

Maricéa Engel

Aspectos evolutivos da hepatite C em pacientes renais crônicos em hemodiálise no Sudoeste do Paraná

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do Título de Mestre em Ciências

Área de concentração: Gastroenterologia Clínica

Orientador: Prof. Dr. Flair José Carrilho

SÃO PAULO

2006

“ Ninguém é tão grande que não possa aprender...
E nem tão pequeno, que não possa ensinar...”
(Pindora)

Dedicatória

A você Magnus, por todas as nossas conquistas,
por todo o seu amor, carinho, incentivo e compreensão.

Aos meus pais, Pedro (em memória) e Hilda.
Vocês me deram toda a educação para conquistar
o mundo....
Minhas vitórias são parte dos seus sonhos....

Aos meus sogros, Donaldo e Maria, por todo o apoio em momentos importantes..

Aos meus irmãos, Pedro César e Maralice,

Aos cunhados, Hans e Denise

Aos sobrinhos Caroline, Raphael, Felipe e Camila..
apesar da distância, vocês sempre estão presentes.....

Ao Marcos e Adélia, pelo apoio incondicional...

Às "meninas", Nina e Mully...fontes de amor e alegria..

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Doutor Flair José Carrilho, que com carinho, dedicação e conhecimento me incentivou nesta conquista. Sua missão é sempre expandir conhecimentos.

Ao Professor Doutor Agostinho Bettarello (em memória), sempre será lembrado com muito carinho e admiração.

Aos Doutores João Renato Rabelo Pinho, Izabel Maria V.G.C.Mello, Michele Mesquita Soares Gomes e Fernanda Mello Malta, por todo o seu trabalho na realização do estudo de biologia molecular.

Ao Doutor José Eymard de Medeiros Filho, que me apoiou com amizade, sugestões, metodologia e conhecimentos.

À Professora Doutora Suzane Kioko Ono Nita, seu incentivo foi fundamental desde o primeiro momento.

Ao Professor Doutor Luiz Caetano da Silva, pelas observações e orientações, sua visão é maravilhosa, seu conhecimento grandioso.

À Professora Doutora Maria Lúcia Gomes Ferraz, pela orientação sobre condutas e acompanhamentos destes pacientes.

Às senhoras Cláudia de Arruda, Fabiana Renata Soares Bispo, Fátima Gomes e Virgínia Inácia Lima, pelo apoio na configuração e digitação desta, na receptividade e no carinho dispensados.

Às funcionárias da Unidade de Terapia Renal de Pato Branco, toda a equipe foi fundamental nesta jornada, o resultado final é fruto de todo o empenho de vocês.

Às funcionárias do Laboratório de Patologia do Sudoeste do Paraná, obrigada pela coleta e armazenamento de amostras.

Às Doutoras Débora Munhoz Buba e Sueli Massumi Nakatani do Setor de Biologia Molecular do LACEN, PR.

Ao Walmir Dallacosta e a Adelir Eva Tomicki, 7^a. RS, Pato Branco, por compreenderem a importância e apoiarem o desenvolvimento deste estudo em nossa região.

À Márcia Painim, pelo apoio amigo em todas as etapas do desenvolvimento deste trabalho.

Ao Laboratório Schering Plough, pelo medicamento fornecido para o tratamento destes pacientes.

Aos pacientes que participaram deste trabalho, o tratamento da Insuficiência Renal Crônica através da Hemodiálise nos leva a uma convivência intensa.

Este estudo recebeu o suporte financeiro do
Projeto Hepatologia-Hepatites / Câncer da
Disciplina de Gastroenterologia Clínica da
Faculdade de Medicina da Universidade de
São Paulo, com recursos do *Alves de Queiroz*
Family Fund for Research

Lista de Tabelas

Lista de Gráficos

Lista de Quadros

Resumo

Summary

1	INTRODUÇÃO	01
1.1	Considerações iniciais	01
1.2	Hepatite Aguda C	04
1.2.1	Diagnóstico	05
1.2.2	Tratamento da Hepatite Aguda C	06
1.2.3	Tratamento da hepatite Aguda C em pacientes hemodialisados	08
2	OBJETIVOS	10
3	CASUÍSTICA E MÉTODOS	11
3.1	Características da Unidade de Hemodiálise	11
3.2	População Estudada	13
3.3	Avaliação Laboratorial	14
3.3.1	Detecção e genotipagem do Vírus da Hepatite C no soro	15
3.4	Tempo de Hemodiálise	23
3.5	Diagnóstico da Doença de Base da Insuficiência Renal Crônica	23
3.6	Tratamento Utilizado	24
4	RESULTADOS	25
5	DISCUSSÃO	65
6	CONCLUSÃO	72
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	73
8	ANEXO	89

LISTA DE TABELA

Tabela 01	Número de acesso das seqüências de diferentes genótipos do VHC retiradas do “GenBank” utilizadas para a genotipagem	22
-----------	---	----

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 01	Caso 1	33
Gráfico 02	Caso 2	34
Gráfico 03	Caso 3	35
Gráfico 04	Caso 4	36
Gráfico 05	Caso 5	37
Gráfico 06	Caso 6	38
Gráfico 07	Caso 7	39
Gráfico 08	Caso 8	40
Gráfico 09	Caso 9	41
Gráfico 10	Caso 10	42
Gráfico 11	Caso 11	43
Gráfico 12	Caso 12	44
Gráfico 13	Caso 13	45
Gráfico 14	Caso 14	46
Gráfico 15	Caso 15	47
Gráfico 16	Caso 16	48
Gráfico 17	Caso 17	49
Gráfico 18	Caso 18	50
Gráfico 19	Caso 19	51
Gráfico 20	Caso 20	52
Gráfico 21	Caso 21	53
Gráfico 22	Caso 22	54
Gráfico 23	Caso 23	55

Gráfico 24	Caso 24	56
Gráfico 25	Caso 25	57
Gráfico 26	Caso 26	58
Gráfico 27	Caso 27	59
Gráfico 28	Caso 28	60
Gráfico 29	Caso 29	61
Gráfico 30	Caso 30	62
Gráfico 31	Caso 31	63
Gráfico 32	Caso 32	64

Lista de Quadros

Quadro 01	Dados relacionados ao atendimento dos pacientes na Unidade de Hemodiálise no período de 1 de janeiro de 2002 a 31 de maio de 2005	14
Quadro 02	Resultados dos níveis séricos da ALT nos 4 meses anteriores e no mês da soroconversão do anti-VHC nos pacientes atendidos no período de janeiro a dezembro de 2002.	26
Quadro 03	Resultados dos níveis séricos da ALT nos 4 meses anteriores e no mês da soroconversão do anti-VHC nos pacientes atendidos no período de janeiro a dezembro de 2003	27
Quadro 04	Resultados dos níveis séricos da ALT nos 4 meses anteriores e no mês da soroconversão do anti-VHC nos pacientes atendidos no período de janeiro a dezembro de 2004	28
Quadro 05	Características dos 76 pacientes atualmente atendidos na Unidade de Hemodiálise em relação à presença de anti-VHC e alterações da Alanina Aminotransferase	29
Quadro 06	Evolução dos 32 casos com infecção aguda pelo VHC e resultado do RNA VHC por PCR no seguimento.	30
Quadro 07	Evolução dos 10 pacientes submetidos a tratamento com interferon alfa- 2b peguilado por 24 semanas.	31
Quadro 08	Freqüência dos genótipos do VHC entre os casos com infecção aguda.	32

RESUMO

Pacientes com insuficiência renal crônica em tratamento hemodialítico (HD), apresentam um risco elevado para aquisição do vírus da Hepatite C (VHC). A prevalência varia entre os diferentes países e serviços de HD. Apesar de medidas preventivas, a transmissão nosocomial continua sendo responsável pelo aparecimento de novos casos. O objetivo deste estudo foi acompanhar a evolução dos casos de infecção aguda pelo VHC, em Unidade de Terapia Renal Substitutiva, localizada no Sudoeste do Paraná, diagnosticados no período de janeiro de 2002 a maio de 2005, e a resposta às medidas implantadas na Unidade para contenção do aparecimento de novos casos de Hepatite Aguda C. Os pacientes foram avaliados mensalmente através de realização de anti-VHC e de alaninoaminotransferase (ALT), aqueles com elevações, mesmo que discretas, da ALT foram monitorados como possíveis casos de Hepatite Aguda C. Neste período foram identificados 32 novos casos de infecção aguda pelo VHC. O seguimento laboratorial dos pacientes demonstrou níveis variáveis de (ALT) precedendo a soroconversão anti-VHC. A viremia através da PCR do RNA VHC foi intermitente e algumas vezes negativa. Dos 32 casos, 10 (dez) receberam tratamento com interferon peguilado alfa 2b, na dose de 1 mcg /kg peso, por 24 semanas. Toda a equipe foi re-treinada para o seguimento rigoroso das Normas de Precauções Universais, os procedimentos de limpeza e desinfecção dos equipamentos foram revisados e os pacientes foram isolados em turnos com sorologia anti VHC positiva. As medidas instituídas contribuíram decisivamente para a contenção do aparecimento de novos casos, sendo o último caso diagnosticado em maio de 2004.

SUMMARY

Chronic hemodialysis patients are at higher risk for acquiring the hepatitis C virus (HCV). The prevalence varies among different countries and hemodialysis centers. Although guidelines for a comprehensive infection control program exist, the nosocomial transmission still accounts for the new cases of infection. The aim of this study was to analyze the follow up of newly acquired acute hepatitis C cases, during the period from January 2002 to May 2005, in the Hemodialysis Center, located in the Southwest region of Parana State, Brazil and to analyze the effectiveness of the measures to restrain the appearance of new cases of acute hepatitis C. Patients were analyzed monthly with anti-HCV tests and ALT measurements. Patients with ALT elevations were monitored for possible acute hepatitis C. During this period 32 new cases were identified with acute hepatitis C virus infection. Blood screening showed variable ALT levels preceding the anti-HCV seroconversion. The HCV RNA viremia by PCR analysis was intermittently and even negative in some cases. Ten out of 32 patients received 1 mcg/kg dose of pegylated interferon alfa-2b treatment for 24 weeks. All dialysis personnel were re-trained to strictly follow the regulations and recommendations regarding infection control, proper methods to clean and disinfect equipment were reviewed and HCV-positive patients were isolated.

The applied recommendations contributed importantly to restrain the appearance of new cases of acute hepatitis C in our center, and the last case was diagnosed in May 2004.

1. INTRODUÇÃO

1.1 CONSIDERAÇÕES GERAIS

A hepatite C tem sido um dos principais problemas de saúde pública no mundo. De acordo com a Organização Mundial de Saúde a prevalência é alta, estimada em aproximadamente 3% da população mundial [71]. Segundo Seef, o percentual de pacientes cronicamente infectados que evoluem para cirrose após 20 anos do contágio varia entre diversos estudos. Estudos de base populacional resultam em taxas de 4 a 10%, e outros realizados em clínicas especializadas a incidência encontrada é de até cerca de 20% [71].

Pacientes com insuficiência renal crônica em tratamento com Terapia Renal Substitutiva, apresentam um risco elevado de infecção pelo vírus da hepatite C (VHC) [4,46,75]. Antes de 1991 a principal fonte de contaminação nestes pacientes era devido à infecção pós transfusional. A rigorosa triagem sorológica de doadores de sangue e a inclusão do teste anti-VHC (Elisa de terceira geração) nos exames promoveu significativa redução da contaminação por transfusões sanguíneas [11,15].

A prevalência do VHC varia entre as diferentes unidades de hemodiálise. Esta diferença ocorre em virtude de localização geográfica, características próprias dos serviços, fatores socioeconômicos, reprocessamento dos capilares, rotinas de esterilização de máquinas, rodízio dos pacientes nas máquinas e do seguimento

rigoroso das normas de Precauções Universais, denotando assim um risco de transmissão nosocomial entre os pacientes [5,42,47,48,49,50,56,69]. Surtos tem sido descritos comprovando assim a importância da vigilância contínua nestas unidades [7,10,48] e do seguimento rigoroso das recomendações para prevenir a transmissão de doenças infecciosas entre estes pacientes [9].

A importância clínica do diagnóstico da infecção pelo VHC em pacientes sob hemodiálise baseia-se no curso natural da hepatite crônica que pode elevar o risco de morte nestes pacientes, assim como a evolução para cirrose hepática [14,72]. Fabrizi e colaboradores, em recente meta-análise, demonstraram que pacientes em HD, portadores do vírus da hepatite C, possuem um risco elevado para a mortalidade comparada com os pacientes negativos para o vírus da hepatite C e, que o carcinoma hepatocelular e cirrose hepática foram mais frequentes nos pacientes com sorologia positiva para o vírus C [18]. A progressão da doença hepática pode ser mais rápida nos pacientes transplantados renais. O esquema de imunossupressão nestes pacientes resulta em um aumento da carga viral do VHC. Pol e colaboradores verificaram uma deterioração da histologia hepática em cerca de 75% dos pacientes e em 25% das biópsias com extensas fibroses ou cirrose em um período de cinco anos após o transplante renal [59]. Diversos trabalhos têm sido realizados para se avaliar o impacto da sobrevivência dos pacientes com o vírus da hepatite C, submetidos ao transplante renal. Os resultados são conflitantes em virtude de tempo de acompanhamento destes pacientes, condições clínicas pré transplante, esquema imunossupressor, entre outros [27,33,34,35,39,41].

Nos pacientes renais crônicos a história natural da infecção pelo vírus da hepatite C muitas vezes é de difícil avaliação em virtude da dificuldade de detecção

dos casos agudos. Os resultados dos exames solicitados para acompanhamento evolutivo também podem ser de difícil interpretação, em virtude de características próprias nesta população. A identificação dos casos de infecção aguda pelo VHC pode ser prejudicada por diversos fatores: a) Ausência de sintomas nos casos agudos, sendo a maioria deles anictéricos e com sintomas muitas vezes relacionados à doença de base ou à anemia crônica dos mesmos; b) Elevação dos níveis de aminotransferases não tão acentuados, muitas vezes não detectados; c) Sorologia anti-VHC negativas, ou positivas após vários meses da contaminação; e, d) Viremia intermitente, dificultando a comprovação através de RNA-VHC no soro.

Os pacientes apresentam uma viremia intermitente, descrita em 33% a 67% dos pacientes anti-VHC positivo [20,21,25]. Os níveis de aminotransferases (ALT) são geralmente mais baixos nos pacientes com insuficiência renal, independente da infecção. Trabalhos têm demonstrado a necessidade de se estabelecer menores limites superiores de normalidade nestes pacientes aumentando assim a sensibilidade deste exame para se detectar alterações hepáticas [32,65,79].

O tratamento do VHC nos pacientes em Terapia Renal Substitutiva, constitui uma situação particular em virtude destes pacientes apresentarem doenças associadas, como Diabete Melitus, Hipertensão Arterial Sistêmica, Cardiopatias e Anemias.

Estes pacientes têm sido acompanhados e vários estudos têm demonstrado a eficácia e segurança no uso de interferon alfa (IFN-alfa) em pacientes renais crônicos submetidos à hemodiálise. Em geral o IFN-alfa elimina o RNA-VHC em aproximadamente 50 % dos casos, com uma resposta sustentada na maioria dos

casos. O uso de Ribavirina nestes pacientes pode desenvolver anemia hemolítica, dificultando ou impossibilitando a manutenção do tratamento [16,40,52,58].

Diversos trabalhos têm demonstrado a importância do tratamento pré - transplante renal nestes pacientes, em virtude da possibilidade de piora da sobrevida e do órgão transplantado, assim como pelo fato da impossibilidade do uso de IFN-alfa no pós transplante renal em virtude do elevado índice de rejeição do enxerto (15% à 29%) e também por uma nefrotoxicidade relacionada ao interferon podendo causar uma nefropatia glomerular ou uma nefrite intersticial aguda [6,26,35,59,62,63]. Poucos são os estudos que tem utilizado interferon peguilado nestes pacientes. Lamb e colaboradores utilizaram peginterferon alfa-2A com segurança em 24 pacientes com insuficiência renal crônica [44].

O tratamento da infecção pelo VHC aguda tem sido apresentado como uma opção terapêutica nos pacientes agudamente infectados e que não obtiveram o clareamento viral espontâneo, diminuindo assim a possibilidade de evolução para a cronicidade [2,28,31,76].

Assim, a identificação dos casos agudos da infecção pelo VHC nestes pacientes e o tratamento na fase aguda, podem representar uma importante abordagem terapêutica, com eliminação do vírus, liberação do paciente para o transplante renal, assim como a interrupção da possível transmissão nosocomial [3].

1.2 HEPATITE AGUDA C

1.2.1 Diagnóstico

A hepatite aguda C geralmente é silenciosa e com um curso clínico com poucas manifestações clínicas, porém com evolução para cronicidade em 50 – 84% dos casos, sendo a hepatite crônica C uma das principais causas de cirrose e carcinoma hepatocelular nos países ocidentais [71].

Desde a identificação do vírus da hepatite C (VHC) e do desenvolvimento de testes sorológicos para a detecção do anticorpo, sabe-se que os pacientes submetidos à Terapia Renal Substitutiva são considerados uma população de risco para aquisição de doenças veiculadas pelo sangue [4].

Diversos trabalhos têm demonstrado a transmissão nosocomial do VHC entre os pacientes hemodialisados, porém a dificuldade tem sido no diagnóstico de hepatite aguda C nesta população [13,24]. A apresentação clínica da hepatite aguda C nestes pacientes geralmente é leve, anictérica e com baixos níveis de aminotransferases [22,30]. Os mecanismos fisiopatogênicos responsáveis pelos menores níveis de aminotransferases ainda não estão bem esclarecidos. Estudo realizado pela Universidade da Califórnia, para determinar a sensibilidade, especificidade e valor preditivo da elevação dos níveis de ALT no diagnóstico de VHC em pacientes de hemodiálise, demonstrou uma sensibilidade de 83%, especificidade de 90%, valor preditivo positivo inadequado, valor preditivo negativo de 99% [65]. Alguns trabalhos têm demonstrado que a utilização de limites superiores de normalidade menores, aumenta a sensibilidade de ALT em pacientes urêmicos [30,32,79] .

O diagnóstico da infecção aguda pode ser dificultado não só pelos níveis de ALT, assim como pela soroconversão do anti-VHC ocorrer até alguns meses após esta elevação inicial de aminotransferase e também pela viremia intermitente gerando resultados negativos do RNA-VHC [20,21]. Diversas estratégias têm sido propostas para se diagnosticar a infecção aguda pelo vírus da hepatite C mais precocemente [17,64]. Fabrizi e colaboradores têm demonstrado a detecção precoce da infecção pelo VHC através da utilização do antígeno core (ELISA) [19,23].

1.2.2 Tratamento da hepatite aguda C

Embora a hepatite aguda C apresente um curso clínico silencioso ou com discretas alterações, a progressão para a cronicidade pode ocorrer em até 85% dos casos. Licata e colaboradores encontraram em recente meta-análise uma taxa de cronicidade em pacientes não tratados variando entre 65%, em estudos não controlados, e 85% em estudos controlados [45]. Okuda e colaboradores acompanhando 49 casos de hepatite aguda C, observaram o clareamento viral espontâneo em apenas quatro casos, 91,8% dos pacientes desenvolveram hepatite crônica [55]. Santantonio e colaboradores, em um estudo prospectivo de longo prazo, verificaram que o índice de cronicidade foi maior nos casos assintomáticos do que nos sintomáticos [67]. À luz da alta taxa de cronicidade e da falta de bons resultados terapêuticos para todos os pacientes que evoluem para a doença hepática avançada, vários autores têm considerado o tratamento da hepatite aguda

C, no sentido de se evitar a sua progressão para a cronicidade [2,28,37,38,45,56,68,77]. Porém, principalmente devido à dificuldade em se organizar estudos randomizados com grande número de pacientes, ainda o tratamento da hepatite aguda C não está padronizado em relação ao regime e tempo de tratamento ótimo, apesar de claras evidências de que o tratamento anti-viral reduz a taxa de progressão para a cronicidade.

Santantonio e colaboradores, avaliaram a eficácia do interferon peguulado alfa-2b por seis meses em 16 pacientes com hepatite aguda C que permaneceram virêmicos após 12 semanas do início da apresentação clínica [68]. Neste estudo, os autores encontraram no final do tratamento a indetectabilidade do RNA-VHC no soro em 15 dos 16 pacientes e normalização dos níveis da ALT em 14 dos 16 pacientes, assim como, uma resposta virológica e bioquímica sustentada aos 6 e 12 meses de seguimento em 15 (94%) dos 16 pacientes, concluindo que seus resultados são racionais em retardar o início do tratamento para 12 semanas, porque escolheria melhor àqueles pacientes que falhariam em clarear o vírus espontaneamente e necessitariam do tratamento anti-viral sem diminuir a sua eficácia.

De fato, outros estudos têm demonstrado que em pacientes com viremia persistente após 12 semanas a resolução espontânea tem sido rara [28].

O risco em retardar o início do tratamento da infecção aguda pelo VHC é de reduzir a sua eficácia. Recentemente, Nomura e cols demonstraram que a resposta virológica sustentada após 24 semanas de tratamento com IFN-alfa foi de 100% quando o tratamento foi introduzido após 8 semanas do início do quadro agudo, enquanto foi de 53% quando o início do tratamento foi retardado para um ano [53].

Recente meta-análise de 12 estudos controlados mostrou que o retardo do início do tratamento para 8-12 semanas após o início dos sintomas não reduz a eficácia do tratamento [45].

1.2.3 Tratamento da hepatite aguda C em pacientes hemodialisados

Espinosa e colaboradores [13], na Espanha, observaram em 19 pacientes submetidos a hemodiálise com infecção aguda pelo VHC que o desaparecimento espontâneo do RNA-VHC ocorreu somente em 4 (21%) deles, ou seja, com a persistência viral em 15 (78,9%) dos 19 pacientes. Por outro lado, Furusyo e colaboradores [24], no Japão, observaram a persistência da viremia em 17 (65,4%) de 26 pacientes com a infecção aguda pelo VHC.

Portanto, devido a alta taxa de cronicidade da hepatite aguda C e a baixa eficácia do tratamento com interferon na doença hepática crônica avançada, é importante em se pensar na opção terapêutica anti-viral na fase aguda da doença. Infelizmente, poucos são os relatos na literatura indicando o tratamento em pacientes com hepatite aguda C com doença renal crônica e submetidos à hemodiálise.

Gursoy e colaboradores [31], na Turquia, encontraram uma resposta ao final do tratamento em 53 pacientes com hepatite aguda C em hemodiálise de 5,6%, 56,5% e 67,4%, respectivamente, para os pacientes que não receberam tratamento anti-viral (Grupo 1, n = 17), receberam IFN-alfa 2b, 3 MU três vezes/semana/3

meses (Grupo 2, n = 16) e IFN-alfa 2b, 6 a 10 MU três vezes/semana/3 meses (Grupo 3, n = 20); sendo a resposta virológica sustentada (RSV) observada em 5,6%, 26,1% e 50,0%, respectivamente, nos grupos 1, 2 e 3.

Em outro estudo, Urbanek e colaboradores [76], na República Tcheca, administrando IFN-alfa 2b 10 MU, diariamente por 21 dias e posteriormente, 3 MU, três vezes/semana/12 semanas, encontraram uma taxa de resposta virológica sustentada em 13 (72%) dos 18 pacientes com hepatite aguda C em hemodiálise.

2. OBJETIVOS

Os objetivos deste estudo foram acompanhar a evolução dos casos de Hepatite Aguda C em Unidade de Terapia Renal Substitutiva, localizada no Sudoeste do Paraná, diagnosticados no período de janeiro de 2002 a maio de 2005, e a resposta às medidas implantadas na Unidade para a contenção do aparecimento de casos novos de Hepatite Aguda C.

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1. CARACTERÍSTICAS DA UNIDADE DE HEMODIÁLISE

A Unidade de Hemodiálise estudada está localizada em uma cidade de 65 mil habitantes, no Sudoeste do Estado do Paraná. Está instalada em um anexo de uma unidade hospitalar, credenciada pelo Sistema Único de Saúde.

Os pacientes são oriundos de uma região que abrange 15 municípios, guardando a distância de até 200 Km. São distribuídos nas sessões de hemodiálise em 3 turnos por dia, de segunda a sábado.

A Unidade de Hemodiálise possuía apenas espaço físico para Sala Branca (pacientes com sorologia negativa para o vírus da Hepatite B) e para Sala Amarela (pacientes infectados com o vírus da Hepatite B). Com a identificação de vários casos de hepatite aguda pelo VHC em 2001 entre os pacientes e durante os primeiros meses do ano de 2002, decidiu-se adotar diversas condutas que pudessem conter o surto detectado e diminuir o aparecimento de novos casos .

As medidas foram sendo instituídas baseadas em diversos trabalhos publicados e nas normas preconizadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária [1,9,36,57,60,69,75].

Inicialmente todos os funcionários foram re-treinados sobre Hepatites Virais e Normas Universais de Biossegurança.

Todos os materiais utilizados nos pacientes com sorologia positiva, como estetoscópio, esfigmomanômetro, “micropore” etc, foram separados. Foram instalados carrinhos para uso separado conforme a sorologia anti-VHC.

Os pacientes atendidos na Unidade que estavam em trânsito, transferidos de outro serviço e os com alterações de Alanina Aminotransferase, passaram a ser isolados até a confirmação da sorologia.

Como durante o ano de 2002 continuaram a surgir novos casos, optou-se por separar os pacientes com anti-VHC positivo em sessões de hemodiálise às segundas, quartas e sextas feiras, e os pacientes negativos para o anti-VHC, em sessões às terças, quintas e sábados, utilizando-se sempre a mesma máquina para cada paciente.

O transporte dos pacientes passou a ser separado conforme a sorologia positiva ou não para o vírus da Hepatite C, em virtude de alguns pacientes passarem mal durante o percurso e com episódios de sangramento no acesso vascular (fístula), em virtude da heparinização.

As máquinas de hemodiálise passaram a ser esterilizadas após cada sessão de diálise com *Puesteril 3,5* [Ácido Piperacético 3,5 %] e submetidas à limpeza externa com água e sabão, assim como, também houve mudanças no processo de limpeza do capilar (re-uso). Os capilares eram esterilizados em salas separadas, conforme a sorologia (anti-VHC positivo, anti-VHC negativo e HBsAg positivo), em bancadas semi-automáticas para até 10 capilares, passando-se a esterilizar os capilares de pacientes com sorologia anti-VHC negativas em bancada automática individual (*Renatron*) com Peróxido de Hidrogênio 20 %,Ácido piperacético 4,5%. O capilar está sendo reutilizado de acordo com a determinação do volume interno dos

capilares dos dialisadores (*priming*), sendo descartado com *priming* < 80%, ou de acordo com seu re-uso, de até 12 (doze) vezes, quando utilizado o reprocessamento manual, ou até 20 (vinte) vezes quando utilizado reprocessamento automático, de acordo com a Resolução – RDC nº 154, de 15 de junho de 2004 [1] .

Foram realizados exames de anti-VHC em todos os funcionários da Unidade, sendo os 12 técnicos de enfermagem, duas enfermeiras, dois médicos nefrologistas e dois funcionários de manutenção, negativos sorologicamente para o anti-VHC.

3.2. POPULAÇÃO ESTUDADA

Em virtude de um elevado número de casos anti-VHC positivo nos pacientes hemodialisados diagnosticados em 2001, iniciou-se o presente estudo em uma tentativa de se conter o aparecimento de novos casos, sendo o período estudado o de 1 de janeiro de 2002 a 31 de maio de 2005.

Neste período foram diagnosticados 32 casos de hepatite aguda C, sendo 16 casos do sexo masculino e 16 do sexo feminino, com idade variando entre 17 e 83 anos.

No Quadro 1 apresentamos os dados relacionados ao atendimento dos pacientes no referido período.

Quadro 1. Dados relacionados ao atendimento dos pacientes na Unidade de Hemodiálise no período de 1 de janeiro de 2002 a 31 de maio de 2005.

PACIENTES NO PERÍODO				
	2002	2003	2004	2005
Total inicial	74	86	87	71
Admissões	40	32	37	21
Óbitos	12	15	18	04
Saídas	13	09	16	09
Transplantes	03	07	19	03
Total Final	86	87	71	76

3.3. AVALIAÇÃO LABORATORIAL

A avaliação laboratorial dos pacientes em hemodiálise, é realizada de acordo com o previsto pelas resoluções da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, que estabelece o Regulamento Técnico para o funcionamento dos Serviços de Diálise. A Resolução atual é de número 154, de 15 de junho de 2004 [1].

Todos os pacientes em hemodiálise foram submetidos mensalmente às determinações séricas da alanina aminotransferase (ALT) e do anticorpo contra o VHC (método Elisa de terceira geração). Posteriormente, foi determinado qualitativamente o RNA-VHC pela técnica da reação em cadeia da polimerase *in house*, que consiste na transcrição reversa do RNA do VHC, originando-se um cDNA, que é então seguidamente amplificado. O diagnóstico de infecção aguda pelo VHC foi considerado nos casos com elevações da ALT e/ou da soroconversão do

anti-VHC e confirmação da presença do VHC através da positividade do RNA-VHC. As amostras foram a seguir genotipadas.

3.3.1 DETECÇÃO E GENOTIPAGEM DO VÍRUS DA HEPATITE C NO SORO

Extração do RNA viral

O RNA viral foi extraído do soro utilizando-se o método de isotiocianato de guanidina, fenol e clorofórmio, conforme descrito por Chomczynski & Sacchi, 1987 [8]. Para a extração, foram adicionados 300 µl de uma solução constituída de isotiocianato de guanidina e fenol em um tubo de 1,5 ml contendo 100 µl da amostra de soro. Após homogeneização, foram acrescentados 50 µl de clorofórmio gelado (MERCK S.A) e a mistura foi homogeneizada novamente e centrifugada a 13.000 rpm por 8 minutos a 4 °C. Posteriormente, o sobrenadante foi retirado e transferido para outro tubo de 0,5 ml, ao qual foram acrescentados 300 µl de isopropanol a – 20°C (MERCK S.A). A mistura foi agitada por 1 minuto e centrifugada a 13.000 rpm por 15 minutos a 4 °C. Após a centrifugação, todo o isopropanol foi retirado e foram adicionados 300 µl de etanol absoluto a – 20 °C (MERCK S.A) ao precipitado.

Prosseguiu-se com uma nova centrifugação a 13.000 rpm por 8 minutos a 4 °C. Por fim, todo etanol foi retirado e ao RNA extraído acrescentou-se a mistura de reagentes para a realização da reação de transcriptase reversa para síntese do DNA complementar (cDNA).

Síntese do DNA complementar (cDNA)

A síntese do cDNA foi realizada através da reação de transcrição reversa (RT) utilizando-se a enzima Transcriptase Reversa *Moloney Murine Leukemia Vírus* (M-MLV) e *Random primers*. Adicionaram-se ao RNA extraído 60 µL de uma mistura contendo 50 mM de Tris-HCl (pH= 8,3), 75 mM de KCl, 3 mM de MgCl₂, 10 mM de DTT, 0,5 mM de cada dNTP (10 mM), 450 ng de *Random primers*, 30 unidades de enzima inibidora de RNase (RNase OUT™) e 300 unidades de M-MLV™. Todos os reagentes utilizados foram da marca Invitrogen (Invitrogen™ Life Technologies, Carlsbad, CA, USA).

As amostras foram submetidas aos seguintes ciclos de variação de temperatura: 70°C por 10 minutos, 25°C por 15 minutos, 37°C por 60 minutos e 95°C por 15 minutos em termociclador (Eppendorf Mastercycler®, Eppendorf, Hamburgo, Alemanha).

Reação em Cadeia da Polimerase (PCR)

Primeira PCR

Foram adicionados 10 µl de cDNA a 40 µl de uma mistura contendo 5 µl de 10X PCR Buffer, 2 µl de dNTPs (10mM), 1,5 µl de MgCl₂ (50 mM), 0,5 µl de cada “primer” [PTC1 (5' CGT TAG TAT GAG TGT CGT GC 3') e NCR2 (5' ATA CTC GAG GTG CAC GGT CTA CGA GAC CT 3')] na concentração de 20 pmol/µl, 0,3 µl de Platinum Taq DNA polimerase (Invitrogen™ Life Technologies, Carlsbad, CA, EUA) e água Milli-Q estéril em quantidade suficiente para 40 µl. As amostras foram submetidas a diferentes ciclos de variação de temperatura, em termociclador Eppendorf (Eppendorf MasterCycler® Gradiente, Eppendorf, Hamburgo, Alemanha),

com o programa específico, que consistiu de 25 ciclos a 94°C por 55 segundos (denaturação), 55°C por 40 segundos (anelamento), 72°C por 40 segundos (extensão). Ao término dos ciclos de amplificação foi acrescentado um passo de extensão a 72 °C por 5 minutos para finalização de alguma polimerização incompleta. A cada 5 amostras, foi colocada uma amostra de água Milli-Q como controle negativo da reação e a cada protocolo foi colocado um controle positivo.

Segunda PCR (“Nested” PCR)

Para a segunda amplificação, foram adicionados 5µl do produto da primeira amplificação a 45 µL de uma mistura contendo 5 µl de 10X PCR Buffer, 2 µl de dNTPs (10mM), 1,5 µl de MgCl₂ (50 mM), 0,5 µl de cada “primer” [PTC3 (5’AGT GTC GTG CAG CCT CCA GG 3’) e NCR4 (5’CAC TCT CGA GCA CCC TAT CAG GCA GT 3’)] na concentração de 20 pmol/µl, 0,3 µl de Platinum Taq DNA polimerase (Invitrogen™ Life Technologies, Carlsbad, CA, EUA) e água Milli-Q estéril em quantidade suficiente para 45 µl. As amostras foram submetidas a diferentes ciclos de variação de temperatura conforme descrito para a primeira amplificação.

Análise do produto amplificado:

O produto amplificado foi identificado por eletroforese em gel de agarose corado com brometo de etídeo. Para isto, foram misturados 4 µl do produto da segunda amplificação com 1µl do tampão 10X Bluejuice™ Gel Loading Buffer (Invitrogen™ Life Technologies, Carlsbad, CA, EUA) e a mistura foi aplicada em gel

de agarose 2% preparado com tampão tris-borato EDTA 1X e 0,02% de brometo de etídeo. Juntamente com as amostras, foram aplicados os controles positivos e negativos de cada reação assim como um marcador de tamanho molecular de 100pb (Invitrogen™ Life Technologies, Carlsbad, CA, EUA) para avaliação do tamanho do fragmento obtido. O gel foi submetido a eletroforese de 110 V por 30 minutos, e ao final o produto amplificado foi visualizado em um transluminador de luz Ultra Violeta (U.V.) acoplado a um sistema de captura de imagem (Image Acquisition and Analysis Software, UVP, INC. CA, EUA).

Seqüenciamento da região 5' UTR do vírus da hepatite C

Para o seqüenciamento, foi utilizada a técnica de seqüenciamento por PCR, derivada da metodologia de Sanger e colaboradores, 1977, [66] utilizando-se dideoxinucleotídeos (ddNTPs) contendo marcadores fluorescentes ("Kit ABI PrismR BigDye™ Terminator Cycle Sequencing Ready Reaction - Applied Biosystems, Foster City, CA, EUA).

Quantificação do DNA-VHC

A quantificação do DNA foi realizada nas amostras que apresentaram resultado positivo após a segunda PCR. Foram misturados 4 µl do DNA amplificado com 1 µl do tampão 10X BlueJuice™ Gel Loading Buffer (Invitrogen™ Life Technologies, Carlsbad, CA, EUA) e a mistura foi aplicada em gel de agarose 2% preparado com tampão tampão tris-borato EDTA 1X e 0,02% de brometo de etídeo.

Juntamente com as amostras, foram aplicados no gel 4 μ l de um padrão de massa molecular (Low DNA Mass Ladder, Invitrogen™ Life Technologies, Carlsbad, CA, EUA).

O gel foi submetido à eletroforese de 110V por 30 minutos, e ao final o DNA foi visualizado em um transiluminador de luz U.V. acoplado a um sistema de captura de imagem (Image Acquisition and Analysis Software, UVP, INC. CA, EUA). A concentração do DNA presente na amostra foi determinada por comparação da intensidade das bandas das amostras com a intensidade das bandas do padrão, conforme instruções do fabricante.

Reação de sequenciamento

Após a quantificação 2 μ l de DNA (1-3ng) foram adicionados a uma mistura contendo 4 μ l da solução PCR Reaction Mix (“Kit ABI Prism^R BigDyeTM Terminator Cycle Sequencing Ready Reaction - Applied Biosystems, Foster City, CA, EUA), que contém didesoxinucleotídeos marcados e não marcados, a enzima *Ampli Taq* DNA polimerase, FS, *rTth* pirofosfatase, 4 μ l do tampão de sequenciamento 5X [Tris-HCl (pH 9,0) e MgCl₂ (50 mM)], 2 μ l dos “primers” utilizados na segunda PCR (PTC3 e NCR4, separadamente) na concentração de 1 pmol/ μ l, e água Milli-Q estéril em quantidade suficiente para 20 μ l. Em seguida, as amostras foram submetidas a 25 ciclos de variação de temperatura (30 segundos a 90 °C, 15 segundos a 50 °C, 4 minutos a 60 °C) em termociclador (Eppendorf MasterCycler[®] Gradiente, Eppendorf, Hamburgo, Alemanha) para síntese da fita complementar e incorporação dos ddNTPs marcados.

Purificação do DNA após a reação de seqüenciamento e análise eletroforética

Para remover resíduos de didesoxinucleotídeos marcados que não foram incorporados ao DNA, “primers” e enzima, as amostras foram submetidas ao seguinte tratamento: foram adicionados 80 µl de isopropanol 75 % (MERCK S.A) ao produto da reação, e, após agitação, a mistura foi incubada por 15 minutos à temperatura ambiente (TA) com posterior centrifugação a 13.000 rpm por 20 minutos (TA). Após a centrifugação, todo o isopropanol foi retirado e o DNA precipitado lavado duas vezes pela adição de 1000 µl de Etanol 70 % (MERCK S.A) e centrifugação a 13.000 rpm por 15 minutos. Ao término da segunda lavagem, todo o Etanol foi retirado e os resíduos evaporados pelo aquecimento do tubo em termobloco a 94 °C por aproximadamente 2 minutos.

O DNA purificado após a reação de seqüenciamento foi ressuspenso com 4 µl do tampão de amostra [5 partes de formamida deionizada (Sigma) e 1 parte de Blue dextran (Applied Biosystems)]. Posteriormente, as amostras de DNA foram incubadas a 94 °C por 4 minutos para denaturação das fitas, com posterior resfriamento em banho de gelo e aplicação de 1,5 µl no gel de poli-acrilamida. Para o preparo do gel, foi utilizada uma solução comercial de acrilamida e bisacrilamida (Long Ranger Gel Solution 50%, BMA), seguindo-se o procedimento recomendado pela Applied Biosystems. Após aplicação das amostras o gel foi submetido a eletroforese no seqüenciador automático ABI PRISM^R 377, da Applied Biosystems, Foster City, CA, EUA.

Análise das Seqüências e genotipagem do VHC

As seqüências obtidas foram analisadas inicialmente utilizando os programas Phred-Phrap-Consed [12,29].O programa Phred mensurou a qualidade dos dados atribuindo um escore de 0 a 50 para cada base do cromatograma. Posteriormente, o programa Phrap montou uma seqüência consenso de cada amostra a partir do alinhamento das seqüências sense e antisense validadas pelo Phred, sendo consideradas para a construção da seqüência consenso bases que apresentaram um escore igual ou > 20. A seqüência consenso foi visualizada, analisada e editada no programa Consed. Em seguida, as seqüências consenso de cada paciente juntamente com seqüências da região 5'UTR dos diferentes genótipos do VHC retiradas do Genbank, foram alinhadas no programa Clustal X [74], editadas no programa Bioedit e o alinhamento foi visualizado no programa MEGA (Molecular Evolutionary Genetics Analysis) versão 2.1 [43].

Tabela 1 – Número de acesso das seqüências de diferentes genótipos do VHC

retiradas do “GenBank” utilizadas para a genotipagem

Número de acesso	Genótipo
M62321	1a
GCHCV1A	1a
M67463	1a
D10749	1a
AF054247	1b
AF054248	1b
AF054249	1b
D14484	1b
D11168	1b
D14853	1c
GCHCV2A	2a
D00944	2a
GCHCV2B	2b
D01221	2b
D00828	2b
D50409	2c
D17763	3a
D28917	3a
D14312	3a
D16617	3b
D26556	3b
D37854	3b
Y11604	4a
D45194	4a
Y13184	5a
D50467	5a
D84262	6a
Y12036	6b

3.4 TEMPO DE HEMODIÁLISE

O tempo de tratamento em Hemodiálise nos 32 casos de Hepatite Aguda C, diagnosticados no período estudado foi de :

Meses de Tratamento	Número de Pacientes
Até 3 meses de tratamento	03
Entre 3 e 6 meses de tratamento	01
Com 6 meses de tratamento	07
Entre 6 e 12 meses de tratamento	06
Entre 12 e 18 meses de tratamento	04
Entre 18 e 24 meses de tratamento	04
Entre 2 anos e 3 anos de tratamento	05
Com 3 anos ou mais tempo de tratamento	02
Total	32

3.5 Diagnóstico da Doença de Base da Insuficiência Renal Crônica

	Total de Casos
Nefroesclerose	10
Glomerulonefrite Crônica	03
Glomerulonefrite Crescêntica	01
Glomerulonefrite Membranosa	01
Rim policístico	04
Diabete Melitus	09
Insuf. Renal não Especificada	04
Total de pacientes VHC aguda	32

3.6 TRATAMENTO UTILIZADO

De acordo com a Portaria SAS número 863 de 4/11/2002 do Ministério da Saúde, item 5 para situações especiais, ainda é controverso o momento de iniciar o tratamento, devendo-se realizar a determinação do RNA-VHC após o terceiro mês e tratar apenas os positivos [60]. Porém, apesar de previsto em Portaria, o tratamento de casos agudos não foi incluído na Portaria número 1318 do Ministério da Saúde, que prevê somente o ressarcimento dos custos com os medicamentos nos casos de infecção crônica pelo VHC (CID B18.2).

Após assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido aprovado pela Comissão de Ética do Hospital das Clínicas da FMUSP (CAPPESQ) e do Hospital Policlínica Pato Branco ao qual a Unidade de Diálise está subordinada, foram selecionados 10 pacientes para receberem tratamento com interferon peguilado alfa 2b, na dose de 1 mcg/kg de peso corpóreo por semana, via subcutânea, após a última sessão de hemodiálise, por um período de 24 semanas.

4. RESULTADOS

No início de janeiro de 2002, de um total de 74 pacientes, 23 (31,08%) eram positivos para o anti-VHC no soro. Durante o ano de 2002, observou-se o aparecimento de 20 novos pacientes com sorologia anterior anti-VHC negativa que soroconverteram para anti-VHC positivo, caracterizando-se como casos de hepatite aguda C (Quadro 2).

No Quadro 2 estão representados as quatro determinações enzimáticas mensais da ALT antes da soroconversão do anti-VHC. Podemos observar que dos 20 pacientes com soroconversão, 19 (95%) apresentaram elevações dos níveis de aminotransferases (valor normal até 40 UI), que variaram entre 45 a 325 UI, precedendo em até quatro meses o aparecimento do anti-VHC no soro.

Analisando o referido Quadro 2, podemos observar a caracterização de surtos isolados em 2 pacientes em março, em 7 pacientes em maio, em 3 pacientes em julho, em 2 pacientes em agosto e em 4 pacientes em setembro de 2002.

Quadro 2. Resultados dos níveis séricos da ALT nos 4 meses anteriores e no mês da soroconversão do anti-VHC nos pacientes atendidos no período de janeiro a dezembro de 2002.

Nº Caso	Níveis de ALT nos 4 meses antes da soroconversão				ALT / MÊS SOROCONVERSÃO ANTI-HCV
	01	17	12	28	223
02	10	28	325	253	179 / Março
03	27	162	248	13	19 / Abril
04	16	21	76	250	15 / Maio
05	26	34	26	63	280 / Maio
06	12	11	57	179	56 / Maio
07	14	13	17	22	19 / Maio
08	24	19	34	33	63 / Maio
09	22	52	73	164	178 / Maio
10	18	35	85	270	26 / Maio
11	03	25	18	78	179 / Julho
12	25	14	143	111	203 / Julho
13	04	05	15	250	318 / Julho
14	15	26	13	226	31 / Agosto
15	11	04	25	253	187 / Agosto
16	61	69	201	61	190 / Setembro
17	07	22	29	246	159 / Setembro
18	16	29	84	102	73 / Setembro
19	66	17	18	45	124 / Setembro
20	25	37	30	105	275 / Novembro

No período de janeiro a dezembro de 2003, seis pacientes apresentaram a soroconversão para anti-VHC (Quadro 3), com comportamento semelhante dos níveis de ALT observados no ano anterior. Neste período o paciente L.T.Q. Nº 24

apresentou elevação da ALT, com anti-VHC negativo persistentemente e com RNA-VHC positivo no soro. Neste ano de 2003, observaram-se dois surtos em relação à soroconversão, em 4 pacientes em janeiro e em 2 pacientes em novembro.

Quadro 3. Resultados dos níveis séricos da ALT nos 4 meses anteriores e no mês da soroconversão do anti-VHC nos pacientes atendidos no período de janeiro a dezembro de 2003.

Nº Caso	VALORES TRANSAMINASES				ALT / MÊS SOROCONVERSÃO ANTI-VHC
21	26	39	183	100	304 / Janeiro
22	05	07	38	174	110 / Janeiro
23	04	14	50	111	18 / Janeiro
24	37	40	39	28	114 / Janeiro
25	14	69	318	158	99 / Novembro
26	11	38	31	85	52 / Novembro

No período de janeiro a dezembro de 2004 (Quadro 4), também foram seis pacientes que apresentaram a soroconversão para o anti-VHC, todos com aumento das aminotransferases.

Quadro 4. Resultados dos níveis séricos da ALT nos 4 meses anteriores e no mês da soroconversão do anti-VHC nos pacientes atendidos no período de janeiro a dezembro de 2004.

Nº Caso	VALORES				ALT / MÊS SOROCONVERSÃO ANTI-VHC
	AMINOTRANSFERASES				
27	08	24	186	36	08 / Janeiro
28	12	51	114	195	223 / Janeiro
29	14	08	12	94	- / Fevereiro
30	26	28	41	33	203 / Março
31	-	-	14	24	103 / Abril
32	07	11	63	54	54 / Maio

No ano de 2005 não se caracterizaram casos novos de infecção pelo VHC, sendo o último caso de infecção aguda pelo VHC caracterizado pela soroconversão do anti-VHC em maio de 2004, ou seja, 12 meses atrás.

O total de casos caracterizados como hepatites aguda C (elevação da alanina aminotransferase, soroconversão anti-VHC e RNA-VHC positivo) compreendidos entre janeiro de 2002 e maio de 2005, foi de 32 casos.

Dos 76 pacientes em hemodiálise na Unidade, até a data do término do estudo, 30 pacientes possuíam sorologia anti-VHC positiva (39,5%), sendo 12 casos referentes ao período anterior a 2002, e 18 casos referentes ao período de janeiro de 2002 a maio de 2005. Casos assinalados em amarelo nos quadros 2, 3 e 4.

Dos pacientes anteriores a 2002, a saída do atendimento na Unidade foi devido a transplante renal em sete pacientes, óbito por causas diversas em três pacientes e óbito por insuficiência hepática em um paciente, totalizando 11 pacientes.

Dos casos novos de Hepatite C na Unidade que surgiram após o ano de 2002, a saída foi devido a transplante renal em cinco pacientes, sendo quatro com RNA VHC positivos e um RNA VHC negativo e óbito por causas diversas em nove

pacientes, totalizando 14 pacientes. Permanecem em acompanhamento na Unidade 18 pacientes, sendo oito com RNA VHC positivos e dez com RNA VHC negativos.

Dos 32 pacientes diagnosticados após o ano de 2002, a evolução bioquímica da hepatite aguda C foi de normalização em 6 meses em 14 casos e de persistência de alterações em 6 meses em 18 casos .

Do total de 30 pacientes atualmente acompanhados no Serviço com o diagnóstico de Hepatite C, compreendendo os com diagnóstico anterior e posterior ao início deste trabalho, 13 permanecem com níveis normais de ALT (43,3%) e 17 (56,6%) com níveis alterados (Quadro 5).

Quadro 5 - Características dos 76 pacientes atualmente atendidos na Unidade de Hemodiálise em relação à presença de anti-VHC e alterações da Alanina Aminotransferase.

	Número de pacientes	Alanina aminotransferase sérica	
Anti-VHC (-)	46	Normal	37 (80,4%)
		Alterada (HBsAg pos = 1)	9 (19,6%)
Anti-VHC (+)	30	Normal	13 (43,3%)
		Alterada	17 (56,6%)

No Quadro 6 podemos observar a evolução dos 32 pacientes com infecção aguda pelo VHC e os resultados do RNA do VHC no seguimento. Entre os 32

pacientes, nove evoluíram para o óbito, cinco para o transplante renal e 18 pacientes ainda permanecem em hemodiálise, sendo oito com RNA do VHC ainda positivo e 10 com viremia indetectável. Entre os cinco pacientes transplantados, quatro permanecem com viremia presente e um não sabemos devido a perda no seu seguimento.

Quadro 6 - Evolução dos 32 casos com infecção aguda pelo VHC e resultado do RNA VHC por PCR no seguimento.

Evolução	Número de pacientes		
Hemodiálise	18	RNA-VHC (+)	8
		RNA-VHC (-)	10
Transplante renal	5	RNA-VHC (+)	4
		Perda seguimento	1
Óbito	9		
Total	32		

No Quadro 7 observamos a evolução e a resposta virológica dos 10 pacientes submetidos ao tratamento com interferon alfa-2b peguilado por 24 semanas.

Quadro 7 - Evolução dos 10 pacientes submetidos a tratamento com interferon alfa- 2b peguilado por 24 semanas.

Nº do Caso	Anti-VHC	RNA VHC Pré-tto	RNA VHC Meio tto	RNA VHC Fim tto	RNA VHC 6 meses após tto	Evolução
14	+	+	Indetectável	Indetectável	Indetectável	Hemodiálise
15	+	Indetectável	Indetectável	Indetectável	+	Hemodiálise
16	+	+	Indetectável	Indetectável	Indetectável	Hemodiálise
19	+	+	Indetectável	+	+	Óbito
23	+	+	Indetectável	Indetectável	Indetectável	Hemodiálise
24	-	+	Indetectável	+	Óbito	
25	+	+(3 meses)	Indetectável	Indetectável	Indetectável	Hemodiálise
27	+	Indetectável	Indetectável	Indetectável	Indetectável	Hemodiálise
31	+	+	Óbito			
32	+	+	Indetectável	Indetectável	Indetectável	Hemodiálise

No Quadro 8 observamos a frequência dos genótipos do VHC entre os 32 casos com infecção aguda.

Quadro 8 – Frequência dos genótipos do VHC entre os casos com infecção aguda.

Genótipo	Total
1	22
3	3
Não Realizado	7
Total	32

Nos gráficos de 1 a 32 estão representados os aspectos evolutivos dos 32 pacientes com Hepatite Aguda C diagnosticados no período estudado. Os gráficos mostram a evolução dos casos em relação ao comportamento da alanina aminotransferases (ALT, números de vezes o limite máximo da normalidade), sorologia para o anti-VHC em determinações mensais, a presença ou ausência do RNA-VHC e o comportamento dos 10 pacientes que foram submetidos a tratamento.

GRÁFICO 1

Caso 1, masculino, 51 anos,
Genótipo 1

- ▾ RNA-VHC (+)
- ▾ RNA-VHC (-)
- ▾ Anti-VHC (+)
- ▾ Anti-VHC (-)
- * Tx Renal

ALT (xLMN)

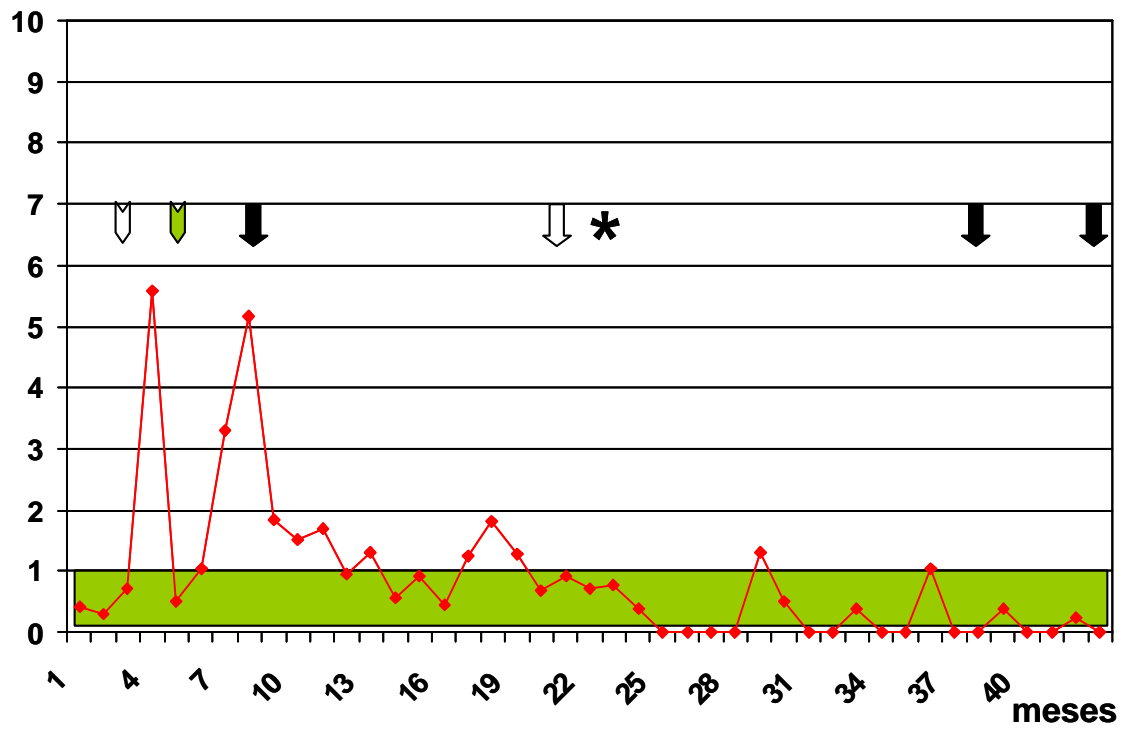


GRÁFICO 2

Caso 2, femenino, 56 anos

- ↓ RNA-VHC (+)
- ⇩ RNA-VHC (-)
- ⇩ Anti-VHC (+)
- ⇩ Anti-VHC (-)
- + Óbito

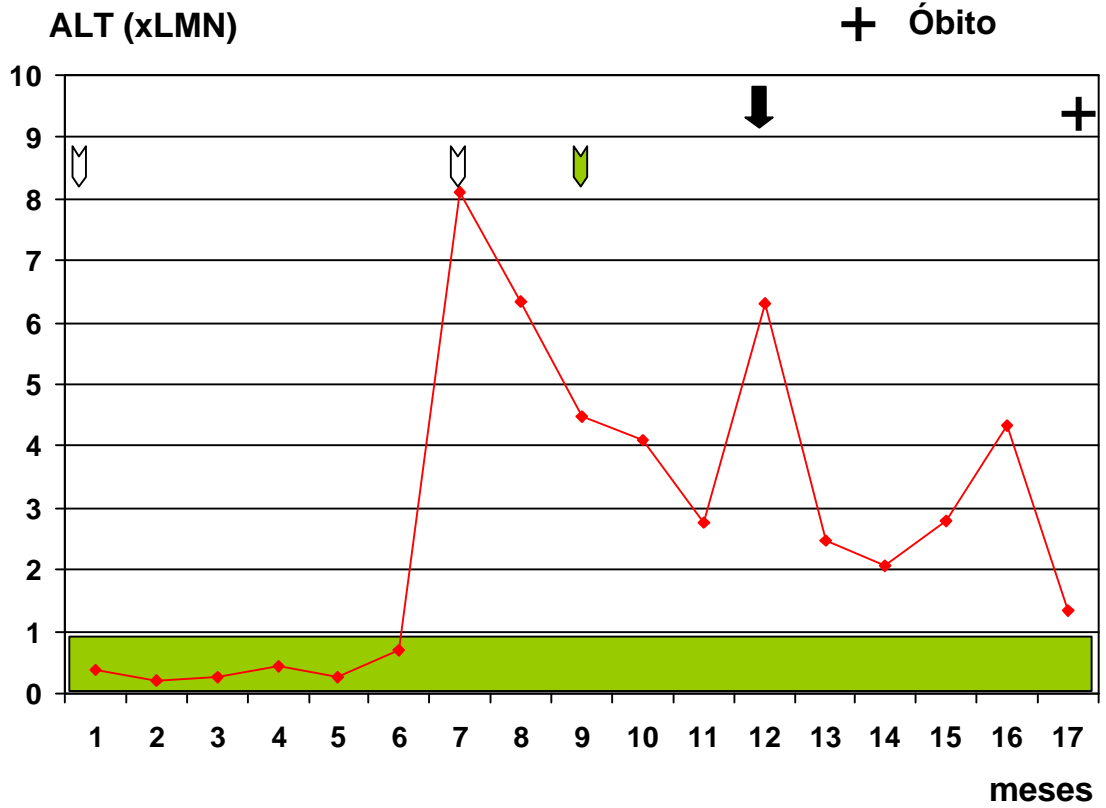


GRÁFICO 3

Caso 3, masculino, 67 anos,
Genótipo 1

- ↓ RNA-VHC (+)
- ↓ RNA-VHC (-)
- ↓ Anti-VHC (+)
- ↓ Anti-VHC (-)

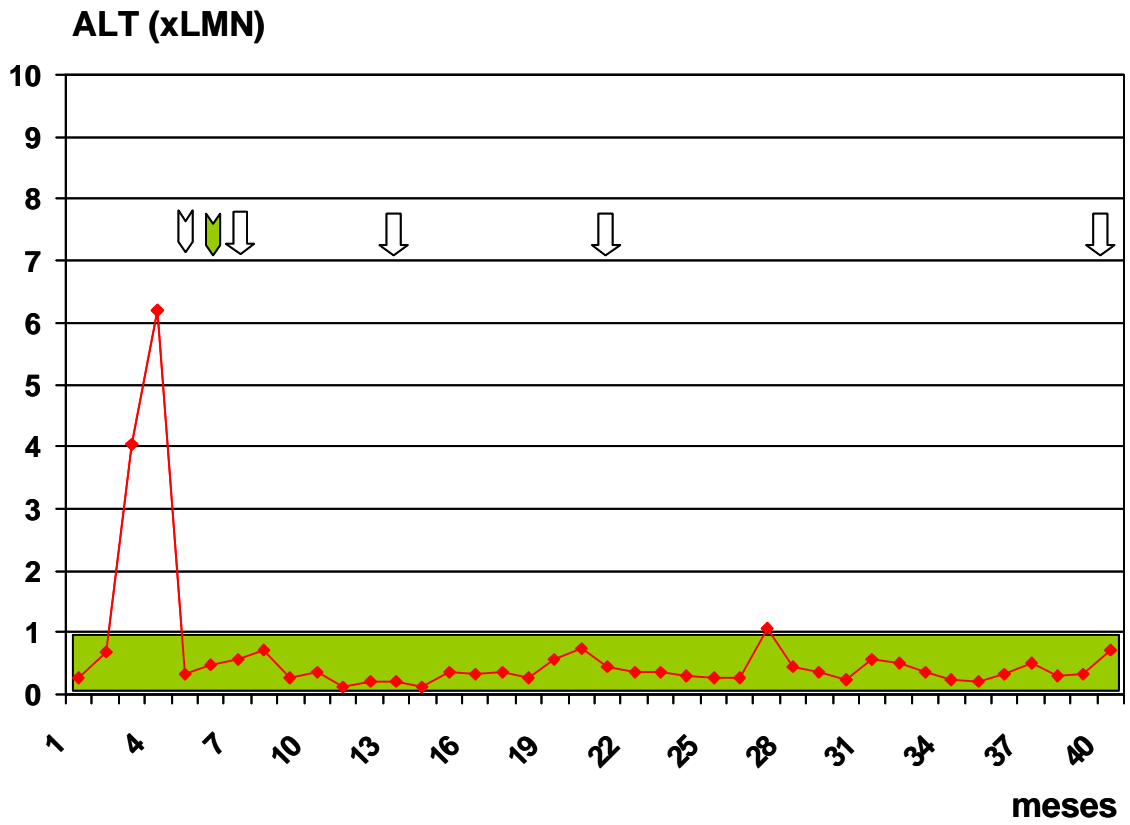


GRÁFICO 4

Caso 4, masculino, 67 anos,
Genótipo 1

- ↓ RNA-VHC (+)
- ↓ RNA-VHC (-)
- ↓ Anti-VHC (+)
- ↓ Anti-VHC (-)

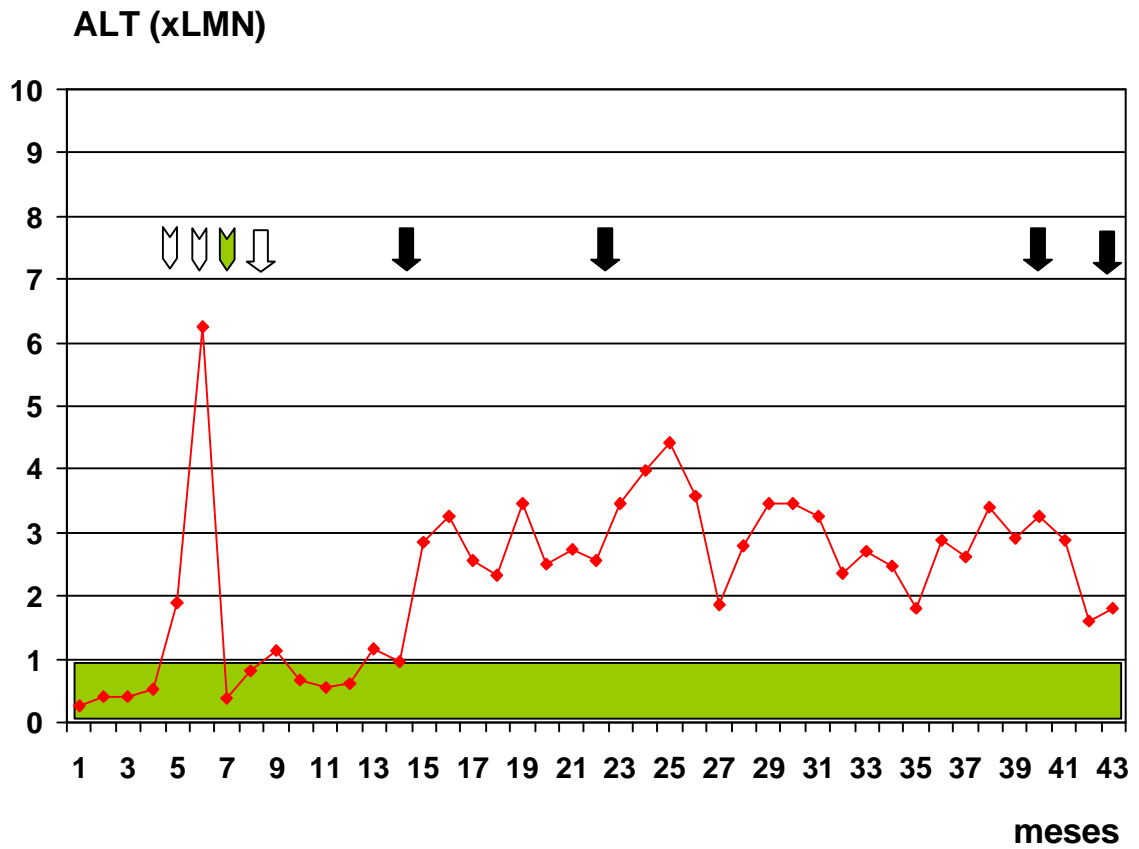


GRÁFICO 5

Caso 5, femenino, 35 anos,
Genótipo 1

↓ RNA-VHC (+)

↓ RNA-VHC (-)

↓ Anti-VHC (+)

↓ Anti-VHC (-)

* Tx Renal

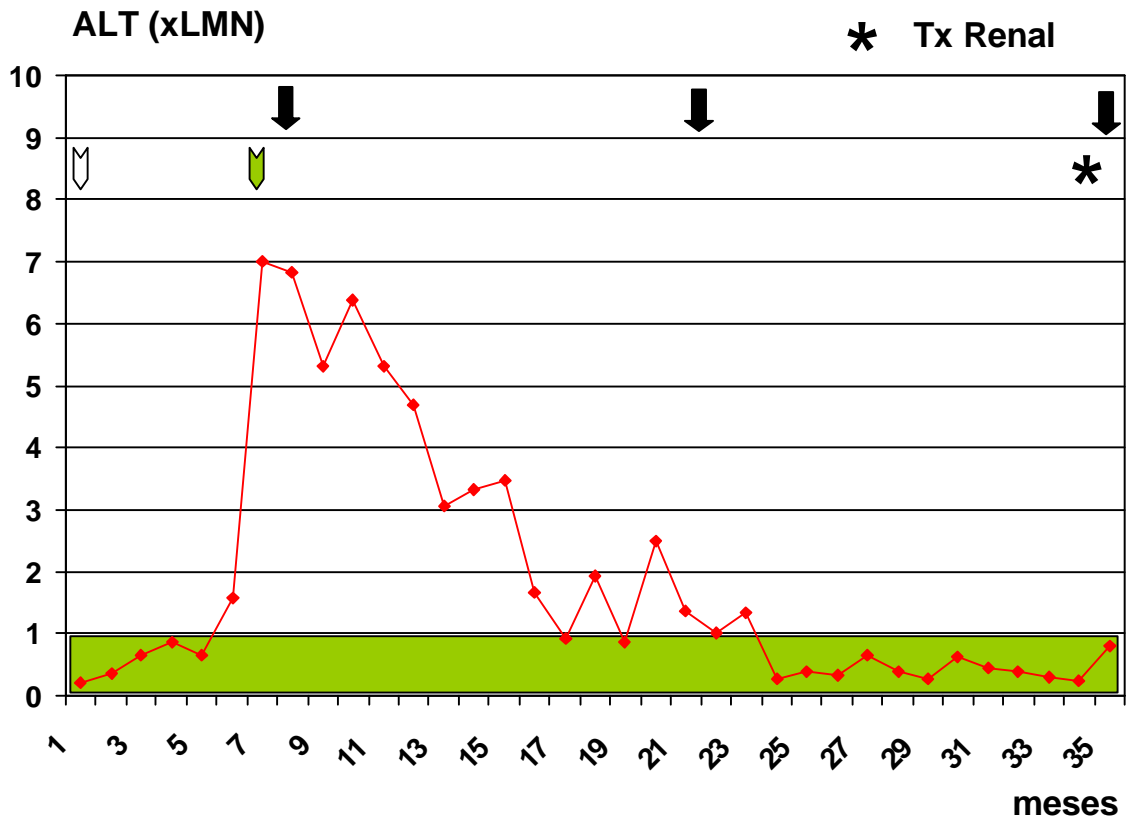


GRÁFICO 6

Caso 6, masculino, 57anos

▾ RNA-VHC (+)

▾ RNA-VHC (-)

▾ Anti-VHC (+)

▾ Anti-VHC (-)

⊕ Óbito

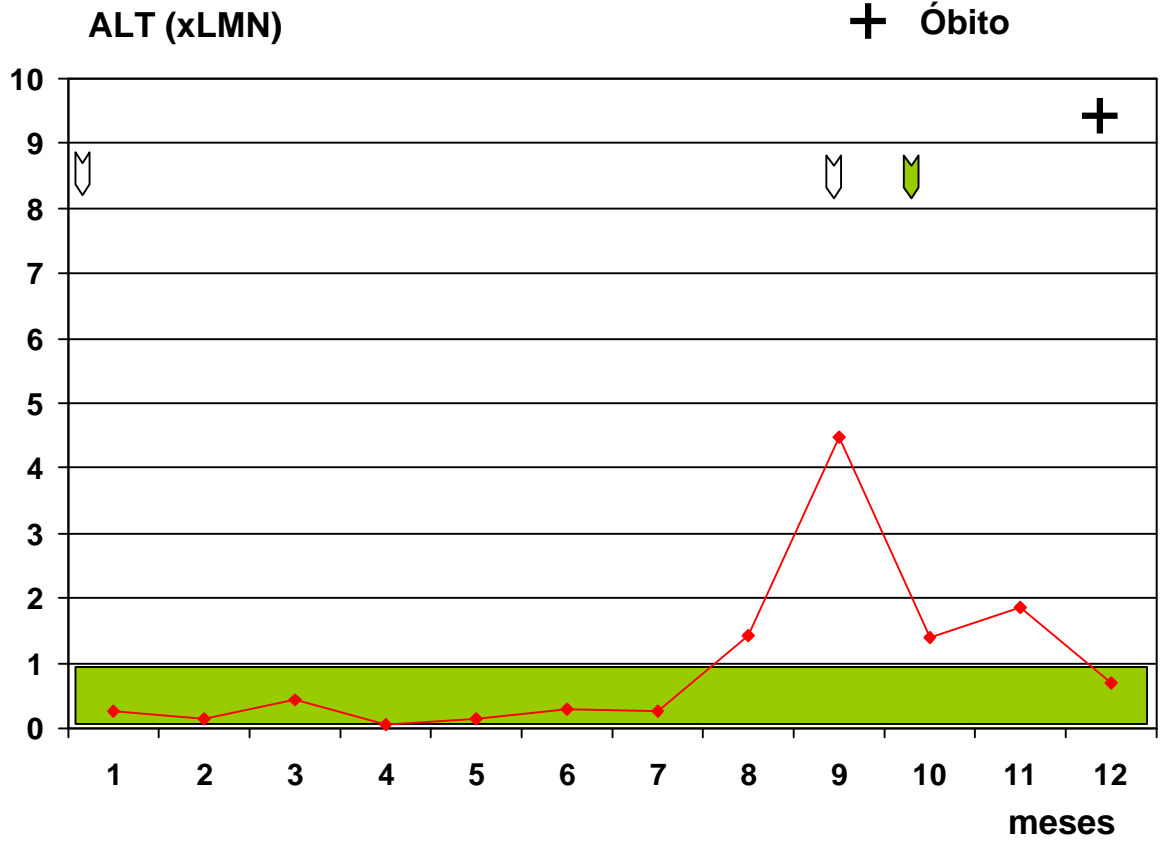


GRÁFICO 7

Caso 7, masculino, 17 anos,
Genótipo 1

↓ RNA-VHC (+)

↓ RNA-VHC (-)

↓ Anti-VHC (+)

↓ Anti-VHC (-)

* Tx Renal

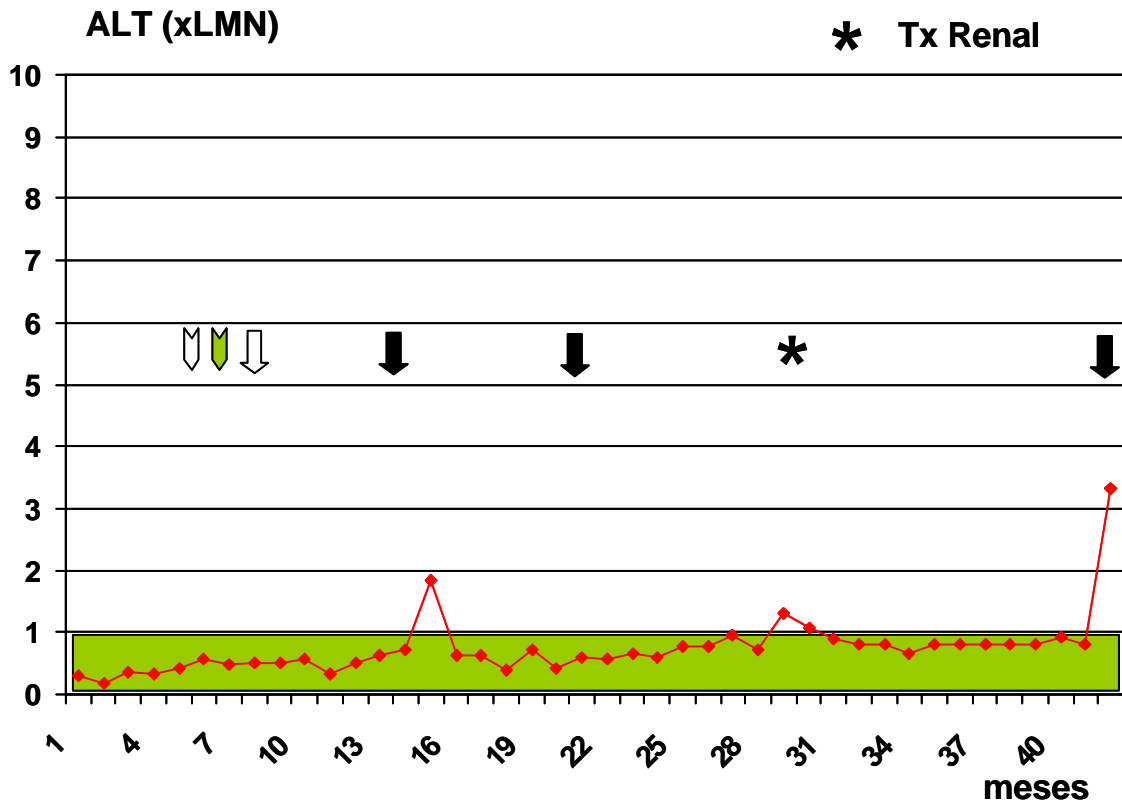


GRÁFICO 8

Caso 8, femenino, 36 anos,
Genótipo 1

- ↓ RNA-VHC (+)
- ⇩ RNA-VHC (-)
- ↕ Anti-VHC (+)
- ⇩ Anti-VHC (-)
- ✦ Biopsia 0/2/1/1

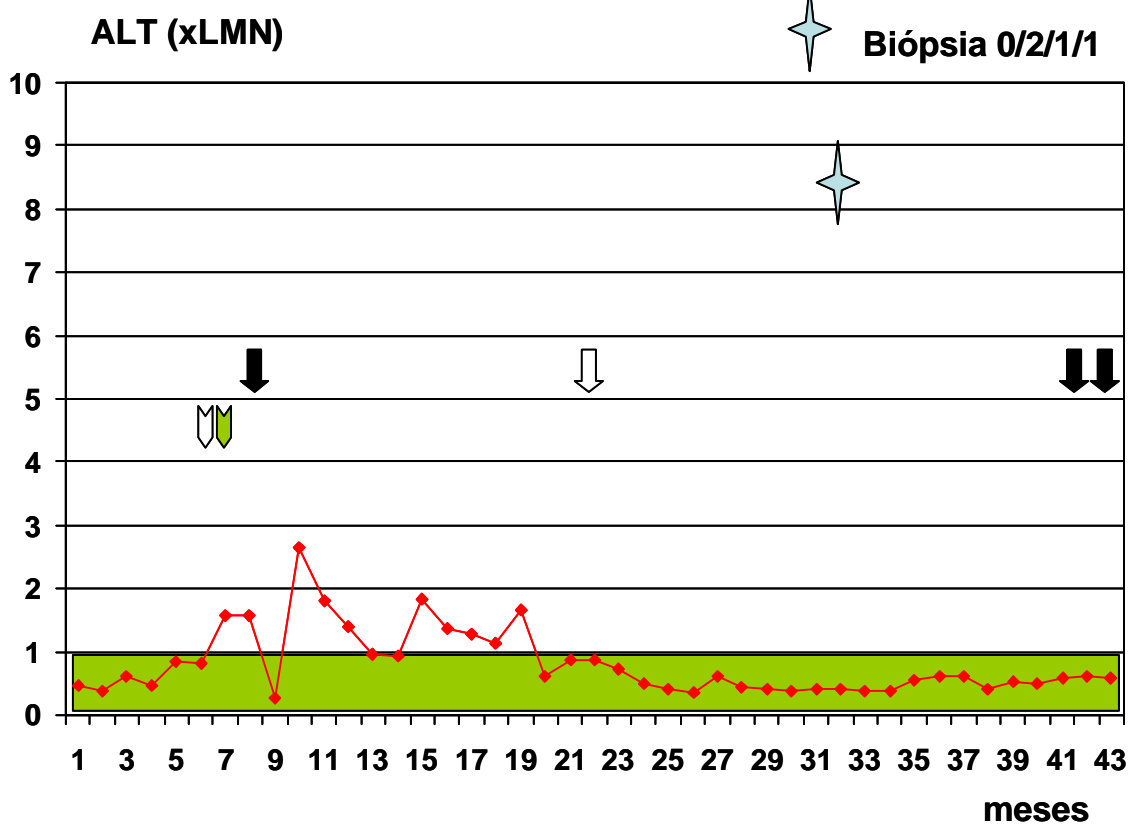


GRÁFICO 9

Caso 9, masculino, 61 anos,
Genótipo 3

- ↓ RNA-VHC (+)
- ⇩ RNA-VHC (-)
- ⇩ Anti-VHC (+)
- ⇩ Anti-VHC (-)
- + Óbito

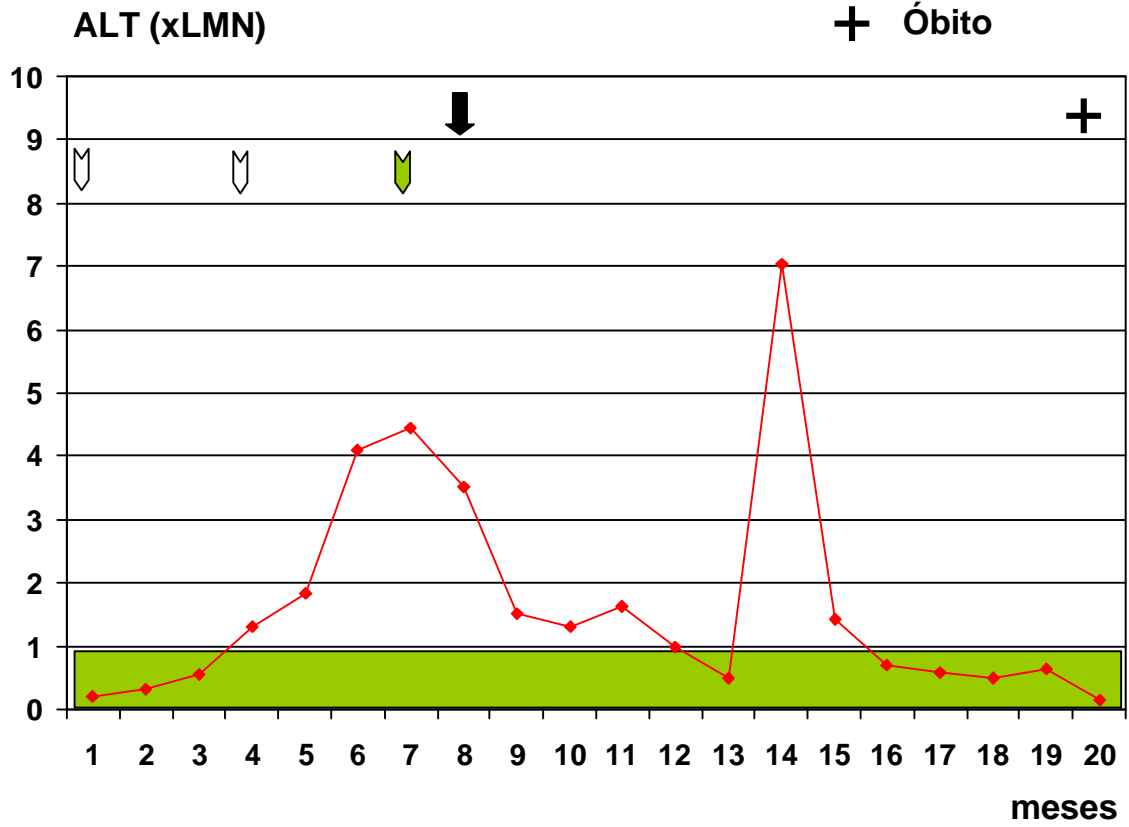


GRÁFICO 10

Caso 10, femenino, 46 anos

- ↓ RNA-VHC (+)
- ↓ RNA-VHC (-)
- ↓ Anti-VHC (+)
- ↓ Anti-VHC (-)
- * Tx Renal

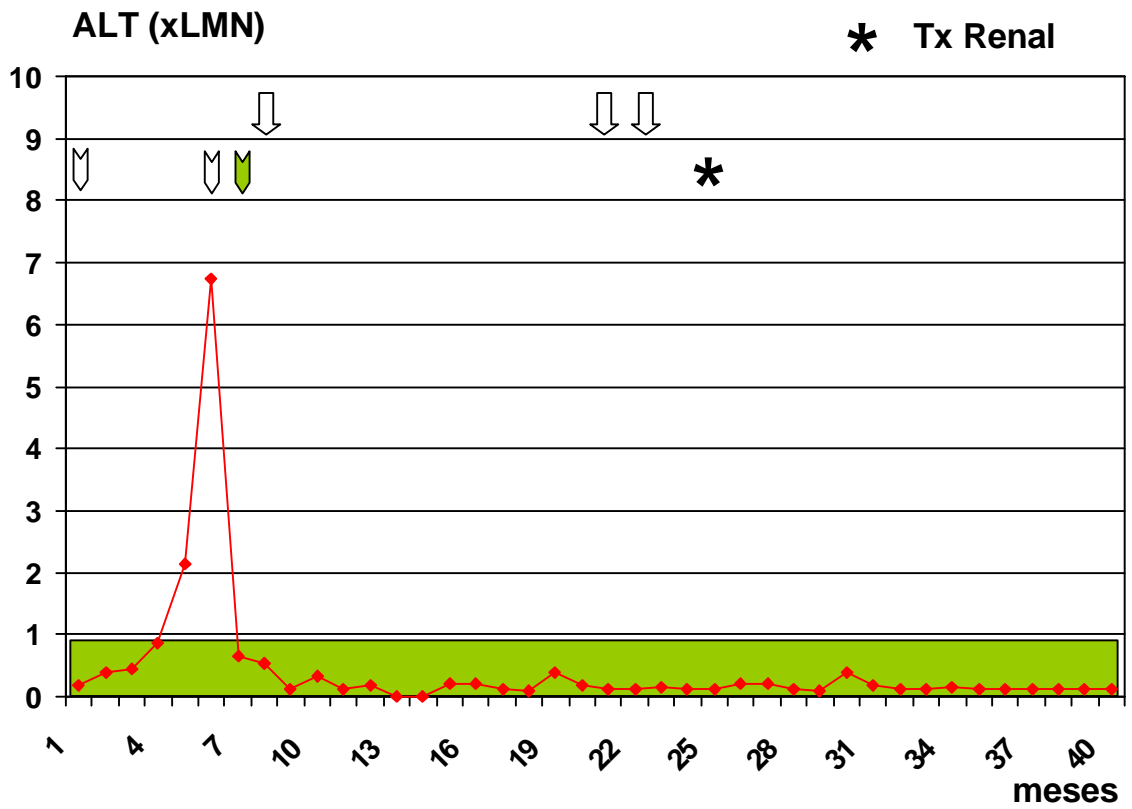


GRÁFICO 11

Caso 11, femenino, 72 anos,
Genótipo 1

- ▣ RNA-VHC (+)
- ◻ RNA-VHC (-)
- ◼ Anti-VHC (+)
- ◻ Anti-VHC (-)

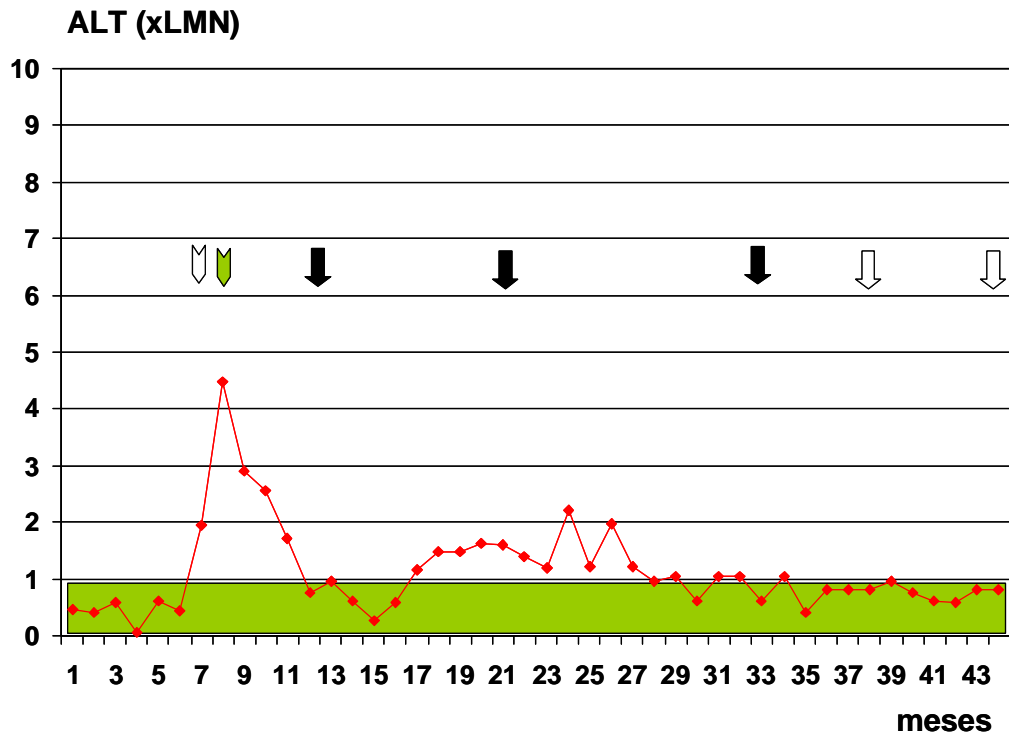


GRÁFICO 12

Caso 12, femenino, 44 anos,
Genótipo 1

- ▾ RNA-VHC (+)
- ▾ RNA-VHC (-)
- ▾ Anti-VHC (+)
- ▾ Anti-VHC (-)

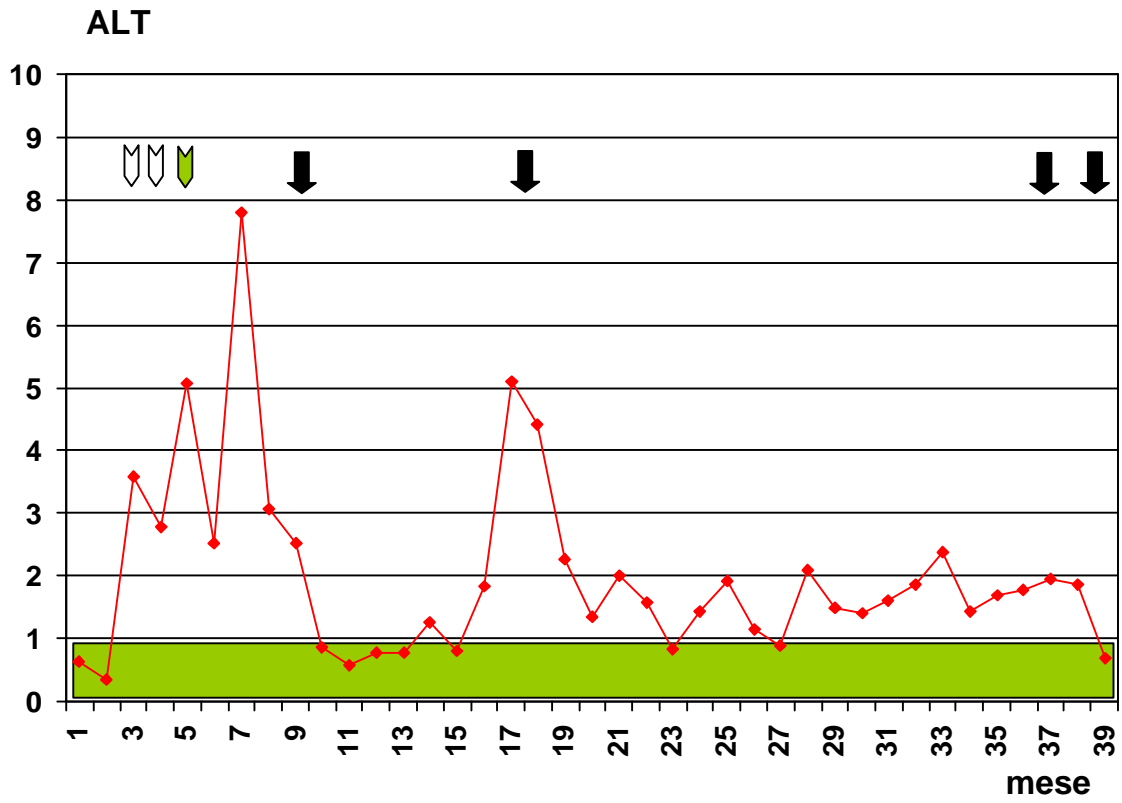


GRÁFICO 13

Caso 13, femenino, 82 anos,
Genótipo 1

- ↓ RNA-VHC (+)
- ⇩ RNA-VHC (-)
- ⇩ Anti-VHC (+)
- ⇩ Anti-VHC (-)
- + Óbito

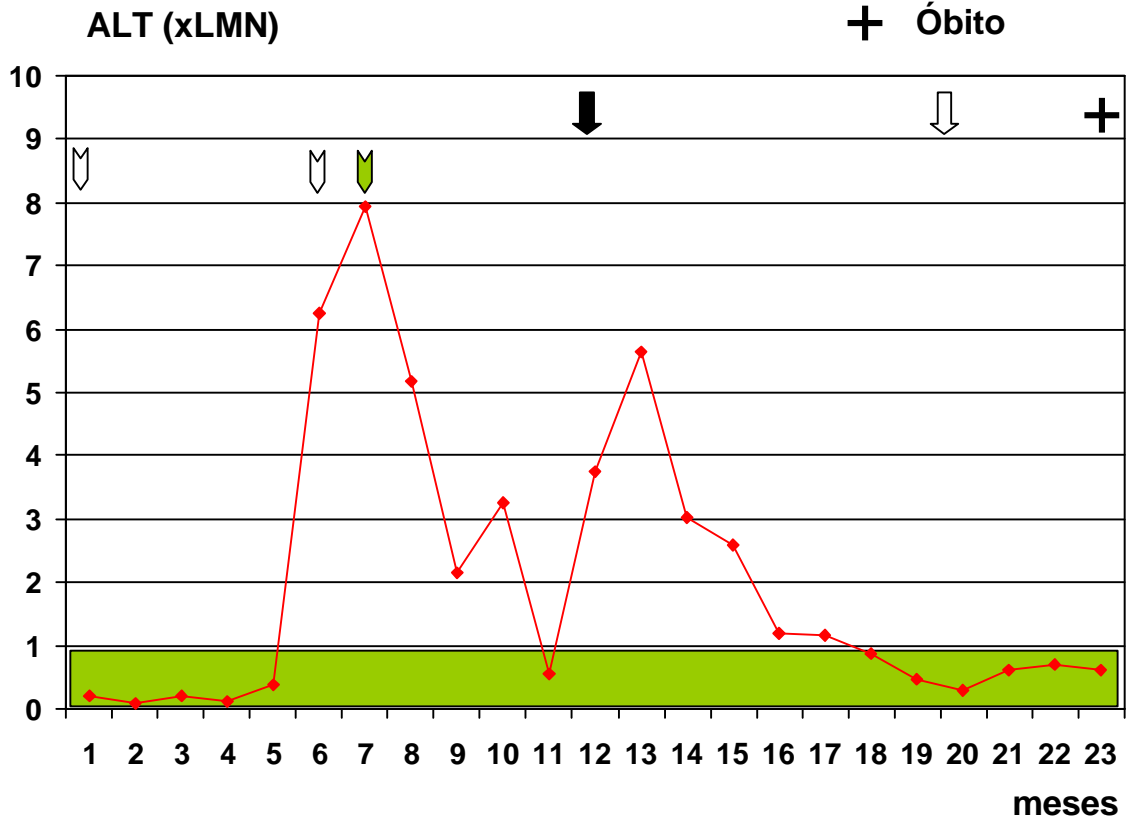


GRÁFICO 14

Caso 14, masculino, 40 anos
Genótipo 3

IFN-alfa 2b peg 1 mcg/kg

- ▾ RNA-VHC (+)
- ▾ RNA-VHC (-)
- ▾ Anti-VHC (+)
- ▾ Anti-VHC (-)

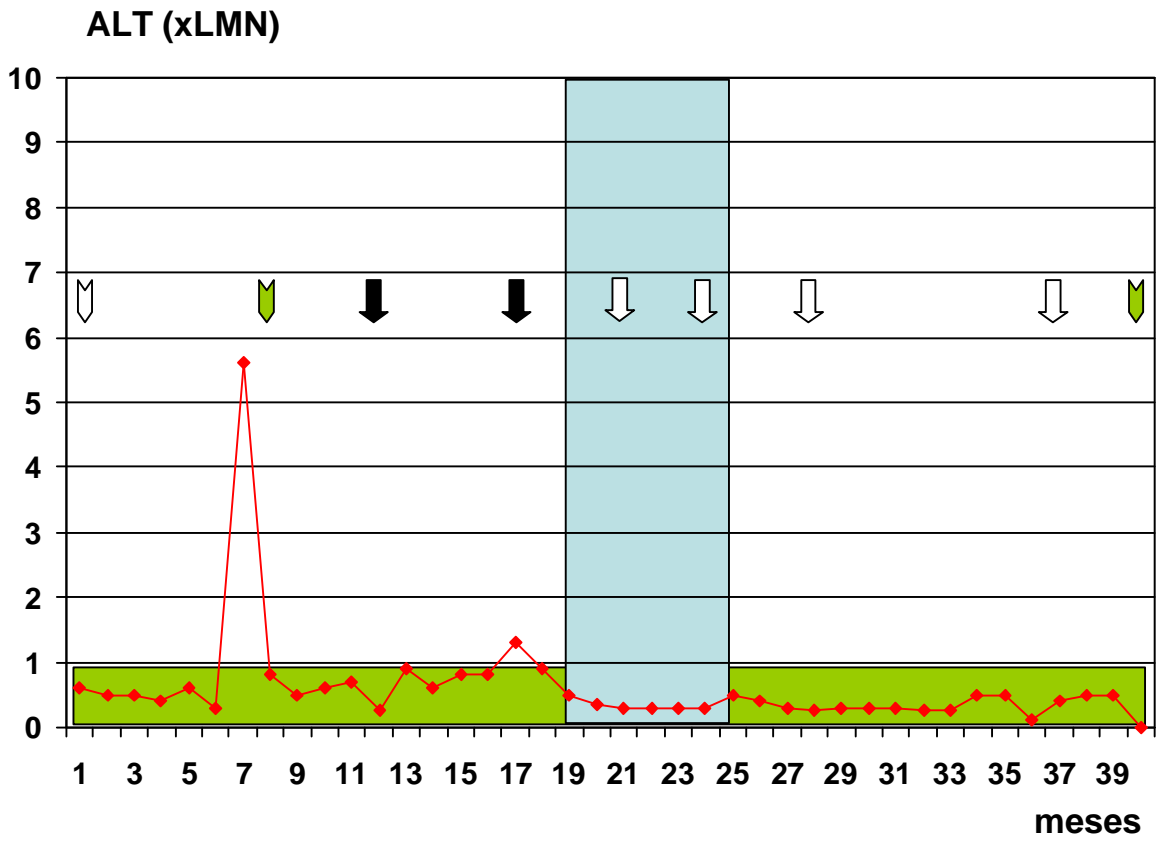


GRÁFICO 15

Caso 15, feminino, 24 anos,
Genótipo 1

IFN-alfa 2b peg 1 mcg/kg

RNA-VHC (+)

RNA-VHC (-)

Anti-VHC (+)

Anti-VHC (-)

Biópsia 1/2/2/2

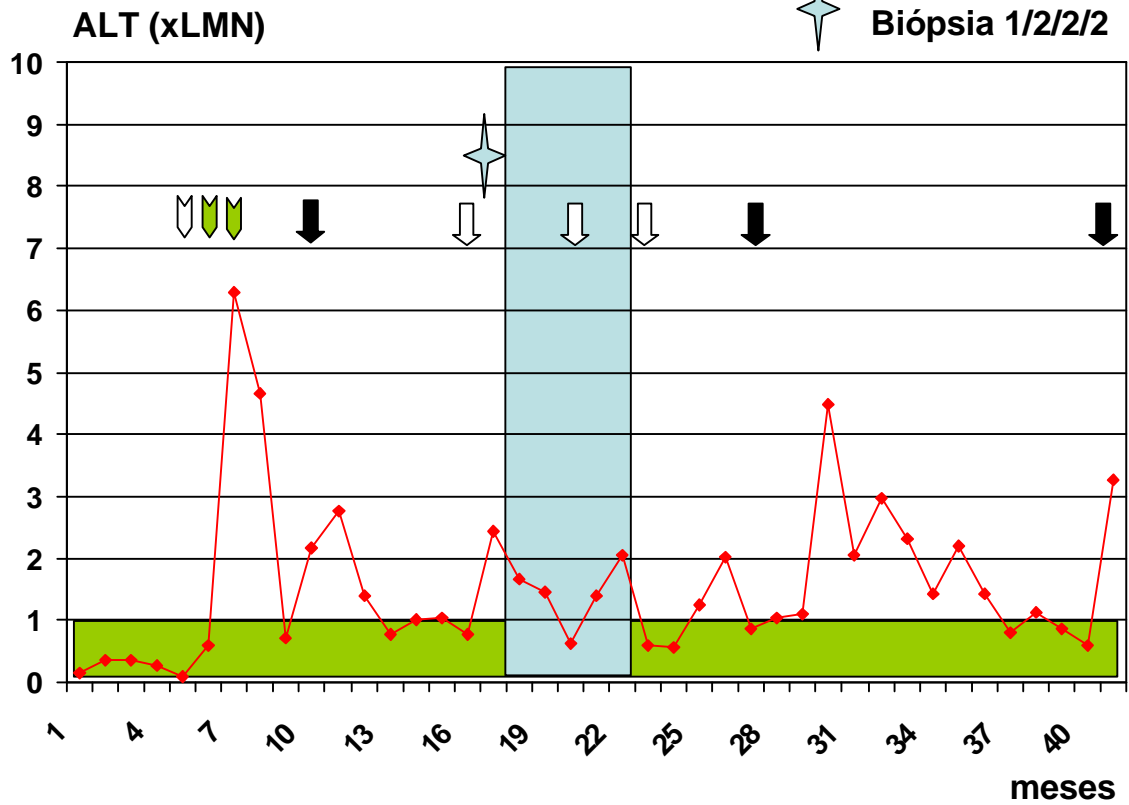


GRÁFICO 16

Caso 16, masculino, 41 anos,
Genótipo 1

IFN-alfa 2b peg 1 mcg/kg

RNA-VHC (+)

RNA-VHC (-)

Anti-VHC (+)

Anti-VHC (-)

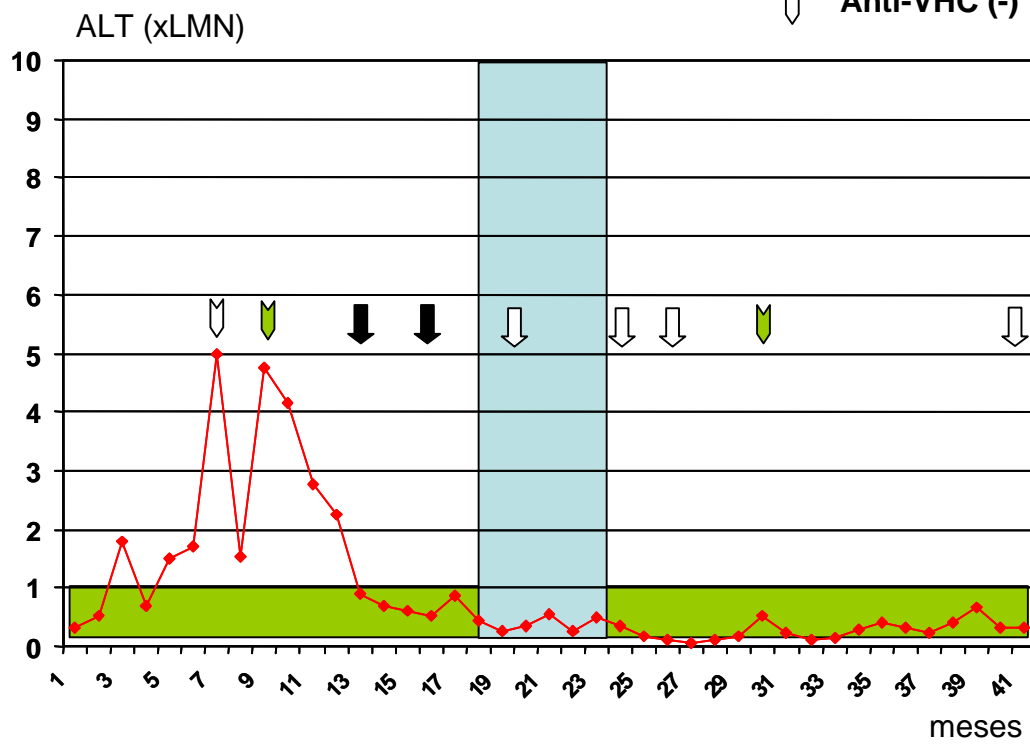


GRÁFICO 17

Caso 17, masculino, 62 anos,
Genótipo 1

- ↓ RNA-VHC (+)
- ⇩ RNA-VHC (-)
- ⇩ Anti-VHC (+)
- ⇩ Anti-VHC (-)
- + Óbito

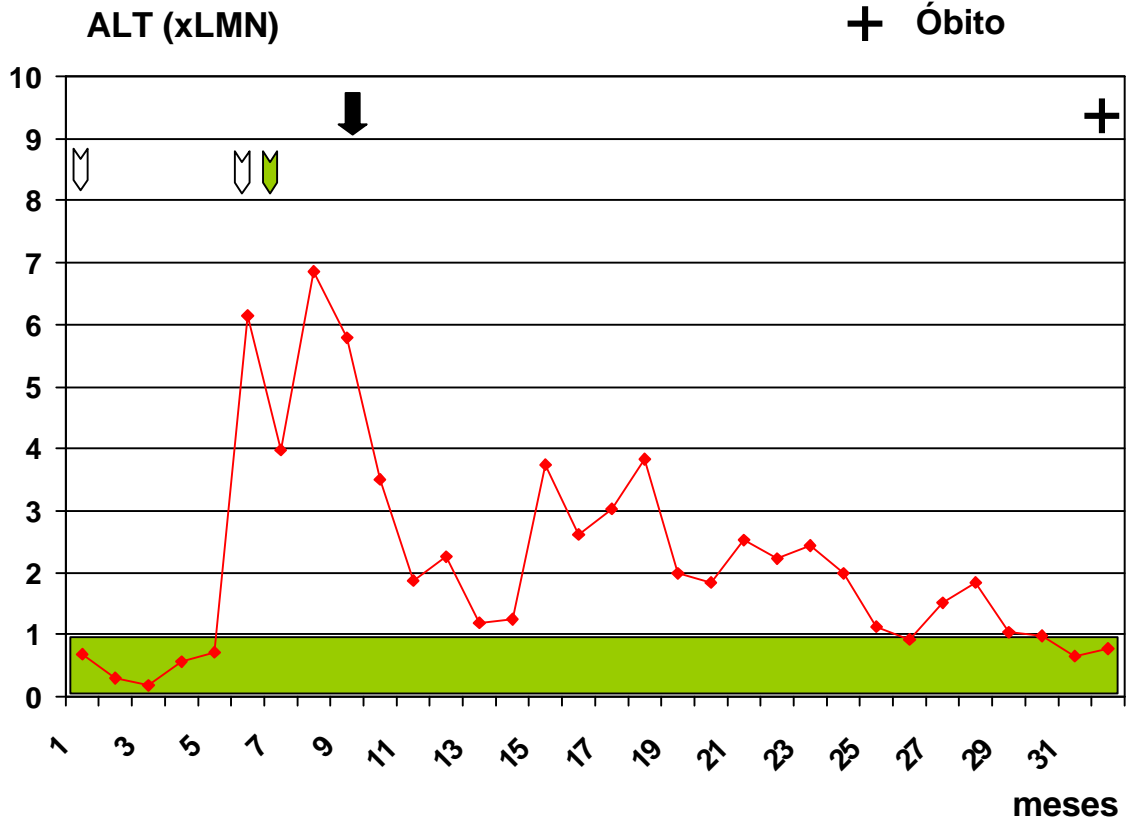


GRÁFICO 18

Caso 18, masculino, 20 anos,
Genótipo 1

- ↓ RNA-VHC (+)
- ⇩ RNA-VHC (-)
- ⇩ Anti-VHC (+)
- ⇩ Anti-VHC (-)
- * Tx Renal

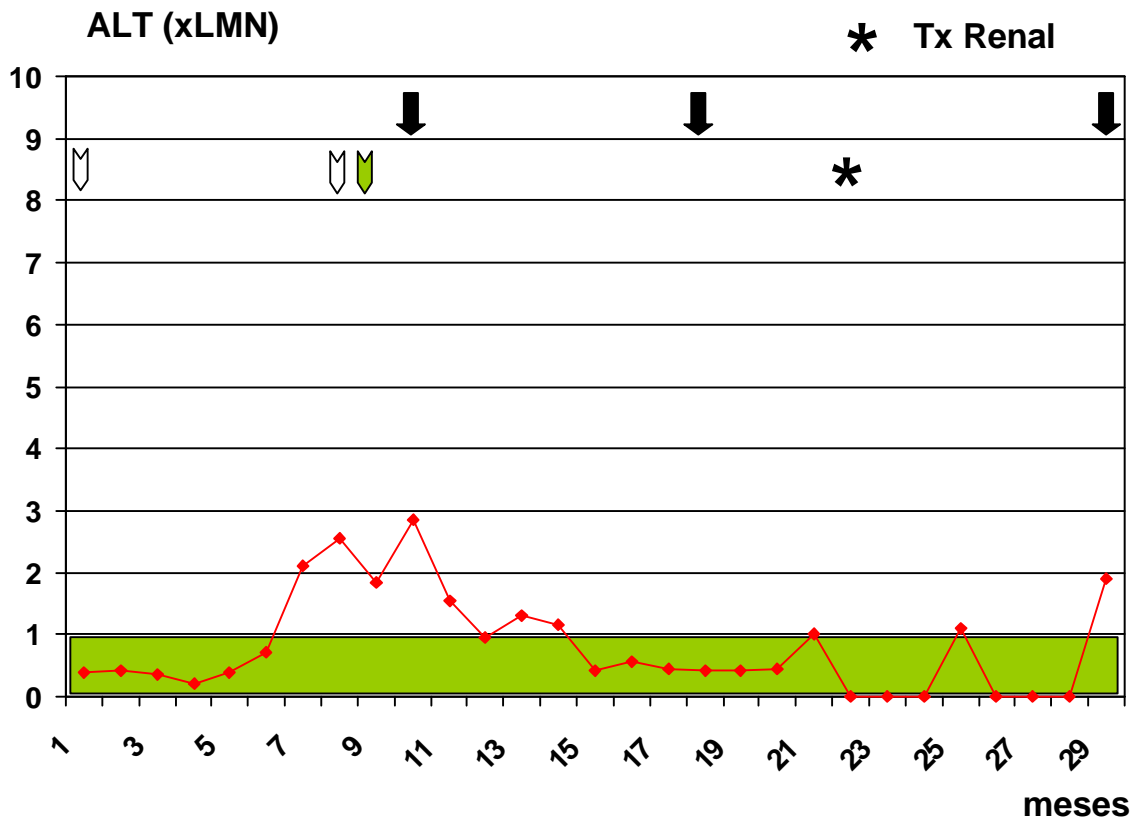


GRÁFICO 19

Caso 19, masculino, 56anos,
Genótipo 1

IFN-alfa 2b peg 1 mcg/kg

RNA-VHC (+)

RNA-VHC (-)

Anti-VHC (+)

Anti-VHC (-)

Óbito

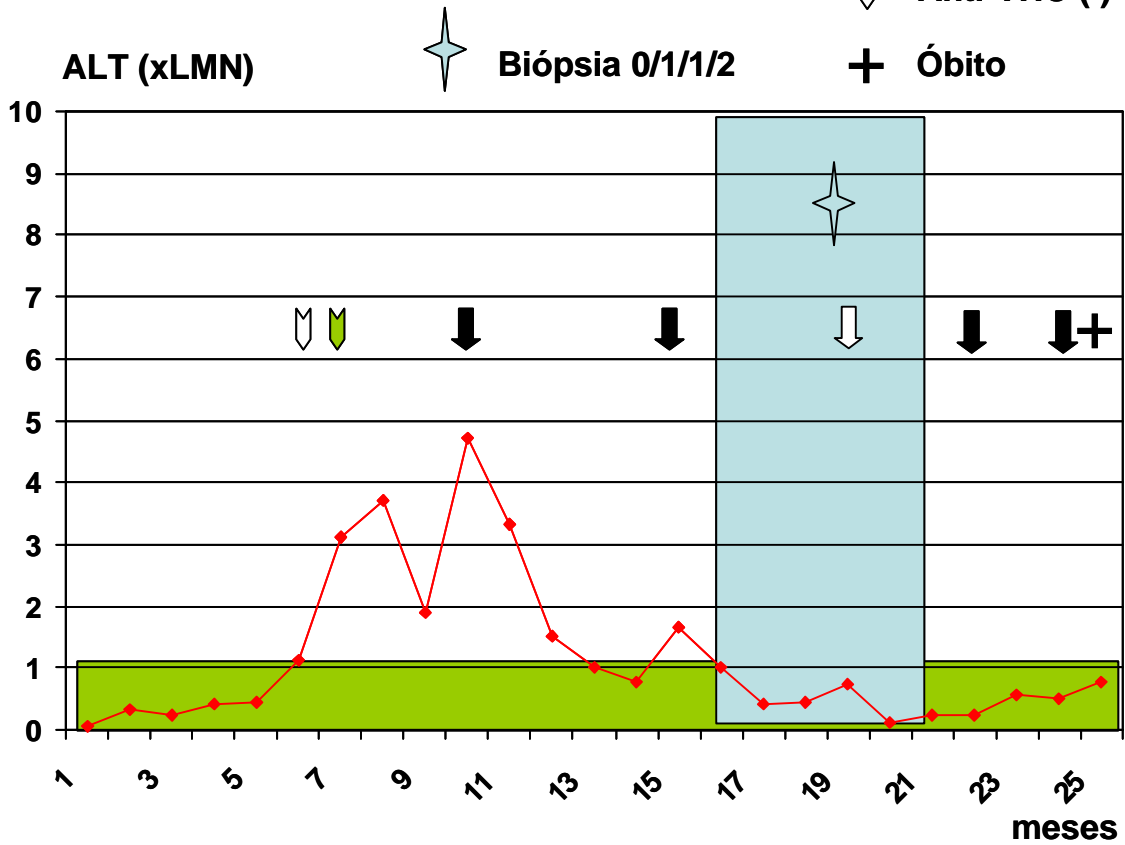


GRÁFICO 20

Caso 20, femenino, 41 anos

↓ RNA-VHC (+)

↓ RNA-VHC (-)

↓ Anti-VHC (+)

↓ Anti-VHC (-)

* Tx Renal

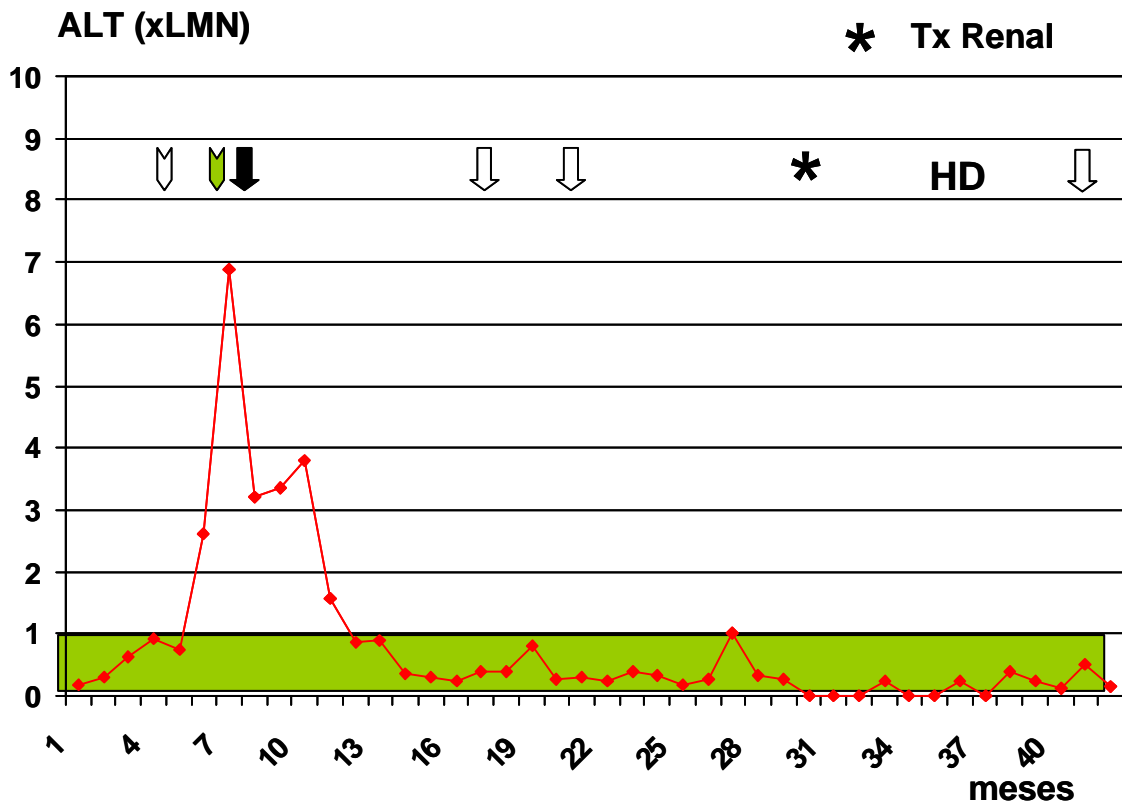


GRÁFICO 21

Caso 21, femenino, 76 anos

- ↓ RNA-VHC (+)
- ↓ RNA-VHC (-)
- ↓ Anti-VHC (+)
- ↓ Anti-VHC (-)

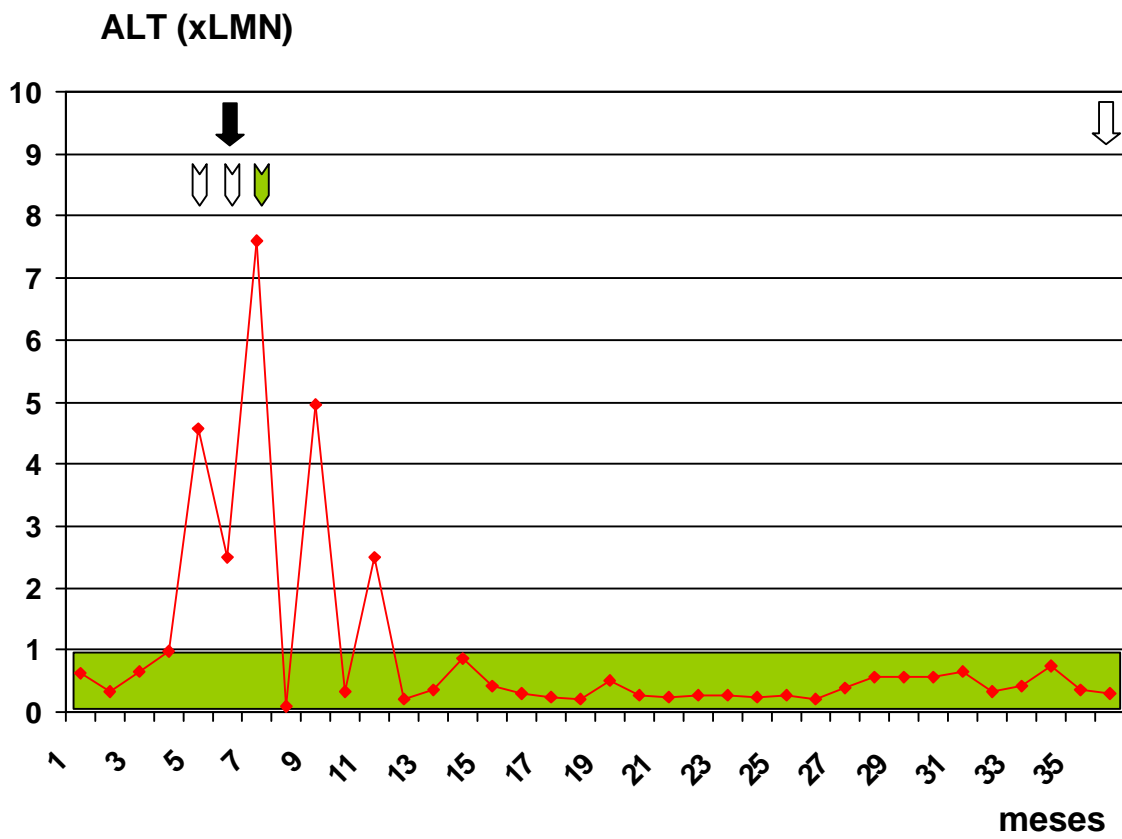


GRÁFICO 22

Caso 22, masculino, 35 años

- ↓ RNA-VHC (+)
- ⇩ RNA-VHC (-)
- ⇩ Anti-VHC (+)
- ⇩ Anti-VHC (-)

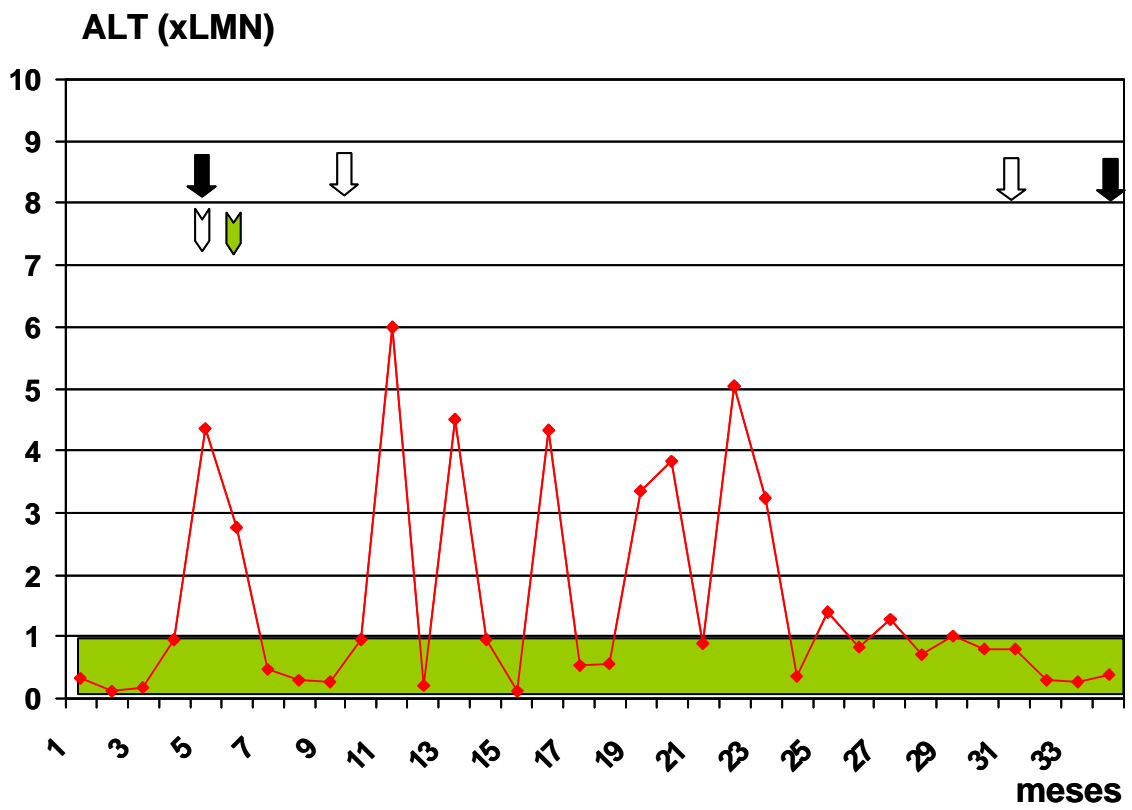


GRÁFICO 23

**Caso 23, masculino, 65 años,
Genótipo 1**

IFN-alfa 2b peg 1 mcg/kg

- ↓ RNA-VHC (+)
- ↓ RNA-VHC (-)
- ↓ Anti-VHC (+)
- ↓ Anti-VHC (-)

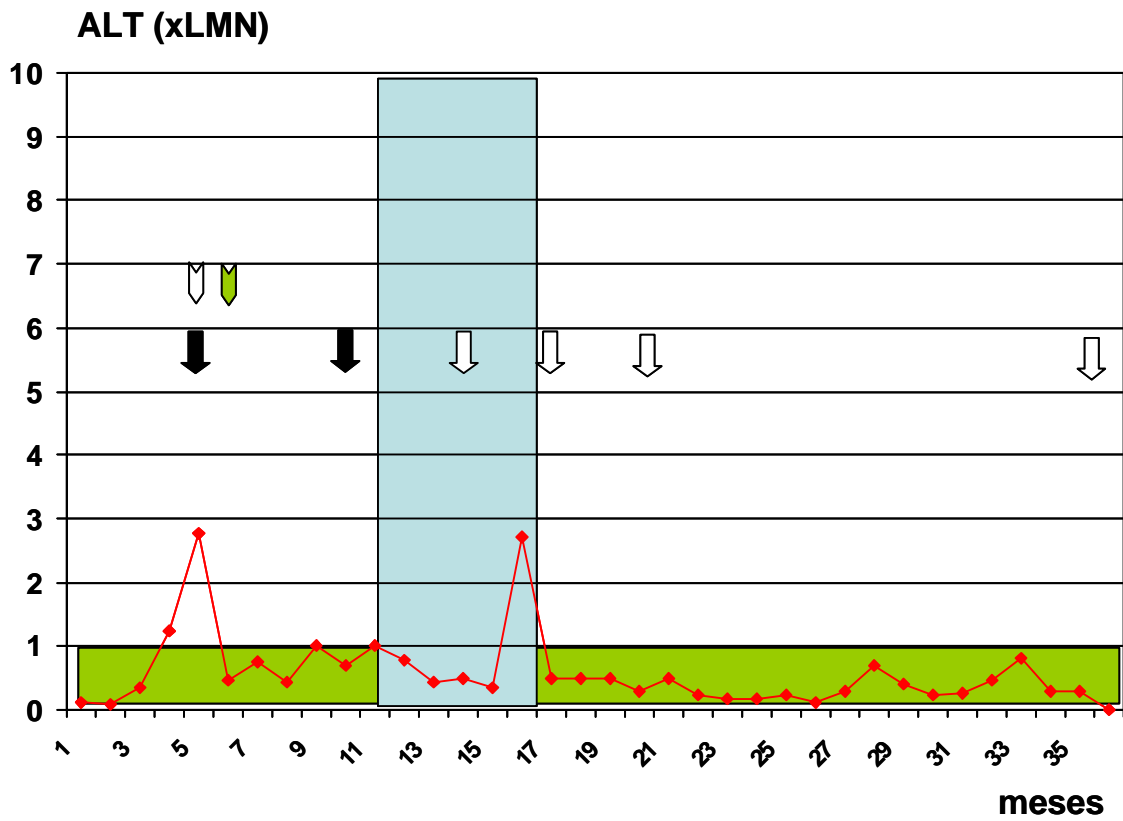


GRÁFICO 24

**Caso 24, femenino, 42 anos,
Genótipo 3**

 IFN-alfa 2b peg 1 mcg/kg

 RNA-VHC (+)

 RNA-VHC (-)

 Anti-VHC (+)

 Anti-VHC (-)

 Óbito

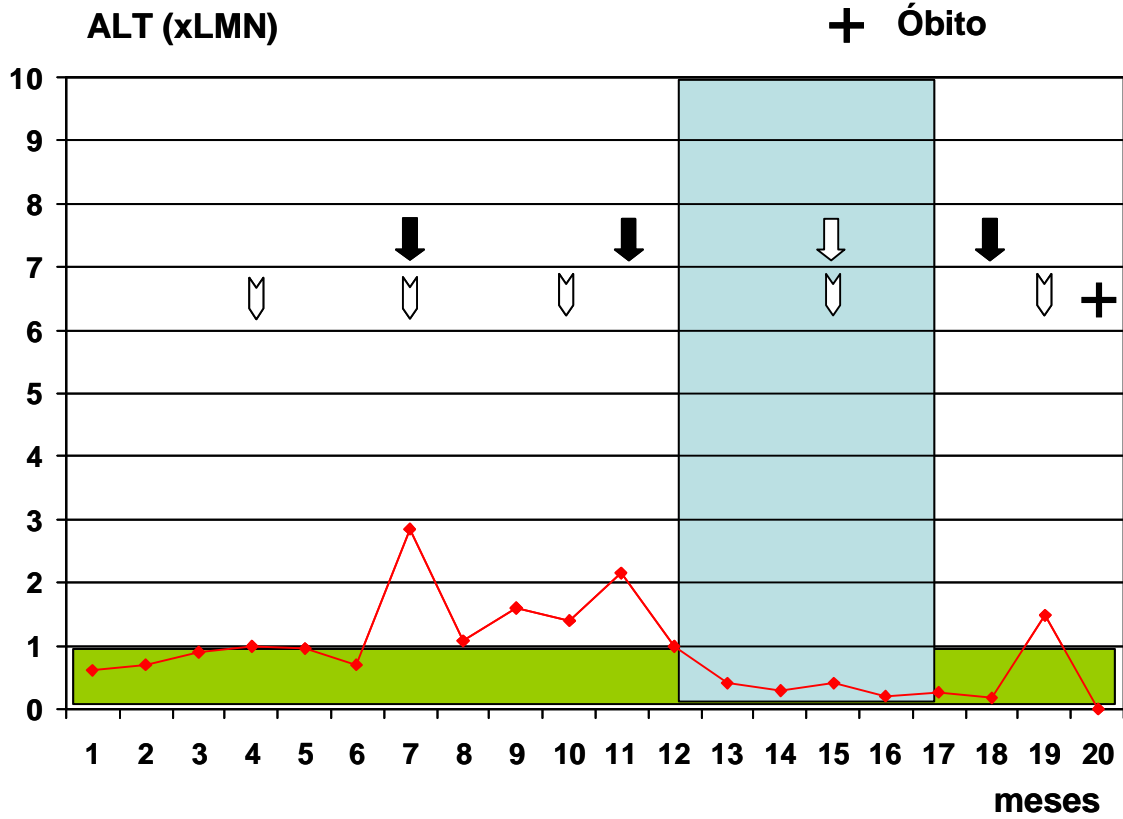


GRÁFICO 25

Caso 25, masculino, 49 anos,
Genótipo 1

IFN-alfa 2b peg 1 mcg/kg

RNA-VHC (+)

RNA-VHC (-)

Anti-VHC (+)

Anti-VHC (-)

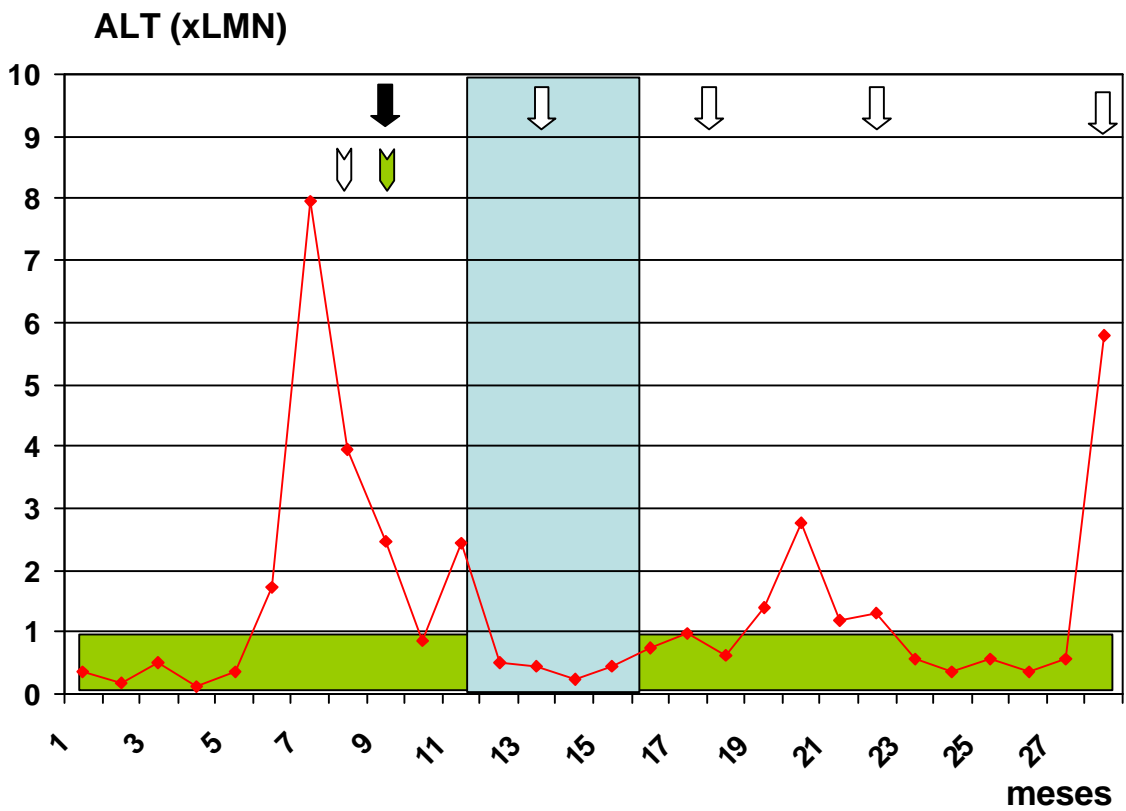


GRÁFICO 26

Caso 26, masculino, 57 anos

↓ RNA-VHC (+)

⇩ RNA-VHC (-)

⇩ Anti-VHC (+)

⇩ Anti-VHC (-)

+ Óbito

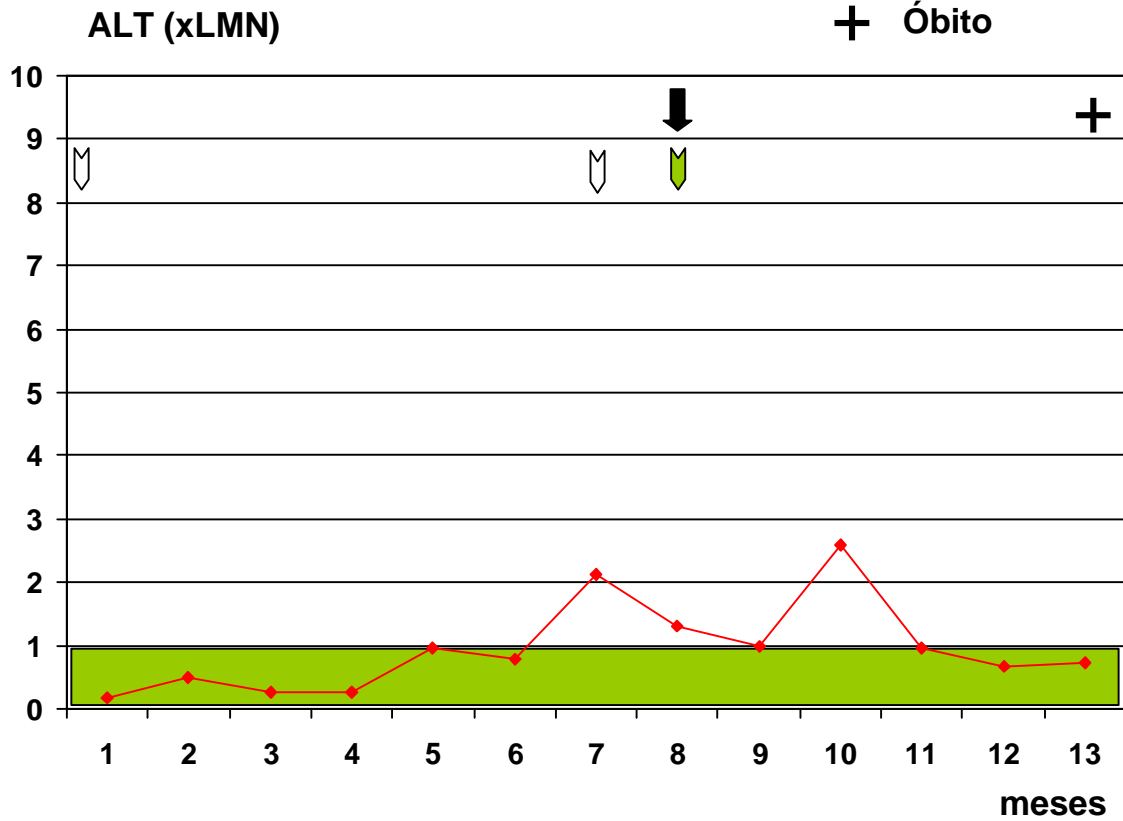


GRÁFICO 27

Caso 27, femenino, 64 anos

IFN-alfa 2b peg 1 mcg/kg

RNA-VHC (+)

RNA-VHC (-)

Anti-VHC (+)

Anti-VHC (-)

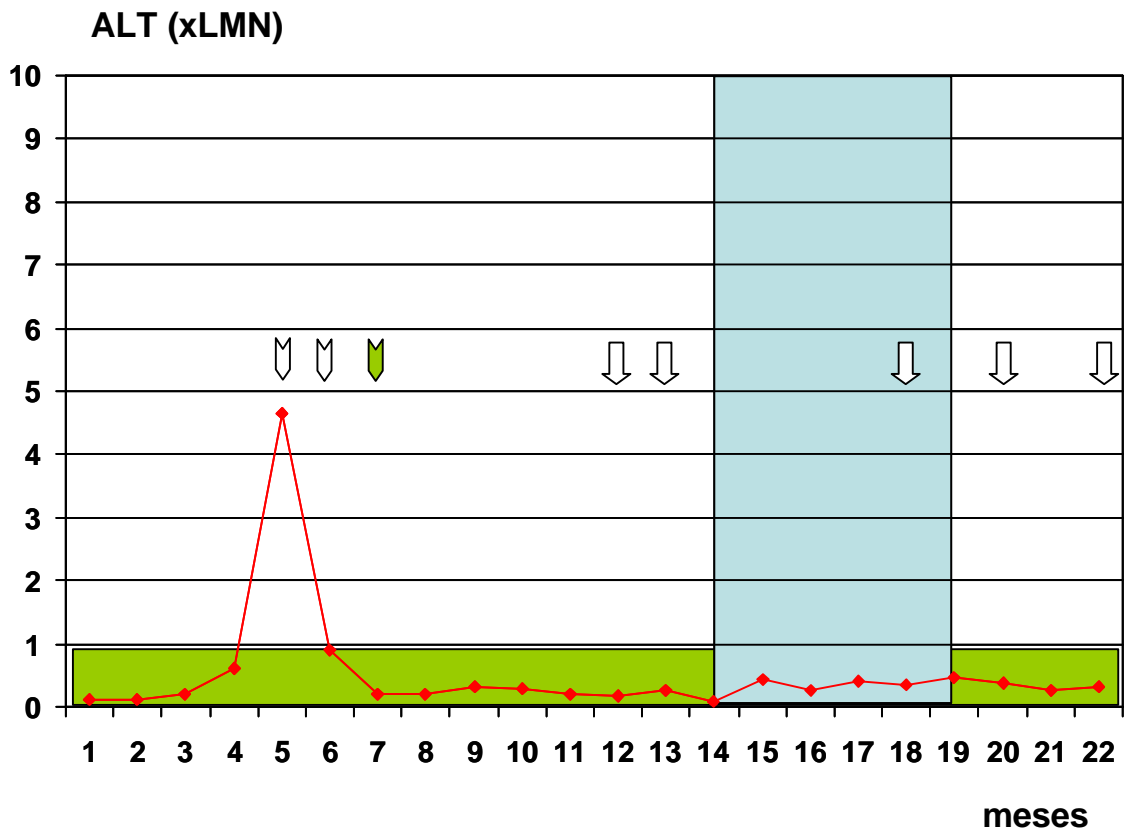


GRÁFICO 28

Caso 28, masculino, 61 anos,
Genótipo 1

- ↓ RNA-VHC (+)
- ↓ RNA-VHC (-)
- ↓ Anti-VHC (+)
- ↓ Anti-VHC (-)

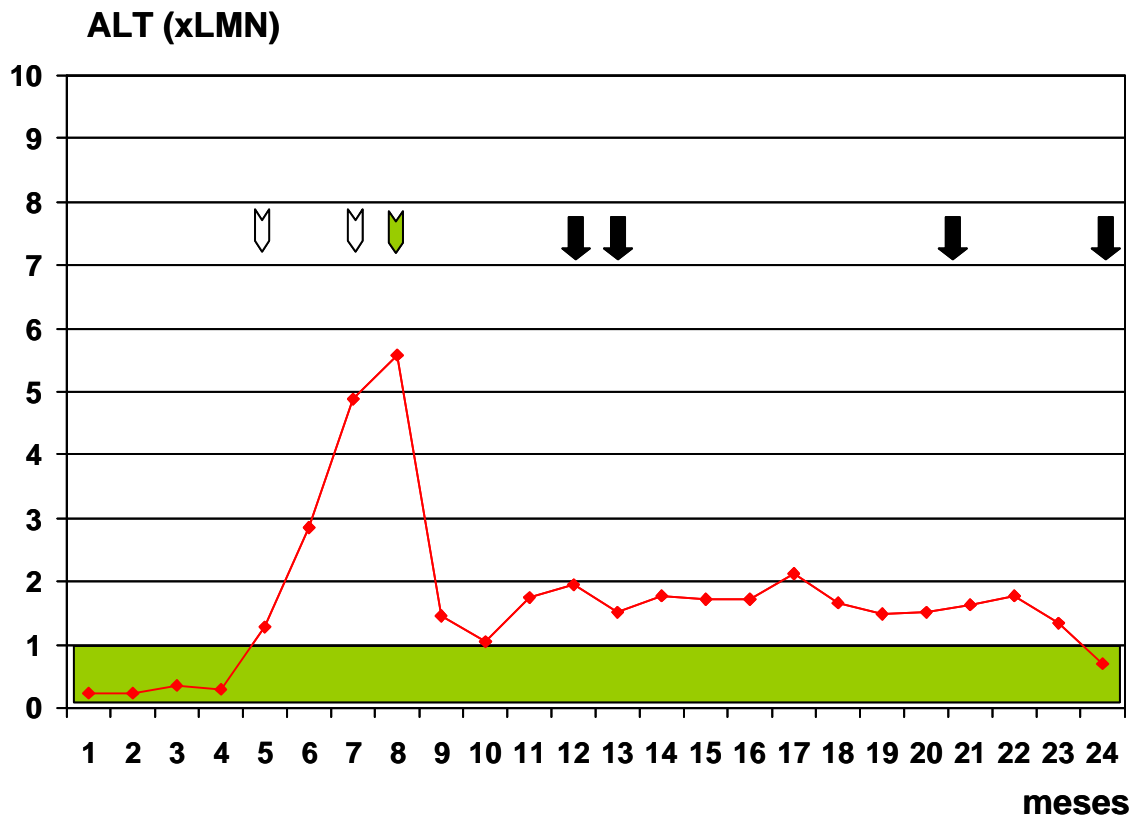


GRÁFICO 29

**Caso 29, feminino, 47 anos,
Genótipo 1**

- ↓ RNA-VHC (+)
- ⇩ RNA-VHC (-)
- ⇩ Anti-VHC (+)
- ⇩ Anti-VHC (-)

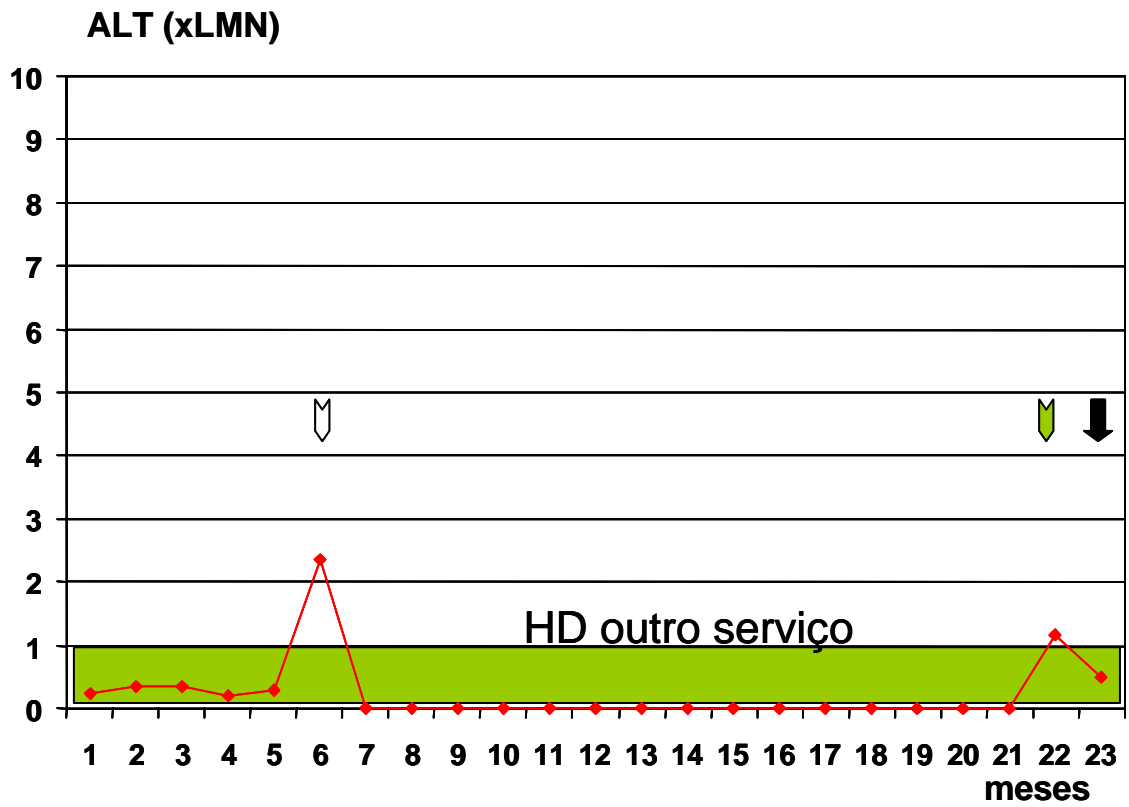


GRÁFICO 30

**Caso 30, femenino, 83 anos,
Genótipo 1**

- ▾ RNA-VHC (+)
- ▾ RNA-VHC (-)
- ▾ Anti-VHC (+)
- ▾ Anti-VHC (-)

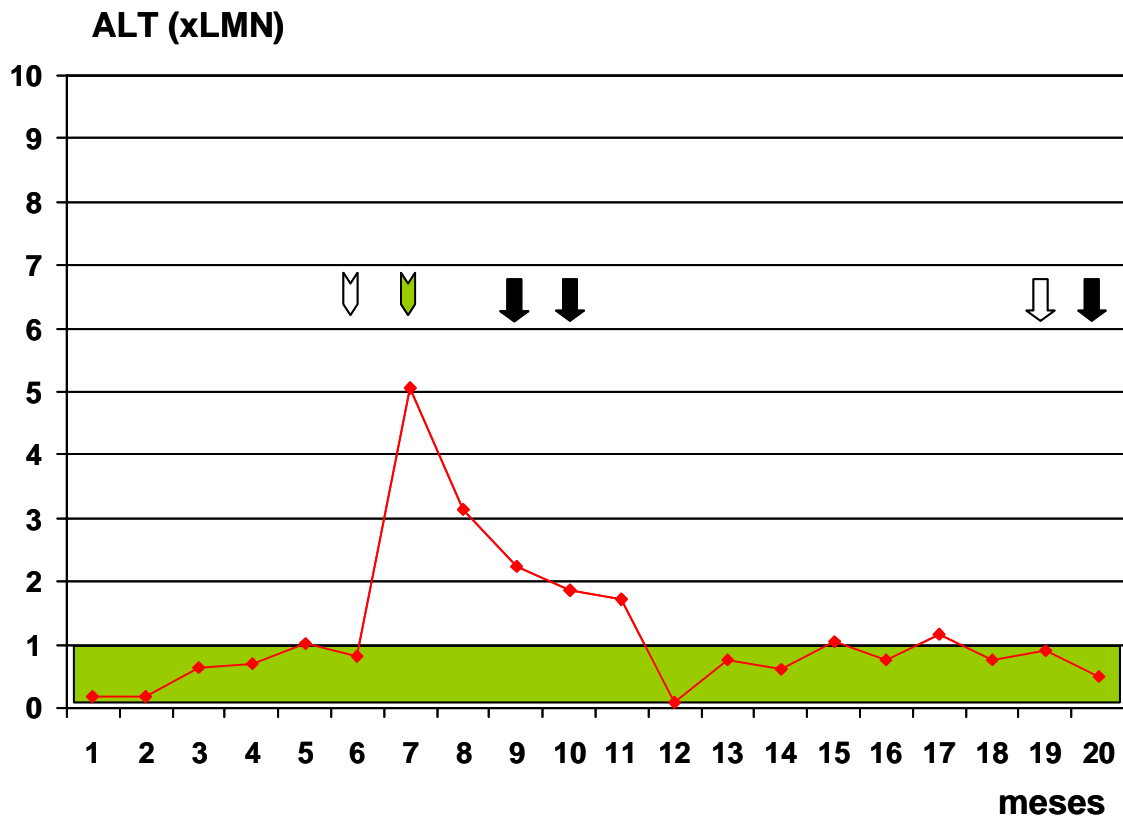


GRÁFICO 31

**Caso 31, masculino, 61 anos,
Genótipo 1**

IFN-alfa 2b peg 1 mcg/kg

RNA-VHC (+)

RNA-VHC (-)

Anti-VHC (+)

Anti-VHC (-)

Óbito

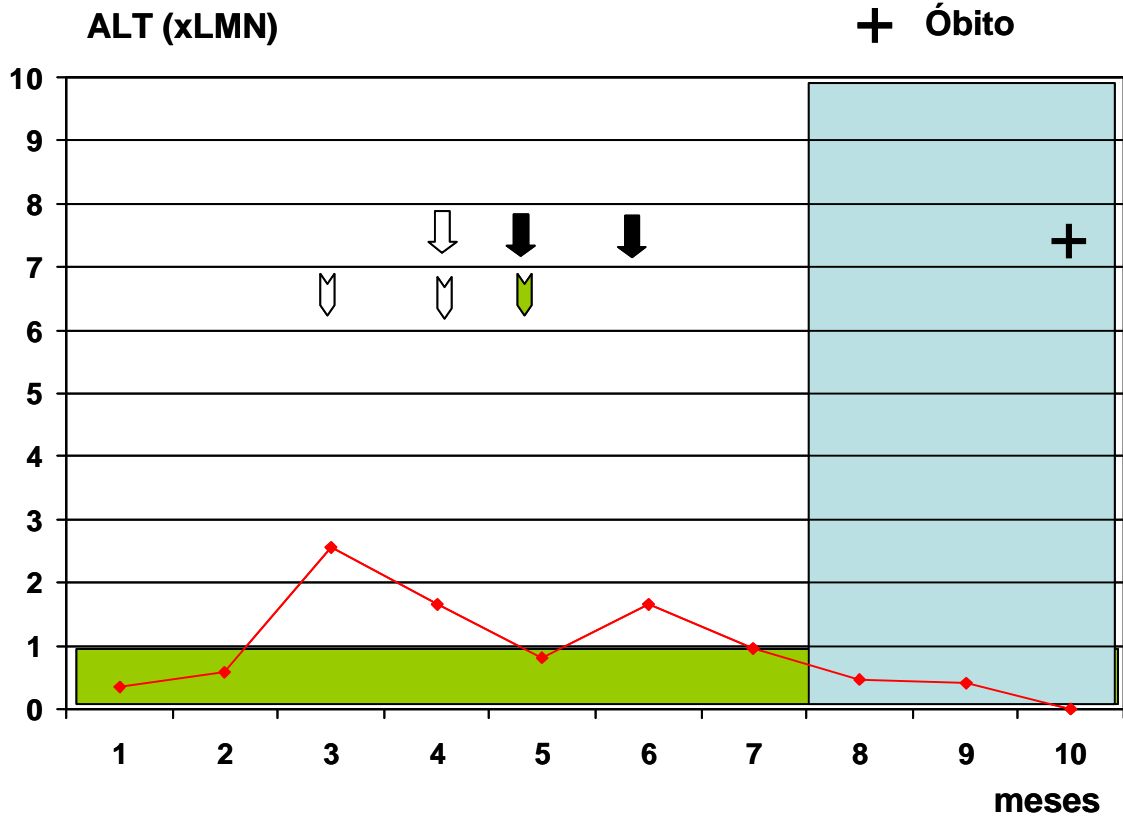


GRÁFICO 32

**Caso 32, femenino, 58 anos,
Genótipo 1**

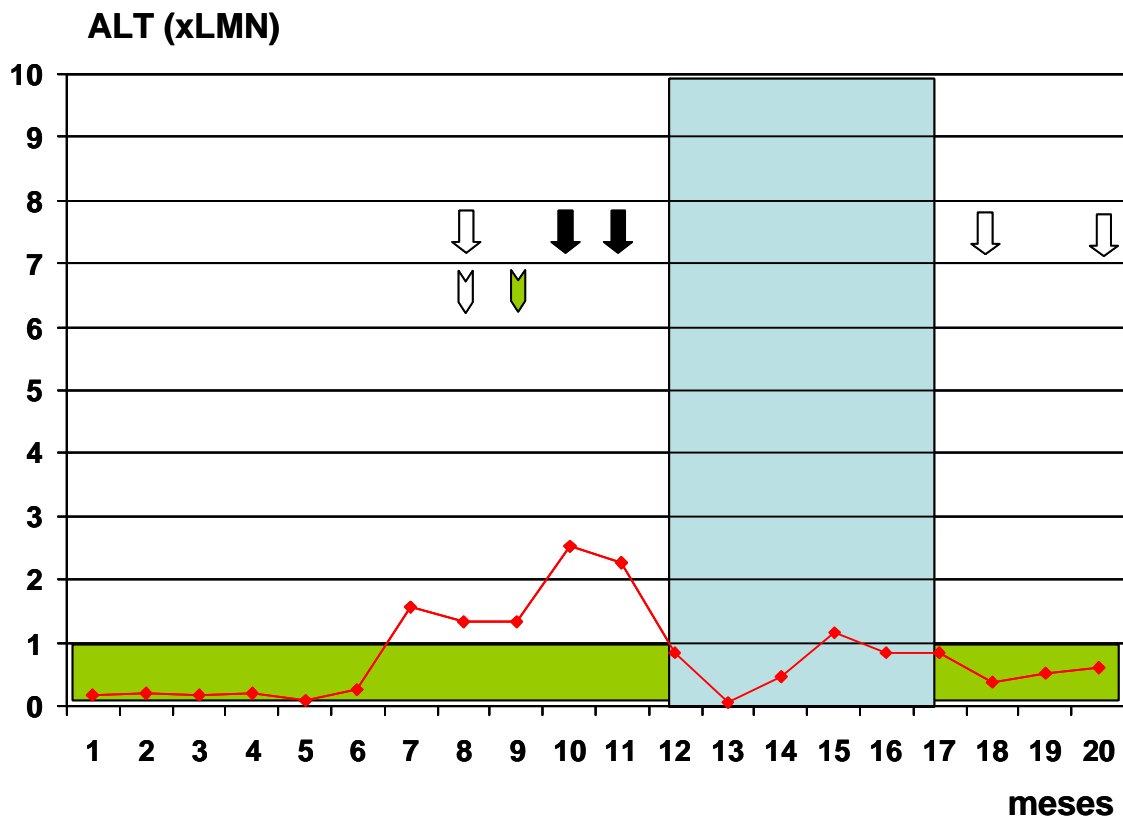
IFN-alfa 2b peg 1 mcg/kg

RNA-VHC (+)

RNA-VHC (-)

Anti-VHC (+)

Anti-VHC (-)



5. DISCUSSÃO

Diversos trabalhos têm sido publicados sobre a transmissão nosocomial do vírus da Hepatite C em unidades de Hemodiálise. Entretanto a identificação de casos agudos da infecção pelo VHC continua sendo um grande desafio nesta população.

Neste estudo prospectivo de acompanhamento de pacientes em HD, por um período de 41 meses, mostrou-se uma incidência elevada de casos novos de hepatite aguda C, em um curto período de tempo, caracterizando um surto de infecção pelo VHC na unidade.

Durante o período de seguimento (Janeiro 2002 - Maio 2005), foram diagnosticados 32 novos casos de Hepatite Aguda C.

A unidade de HD estudada está localizada em uma cidade de médio porte, no Sudoeste do Estado do Paraná . Os pacientes atendidos são provenientes de uma área de abrangência de até 200 Km. A unidade é um serviço privado, credenciado pelo Sistema Único de Saúde (SUS), que segue as Normas de Funcionamento preconizadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária- Resolução-RDC n 154, de 15 de junho de 2004, através do Regulamento Técnico para o funcionamento dos Serviços de Diálise [1], sendo anualmente vistoriada pela Vigilância Sanitária da Secretaria de Saúde do Estado do Paraná.

A identificação dos casos de infecção aguda pelo VHC foi realizada através do acompanhamento mensal da alanina aminotransferase (ALT) e da determinação

sérica mensal do anti-VHC utilizando reação imunoenzimática (EIA-3ª geração) nestes pacientes.

O pico da ALT na fase inicial da infecção pelo VHC variou entre os pacientes, chegando ao máximo de 325 UI/l, precedendo em até quatro meses o aparecimento do anti-VHC no soro.

Os valores basais da ALT em pacientes em HD são mais baixos que o da população em geral. O estudo de Guh e colaboradores[32], sugere que o ponto de corte para a detecção da infecção pelo VHC deva ser de 16 UI/l para ALT e de 18 UI/L para aspartato aminotransferase (AST).Gouveia e colaboradores em Pernambuco[30],sugerem que os limites superiores da normalidade da ALT sejam reduzidos para 60% dos limites convencionais, quando se avalia pacientes em insuficiência renal crônica em HD. Estes valores mais baixos ainda não são amplamente aceitos. Nossos resultados confirmam a importância do monitoramento mensal da ALT e de que nesta população elevações ainda que discretas do padrão mensal possa indicar uma infecção aguda pelo VHC.

A confirmação da infecção aguda pelo VHC é realizada através da detecção da viremia. Em nosso estudo ela foi realizada pela detecção do RNA VHC utilizando-se a reação em cadeia da polimerase (PCR), como demonstrado no estudo de Moreira e colaboradores[51]. A PCR é um bom método diagnóstico de infecção pelo VHC em pacientes renais crônicos, apesar de se observar variações em até dois terços dos pacientes. Se for positivo, ele comprova a infecção ativa e possibilita a avaliação do genótipo [59]. As dificuldades encontradas na reação podem ser devidas ao fato de inibidores da reação em cadeia da polimerase serem freqüentemente encontrados em pacientes em HD, ou devido a ultracentrifugação

inicial permitir a normalização sérica do RNA [59]. Outra dificuldade deste exame é o fato de ele ser realizado em laboratórios com elevada complexidade em biologia molecular.

No Estado do Paraná, o Laboratório Central do Estado (LACEN), apenas recentemente incluiu a realização deste exame entre os procedimentos realizados de rotina pelo SUS, sendo sua solicitação realizada através do preenchimento de autorização de procedimento de alto custo (APAC), após a realização de dois anti-VHC positivos e avaliação por auditores locais. Além disto, existe uma limitação de capacidade técnica mensal para a realização dos mesmos, provavelmente pelo custo elevado. Assim, a inclusão na rotina para os casos suspeitos de infecção aguda, ainda não é uma realidade na maioria das unidades de HD em nosso meio.

Outra dificuldade encontrada está relacionada às características do método. O RNA é altamente instável, e sendo assim, as amostras devem ser tratadas com cuidados, a fim de obtermos resultados confiáveis. A coleta deve ser cuidadosa para evitar a contaminação por enzimas degradantes do material a ser utilizado. Para diminuir resultados falsos negativos, o sangue não deve conter heparina, o soro deve ser separado dos componentes celulares entre 2-4 horas após a coleta e armazenado à -20°C e -70°C . As amostras transportadas não devem ser descongeladas [54].

Além das características técnicas do método, outra dificuldade encontrada está relacionada à viremia intermitente que estes pacientes apresentam, o que nos leva à necessidade da realização seriada destes exames, o que representa uma limitação técnica e de custo elevado.

A primeira reação de PCR para RNA do VHC em nossos casos agudos de VHC foi realizada pelo LACEN e as de acompanhamento realizadas ao término do seguimento, pelo setor de biologia molecular do Instituto Adolfo Lutz, com as amostras coletadas e armazenadas durante todo o seguimento.

Os casos agudos de infecção do VHC, com viremia confirmada e sem o clareamento viral após 12 semanas, devem ser cuidadosamente avaliados para a indicação do tratamento, reduzindo assim o risco de cronificação nestes pacientes, o que poderia piorar a sobrevida deles, assim como a resposta ao transplante renal.

Diversos autores preconizam o tratamento com interferon por um período de 24 semanas [31,76]. O uso de ribavirina está contra indicado nestes pacientes, em virtude de causar anemia hemolítica [16,53].

O tratamento da infecção aguda pelo VHC, está previsto no Protocolo Clínico e de Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde, Portaria SAS / MS nº 863 , de 4 de novembro de 2002 [60] em situações especiais, porém o ressarcimento financeiro da medicação só está previsto para os casos de Hepatite Crônica.

Para os nossos pacientes, foi realizada a solicitação de tratamento destes à Central de Medicamentos do Estado do Paraná (CEMEPAR), tendo sido negado em virtude do não ressarcimento pelo Ministério da Saúde para estes casos. Também foi contatado o Programa Nacional de Hepatites Virais do Ministério da Saúde, e a resposta obtida foi que este assunto seria revisto em Câmara Técnica futuramente.

Em virtude destas dificuldades, os pacientes selecionados para tratamento em nosso estudo não puderam ser padronizados em relação ao tempo de início da doença e apenas 10 pacientes, entre os 32 casos agudos de infecção pelo VHC,

puderam receber tratamento. Utilizamos o interferon peguilado alfa 2b, na dose de 1 mcg/kg peso corpóreo /semanal, obtidos através de doação da casa farmacêutica.

Dos 10 pacientes tratados, quatro pacientes (casos 14, 16, 23, 32) obtiveram resposta virológica sustentada, três pacientes (casos 15, 19, 24) não obtiveram resposta ao tratamento, um paciente (caso 31) evoluiu para óbito durante o tratamento, devido à infecção da fístula artério-venosa e pneumonia, sem evidências de leucopenia. Um paciente (caso 27) com ALT elevada e soroconversão anti-VHC, recebeu tratamento e, no seguimento todas as amostras coletadas foram indetectáveis para o RNA-VHC. Outro paciente (caso 25) cuja amostra de RNA do VHC pré tratamento era de três meses anterior ao tratamento, evoluiu com PCR indetectável, entretanto nestes dois casos não se pode afirmar se a resposta foi devida ao clareamento espontâneo ou à resposta terapêutica.

Ao final do seguimento, dos 32 casos de infecção aguda pelo VHC, 12 pacientes possuíam RNA do VHC detectável (um caso tratado), 10 possuíam RNA do VHC indetectável (seis tratados), nove óbitos (três tratados) e perda de seguimento em um caso (mudança de unidade de seguimento).

A genotipagem do VHC conseguiu ser determinada em 22 casos do tipo 1 e em três casos do tipo 3. Em sete casos não foi possível se realizar a genotipagem por ser o RNA VHC negativo ou por falta de amostra.

A biópsia hepática foi realizada em apenas três pacientes, sem intercorrências clínicas, sendo que todos apresentaram alterações histológicas em grau leve. Nos demais pacientes não foi realizado o estudo histológico.

Diante do surto de infecção aguda pelo VHC observado em nossa unidade de HD, adotamos medidas concomitantes para sua identificação, assim como para a

contenção do aparecimento de novos casos. Estas medidas incluíram o re-treinamento dos funcionários em relação às normas universais de biossegurança e de precauções universais [9] e da importância da equipe na transmissão nosocomial. Os pacientes foram isolados em turnos com sorologia positiva para o anti-VHC e separados também quanto ao transporte, em virtude de um possível sangramento no acesso vascular devido a heparinização durante a hemodiálise [78]. Todo o material utilizado nos pacientes também foi separado. O processo de esterilização química das máquinas de hemodiálise foi revisado, a bancada do re-uso dos capilares foi modificada, passando-se a utilizar o re-processamento automatizado e individualizado nos casos com sorologia negativa.

Nas unidades de HD, o risco de infecção pelo VHC tem sido relacionado às variáveis ligadas ao paciente e às unidades [49], caracterizando a transmissão nosocomial [48,61].

Pinto dos Santos e colaboradores [69] sugerem que a transmissão do VHC nas unidades de HD pode ser reduzida através do isolamento de pacientes VHC positivos, utilizando máquinas separadas e isolamento de capilares (re-uso). Por outro lado, Jadoul e colaboradores [36] reforçam que somente o seguimento das medidas de precauções universais seria suficiente para prevenir a transmissão do VHC nas unidades de HD, não necessitando o isolamento dos pacientes infectados.

Desta forma, a eficácia de medidas de isolamento para prevenir a infecção pelo VHC nas unidades de HD é matéria de controvérsias. A estrita adesão às medidas de precauções universais tem sido suficientes para prevenir a transmissão nosocomial do VHC. Entretanto, medidas de isolamento seletivo, tais como, a separação de pacientes e dos equipamentos, em um setor específico da unidade,

têm sido adotadas, especialmente em unidades com alta prevalência do VHC e também quando a relação do número de funcionários/pacientes for pequena, o que involuntariamente favoreceria a quebra das precauções universais [5,61].

Apesar de algumas controvérsias, com as medidas instituídas houve a contenção do surto de Hepatite C na unidade, sendo o último caso registrado a 12 meses do fim do estudo.

6. CONCLUSÕES

1. Em nosso estudo, a transmissão nosocomial foi identificada e caracterizada como a responsável pelo surto identificado de infecção aguda pelo VHC.

2. A contenção do surto foi realizada através da vigilância epidemiológica intensa dos casos suspeitos, com o seu isolamento até a confirmação sorológica, e do seguimento rigoroso de Normas de Precauções Universais.

3. O tratamento dos casos agudos possui respaldo na literatura científica estando justificado para evitar a evolução destes casos para a cronicidade e de poder liberar o paciente para o transplante renal, visto que seu tratamento está contra indicado após o mesmo. Em virtude da dificuldade da obtenção do medicamento para os casos identificados, não conseguimos uma padronização do momento ideal para o início da terapêutica.

4. A avaliação laboratorial mensal destes pacientes é imperiosa; pequenas alterações nos padrões mensais da ALT sérica devem ser valorizadas, assim como a realização de exames com acurácia para a detecção precoce da viremia.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, **Resolução – RDC nº 154 de 15 de junho de 2004**, Estabelece o Regulamento Técnico para o Funcionamento dos Serviços de Diálise.
2. ALBERTI A, BACCATO S, VARIO A, BENVEGNI L. **Therapy of Acute Hepatitis C**. Hepatology, Vol.36,5,Suppl.1,2002,195-200.
3. ALMROTH G, EKERMO B, MANSSON A S, SVENSSON G, WIDELL A. **Detection and prevention of hepatitis C in dialysis patients and renal transplant recipients A long-term follow up (1989 January 1997)**. J Int Medicine. 2002; 251:119-28.
4. BARRIL G *et al*. **Guias sobre enfermidades víricas em hemodiálisis(HD)**. Nefrologia. 2004; 24(supl 2):43-66.
5. BARRIL G, TRAVEL J A. **Decrease in the hepatitis C virus (HCV) prevalence in hemodialysis patients in Spain: effect of time, initiating HCV prevalence studies and adoption of isolation measures**. Antiviral Res. 2003; 60:129-34.

6. CAMPISTOL J M, ESPROZADO N, MORALES J M. **Hepatitis C virus-positive patients on the waiting list for transplantation.** Semin Nephrol. 2002; 22:361-4.

7. CASTELL J, GUTIÉRREZ G. **Brote de 18 casos de hepatitis C en una unidad de hemodiálisis.** Gac Sanit. 2005; 19:214-220.

8. CHOMCZYNSKI P, SACCHI N. **Single step method of RNA isolation by acid guanidinium thiocyanate – phenolchloroform extraction.** Anal Biochem. 1987; 162:156-9.

9. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION: **Recommendation for preventing transmission of infections among chronic hemodialysis pacientes.** MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2001; 50:1-43.

10. DELAROCQUE-AATAGNEAU E, BAFFOY N, THIERS V, SIMON N, VALK H, LAPERCHE S. **Outbreak of hepatitis C virus infection in a hemodialysis unit: potential transmission by the hemodialysis machine?** Infect Control Hosp Epidemiol. 2002; 23:328-34.

11. DONAHUE JG, MUNOZ A, NESS PM, BROWN DE JR, YAWN DH, McALLISTER HA Jr, REITZ BA, NELSON KE. **The declining risk of post-transfusional hepatitis C virus infection.** N Engl J Med. 1992; 327:369-373.
12. EWING B, HILLIER L, WENDL MC, GREEN P. **Base-calling of automated sequencer traces using phred. I Accuracy assessment.** Geno Res. 1998; 8:175-85.
13. ESPINOSA M, MARTIN-MALO A, ALVAREZ DE LARA MA, GONZALEZ R, RODRIGUEZ M, ALJAMA P. **Natural history of acute HCV infection in hemodialysis patients.** Clin Nephrol. 2002; 58:143-50.
14. ESPINOSA M, MARTIN-MALO A, LARA MAL, ALJAMA P. **Risk of death and liver cirrhosis in anti-HCV-positive long-term haemodialysis patients.** Nephrol Dial Transplant. 2001; 16:1669-74.
15. ESPINOSA M, MARTIN-MALO A, OJEDA R, SANTAMARÍA R, SORIANO S, AGUERA M, ALJAMA P. **Marked Reduction in the prevalence of hepatitis C virus infection in hemodialysis patients: causes and consequences.** Am J Kidney Dis. 2004; 43:685-9.

16. ESPINOSA, M, RODRIGUEZ, M, MARTIN-MALO A, ALVAREZ L M A, GONZALEZ R, LOPEZ-RUBIO F, MATA M, ALJAMA P. **Interferon therapy in hemodialysis patients with chronic hepatitis C virus infection induces a high rate of long-term sustained virological and biochemical response.** Clin Nephrol. 2001; 55:220-6.

17. FABRIZI F, MARTIN P, DIXIT V, BREZINA M, COLE MJ, GEROSA S, MOUSA M, GITNICK G. **Acquisition of hepatitis C virus in hemodialysis patients: a prospective study by branched signal amplification assay.** Am J Kidney Dis. 1998; 31:647-54.

18. FABRIZI F, MARTIN P, DIXIT V, DULAI G. **Meta-analysis: effect of hepatitis C virus infection on mortality in dialysis.** Aliment Pharmacol Ther. 2004; 20:1271-7.

19. FABRIZI F, LUNghi G, AUCELLA F, MANGANO S, BARBISONI F, BISEGNA S, VIGILANTE D, LIMIDO A, MARTIN P. **Novel Assay Using Total Hepatitis C Virus (HCV) Core Antigen quantification for Diagnosis of HCV Infection in Dialysis Patients.** J Clin Microbiol. 2005; 43:414-20.

20. FABRIZI F, MARTIN P, DIXIT V, et al. **Biological dynamics of viral load in hemodialysis patients with hepatitis C virus.** Am J Kidney Dis. 2000; 35:122-9.

21. FABRIZI F, BUNNAPRADIST S, LUNGHI G, MARTIN P. **Kinetics of hepatitis C virus load during hemodialysis: novel perspectives.** J Nephrol. 2003; 16:467-75.
22. FABRIZI F, MARTIN P, LUNGHI G, PONTICELLI C. **Natural history of hepatitis C infection in dialysis.** G Ital Nefrol. 2003; 20:470-7.
23. FABRIZI F, VECCHI A F, COMO G, LUNGHI G, MARTÍN P. **De novo HCV infection among dialysis patients: a prospective study by HCV core antigen ELISA assay.** Aliment Pharmacol Ther. 2005; 21:861-9.
24. FURUSYO N, HAYASHI J, KAKUDA K, ARIYAMA I, KANAMOTO-TANAKA Y, SHIMIZU C, ETOH Y, SHIGEMATSU M, KASHIWAGI S. **Acute Hepatitis C Among Japanese Hemodialysis Patients: A Prospective 9-Year Study.** Am J Gastroenterol. 2001; 96:1592-600.
25. GALAN F, PEREZ-GRACIA MT, LOZANO A, BENAVIDES B, FERNANADES-RUIZ E, RODRIGUEZ-IGLESIAS MA. **A 3-year follow-up of HCV-RNA viraemia in haemodialysis patients.** Nephrol Dial Transplant. 1998; 13:1211-4.

26. GANE E, PILMORE H. **Management of chronic viral hepatitis before and after renal transplantation.** Transplantation. 2002; 74:427-37.
27. GENTIL M A, ROCHA J L, ALCARRA G R, PEREIRA P, LOPEZ R, BERNAL G, MUNHOZ J, NARANJO M, MATEOS J. **Impaired kidney transplant survival in patients with antibodies to hepatitis C vírus.** Nephrol Dial Transplant. 1999; 14: 2455-60.
28. GERLACH JT, DIEPOLDER H M, ZANCHOVAL R, GRUENER N H, JUNG M C, ULSENHEIMER A, SCHRAUT W W, SCHIRREN C A, WAECHTLER M, BACKMUND M, PAPA G R. **Acute hepatitis C: high rate of both spontaneous and treatment-induced viral clearance.** Gastroenterology. 2003; 125:80-8.
29. GORDON D, ABAJIAN C, GREEN P. **Consed: A graphical tool for sequence finishing.** Gen Res. 1998; 8:195-2002.
30. GOUVEIA EC, LOPES EPA, MOURA I, CRUZ M, KOSMINSKY L, PERNAMBUCO JR. **Identificação de ponto de corte no nível sérico de alanina aminotransferase para rastreamento da hepatite C em pacientes com insuficiência renal crônica em hemodiálise.** Rev Soc Bras Med Trop. 2004; 37:18-21.

31. GÜR SOY M, GÜR G, ARSLAN H, ÖZDEMİR N, BOYACTOĞLU, S. **Interferon therapy in haemodialysis patients with acute hepatitis C virus infection and factors that predict response to treatment.** J Viral Hepat. 2001; 8:70-7.

32. GUH J Y, LAI Y H, YANG C Y, CHEN S C, CHUANG W L, HSU T C, CHEN H C, CHANG W Y, TSAI J H. **Impact of decreased serum transaminase levels on the evaluation of viral hepatitis hemodialysis patients.** Nephron. 1995; 69:459-65.

33. HAFANUSA T, ICHIKAWA Y, KISHIKAWA H, FUKUNISHI T, KOKADO Y, OKUYAMA A, SHINJI Y, NAGANO S. **Retrospective study on the impact of hepatitis C virus infection on kidney transplant patients over 20 years.** Transplantation. 1998; 66:471-6.

34. HUO, T I, YANG, W C, WU, J C, KING, K L, LIN, C Y, LOONG, C C, LUI, W Y, CHANG, F Y, LEE, S D. **Long-term outcome of kidney transplantation in patients with hepatitis C virus infection.** Hepatogastroenterology. 2001; 48:169-73.

35. IANHEZ L E, MACHADO D J B, **Hepatologia e transplante renal.** J Brasil Transpl. 2000; 3:91-5.

36. JADOUL M, CORNU C, VAN YPERSELE DE STRIHOUC. **Universal precautions prevent hepatitis C virus transmission: A 54 month follow-up of the Belgian multicenter study.** *Kidney Int.* 1998; 53:1022-5.
37. JAECKEL E, CORNBERG M, WEDEMEYER H, SANTANTONIO T, MAYER J, ZANKEL M, PASTORE G, DIETRICH M, TRAUTWEIN C, MANNS M. **Treatment of acute hepatitis C with interferon Alfa-2b.** *N Engl J Med.* 2001; 345:1452-7.
38. KAMAL S M, ISMAIL A, GRAHAM C S, HE Q, RASENACK J W, PETARS T, TAWIL A A, FEHR J J, KHALIFA K S, MADWAR M M, KOSIEL M J. **Pegylated interferon alpha therapy in acute hepatitis C: relation to hepatitis C virus-specific T cell response kinetics.** *Hepatology.* 2004; 39:1721-31.
39. KAMAR N, IZOPET J, RIBES D, ROSTAING G. **Hepatitis C virus in renal-transplant patients.** *Nephrology.* 2004; 25:9-15.
40. KAMAR N, TOUPANCE O, BUCHLER M, SANDRES-SAUNE K, IZOPET J, DURAND D, ROSTAING L. **Evidence that clearance of hepatitis C virus RNA after a- interferon therapy in dialysis patients is sustained after renal. Transplantation.** *J Am Soc Nephrol.* 2003; 14:2092-8.

41. KNOLL GA, TANKERSLEY MR, LEE JY, JULIAN BA, CURTIS JJ. **The Impact of Renal Transplantation on Survival in Hepatitis C-Positive End-Stage Renal Disease Patients.** Am J Kidney Dis. 1997; 29:608-14.
42. KOKUBO S, HORII T, YONEKAWA O, OZAWA N, MAKIIDE M A. **phylogenetic-tree analysis elucidating nosocomial transmission of hepatitis C virus in a hemodialysis unit.** J Viral Hepat. 2002; 9:450-4.
43. KUMAR S, TAMURA K, JAKOBSEN IB, NEI M. **MEGA2: molecular evolutionary genetics analysis software.** Bioinformatics. 2001; 17:1244-5.
44. LAMB MW, MARKS IM, WYNOHRADNYK L, Roche Laboratories Inc Nutley NJ; MODI MW, HOFFMANN-La Roche Inc,Nutley NJ, PRESTON RA, University of Miami Miami, FL PAPPAS C,Roche Laboratories Inc Nutley NJ. **40 KDA peginterferon alfa -2A (Pegasys) can be administered safely in patients with end-stage renal disease.** Hepatology. 2001; 34:326A.
45. LICATA A, DI BONA D, SCHEPIS F, SHAHIED L, CRACI A, CAMMA C. **When and how to treat acute hepatitis C?** J Hepatol. 2003; 39:1056-62.

46. LOMBARDI M, CERRAI T, GEATTI S, NEGRONI S, PERTUSINI L, PEGORARO M, DI LULLO G. **Results of a national epidemiological investigation on HCV infection among dialysis patients (Survey by the Italian branch of EDTNA/ERCA).** J Nephrol. 1999; 12:332-7.
47. MEDEIROS MTG, LIMA JMC, LIMA JWO, CAMPOS HH, MEDEIROS MC, COELHO FILHO JM. **Prevalência e fatores associados à hepatite C em pacientes de hemodiálise.** Rev Saúde Publica. 2004; 38:187-93.
48. McLAUGHLIN K J, CAMERON S O, GOOD T, McCRUDEN FERGUSON J C, DAVIDSON F, SIMMONDS P, MACTIER R A, McMILLAN M A. **Nosocomial transmission of hepatitis C virus within a British dialysis center.** Nephrol Dial Transplant. 1997; 12:304-9.
49. MORAES, C de. **Estudo epidemiológico caso – controle da infecção pelo vírus da hepatite C em pacientes e funcionários das unidades de hemodiálise do Estado de Santa Catarina** Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo: São Paulo, 1998.
50. MOREIRA RC, LEMOS MF, LONGUI CA, GRANATO C. **Hepatitis C and Hemodialysis: A Review.** Brazilian J Infect Dis. 2005; 9:269-75.

51. MOREIRA R, PINHO JRR, FARES J, OBA IT, CARDOSO MR, SARACENI CP, GRANATO C. **Prospective study of hepatitis C vírus infection in hemodialysis patients by monthly analysis of HCV RNA and antibodies.** Can J Microbiol. 2003; 49:503-8.
52. MOUSA DH, ABDALLA AH, AL-SHOAIL G, AL-SULAIMAN MH, AL-HAWAS FA, AL-KHADER AA. **Alpha –Interferon With Ribavirin in the Treatment of Hemodialysis Patients With Hepatitis C.** Transplant Proc. 2004; 36:1831-4.
53. NOMURA H, SOU S, TANIMOTO H, NAGAHAMA T, KIMURA Y, HAYASHI J, ISHIBASHI H, KASHIWAGI S. **Short-term interferon-alfa therapy for acute hepatitis C: a randomized controlled trial.** Hepatology. 2004; 39:1213-9.
54. **NORMATIZAÇÃO INTERNA – Laboratório Central do Estado do Paraná, LACEN, Secção de Biologia Molecular. Março,2001**
55. OKUDA K, HAYASHI H, YOKOZEKI K, KOBAYASHI S, KASHIMA T, IRIE Y. **Acute hepatitis C among renal failure patients on chronic haemodialysis.** J Gastroenterol Hepatol. 1998; 13:62-7.

56. PEREZ RM, FERRAZ MLG. **Hepatites B e C no Paciente Renal Crônico.**
Hepatites - Henrique Sérgio Moraes Coelho Soc. de Gast. R.J, Editora Rúbio,
2001-2002; 227-43.
57. PETROSILLO N, GILLI P, SERRAINO D, DENTICO P, MELE A, RAGNI P,
PURO V, CASALINO C, IPPOLITO G. **Prevalence of Infected Patients and
Understaffing Have a Role in Hepatitis C Virus Transmission in Dialysis.**
Am J Kidney Dis. 2001; 37:1004-10.
58. POL S, THIERS V, CARNOT F, ZINS B, BERTHELOT P, BRECHOT C.
**Efficacy and tolerance of alpha-2b interferon therapy on HCV infection of
hemodialyzed patients.** Kidney Int. 1995; 47:1412-8.
59. POL S, VALLET-PICHARD A, FONTEINE H, LEBRAY P. **HCV infection and
hemodialysis.** Semin Nephrol. 2002; 22:331-9.
60. PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS – **Hepatite Viral
Crônica C , Extraído na íntegra da Portaria SAS/MS número 863, de 04 de
novembro de 2002.**

61. PUJOL F H, PONCE J G, LEMA M G, CAPRILES F, DEVESA M, SIRIT F, SALAZAR M, VASQUEZ G, MONSALVE F, BLITZ-DORFMAN L. **High incidence of hepatitis C virus infection in hemodialysis patients in units with high prevalence.** J Clin Microbiol. 1996; 34:1633-6.
62. RONCERO F G, GENTIL M A, VALVIVIA M A, ALGARRA G, PEREIRA P, TORO J, SAYAGO M, MATEOS J. **Outcome of kidney transplant in chronic hepatitis C – virus patients: effect of pretransplantation Interferon – Alpha 2b monotherapy.** Transpl Proc. 2003; 35:1745-7.
63. ROSTAING L, CHATELUT E, PAYEN J L, IZOPET J, THALAMAS C, TON-THAT H, PASCAL J P, DURAND D, CANAL P. **Pharmacokinetics of alphaIFN-2b in chronic hepatitis C virus patients undergoing chronic hemodialysis or with normal renal function: clinical implications.** J Am Soc Nephrol. 1998; 9:2344-8.
64. SAAB S, MARTIN P, BREZINHA M, GITNICK G, YEE H F J. **Hepatitis C screening strategies in hemodialysis patients.** Am J Kidney Dis. 2001; 38:91-7.

65. SAAB S, MARTIN P, BREZINHA M, GITNICK G, YEE H F J. **Serum alanine aminotransferase in hepatitis C screening of patients on hemodialysis.** Am J Kidney Dis. 2001; 37:308-15.
66. SANGER F, NICKLEN S, COULSON AR. **DNA sequencing with chain-terminating inhibitors.** Proc Natl Acad Sci USA. 1977; 74:5463-7
67. SANTANTONIO T, SINISI E, GUASTADISEGNI A, CASALINO C, MAZZAROLA M, GENTILE A, LEANDRO G, PASTORE G. **Natural course of acute hepatitis C: a long-term prospective study.** Dig Liver Dis. 2003; 35:104-13.
68. SANTANTONIO T, FASANO M, SINISI E, GUASTADISEGNI A, CASALINO C, MAZZOLA M, FRANCAVILLA R, PASTORE G. **Efficacy of a 24-week course of PEG-interferon a-2b monotherapy in patients with acute hepatitis C after failure of spontaneous clearance.** Hepatology. 2005; 42:329-33.
69. SANTOS, J P dos, LOUREIRO A, CENDOROGLO N M, PEREIRA B J **Impact of dialysis room and reuse strategies on the incidence of hepatitis C virus infection in haemodialysis units.** Nephrol Dial Transplant. 1996; 11:2017-22.

70. SCHROETER M, ZOELLNER B, POLYWKA S, LAUFS R, HEINZ-HUBERT F. **Prolonged time until seroconversion among hemodialysis patients: the need for HCV PCR.** Int J Basic Medic Virol. 2005; 48:213-5.
71. SEEFF LB, HOOFNAGLE JH. **National Institute of Health Consensus Development Conference Statement – Management of Hepatitis C. 2002.** Hepatology. 2002; 36(5 Suppl 1):S1-2.
72. STEHMAN-BREEN C O, EMERSON S, GRETCH D, JOHNSON RJ. **Risk of Death Among Chronic Dialysis Patients Infected With Hepatitis C Virus.** Am J Kid Dis. 1998; 32:629-34.
73. SYPSA V, PSICHOGIOU M, KATSOULIDOU A, SKOUTELIS G, MOUTAFIS S, HADJICONSTANTINO V, KAKAVAS J, KALAPOTHAKI V, BOLETIS J, HATZAKIS A. **Incidence and patterns of hepatitis C virus seroconversion in a cohort of hemodialysis patients.** Am J Kidney Dis. 2005; 45:334-43.
74. THOMPSON JD, GIBSON TJ, PLEWNIAK F, JEANMOUGIN F, HIGGINS DG. **The CLUSTAL_X windows interface: flexible strategies for multiple sequence alignment aided by quality analysis tools.** Nucleid Acids Res. 1997; 25:4876-82.

75. TOKARS JL, MILLER ER, ALTE MJ. **National surveillance of dialysis associated diseases in the United States.** ASAIO J. 1998; 44:98-107.
76. URBANEK P, TESAR V, PROCHAZKOVA-FRANCISCI E, LACHMANOVA J, MARECEK Z, SVOBONIK A. **Treatment of early diagnosed HCV infection in hemodialysed patients with interferon alfa-Treatment of hepatitis C.** Blood Purif. 2004. 22:344-50.
77. WIEGAND J, JACKEL E, CORNBERG M, HINRICHSEN H, DIETRICH M, KROEGER J, FRITSCH W P, KUBITSCHKE A, ASLAN N, TILLMANN H L, MANNS MP, WEDEMEYER H. **Long-term follow-up after successful interferon therapy of acute hepatitis C.** Hepatology. 2004; 40:98-107.
78. YANG C S, CHANG H H, CHOU CC, PENG SJ. **Isolation effectively prevents the transmission of hepatitis C virus in the hemodialysis unit.** J Formos Med Assoc. 2003; 102:79-85.
79. YASUDA K, OHUDA K, ENDO N, ISHIWATARI Y, IKEDA R, HAYASHI H, TOKOZEKI K, KOBAYASHI S, IRIE Y. **Hypoaminotransferasemia in patients undergoing long-term hemodialysis: clinical and biochemical appraisal.** Gastroenterology. 1995; 109:1295-300.

8. ANEXO

Planilhas de acompanhamento dos pacientes com infecção aguda pelo vírus da hepatite C

	Iniciais	ID	sex	Renal Base	data inicio dial	data elev ALT	antiVHC	PCR VHC LACEN	
1	LA	51	M	I 120	12.02.2001	fevereiro.02	março.02	jun.02	Positivo
2	MSMS	56	F	N039	02.07.2001	janeiro.02	março.02	jun.02	Positivo
3	JXT	67	M	N 039	02.07.2001	janeiro.02	abril.02	juno2.neg	out03pos
4	JK	67	M	I 120	14.09.2001	março.02	maio.02	jun02neg	dez02pos
5	EMF	35	F	N 189	19.05.2000	abril.02	maio.02	jun.02	Positivo
6	EM	57	M	I 120	16.04.1997	março.02	maio.02	Não realizado	
7	LFS	17	M	N 017	20.02.2001	Normais	maio.02	jun.02	Negativo
8	AP	36	F	I 120	12.01.2001	maio.02	maio.02	jun.02	Positivo
9	AM	61	M	N 083	02.07.2001	fevereiro.02	mai .02	junho.02	Positivo
10	NTG	46	F	Q612	02.07.2001	março.02	mai.02	junho.02	Negativo
11	LMBU	72	F	N 119	03.08.2000	junho.02	julho.02	nov.02	Positivo
12	MBJ	44	F	Q 612	19.02.2002	maio.02	julho.02	dez.02	Positivo
13	NG	82	F	I 120	26.07.2001	junho.02	julho.02	dez.02	Positivo
14	DB	40	M	N 189	17.05.2000	julho.02	ago.02	dez.02	Positivo
15	NS	24	F	N 039	28.08.01	julho.02	ago.02	dez.02	Positivo
16	AZ	41	M	N 083	13.03.2000	março.02	set.02	dez.02	Positivo
17	OJC	62	M	I 120	22.02.2002	agosto.02	set.02	nov.02	Positivo
18	RGJ	19	M	N042	25.06.2001	julho.02	set.02	out.02	Positivo
19	SGR	53	M	N 083	18.05.2000	agosto.02	set.02	dez.02	Positivo
20	TO	41	F	N 189	03.08.1999	abril.02	mai.02	jun.02	Positivo
21	ARP	76	F	I 120	29.05.2002	novembro.02	jan.03	dez.02	Positivo
22	IO	35	M	Q 612	10.07.02	dezembro.02	jan.03	dez.02	Positivo
23	VC	65	M	I 120	29.08.2002	novembro.02	jan.03	dez.02	Positivo
24	LTQ	40	F	N 083	11.04.2002	janeiro.03	negativo	jan.03	Positivo
25	JJG	49	M	N 083	16.07.2002	agosto.04	nov.03	nov.03	Positivo
26	MFJ	57	M	N 083	23.06.2000	outubro.03	nov.03	nov.03	Positivo
27	ANT	64	F	Q 612	22.03.2002	novembro.03	jan.04	jun.04	Negativo
28	FAB	61	M	N 083	26.06.2002	outubro.03	jan.04	jun.04	Positivo
29	IFD	47	F	I 120	05.06.2000	dezembro.03	transferida		
30	FPS	83	F	I 120	09.01.2004	janeiro.04	mar.04	mai.04	Positivo
31	OCR	61	M	N 083	03.07.2003	abril.04	jun.04	jun.04	Positivo
32	RMC	58	F	N 083	06.05.2002	março.04	mai.04	jun.04	Positivo

	genotipagem	tto hep ag	n soro HA	pre tto		nsoromeio	meio tto		nsorofim	fim de tto	
1	1	não	9387	14.08.03	negativo	9466	21.02.05	positivo			
2	Não realizado	não									
3	1	não	9383	14.08.03	negativo	9462	21.02.05	negativo			
4	1	não	9384	11.08.03	positivo	9463	21.02.05	positivo			
5	1	não	9378	15.08.03	positivo						
6	Não realizado										
7	1	não	9389	13.08.03	positivo						
8	1	não	9370	11.08.03	negativo						
9	3	não									
10	PCRneg	não	Lacen	06.10.03	negativo	9394	21.08.03	negativo			
11	1	não	9390	13.08.03	positivo	9457	17.12.04	não loc.			
12	1	não	9391	15.08.03	positivo				9464	21.03.05	positivo
13	1	não	9395	15.08.03	negativo						
14	3	11.06.03	9356	02.05.03	positivo	9412	24.09.03	negativo	9415	19.12.03	negativo
15	1	11.06.03	9361	02.05.03	negativo	9408	22.09.03	negativo	9417	19.12.03	negativo
16	1	11.06.03	9360	02.05.03	positivo	9409	22.09.03	negativo	9416	19.11.03	negativo
17	1	não									
18	1	Int.Riba	9363	07.07.03	não loc.						
19	1	11.06.03	9355	02.05.03	positivo	9413	24.09.2003	negativo	9414	19.12.03	positivo
20	PCRneg.	não	9402	13.08.03	negativo						
21	Não realizado	não	9366	15.08.03	não loc.						
22	1	não	9359	02.05.03	negativo	9461	21.02.05	negativo			
23	1	11.06.03	9357	02.05.03	positivo	9411	22.09.03	negativo	9419	19.12.03	negativo
24	3	11.06.03	9358	02.05.03	positivo	9410	22.09.03	negativo	9418	19.12.03	positivo
25	1	18.02.04	Lacen			9423	28.04.04	negativo	9453	02.08.04	negativo
26	Não realizado.	não	Lacen	17.11.03	positivo						
27	PCRneg	20.08.04	9447	12.07.04	negativo	9454	20.12.04	negativo	9459	18.02.05	negativo
28	1	não	9444	19.05.04	positivo	9450	12.07.04	positivo	9465	21.03.05	positivo
29	1	não	Dialisou outro serviço								
30	1	não	9443	19.05.04	positivo						
31	1	20.08.04	9445 9449	19.05.04 12.07.04	negativo positivo				Óbito		
32	1	20.08.04	9426 9448	30.04.04 12.07.04	negativo positivo				9460	21.03.05	negativo

	nsorofollow	Follow 6m		nsoroFlowFollow	dataFollow		Evolução	Data/Biópsia	Transamin.
1					06.10.05	positivo	TxRenal		Alteradas
2				Óbito			Óbito		Alteradas
3				9482	11.05.05	negativo	Hemodiálise		Normais
4				9483	11.05.05	positivo	Hemodiálise		Alteradas
5					10.11.05	positivo	TxRenal		Normais
6							Óbito		Alteradas
7	9470	21.02.05	positivo		18.08.05	positivo	TxRenal		Alteradas
8	9468	21.02.05	positivo	9495	30.06.05	positivo	Hemodiálise	22.06.04/ O211	Normais
9							Óbito		Alteradas
10						Perda seguimento	TxRenal		Normais
11	9467	21.02.05	negativo	9486	11.05.05	negativo	Hemodiálise		Normais
12				9487	11.05.05	positivo	Hemodiálise		Alteradas
13							Óbito NR		Alteradas
14	9424	29.04.04	negativo	9497	11.05.05	negativo	Hemodiálise		Normais
15	9421	28.04.04	positivo	9498	11.05.05	positivo-Lacen- 28.04.04	Hemodiálise	07.06.03/ 1222	Alteradas
16	9422	28.04.04	negativo	9494	11.05.05	negativo	Hemodiálise		Normais
17							Óbito- NR		Alteradas
18					18.08.05	positivo	TxRenal		Alteradas
19	9425	28.04.04	positivo	Lacen	28.04.04	positivo	Óbito- NR.06.04	18.09.03/O112	Normais
20				9491	11.05.05	negativo	Hemodiálise		Normais
21				9474	11.05.05	negativo	Hemodiálise		Normais
22				9480	11.05.05	positivo	Hemodiálise		Alteradas
23	9420	28.04.04	negativo	9499	11.05.05	negativo	Hemodiálise		Normais
24	não						Óbito- NR.02.04		Alteradas
25	9458	24.12.04	negativo	9481	11.05.05	negativo	Hemodiálise		Alteradas
26				Lacen	16.02.04	positivo	Óbito- NR.06.04		Alteradas
27	9450.A	29.07.05	negativo				Hemodiálise		Normais
28				9478	11.05.05	positivo	Hemodiálise		Alteradas
29				sn	20.04.05	positivo	Hemodiálise		Alteradas
30	9469	21.03.05	negativo	9479	11.05.05	positivo	Hemodiálise		Alteradas
31							Óbito 10.04		Alteradas
32	9490	11.05.05	negativo	9500-B	29.07.05	negativo	Hemodiálise		Normais

