedemeyer H, Wiegand J, Cornberg M, Manns MP. Polyethylene glycol-interferon: current status in hepatitis C virus therapy. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2002;17 Suppl 3:S344-50.
50. Poordad F, Dieterich D. Treating hepatitis C: current standard of care and emerging direct-acting antiviral agents. *Journal of viral hepatitis*. 2012;19(7):449-64.
51. Doyle JS, Hellard ME, Thompson AJ. The role of viral and host genetics in natural history and treatment of chronic HCV infection. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2012;26(4):413-27.
52. Ge D, Fellay J, Thompson AJ, Simon JS, Shianna KV, Urban TJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature*. 2009;461(7262):399-401.
53. Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, Kurosaki M, Matsuura K, Sakamoto N, et al. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat Genet*. 2009;41(10):1105-9.
54. Suppiah V, Moldovan M, Ahlenstiel G, Berg T, Weltman M, Abate ML, et al. IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon-alpha and ribavirin therapy. *Nature Genetics*. 2009;41(10):1100-U74.

55. Chen JY, Lin CY, Wang CM, Lin YT, Kuo SN, Shiu CF, et al. IL28B genetic variations are associated with high sustained virological response (SVR) of interferon-alpha plus ribavirin therapy in Taiwanese chronic HCV infection. *Genes Immun.* 2011;12(4):300-9.
56. McGilvray I, Feld JJ, Chen L, Pattullo V, Guindi M, Fischer S, et al. Hepatic cell-type specific gene expression better predicts HCV treatment outcome than IL28B genotype. *Gastroenterology.* 2012;142(5):1122-31 e1.
57. Muir AJ. Telaprevir for the treatment of chronic hepatitis C infection. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2011;9(12):1105-14.
58. Tungol A, Rademacher K, Schafer JA. Formulary management of the protease inhibitors boceprevir and telaprevir for chronic hepatitis C virus. *J Manag Care Pharm.* 2011;17(9):685-94.
59. Sarrazin C, Berg T, Cornberg M, Dollinger M, Ferenci P, Hinrichsen H, et al. [Expert opinion on boceprevir- and telaprevir-based triple therapies of chronic hepatitis C]. *Z Gastroenterol.* 2012;50(1):57-72.
60. Wandeler G, Dufour JF, Bruggmann P, Rauch A. Hepatitis C: a changing epidemic. *Swiss medical weekly.* 2015;145:w14093.
61. Jothimani D, Chandy GM, Conjeevaram H. A new era in the treatment of chronic hepatitis C infection. *Indian journal of gastroenterology : official journal of the Indian Society of Gastroenterology.* 2013;32(2):71-9.
62. Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções. Brasília: Ministério da Saúde, 2015.
63. Summers BB, Beavers JW, Klibanov OM. Sofosbuvir, a novel nucleotide analogue inhibitor used for the treatment of hepatitis C virus. *The Journal of pharmacy and pharmacology.* 2014;66(12):1653-66.
64. Feld JJ. The beginning of the end: what is the future of interferon therapy for chronic hepatitis C? *Antiviral research.* 2014;105:32-8.
65. Aghemo A, De Francesco R. Daclatasvir: a team player rather than a prima donna in the treatment of hepatitis C. *Gut.* 2015;64(6):860-2.
66. Terrault N, Monto A, Stinchon MR, Rusie E, Moreo K. New Therapies, Evidence, and Guidance in Hepatitis C Management: Expert Practices and Insights from an Educational Symposium at the AMCP 27th Annual Meeting Expo. *Journal of managed care & specialty pharmacy.* 2015;21(9):S1-14.
67. van de Ven N, Fortunak J, Simmons B, Ford N, Cooke GS, Khoo S, et al. Minimum target prices for production of direct-acting antivirals and associated diagnostics to combat hepatitis C virus. *Hepatology.* 2015;61(4):1174-82.

68. Bryce DS, Rebecca LM, Geoff AB, Yngve F, Deborah H, Chong-Gee T et al. Recommendations for the Identification of Chronic Hepatitis C Virus Infection Among Persons Born During 1945 – 1965. Centers for Disease Control and Prevention. 2012. Disponível em: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6104a1.htm>.
69. Sievert W, Razavi H, Estes C, Thompson AJ, Zekry A, Roberts SK, et al. Enhanced antiviral treatment efficacy and uptake in preventing the rising burden of hepatitis C-related liver disease and costs in Australia. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2014;29 Suppl 1:1-9.
70. Global Burden Of Hepatitis CWG. Global burden of disease (GBD) for hepatitis C. *Journal of clinical pharmacology*. 2004;44(1):20-9.
71. Hagan LM, Schinazi RF. Best strategies for global HCV eradication. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2013;33 Suppl 1:68-79.
72. Ministério da Saúde (BR). Portaria n.º1.271, de 06 de junho de 2014. Define a Lista Nacional de Notificação Compulsória de doenças, agravos e eventos de saúde pública nos serviços de saúde públicos e privados em todo o território nacional, nos termos do anexo, e dá outras providências. *Diário Oficial da União, Brasília (DF)*. 2014 28 jun.; Seção 1:37.
73. Organização Mundial da Saúde (OMS). Report on Global Surveillance of Epidemic-prone Infectious Diseases. 2015.
74. Chaves S, Widdowson MA, Bosman A. Surveillance of HCV infection in the Netherlands. *Euro surveillance : bulletin European sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*. 2003;8(5):108-13.
75. Centers for Disease C, Prevention. Evaluation of acute hepatitis C infection surveillance --- United States, 2008. *MMWR Morbidity and mortality weekly report*. 2010;59(43):1407-10.
76. Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. *Boletim Epidemiológico - Hepatites Virais*. Brasília: Ministério da Saúde, 2012.
77. Seale H, Chughtai AA, Kaur R, Crowe P, Phillipson L, Novytska Y, et al. Ask, speak up, and be proactive: Empowering patient infection control to prevent health care-acquired infections. *American journal of infection control*. 2015;43(5):447-53.
78. Terrault NA, Dodge JL, Murphy EL, Tavis JE, Kiss A, Levin TR, et al. Sexual transmission of hepatitis C virus among monogamous heterosexual couples: the HCV partners study. *Hepatology*. 2013;57(3):881-9.
79. Cavalheiro NdP. Sexual transmission of hepatitis C. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*. 2007;49 (5):271-7.

80. Aman K, Al-Dubai SA, Aman R, Hawash A, Alshagga M, Kassim S. Prevalence and associated factors of hepatitis C virus infection among renal disease patients on maintenance hemodialysis in three health centers in Aden, Yemen: a cross sectional study. *Saudi journal of kidney diseases and transplantation : an official publication of the Saudi Center for Organ Transplantation, Saudi Arabia.* 2015;26(2):380-5.
81. Cullen KJ, Hope VD, Croxford S, Shute J, Ncube F, Parry JV. Factors associated with recently acquired hepatitis C virus infection in people who inject drugs in England, Wales and Northern Ireland: new findings from an unlinked anonymous monitoring survey. *Epidemiology and infection.* 2015;143(7):1398-407.
82. Brener L, Murphy DA, Cama EJ, Ellard J. Hepatitis C risk factors, attitudes and knowledge among HIV-positive, HIV-negative and HIV-untested gay and bisexual men in Australia. *Sexual health.* 2015.
83. Apers L, Vanden Berghe W, De Wit S, Kabeya K, Callens S, Buyze J, et al. Risk factors for HCV acquisition among HIV-positive MSM in Belgium. *Journal of acquired immune deficiency syndromes.* 2015;68(5):585-93.
84. Fernandez-Davila P, Folch C, Ferrer L, Soriano R, Diez M, Casabona J. Hepatitis C virus infection and its relationship to certain sexual practices in men-who-have-sex-with-men in Spain: results from the European MSM internet survey (EMIS). *Enfermedades infecciosas y microbiologia clinica.* 2015;33(5):303-10.
85. Suryaprasad AG, White JZ, Xu F, Eichler BA, Hamilton J, Patel A, et al. Emerging epidemic of hepatitis C virus infections among young nonurban persons who inject drugs in the United States, 2006-2012. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2014;59(10):1411-9.
86. Cacoub P, Ouzan D, Melin P, Lang JP, Rotily M, Fontanges T, et al. Patient education improves adherence to peg-interferon and ribavirin in chronic genotype 2 or 3 hepatitis C virus infection: A prospective, real-life, observational study. *World Journal of Gastroenterology.* 2008;14(40):6195-203.
87. Lubega S, Agbim U, Surjadi M, Mahoney M, Khalili M. Formal hepatitis C education enhances HCV care coordination, expedites HCV treatment and improves antiviral response. *Liver Int.* 2013;33(7):999-1007.
88. Stattermayer AF, Stauber R, Hofer H, Rutter K, Beinhardt S, Scherzer TM, et al. Impact of IL28B Genotype on the Early and Sustained Virologic Response in Treatment-Naive Patients With Chronic Hepatitis C. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2011;9(4):344-U94.
89. EASL International Consensus Conference on hepatitis C. Paris, 26-27 February 1999. Consensus statement. *J Hepatol.* 1999;31 Suppl 1:3-8.
90. Health BMO. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para a Hepatite Viral Crônica C. [http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2011/49960/protocolo\\_hepatitec\\_marc\\_pdf\\_29595.pdf](http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2011/49960/protocolo_hepatitec_marc_pdf_29595.pdf).

91. Centers for Disease Control and Prevention. Know More Hepatitis. Disponível em: <http://www.cdc.gov/knowmorehepatitis/index.htm>.
92. Ministério da Saúde (BR). Portaria n° 2080, de 31 de Outubro de 2003. Institui o Programa Nacional para Prevenção e Controle das Hepatites Virais, o Comitê Técnico de Acompanhamento e Assessoramento do Programa e dá outras providências. 2003. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2003/prt2080\\_31\\_10\\_2003.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2003/prt2080_31_10_2003.html)
93. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais (BR). Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pagina/2010/371>
94. Thomas DL, Thio CL, Martin MP, Qi Y, Ge D, O'huigin C, et al. Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus. *Nature*. 2009;461(7265):798-U52.
95. Suppiah V, Moldovan M, Ahlenstiel G, Berg T, Weltman M, Abate ML, et al. IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon-alpha and ribavirin therapy. *Nat Genet*. 2009;41(10):1100-4.
96. Lange CM, Zeuzem S. IL28B single nucleotide polymorphisms in the treatment of hepatitis C. *Journal of Hepatology*. 2011;55(3):692-701.
97. Long A, Harrison S, Cole A. Evidence-based decision making. *The Health service journal*. 1996;106(5485):suppl 1-12.
98. Sharp D, Palmore T, Grady C. The ethics of empowering patients as partners in healthcare-associated infection prevention. *Infection control and hospital epidemiology*. 2014;35(3):307-9.
99. BRASIL ANdVS. RESOLUÇÃO N°. 50, DE 21 DE FEVEREIRO DE 2002.
100. Lavanchy D. The global burden of hepatitis C. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2009;29 Suppl 1:74-81.
101. Munoz F, Burgos JL, Cuevas-Mota J, Teshale E, Garfein RS. Individual and socio-environmental factors associated with unsafe injection practices among young adult injection drug users in San Diego. *AIDS and behavior*. 2015;19(1):199-210.
102. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Projection of Brazil and Federative Units population. 2015. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/index.html>
103. Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Vigilância em Saúde - Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Boletim Epidemiológico - Hepatites Virais. Brasília: Ministério da Saúde, 2015: 1-27.
104. Strauss R, Fulop G, Pfeifer C. Hepatitis C in Austria 1993-2000: reporting bias distort HCV epidemiology in Austria. *Euro surveillance : bulletin European sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*. 2003;8(5):113-8.

105. Fabricio-Silva GM, Poschetzky BS, de Mello Perez R, Dos Santos RC, Cavalini LT, Porto LC. Association of cytokine gene polymorphisms with hepatitis C virus infection in a population from Rio de Janeiro, Brazil. *Hepatic medicine : evidence and research*. 2015;7:71-9.
106. Ogert RA, Howe JA, Vierling JM, Kwo PY, Lawitz EJ, McCone J, et al. Resistance-associated amino acid variants associated with boceprevir plus pegylated interferon-alpha2b and ribavirin in patients with chronic hepatitis C in the SPRINT-1 trial. *Antiviral therapy*. 2013;18(3):387-97.
107. Howe JA, Long J, Black S, Chase R, McMonagle P, Curry S, et al. Clinical Implications of Detectable Baseline Hepatitis C Virus-Genotype 1 NS3/4A-Protease Variants on the Efficacy of Boceprevir Combined With Peginterferon/Ribavirin. *Open forum infectious diseases*. 2014;1(2):ofu078.
108. Barnard RJ, McHale CM, Newhard W, Cheney CA, Graham DJ, Himmelberger AL, et al. Emergence of resistance-associated variants after failed triple therapy with vaniprevir in treatment-experienced non-cirrhotic patients with hepatitis C-genotype 1 infection: a population and clonal analysis. *Virology*. 2013;443(2):278-84.
109. Holmes JA, Desmond PV, Thompson AJ. Does IL28B genotyping still have a role in the era of direct-acting antiviral therapy for chronic hepatitis C infection? *Journal of viral hepatitis*. 2012;19(10):677-84.
110. Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria do Estado de Saúde. *Boletim Epidemiológico DST / AIDS e Hepatites Virais 2014*. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde, 2014.
111. Cavalcante LN, Abe-Sandes K, Angelo AL, Machado TM, Lemaire DC, Mendes CM, et al. IL28B polymorphisms are markers of therapy response and are influenced by genetic ancestry in chronic hepatitis C patients from an admixed population. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2012;32(3):476-86.
112. Ministério da Saúde (BR). Nota Técnica Conjunta – 02/2013, de 19 de abril de 2013. Ampliação da oferta da vacina da hepatite B para faixa etária 30 a 49 anos, Brasília (DF). 2013.
113. Pinto FP, Ferreira OC, Jr., Olmedo DB, Precioso PM, Barquette FR, Castilho MC, et al. Prevalence of hepatitis B and C markers in a population of an urban university in Rio de Janeiro, Brazil: a cross-sectional study. *Annals of hepatology*. 2015;14(6):815-25.
114. de Carvalho HB, Mesquita F, Massad E, Bueno RC, Lopes GT, Ruiz MA, et al. HIV and infections of similar transmission patterns in a drug injectors community of Santos, Brazil. *Journal of acquired immune deficiency syndromes and human retrovirology : official publication of the International Retrovirology Association*. 1996;12(1):84-92.

115. Martin NK, Hickman M, Hutchinson SJ, Goldberg DJ, Vickerman P. Combination interventions to prevent HCV transmission among people who inject drugs: modeling the impact of antiviral treatment, needle and syringe programs, and opiate substitution therapy. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2013;57 Suppl 2:S39-45.
116. Marinho RT, Barreira DP. Hepatitis C, stigma and cure. *World journal of gastroenterology*. 2013;19(40):6703-9.
117. Marcellin F, Lorente N, Demoulin B, Carrieri MP, Suzan-Monti M, Roux P, et al. Comparison of risk factors in HIV-infected men who have sex with men, coinfecting or not with hepatitis C virus (ANRS VESPA2 French cross-sectional national survey). *Sexually transmitted infections*. 2015;91(1):21-3.
118. Cavalheiro Nde P. Sexual transmission of hepatitis C. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2007;49(5):271-7.
119. Coughlin SS. "Test, Listen, Cure" (TLC) Hepatitis C Community Awareness Campaign. *JMIR research protocols*. 2015;4(1):e13.
120. Hagan H, Pouget ER, Des Jarlais DC. A systematic review and meta-analysis of interventions to prevent hepatitis C virus infection in people who inject drugs. *The Journal of infectious diseases*. 2011;204(1):74-83.

## IFN- $\lambda$ Gene Polymorphisms as Predictive Factors in Chronic Hepatitis C Treatment-Naive Patients Without Access to Protease Inhibitors

Daniele Blasquez Olmedo, Samária Ali Cader, and Luís Cristóvão Porto

Histocompatibility and Cryopreservation Laboratory, Rio de Janeiro State University, Rio de Janeiro, Brazil

The single nucleotides polymorphisms analyses in the regions near the IL28B gene in patients chronically infected with genotype 1 hepatitis C virus (HCV) are an important predictive factor for sustained virological response (SVR). The aim was to assess the predictive value of the polymorphisms of the IL28B/IFNL3 gene in patients chronically infected with genotype 1 for the viral clearance obtained after initial treatment including admixed populations. A systematic review was conducted, using a meta-analysis in the PubMed, Embase, LILACS, and SCIELO using Mesh and DECS in 42 studies. The parameters were IL28B polymorphisms, rs12979860, rs8099917, and rs12980275, SVR ratio, and OR (odds ratio). OR and confidence Interval of 95% (95%CI), were calculated by fixed or random effects models. Heterogeneity, sensitivity analysis, and publication bias were also performed. Significant differences were noted between carriers groups with the major versus minor allele at rs12979860 CC versus CT/TT-genotype (OR = 4.18; 95%CI = 3.37–5.17), rs8099917 TT versus TG/GG-genotype (OR = 4.07; 95%CI = 2.94–5.63), and rs12980275 AA versus AA/AG-genotype (OR = 5.34; 95%CI = 1.60–17.82). There was selection bias in the rs8099917 analysis (Egger's regression  $P = 0.049$ ), which reversed after performing a sensitivity analysis ( $P = 0.510$ ). The incorporation of SNP analyses in IL28B/IFNL3 gene during the diagnosis process in Brazil should be used as a complementary tool to determine the appropriate treatment for HCV genotype 1. Here, we confirm that the rs12979860 CC, rs8099917 TT, and rs12980275 AA genotype-carriers have favorable responses to standard therapy, including two studies with Brazilian population, and this information should be considered. *J. Med. Virol.* 87:1702–1715, 2015. © 2015 Wiley Periodicals, Inc.

**KEY WORDS:** meta-analysis; interleukin 28B; chronic hepatitis C; genotype 1; sustained virological response

### INTRODUCTION

Hepatitis C virus (HCV) infection is considered a worldwide public health issue [Lavanchy, 2011]. The World Health Organization (WHO) estimates that approximately 3–4 million new infection cases are reported every year and that approximately 170–180 million individuals are chronically infected with HCV [WHO, 2011]. Recently, Mohd Hanafiah et al. [2013] presented new global prevalence estimates after a systematic review that highlighted the wide variation in the ratio of HCV infections in different countries. In Brazil, a national survey conducted by the Ministry of Health (MH) in all State Capitals demonstrated 1.38% HCV prevalence (95%CI = 1.12–1.64), using serology anti-HCV reagents, which classifies the country as having low endemicity, but with widely varied regional differences: 2.1% in the north, 0.7% in the northeast, 1.3% in the midwest, 1.3% in southeast, and 1.2% in the south region [Pereira et al., 2010, 2013].

Acute HCV infection is asymptomatic in 60–70% of cases, which can reduce the amount of available incidence data. Spontaneous clearance of the virus occurs in 25% of acute infection cases. When the virus does not spontaneously clear, chronic HCV infection (CHC), defined as a positive test using serology anti-HCV reagents for more than 6 months,

Grant sponsor: Carlos Chagas Filho Research Foundation of the Rio de Janeiro State (FAPERJ); Grant sponsor: Brazilian Council for Scientific and Technologic Development (CNPq); Grant sponsor: Education Ministry (CAPES—Pro-Ensino na Saúde).

The authors confirm that there are no conflicts of interest.

\*Correspondence to: Luís Cristóvão de M. S. Porto, UERJ—Pav. Jose Roberto Feresin Moraes, Laboratório de Histocompatibilidade e Criopreservação, Av. Marechal Rondon, 381—São Francisco Xavier, Rio de Janeiro-RJ 20950-003, Brazil.  
E-mail: leporto@uerj.br

Accepted 2 April 2015

DOI 10.1002/jmv.24227

Published online 12 May 2015 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com).

## APÊNDICE B – Manual (ME) para entrevista e notificação dos casos ao SINAN

 <p><b>HLA</b> Laboratório de Histoquímica e Citopreparação</p>	<p><b>MANUAL de ENTREVISTA</b></p>	<p>Documento Nº: ME REV. 00</p> <p>Data de Emissão: 01/02/2016</p>	<p style="text-align: center;"><b>NOTIFICAÇÃO DOS CASOS DE HEPATITE VIRAL C</b></p> <p style="text-align: center; color: blue;">Sumário</p> <p>SIGLAS ..... 3</p> <p>DEFINIÇÕES ..... 4</p> <p>HISTÓRICO ..... 5</p> <p>CONTEXTO ..... 7</p> <p>MANUAL ..... 8</p> <p>1. APRESENTAÇÃO ..... 8</p> <p>2. POLÍTICA DE RECRUTAMENTO DE CLIENTES PARA ENTREVISTAS DO SINAN ..... 9</p> <p>3. EQUIPE ..... 10</p> <p>4. PROCESSO ..... 10</p> <p>5. OBJETIVO ..... 11</p> <p>6. METAS ..... 11</p> <p>7. UNIDADES RESPONSÁVEIS ..... 13</p> <p>REFERÊNCIAS ..... 14</p> <p>ANEXO 1 – LISTA NACIONAL DE NOTIFICAÇÃO COMPULSÓRIA ..... 15</p> <p>ANEXO 2 – FICHA DE INVESTIGAÇÃO DE HEPATITES VIRAIS ..... 16</p>
--	--	--	--

## APÊNDICE C – Instrução para entrevista SINAN



### Instrução para entrevistas SINAN

Essa instrução tem por objetivo, adequar e padronizar todos os procedimentos necessários para a entrevista do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) importante para a notificação dos casos suspeitos e/ou confirmados de hepatite viral C. O local a ser utilizado para as entrevistas deve oferecer condições de privacidade, para que o entrevistado sinta-se em ambiente confiável, privativo e acolhido pelo profissional, e assim possa fornecer as informações necessárias sem o medo do constrangimento ou de perda de sigilo.

Por se tratar de um laboratório público, o atendimento diário é feito em muitos clientes do SUS (sistema único de saúde) em busca de exames para diferentes fins de diagnóstico. Por essa razão, ao receber o cliente na unidade, a abordagem deve ser feita pelo nome referido em sua APAC (Autorização de Pedido de Alta Complexidade), sem entrar em detalhes sobre seu diagnóstico convidando-o para dirigir-se até o local reservado para entrevista.

Uma vez verificada as condições de privacidade e conforto (fechamento da porta e acomodação na cadeira pelo cliente), a entrevista poderá ser iniciada e terá como principais objetivos a coleta das informações para notificação ao SINAN, esclarecimento aos clientes sobre a hepatite C e as formas de transmissão, e esclarecimento aos clientes sobre as medidas que devem ser adotadas para prevenção e controle da doença. Para tal, deve ser adotado o seguinte roteiro:

- 1 – Apresente-se ao paciente como profissional do local e informe-o que passará por uma entrevista anterior a sua coleta de sangue solicitada pelo seu médico;
- 2 – Informe-o sobre a obrigatoriedade da entrevista no local e o objetivo a que ela atende (notificar os casos suspeitos/confirmados da hepatite viral C à Secretaria Municipal da Saúde – SMS e conhecer as formas de exposição dos portadores do vírus da hepatite C);
- 3- Informe-o sobre o objetivo do exame que veio fazer (exame diagnóstico para hepatite C) e a causa provável da sua solicitação (a indicação do exame e o tipo de exame darão informações sobre isso);

Exame qualitativo (PCR RNA HCV) – avalia a presença ou ausência da infecção, normalmente usado como confirmatório de infecção para clientes com exames sorológicos anteriores positivos ou discordantes (Anti-HCV realizados por ELISA ou RIBA, ou em testes rápidos), ou usado para avaliar resposta ao tratamento;

Exame quantitativo (Carga Viral RNA HCV) – avalia a quantidade atual de vírus em seu organismo, ou seja, a viremia do HCV, e usado como confirmatório de infecção para clientes com exames sorológicos anteriores positivos ou discordantes (Anti-HCV realizados por ELISA ou RIBA, ou em testes rápidos), ou usado para avaliar resposta ao tratamento;



Exame de genotipagem – identifica o genótipo viral do vírus C

e é usado para direcionar o tipo de tratamento a ser indicado ao paciente mediante ao prognóstico associado.

4- Informe-o sobre as principais vias de transmissão (parenteral, sexual e vertical) e como pode ocorrer (através do contato com materiais perfuro-cortantes provenientes de procedimentos cirúrgicos, dentários, manicures, barbeiros, uso de drogas, tatuagens, *piercings* sem a correta esterilização), transfusão de sangue, relação sexual sem preservativo ou ainda transmissão de mãe para filho);

5- Informe-o sobre a possibilidade temporal do contágio (passada ou atual) sua condição atual (curada ou ativa, aguda ou crônica) e possíveis condições clínicas atribuídas a doença sem tratamento;

6- Questione-o sobre dúvidas que queira abordar nesse momento ou se e deixe-o à vontade para abordá-la ao longo de toda entrevista;

7- A sugestão para o início de uma relação mais próxima com o cliente é deixá-lo à vontade para explicar o que aconteceu antes desse momento, questioná-lo de como chegou à solicitação de tal exame que trouxe-o até o laboratório;

8 – Inicie a transcrição dos dados pessoais contidos em sua identidade, cartão SUS, comprovante de residência e exames anteriores enquanto observa-o de maneira geral quanto a sua capacidade de compreensão, comportamento sexual, hábitos, etc. Escute-o com atenção e observe-o discretamente, a fim de deixá-lo à vontade, mas não perca a oportunidade de coletar os dados que busca. Esse é um momento de vínculo entre cliente e entrevistador antes da próxima abordagem que será a coleta das informações que faltaram e precisam ser colhidas, contidas na ficha;

9- O cliente poderá expor suas suspeitas sobre a contaminação, mas você deve ser imparcial e buscar, delicadamente, esclarecê-lo novamente que é difícil obter a exatidão sobre a fonte de contaminação, a menos que tivessem os testes diagnósticos em todos os tempos e em todas amostras suspeitas, e por isso precisam investigar as demais fontes suspeitas;

Nossa sugestão: Para melhor acolhimento, inicie os questionamentos dos antecedentes epidemiológicos (exposições) no campo 38 da direita para esquerda, para que possa ser criado o vínculo entre entrevistado-entrevistador nas exposições mais críticas, que normalmente geram estigma e discriminação, porém imprescindíveis para investigação epidemiológica.

10 – Ao concluir a entrevista, entregue o material informativo do MS (Ministério da Saúde) e da Nutrição (Anexo 3), esclarecendo-o nesse momento quais serão as medidas adotadas desse dia em diante para prevenção da doença (no caso de ausência de infecção ou não confirmação) e controle a fim de evitar a transmissão para os comunicantes e outros;

11 – Encaminhe-o de volta ao setor de cadastro para que possa então prosseguir com a coleta de sangue;

## ANEXO A – Aprovação do Comitê de Ética do estudo I



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** Avaliação custo-efetividade da incorporação da análise de polimorfismo do gene IL28B em portadores de hepatite viral C no cenário SUS

**Pesquisador:** DANIELE BLASQUEZ OLMEDO

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 11592113.6.0000.5259

**Instituição Proponente:** Hospital Universitário Pedro Ernesto/UERJ

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 255.158

**Data da Relatoria:** 13/03/2013

**Apresentação do Projeto:**

Adequada

**Objetivo da Pesquisa:**

Claro

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Sem riscos. Benefícios pela busca de maiores evidências sobre o tema.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Projeto de revisão sistemática da literatura

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Apropriados

**Recomendações:****Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Sem pendências. De acordo com a dispensa do TCLE.

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Endereço:** Avenida 28 de Setembro 77 - Térreo  
**Bairro:** Vila Isabel **CEP:** 20.551-030  
**UF:** RJ **Município:** RIO DE JANEIRO  
**Telefone:** (21)2868-8253 **Fax:** (21)2264-0853 **E-mail:** cep-hupe@uerj.br

ANEXO B – Instrumento de coleta de dados

República Federativa do Brasil  
Ministério da Saúde

SINAN  
SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO  
FICHA DE INVESTIGAÇÃO HEPATITES VIRAIS

Nº

**Suspeita clínica/bioquímica:**  
 - Sintomático icterício:  
 \* Indivíduo que desenvolveu icterícia subitamente com ou sem: febre, mal estar, náuseas, vômitos, mialgia, colúria e hipocolia fecal.  
 \* Indivíduo que desenvolveu icterícia subitamente e evoluiu para óbito, sem outro diagnóstico etiológico confirmado.  
 - Sintomático anictérico:  
 \* Indivíduo sem icterícia, com um ou mais sintomas (febre, mal estar, náusea, vômitos, mialgia) e valor aumentado das aminotransferases.  
 - Assintomático:  
 \* Indivíduo exposto a uma fonte de infecção bem documentada (hemodiálise, acidente ocupacional, transfusão de sangue ou hemoderivados, procedimentos cirúrgicos/odontológicos/colocação de "piercing"/tatuagem com material contaminado, uso de drogas com compartilhamento de instrumentos).  
 \* Comunicante de caso confirmado de hepatite, independente da forma clínica e evolutiva do caso índice.  
 \* Indivíduo com alteração de aminotransferases igual ou superior a três vezes o valor máximo normal destas enzimas.

**Suspeito com marcador sorológico reagente:**  
 - Doador de sangue:  
 \* Indivíduo assintomático doador de sangue, com um ou mais marcadores reagentes de hepatite B e C.  
 - Indivíduo assintomático com marcador: reagente para hepatite viral A, B, C, D ou E.

Dados Gerais	1	Tipo de Notificação		2 - Individual		
	2	Agravado/doença		Código (CID10)	3 Data da Notificação	
	HEPATITES VIRAIS		B 19			
	4 UF	5	Município de Notificação	Código (IBGE)		
Notificação Individual	6	Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora)		Código	7 Data dos Primeiros Sintomas	
	8	Nome do Paciente			9 Data de Nascimento	
	10 (ou) Idade	11 Sexo	12 Gestante	13 Raça/Cor		
	14 Escolaridade	15 Número do Cartão SUS				16 Nome da mãe
Dados de Residência	17 UF	18	Município de Residência	Código (IBGE)	19 Distrito	
	20	Bairro		21	Logradouro (rua, avenida,...)	
	22	Número		23	Complemento (apto., casa, ...)	
	24	Geo campo 1		25 Geo campo 2		
	26	Ponto de Referência		27 CEP		
	28 (DDD) Telefone	29 Zona	30 País (se residente fora do Brasil)			
<b>Dados Complementares do Caso</b>						
Antecedentes Epidemiológicos	31	Data da Investigação		32 Ocupação		
	33 Suspeita de:	34 Tomou vacina para:		Hepatite A		
	1 - Hepatite A		1 - Completa 2 - Incompleta 3 - Não vacinado 9 - Ignorado		Hepatite B	
	2 - Hepatite B/C					
3 - Não especificada						
35 Institucionalizado em						
1 - Creche 2 - Escola 3 - Asilo 4 - Empresa 5 - Penitenciária 6 - Hospital/clínica 7 - Outras 8 - Não institucionalizado 9 - Ignorado						
36 Agravos associados		37 Contato com paciente portador de HBV ou HBC		Sexual		
1 - Sim 2 - Não 9- Ignorado		1 - Sim, há menos de seis meses 3 - Não		Domiciliar ( não sexual )		
HIV/AIDS		2 - Sim, há mais de seis meses 9- Ignorado		Ocupacional		
Outras DSTs						

Hepatites Virais

Sinan NET

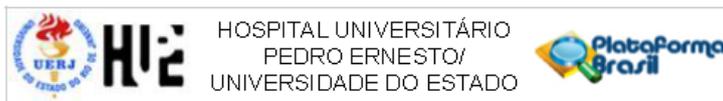
SVS 29/09/2006

## ANEXO C – Instrução para preenchimento de FIHV fornecido pelo SINAN NET

### HEPATITES VIRAIS INSTRUÇÕES PARA PREENCHIMENTO FICHA DE INVESTIGAÇÃO – Sinan NET

- N.º** - Anotar o número da notificação atribuído pela unidade de saúde para identificação do caso. **CAMPO DE PREENCHIMENTO OBRIGATÓRIO.**
- 1 - Este campo identifica o tipo de notificação, informação necessária à digitação. Não é necessário preenchê-lo.
  - 2 - Nome do agravo/doença ou código correspondente estabelecido pelo SINAN (CID 10) que está sendo notificado. **CAMPO DE PREENCHIMENTO OBRIGATÓRIO.**
  - 3 - Anotar a data da notificação: data de preenchimento da ficha de notificação. **CAMPO DE PREENCHIMENTO OBRIGATÓRIO.**
  - 4 - Preencher com a sigla da Unidade Federada (UF) que realizou a notificação. **CAMPO DE PREENCHIMENTO OBRIGATÓRIO.**
  - 5 - Preencher com o nome completo do município (ou código correspondente segundo cadastro do IBGE) onde está localizada a unidade de saúde (ou outra fonte notificadora) que realizou a notificação. **CAMPO DE PREENCHIMENTO OBRIGATÓRIO.**
  - 6 - Preencher com o nome completo (ou código correspondente ao Cadastro Nacional dos Estabelecimentos de Saúde – CNES) da unidade de saúde (ou outra fonte notificadora) que realizou a notificação. **CAMPO DE PREENCHIMENTO OBRIGATÓRIO.**
  - 7- Anotar a data em que surgiram os primeiros sintomas no paciente. **Caso não exista sintomatologia, preencher com a data da coleta da sorologia positiva, ou caso não tenha sido coletada sorologia preencher com a mesma data da notificação CAMPO DE PREENCHIMENTO OBRIGATÓRIO.**
  - 8 - Preencher com o nome completo do paciente (sem abreviações). **CAMPO DE PREENCHIMENTO OBRIGATÓRIO.**
  - 9 - Preencher com a data de nascimento do paciente (dia/mês/ano) de forma completa.
  - 10 - Anotar a idade do paciente somente se a data de nascimento for desconhecida (Ex. 20 dias = 20 D; 3 meses = 3 M; 26 anos = 26 A). Se o paciente não souber informar sua idade, anotar a idade aparente  
OBS: Se a data de nascimento não for preenchida, a idade será **CAMPO DE PREENCHIMENTO OBRIGATÓRIO.**
  - 11 - Informar o sexo do paciente (M = masculino, F = feminino e I = ignorado). **CAMPO DE PREENCHIMENTO OBRIGATÓRIO.**
  - 12 – Preencher com a idade gestacional da paciente, quando gestante **no momento da notificação.** **CAMPO DE PREENCHIMENTO OBRIGATÓRIO** quando sexo F = feminino.
  - 13 - Preencher com o código correspondente à cor ou raça declarada pela pessoa: 1) Branca; 2) Preta; 3) Amarela (compreendo-se nesta categoria a pessoa que se declarou de raça amarela); 4) Parda (incluindo-se nesta categoria a pessoa que se declarou mulata, cabocla, cafuza, mameluca ou mestiça de preto com pessoa de outra cor ou raça); 5) Indígena (considerando-se nesta categoria a pessoa que se declarou indígena ou índia).
  - 14 - Preencher com a série e grau que a pessoa está frequentando ou frequentou considerando a última série concluída com aprovação ou grau de instrução do paciente por ocasião da notificação.
  - 15 - Preencher com o número do **CARTÃO ÚNICO** do Sistema Único de Saúde – SUS.
  - 16 - Preencher com o nome completo da mãe do paciente (sem abreviações).

## ANEXO D – Aprovação do Comitê de Ética do estudo II



## PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

## DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ESTUDO EXPLORATÓRIO DE CASOS SUSPEITOS E/OU CONFIRMADOS PARA HEPATITE VIRAL C SUBMETIDOS À ENTREVISTA PARA NOTIFICAÇÃO DO SINAN

Pesquisador: DANIELE BLASQUEZ OLMEDO

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 49216315.8.0000.5259

Instituição Proponente: Hospital Universitário Pedro Ernesto/UERJ

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

## DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.274.583

## Apresentação do Projeto:

A utilização de dados do SINAN, permite o desenvolvimento de ações de vigilância epidemiológica devido a percepção sobre mudanças precoces em padrões epidemiológicos dos agravos de notificação compulsória como a hepatite C (faixas etárias acometidas, conhecimento das principais fontes de exposição, variações específicas de tempo e espaço, variações nas prevalências de subtipos virais). No entanto, toda sua contribuição é limitada a alimentação contínua e de qualidade de dados. A ocorrência de subnotificações ou informações incompletas prejudica estimativas da epidemia e o planejamento de políticas públicas de saúde eficazes.

## Objetivo da Pesquisa:

Avaliar o perfil dos casos suspeitos ou confirmados de hepatite viral C que realizaram a entrevista epidemiológica do SINAN no laboratório referência para confirmação diagnóstica.

## Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Prezado pesquisador: Caracteriza-se como risco direto para os sujeitos da pesquisa a possibilidade de desconforto ou constrangimento no momento do preenchimento dos questionários. Os pesquisadores



Continuação do Parecer: 1.274.583

Folha de Rosto	Folhaderosto.pdf	28/08/2015 19:32:46	DANIELE BLASQUEZ	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Justificativa.pdf	28/08/2015 10:50:08	DANIELE BLASQUEZ OLMEDO	Aceito
Outros	FN_SINAN.pdf	27/08/2015 17:08:55	DANIELE BLASQUEZ	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoSINAN.docx	27/08/2015 17:05:13	DANIELE BLASQUEZ OLMEDO	Aceito

## Situação do Parecer:

Aprovado

## Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 09 de Outubro de 2015

Assinado por:  
WILLE OIGMAN  
(Coordenador)

## ANEXO E – Comprovante de apresentação oral apresentada em Congresso



**10<sup>o</sup> CONGRESSO DE HIV / AIDS**  
**3<sup>o</sup> CONGRESSO DE HEPATITES VIRAIS**  
 Novos Horizontes, *Novas Respostas*

# Certificado

**CERTIFICAMOS QUE O TRABALHO FOI APRESENTADO NO 10<sup>o</sup> CONGRESSO DE HIV/AIDS E 3<sup>o</sup> CONGRESSO DE HEPATITES VIRAIS, REALIZADO EM JOÃO PESSOA – PB, NO PERÍODO DE 17 A 20 DE NOVEMBRO DE 2015, COM CARGA HORÁRIA DE 32 HORAS.**

**TÍTULO:** IMPLANTAÇÃO DE ROTINA DE NOTIFICAÇÃO DE HEPATITE VIRAL C EM LABORATÓRIO DE PATOLOGIA CLÍNICA PÚBLICO

**AUTOR:** DANIELE BLASQUEZ OLMEDO

**COAUTOR(ES):** PATRÍCIA MARRACCINI PRECIOSO; ANTONIO LUDGERO CORREIA JÚNIOR; MARIA CRISTINA LOPES DA SILVA; REGINALDO FERREIRA DE CERQUEIRA; GUIDA SILVA; LUÍS CRISTÓVÃO DE MORAES SOBRINO PÓRTO

**ABRANGÊNCIA:** HEPATITES

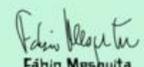
**CATEGORIA:** NOVOS HORIZONTES - INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS

**SUBCATEGORIA:** VIGILÂNCIA DAS HEPATITES VIRAIS

**MODALIDADE:** ORAL

  
 Evaldo Stanislaw  
 Coordenador do Comitê Científico  
 do 3<sup>o</sup> Congresso de Hepatites Virais

  
 Adele Benzaken  
 Coordenadora do Comitê Científico  
 do 10<sup>o</sup> Congresso de HIV/AIDS

  
 Fábio Mesquita  
 Presidente do 10<sup>o</sup> Congresso de HIV/AIDS  
 e 3<sup>o</sup> Congresso de Hepatites Virais

## ANEXO F – Comprovante de submissão de artigo científico do estudo II

27/01/2016

Gmail - Fwd: CID MS 81744



Daniele Blasquez &lt;daniblasquez@gmail.com&gt;

---

**Fwd: CID MS 81744**


---

**Luis Cristóvão Pôrto** <luis.cristovaoporto@gmail.com>  
 À : Daniele Blasquez Olmedo <daniblasquez@gmail.com>

25 janvier 2016 à 18:44

----- Mensagem encaminhada -----

De: **Clinical Infectious Diseases** <em@editorialmanager.com>

Data: segunda-feira, 25 de janeiro de 2016

Assunto: CID MS 81744

Para: Luis Cristovao Porto &lt;lcporto@uerj.br&gt;

Re: Risk behavior related to gender among HCV carriers in a case series from a reference laboratory at Rio de Janeiro, Brazil: a cross-sectional study

Dear Prof Porto:

Your manuscript was received in the editorial offices of Clinical Infectious Diseases on 01/23/2016, and has been assigned MS number 81744. Please be certain to use this number in all future communications.

We will contact you when a decision has been made.

Self-archiving information for authors with National Institutes of Health, Wellcome Trust, Medecins Sans Frontieres, or Howard Hughes Foundation funding is available at: [http://www.oxfordjournals.org/access\\_purchase/self-archiving\\_policyaf.html](http://www.oxfordjournals.org/access_purchase/self-archiving_policyaf.html)

Sincerely,

Sherwood L. Gorbach, M.D., Editor  
 Clinical Infectious Diseases  
 Tufts University School of Medicine  
 200 Harrison Avenue, Posner Hall  
 Boston MA 02111-1800  
 tel: 617/636-2780  
 fax: 617/636-4060  
 email: cid@tufts.edu

---