

# INFECÇÃO PELO VÍRUS DA HEPATITE C EM PACIENTES EM HEMODIÁLISE: prevalência e fatores de risco

José Rafael LEÃO<sup>1</sup>, Fabio Heleno de Lima PACE<sup>2</sup> e Julio Maria Fonseca CHEBLI<sup>2</sup>

**RESUMO** – *Contexto* – Doentes com doença renal crônica em tratamento hemodialítico apresentam risco aumentado de aquisição do vírus da hepatite C (VHC). Elevadas taxas de prevalência têm sido detectadas em unidades de diálise do mundo inteiro. Estudos recentes têm demonstrado que a infecção pelo VHC interfere de forma negativa na sobrevida dos pacientes em hemodiálise e naqueles submetidos ao transplante renal. *Objetivos* - Determinar a prevalência e os fatores de risco da infecção pelo VHC em pacientes submetidos a hemodiálise. *Métodos* - Realizou-se estudo transversal entre janeiro e dezembro de 2007. Neste período, 236 pacientes em hemodiálise foram testados pelo ELISA de terceira geração. Os casos positivos foram submetidos a pesquisa qualitativa do HCV-RNA pelo método de PCR. Consideraram-se como portadores de infecção pelo VHC aqueles pacientes com anti-VHC e HCV-RNA positivos. Dosagens mensais de ALT e a média do valor de 12 meses foram obtidas em 195 pacientes. Do total de pacientes, 208 (88,1%) responderam ao questionário padronizado visando a identificação de fatores de risco associados à infecção pelo VHC. *Resultados* - A prevalência de pacientes anti-VHC positivos encontrada entre os 236 testados foi de 14,8% (35/236); destes, a pesquisa do HCV-RNA foi positiva em 71,6% (25/35). Portanto, a prevalência da infecção crônica pelo VHC foi de 10,6% (25/236) dos pacientes. Pela análise bivariada, os principais fatores de risco associados à infecção pelo VHC foram o tempo de hemodiálise, o número de transfusões de sangue, a realização prévia de diálise peritoneal e história de doença sexualmente transmissível. Contudo, após análise multivariada, somente o tempo de hemodiálise e história de doença sexualmente transmissível foram significativamente associados à infecção pelo VHC. Pacientes com mais de 10 anos de hemodiálise apresentaram risco de aquisição do VHC 73,9 (IC de 17,5 a 311,8) vezes maior quando comparados a pacientes com até 5 anos de tratamento. Indivíduos com doença sexualmente transmissível prévia apresentaram risco 4,8 (IC de 1,1 a 19,9) vezes superior de contaminação pelo VHC quando comparados àqueles sem doença sexualmente transmissível. O valor médio da ALT foi significativamente maior nos pacientes infectados pelo VHC (44,0 ± 13,5 U/L versus 33,5 ± 8,0 U/L,  $P < 0,001$ ). *Conclusão* - A infecção pelo VHC apresentou elevada prevalência na unidade de diálise analisada. O tempo de tratamento dialítico e história prévia de doença sexualmente transmissível foram os principais fatores de risco associados à infecção pelo VHC. Indivíduos em hemodiálise com infecção crônica pelo VHC apresentaram maior atividade de ALT que pacientes sem hepatite C crônica.

**DESCRIPTORIOS** - Hepatite C. Diálise renal. Estudos transversais. Fatores de risco.

## INTRODUÇÃO

Pacientes com doença renal crônica (DRC) em hemodiálise (HD) são especialmente predispostos à contaminação pelo vírus da hepatite C (VHC). Estudos realizados no mundo inteiro demonstram que, apesar das diversas medidas adotadas nas unidades de HD, a infecção pelo VHC continua prevalente. O VHC constitui-se hoje na principal causa de doença hepática entre os doentes com DRC em tratamento dialítico<sup>(4, 38, 57, 59)</sup>.

A prevalência da infecção pelo VHC nas unidades de HD varia conforme o país em estudo. Na Holanda, 3% dos indivíduos em HD têm hepatite C, enquanto na

Moldávia 75% dos doentes com DRC em HD apresentam infecção pelo VHC. Geralmente, taxas mais elevadas são observadas em países em desenvolvimento<sup>(12, 25, 27, 46, 51)</sup>. O censo da Sociedade Brasileira de Nefrologia de 2007 mostrou que a prevalência média do anti-VHC nas unidades de hemodiálise do Brasil foi de 9,1%<sup>(55)</sup>, mas estudos publicados nos últimos anos mostram taxas variáveis, com prevalências de 12% e 52% nos pacientes com DRC em unidades de diálise de Belo Horizonte e Fortaleza, respectivamente<sup>(37, 43)</sup>.

Entre os doentes com DRC em HD, diversos fatores de risco envolvidos na infecção pelo VHC têm sido identificados. Dentre os principais, figura a transfusão de sangue, o tempo de HD, a modalidade de diálise (HD

Trabalho realizado na Clínica de Terapia Renal Substitutiva Nefroclin, Juiz de Fora, MG, e no Núcleo de Pesquisa em Gastroenterologia da Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Juiz de Fora. Parte da dissertação de mestrado do Programa de Pós-graduação em Saúde da Universidade Federal de Juiz de Fora, MG.

<sup>1</sup> Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Núcleo de Pesquisa em Gastroenterologia, Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF); <sup>2</sup> Disciplina de Gastroenterologia da Faculdade de Medicina, UFJF, Juiz de Fora, MG.

Correspondência: Dr. José Rafael Leão - Rua Santo Antônio, 421/801 - Centro - 36015-001 - Juiz de Fora, MG. E-mail: jrleaodr@yahoo.com.br

ou diálise peritoneal) e a prevalência da infecção na unidade<sup>(18, 27, 32, 34, 49)</sup>. Com o advento do rastreamento sorológico nos doadores de sangue no início dos anos 90 e o uso rotineiro da eritropoetina humana para tratamento da anemia do paciente com DRC, observou-se redução significativa nas taxas de prevalência do VHC nas unidades de HD<sup>(25, 26, 42, 44)</sup>. Entretanto, estudos epidemiológicos têm demonstrado que a principal forma de contaminação pelo VHC, atualmente, nas unidades de HD é a nosocomial<sup>(2, 35, 37, 41)</sup>. Os principais mecanismos envolvidos neste modo de transmissão são o reuso de dialisadores, a contaminação interna das máquinas de HD e contaminação das mãos de membros do staff e de objetos compartilhados entre os pacientes<sup>(19, 26, 37)</sup>. Surto de hepatite C aguda ocorrem em unidades de diálise do mundo inteiro e na sua maioria são associadas à quebra das normas de biossegurança pelos funcionários das unidades. Compartilhamento de frascos multidose de heparina, o ato de não trocar as luvas ou de não lavar as mãos após contato entre os pacientes têm sido relatados em diversos estudos como causas de transmissão do VHC<sup>(2, 3, 14)</sup>.

Para o diagnóstico da hepatite C, a pesquisa sorológica do anticorpo anti-VHC pelo ensaio imunoenzimático (ELISA) de terceira geração é o exame utilizado para rastreamento da infecção em pacientes em HD<sup>(8)</sup>. É um teste altamente sensível, mas sua sensibilidade pode estar reduzida entre os doentes com DRC, com até 12% dos pacientes podendo apresentar resultado falso-negativo<sup>(46)</sup>. Isto ocorre devido à redução da imunidade humoral e celular observada nestes pacientes ou corresponde ao período de janela imunológica<sup>(39)</sup>. Para confirmação da replicação viral é necessária a pesquisa qualitativa do HCV-RNA pela reação em PCR. Os pacientes com DRC em diálise infectados pelo VHC têm níveis menores de replicação viral quando comparados a pacientes não-urêmicos. Alguns estudos relatam que a redução da carga viral é decorrente da adesão do vírus à superfície da membrana do dialisador, da destruição de partículas virais pela pressão hidráulica do sangue durante a diálise e da migração do VHC para o espaço do dialisato<sup>(25)</sup>. Nos pacientes candidatos a tratamento são necessárias a quantificação do HCV-RNA (carga viral) e a determinação do genótipo. Ambas são importantes fatores preditivos de resposta à terapia antiviral<sup>(8, 39, 54)</sup>.

A história natural da infecção pelo VHC nos doentes com DRC em HD ainda não está completamente esclarecida. Entre os motivos que têm dificultado o conhecimento da evolução da hepatite C crônica na população de diálise está o curso longo e insidioso da doença, estendido por décadas, e que frequentemente é interrompido pela alta morbidade e mortalidade cardiovascular do renal crônico, impedindo a determinação acurada das consequências da doença<sup>(22, 38)</sup>. Estudos recentes têm demonstrado que pacientes com DRC em HD infectados pelo VHC apresentam taxa de mortalidade superior àquela observada em pacientes sem hepatite C crônica<sup>(11, 22, 25, 37)</sup>.

Assim, a identificação da hepatite C crônica e dos fatores de risco envolvidos na infecção, nessa população de pacientes, é de suma importância para que medidas possam ser tomadas

com o intuito de prevenir ou atenuar esse agravo. Portanto, os objetivos do presente estudo foram avaliar a prevalência da hepatite C e investigar os fatores associados à infecção pelo VHC entre pacientes de uma unidade de HD na cidade de Juiz de Fora, MG.

## MÉTODOS

Para determinação da prevalência do VHC realizou-se estudo transversal no período de janeiro a dezembro de 2007, na unidade de hemodiálise Nefroclin, na cidade de Juiz de Fora, MG. Durante o estudo, 262 pacientes estiveram em tratamento hemodialítico. Destes, 26 foram excluídos: 13 por realizarem tratamento em período inferior a 3 meses, 7 por tratamento em regime de trânsito, 4 por serem portadores de infecção pelo vírus B da hepatite, 1 por ser portador de co-infecção pelos vírus B e C e 1 por ter realizado HD para tratamento de insuficiência renal aguda. Portanto, 236 pacientes foram incluídos no estudo.

Dos 236 pacientes, 208 (88,1%) responderam ao questionário padrão para obtenção de dados demográficos e epidemiológicos que contemplou as seguintes variáveis: sexo, idade, tempo de HD, história de transfusão de sangue, número de transfusões recebidas, uso de drogas ilícitas, tratamento prévio com diálise peritoneal, transplante renal prévio, tratamento em outra unidade de diálise, orientação sexual, alcoolismo, história de doença sexualmente transmissível (DST), número de parceiros sexuais, procedimento médico invasivo, tratamento odontológico, tatuagens, "piercing", acupuntura e doença renal de base. Vinte e oito (11,9%) pacientes não responderam ao questionário. Os principais motivos para a não-resposta foram: recusa em responder (n = 5), transferência de unidade de diálise (n = 3), transplante renal (n = 2), abandono do tratamento (n = 3) e óbitos (n = 15).

A pesquisa do anticorpo anti-VHC foi realizada em todos os pacientes da unidade de HD através do ELISA de terceira geração (AxSYM HCV 3,0 Abbott Laboratório do Brasil Ltda. - Divisão de Diagnósticos). Nos pacientes anti-VHC positivo foi realizada a pesquisa qualitativa do HCV-RNA pelo método da transcrição reversa-PCR (RT-PCR) (Amplicor-Roche Diagnostic System). A sensibilidade do teste, definida pelo fabricante, é de 50 UI. Este teste foi realizado em duas amostras diferentes com intervalo de tempo entre elas de pelo menos 3 meses. Foram considerados portadores de infecção pelo VHC indivíduos com anti-VHC positivo (ELISA de terceira geração) em duas determinações (amostras diferentes) e com a pesquisa qualitativa do HCV-RNA (RT-PCR) positiva. Os pacientes com anti-VHC positivo, mas com a pesquisa qualitativa do HCV-RNA por RT-PCR negativa foram considerados não infectados pelo VHC. Em todos os pacientes, a atividade da ALT foi determinada (Método Dimension Clinical Chemistry System-Behring). O limite superior da normalidade (LSN) para ambos os sexos foi de 65 U/L. Foi calculado o valor médio da ALT por 12 meses consecutivos para cada paciente. Os testes sorológicos e bioquímicos foram realizados no laboratório da Santa Casa de Misericórdia de Juiz de Fora, enquanto os

testes moleculares foram realizados no Núcleo de Pesquisa em Apoio Diagnóstico (NUPAD), em Belo Horizonte, MG.

Com relação à unidade de diálise, destaca-se que pacientes positivos e negativos para o VHC compartilharam a mesma sala de hemodiálise, mas foram dialisados em máquinas separadas e receberam assistência de enfermagem por equipes exclusivas. As centrais de reprocessamento de dialisadores são separadas conforme a presença ou não do VHC. Os portadores do vírus B da hepatite são dialisados em sala separada. As sessões de HD foram de 4 horas, 3 vezes por semana e os pacientes realizaram as sessões de HD sempre nos mesmos dias, horários e máquinas. A heparinização foi administrada em dose única no início da sessão de HD.

O protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Juiz de Fora (Protocolo 862.168.2006). O paciente era incluído após assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido.

A análise estatística foi realizada utilizando-se o SPSS 13.0 (SPSS, Chicago, IL, EUA). Foram realizados testes de igualdade de médias, através do teste T para amostras independentes. Esse teste foi precedido pelo teste de Levene para igualdade de variância. Além dos testes para diferenças de médias, fez-se ainda a análise de variância (ANOVA). Aplicou-se também o teste qui ao quadrado (análise bivariada) para testar independência entre as variáveis categóricas. Todas as variáveis que se mostraram significativas na análise bivariada, foram posteriormente estudadas através de análise multivariada em um modelo de regressão logística. O nível de significância utilizado nos testes foi de 5% (significância:  $P < 0,05$ ).

## RESULTADOS

Do total da amostra, 61% (144/236) dos pacientes eram do sexo masculino. A média de idade observada foi de  $55,1 \pm 14,6$  anos. O tempo médio de hemodiálise foi de  $46,2 \pm 44,5$  meses e 77,1% dos pacientes estavam em tratamento hemodialítico por tempo inferior a 5 anos. Transfusão de sangue foi realizada em 74% dos pacientes, sendo que 88% deles receberam mais de uma transfusão. Nenhum dos pacientes fez uso de drogas ilícitas injetáveis e antecedentes de DST foram observados em 10,1% dos pacientes. A causa da DRC foi desconhecida em 29,2% (69/236) e secundária ao diabetes mellitus e à hipertensão arterial em 21,6% (51/236) e 17,8% (42/236) dos pacientes, respectivamente (Tabela 1).

TABELA 1. Diagnóstico da causa da doença renal crônica nos 236 pacientes em tratamento com hemodiálise de janeiro a dezembro de 2007

Causa	n	%
Desconhecida	69	29,2
Nefropatia diabética	51	21,6
Hipertensão arterial	42	17,8
Glomerulonefrite crônica	39	16,5
Doença renal policística	13	5,5
Outras	13	5,5
Nefropatia obstrutiva	9	3,9
Total	236	100

A prevalência de pacientes com anti-VHC positivo foi 14,8% (35/236). Entre os pacientes anti-VHC positivo, 71,4% (25/35) apresentaram evidência de replicação viral. Entre os 10 pacientes anti-VHC positivo com HCV-RNA por RT-PCR negativo estão incluídos 4 pacientes que foram submetidos a terapia antiviral devido à hepatite C aguda no ano de 2005 e obtiveram resposta virológica sustentada. Portanto, a prevalência de infecção crônica pelo VHC observada foi 10,6% (25/236). Entre os portadores de hepatite C crônica, 64% (16/25) foram do sexo masculino e 80% (20/25) apresentaram idade superior a 40 anos e tempo de tratamento com HD acima de 5 anos. A média do tempo de HD entre os pacientes infectados pelo VHC foi significativamente maior ( $120,5 \pm 55$  meses) quando comparada a de pacientes não infectados pelo VHC ( $37,4 \pm 33,6$  meses,  $P < 0,001$ ) (Tabela 2).

TABELA 2. Características clínicas dos pacientes VHC positivos e negativos

Variáveis	VHC(+)	VHC(-)	P-valor
	(n = 25)	(n = 211)	
Sexo (M/F), n (%)	16 (64)/9 (36)	128 (60,7)/83(39,3)	0,746
Idade (anos) (média $\pm$ DP)	$53,3 \pm 12,2$	$55,3 \pm 14,9$	0,671
Tempo HD (meses) (média $\pm$ DP)	$120,5 \pm 54,9$	$37,4 \pm 36,6$	$< 0,001$

HD = hemodiálise; DP = desvio padrão

Entre os indivíduos infectados pelo VHC, a principal causa de DRC não foi reconhecida em 36% (9/25) dos pacientes, seguida pela nefropatia hipertensiva em 20% (5/25).

A média da ALT observada na amostra foi de  $34,8 \pm 9,5$  U/L. Portadores de infecção pelo VHC apresentaram níveis maiores de ALT quando comparados aos não infectados ( $44,1 \pm 13,5$  U/L vs  $33,5 \pm 8,0$  U/L,  $P < 0,001$ ). Não houve diferença significativa no valor médio da ALT entre os pacientes anti-VHC positivo/HCV-RNA negativo e os anti-VHC negativo. Doentes com DRC parecem apresentar menores níveis de ALT quando comparados a indivíduos não-urêmicos, por motivos ainda não plenamente esclarecidos. Diversos estudos têm sugerido que, nesta população especial, a adoção de um ponto de corte de 60% do LSN da ALT se correlaciona melhor com a presença de infecção pelo VHC. No presente estudo, quando foi utilizado este nível de ALT, 25,1% (49/195) dos pacientes apresentaram elevação de ALT. Entre os indivíduos infectados pelo VHC, 50% (12/24) apresentaram ALT acima de 60% do LSN, enquanto 21,6% (37/171) daqueles não infectados apresentaram este comportamento ( $P < 0,001$ ).

Com relação às variáveis epidemiológicas verificadas, na análise comparativa entre pacientes com e sem infecção pelo VHC, foram estatisticamente significantes na análise bivariada o tempo médio de HD, a realização prévia de diálise peritoneal, história progressiva de transfusões sanguíneas, o número de transfusões de sangue e história de DST (Tabela 3).

Após análise multivariada, somente o tempo de HD e história de DST foram associados de modo independente à infecção pelo VHC (Tabela 4). Com base nos resultados obtidos no modelo de regressão logística analisando-se apenas os dois fatores de risco acima, estimou-se que um paciente

com mais de 10 anos de HD possui OR de 73,9 (IC 95%: 17,5-311,9) quando comparado àquele com até 5 anos de HD. Os pacientes com história de DST apresentaram OR de 4,8 (IC 95%: 1,1-19,9) em relação aos pacientes sem DST (Tabela 5).

**TABELA 3.** Características epidemiológicas comparativas entre os pacientes VHC positivos e negativos

Variáveis	HCV(+)	HCV(-)	P-valor
	(n = 20)	(n = 188)	
Transfusão de sangue, n (%)	19 (95)	135 (71,8)	0,025
Número de transfusões n (%)			<0,001
1 a 5	12 (60)	123 (65,4)	
6 a 10	0 (0)	7 (3,7)	
Mais de 10	7 (35)	5 (2,7)	
Diálise peritoneal prévia, n (%)	4 (20)	7 (3,7)	0,002
Uso drogas ilícitas, n (%)	2 (10)	18 (9,6)	0,951
Tatuagens, n (%)	0 (0)	4 (2,1)	0,510
Piercing, n (%)	0 (0)	1 (0,5)	0,744
Acupuntura, n (%)	2 (10)	9 (4,8)	0,322
Tratamento odontológico, n (%)	8 (40)	80 (42,6)	0,826
Procedimento médico invasivo, n (%)	7 (35)	57 (30,3)	0,666
Homossexualismo, n (%)	0 (0)	1 (0,5)	0,744
História de DST, n (%)	5 (25)	16 (8,5)	0,020
Alcoolismo, n (%)	1 (5,0)	2 (1,1)	0,160
Mais de 1 parceiro sexual, n (%)	10 (50)	106 (56,4)	0,411
HD em outra unidade, n (%)	7 (35)	51 (27,1)	0,455
Transplante renal prévio, n (%)	0 (0)	2 (1,0)	0,625

HD = hemodiálise; DST = doença sexualmente transmissível; VHC = vírus da hepatite C

**TABELA 4.** Análise de regressão logística indicando o risco de hepatite C na unidade de HD

Variáveis	Odds Ratio (IC 95%)	P-valor
Tempo de HD		
5 a 10 anos	3,34 (0,76–14,67)	0,109
Mais de 10 anos	46,10 (8,86–239,86)	<0,001
Número de transfusões		
Até 5	2,13 (0,24–18,84)	0,497
Mais de 5	3,02 (0,22–41,64)	0,409
Diálise peritoneal prévia		
Sim	2,77 (0,47–16,23)	0,259
DST		
Sim	4,76 (1,13–20,06)	0,033

IC = Intervalo de confiança; HD = hemodiálise; DST = doença sexualmente transmissível

**TABELA 5.** Resultado final do modelo de regressão logística indicando o risco de hepatite C na unidade de HD

Variáveis	Odds Ratio (IC 95%)	P-valor
Tempo de HD		
5 a 10 anos	4,4 (1,1–17,7)	0,036
Mais de 10 anos	73,9 (17,5–311,9)	<0,001
DST		
Sim	4,8 (1,1–19,9)	0,029

IC = Intervalo de confiança; HD = hemodiálise; DST = doença sexualmente transmissível

## DISCUSSÃO

Este é o primeiro estudo que verificou a prevalência e os fatores de risco envolvidos na infecção da hepatite C em pacientes de uma unidade de HD na cidade de Juiz de Fora, MG, sendo similar a alguns estudos nacionais<sup>(1, 10, 20, 28, 39)</sup>, em particular quanto a avaliar a ocorrência de infecção pelo VHC em fase de replicação viral. A prevalência de 14,8% de pacientes anti-VHC positivos encontrada neste estudo foi alta, considerando-se as taxas observadas na população em geral<sup>(8)</sup>. Entretanto é semelhante àquelas verificadas nas unidades de HD dos estados de Minas Gerais (13%) e Mato Grosso (16,9%), e na cidade de Goiânia (16,5%), porém menor que os dados obtidos em Porto Alegre (31,2%), Fortaleza (52%) e em países em desenvolvimento como Arábia Saudita (46,7%) e Tunísia (51%)<sup>(13, 20, 36, 37, 43, 50, 51, 53)</sup>.

O teste ELISA de terceira geração é um importante instrumento para avaliação da infecção pelo VHC nas unidades de HD. Entretanto, o uso isolado deste teste não é capaz de estabelecer o diagnóstico de replicação viral atual, que é primordial para o estabelecimento de condutas posteriores. Embora tenha sensibilidade e especificidade adequadas em doentes com DRC, resultados falso-positivos e falso-negativos podem ocorrer, expondo os pacientes em HD a risco elevado de transmissão nosocomial da infecção<sup>(9, 39)</sup>. Neste estudo, os 35 (14,8%) pacientes anti-VHC positivos foram submetidos a pesquisa qualitativa do HCV-RNA por RT-PCR, que foi positiva nas duas amostras testadas em 25 (71,6%) pacientes. A proporção (71,6%) de pacientes anti-VHC positivo com replicação viral (infecção crônica pelo VHC) foi semelhante aos diversos estudos publicados na literatura<sup>(10, 20, 32, 51, 56)</sup>.

Desta forma, 10,6% da amostra total (25/236) foram considerados portadores de infecção crônica pelo VHC. O achado de pacientes anti-VHC positivo/HCV-RNA negativo (10/35) pode ser justificado de algumas formas. A presença de níveis de replicação viral inferiores ao limite de detecção do teste utilizado no presente estudo. A presença de infecção oculta pelo VHC, que é definida atualmente pela detecção do HCV-RNA no tecido hepático isoladamente ou neste e em células mononucleares periféricas. Tal situação foi recentemente descrita e tem sido observada em doentes com DRC em HD<sup>(7)</sup>. A ocorrência de viremia intermitente na amostra utilizada, embora não tenham recomendações consensuais na literatura sobre o número de amostras a serem testadas e o intervalo de tempo entre elas para afastar definitivamente esta possibilidade<sup>(29)</sup>, a realização de duas amostras com intervalo de 3 meses, conforme realizado no presente estudo torna improvável este fato. Outra explicação é o resultado falso-positivo do anticorpo anti-VHC. Entretanto, é sabido que o teste ELISA de terceira geração apresenta elevada especificidade em doentes com DRC em HD. Vale ressaltar que neste estudo foram considerados anti-VHC positivo aqueles pacientes com dois testes positivos em amostras diferentes. Finalmente, o anticorpo anti-VHC geralmente persiste após depuração do VHC, seja ele espontâneo ou após sucesso da terapia antiviral<sup>(9, 20, 26)</sup>. Diversos estudos

sorológicos e ou moleculares têm demonstrado declínio no mundo inteiro da prevalência e da incidência da infecção pelo vírus C nas unidades de HD, mostrando a importância das estratégias de saúde pública, como a triagem com o anti-VHC nos doadores de sangue e das medidas de controle e prevenção da hepatite C nas unidades de HD<sup>(13, 18, 23, 34)</sup>. Segundo a Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN), a prevalência do anticorpo anti-VHC nos centros de diálise de todo o Brasil foi de 19,9%, em 2000 e 9,1%, em 2007, redução de 50% em menos de 10 anos<sup>(55)</sup>.

Quanto à doença de base, a causa da DRC foi indeterminada em 29,2% dos casos, seguida por diabetes mellitus (DM) e hipertensão arterial, o que contrasta com estudos realizados no Brasil que mostram a hipertensão arterial como a principal causa de DRC<sup>(55)</sup>. Balbo et al.<sup>(6)</sup> demonstraram que a DM foi a principal causa de DRC em pacientes encaminhados para tratamento dialítico no ambulatório de nefrologia do Hospital das Clínicas de São Paulo<sup>(6)</sup>. Tais resultados prenunciam no Brasil a tendência mundial a ser a DM a principal causa de DRC.

Na presente série, a média anual da ALT foi significativamente maior entre os portadores do VHC quando comparada àquela observada entre os não infectados. Não obstante, o valor da média anual da ALT nos pacientes infectados pelo VHC estava dentro da variação laboratorial de referência considerada como normal. Sabe-se que, por razões ainda não totalmente elucidadas, os pacientes com DRC em HD cursam com valores de ALT menores que os pacientes com função renal normal<sup>(25, 26, 27)</sup>. Por este motivo, neste cenário clínico, vários estudos têm sugerido a necessidade de reduzir o LSN da ALT, objetivando aumentar a sensibilidade dessa enzima como preditor de viremia em pacientes HCV-RNA positivos<sup>(24, 31, 42)</sup>. Também é importante salientar que, devido à viremia intermitente observada no paciente em HD e ao padrão flutuante da ALT, medida isolada desta enzima não deve ser utilizada como ferramenta preditora de viremia<sup>(10, 20, 21, 24, 36, 38)</sup>.

Interessante que o número de hemotransfusões não foi associado de forma independente à infecção pelo VHC pela análise de regressão logística. Enquanto alguns estudos têm demonstrado que pacientes com DRC em HD anti-VHC positivo receberam maior número de transfusões de sangue e/ou hemoderivados que pacientes sem evidência sorológica de infecção pelo VHC<sup>(14, 33, 46, 49, 57)</sup>, outros trabalhos, inclusive no Brasil, não verificaram esta associação<sup>(15, 39, 45)</sup>. É admissível que a triagem do anti-VHC em bancos de sangue, instituída no Brasil em 1992 e o uso rotineiro da eritropoetina humana no serviço onde este estudo foi desenvolvido no tratamento da anemia dos doentes com DRC tenha contribuído para a redução da transmissão do VHC pós-transfusional na unidade de HD.

Diversos estudos têm sugerido que a duração da diálise é fator de risco associado de modo independente à infecção pelo VHC<sup>(16, 17, 27)</sup>. A probabilidade de infecção aumenta consideravelmente após 10 anos de HD<sup>(31, 43, 45, 46, 49, 60)</sup>. Carneiro et al.<sup>(12)</sup>, em estudo realizado em unidades de diálise da cidade de Goiânia, GO, demonstraram que

pacientes em HD por mais de 3 anos apresentaram risco de aquisição do VHC 13,6 vezes maior quando comparados aos pacientes com menos de 1 ano de tratamento. Freitas et al.<sup>(28)</sup>, em estudo envolvendo unidades de HD de Campo Grande, MS, encontraram risco de infecção pelo vírus C 58 vezes maior nos pacientes com mais de 7 anos de HD, quando comparado àqueles com menos de 5 anos de terapia dialítica. Os resultados observados nesta casuística coincidem com os dados da literatura e mostram que o tempo em HD foi associado de forma independente à contaminação pelo VHC. De fato, pacientes com mais de 10 anos de HD apresentaram risco 74 vezes maior que pacientes com até 5 anos de HD. Estes dados confirmam a importância do tempo de HD como variável associada à infecção pelo VHC. Por outro lado, na presente série, a diálise peritoneal não foi associada de modo independente a maior risco de aquisição do VHC. De acordo com esse achado, encontra-se bem documentado que os pacientes em diálise peritoneal apresentam risco menor de aquisição do VHC do que pacientes em HD<sup>(30, 37, 40, 52)</sup>. Justifica-se este achado pela ausência de acesso vascular e de circulação extracorpórea, pela menor necessidade transfusional e pelo fato do procedimento ser realizado em nível domiciliar<sup>(35)</sup>.

No presente estudo, encontrou-se associação entre DST e infecção crônica pelo VHC. Pacientes com história positiva para DST apresentaram chance 4 vezes maior de aquisição do VHC, quando comparados a indivíduos sem antecedentes de DST. Segundo estudos recentes, o exercício de práticas sexuais de risco, a multiplicidade de parceiros sexuais e antecedentes de DST é sabidamente associada à contaminação pelo VHC<sup>(4, 5, 47, 58)</sup>. Nos Estados Unidos, atualmente, a transmissão sexual é a segunda via mais comum para aquisição do VHC em indivíduos com hepatite C aguda<sup>(58)</sup>. Segundo dados do CDC<sup>(47)</sup>, a prevalência de anti-VHC positivo entre pessoas com evidência de prática sexual de risco (heterossexuais atendidos em clínicas de DST e prostitutas), que negam uso de drogas injetáveis é em média de 6%. Brandão e Fuchs<sup>(8)</sup>, analisando fatores de risco para infecção pelo VHC em doadores de sangue no sul do Brasil, demonstraram que doadores que tiveram uma ou mais DST durante a vida, apresentaram um OR 6 vezes maior para presença do vírus C. Em doentes com DRC em HD não há estudos demonstrando associação de DST e infecção pelo VHC.

Concluindo, a prevalência de infecção pelo VHC em pacientes acometidos por DRC em HD foi relativamente elevada (10,6%). A média da atividade da ALT foi significativamente maior nos pacientes infectados pelo VHC, o que sugere que a ALT elevada pode ser um instrumento preditor de viremia. No presente estudo, a história de DST foi associada de modo independente à infecção crônica pelo VHC e o tempo de tratamento dialítico foi o principal fator de risco relacionado à infecção crônica pelo VHC. Tal fato ratifica os estudos atuais que destacam a transmissão nosocomial como principal via de transmissão do VHC em unidades de hemodiálise. Desta forma, a rigorosa observância das normas de precauções universais faz-se necessária para reduzir a propagação da infecção dentro das unidades de HD.

Leão JR, Pace FHL, Chebli JMF. Hepatitis C virus infection in hemodialysis patients: prevalence and risk factors. *Arq Gastroenterol.* 2010;47(1):28-34.

**ABSTRACT – Context** - Chronic renal disease patients on hemodialysis are at increased risk of infection by hepatitis C virus (HCV). High prevalence rates have been reported from dialysis units worldwide. Recent studies have shown an inverse relation between HCV infection and life expectancy of patients on hemodialysis and those undergoing renal transplant. **Objectives** - Assess the prevalence of and risk factors for HCV infection in patients undergoing hemodialysis. **Methods** - A cross-sectional study was undertaken from January to December, 2007. During this period, 236 patients were tested for anti-HCV antibodies with third generation ELISA. Those who tested positive further underwent qualitative PCR testing for HCV-RNA. A subject was considered HCV-infected if both tests (anti-HCV and HCV-RNA) were positive. Monthly serum ALT and the mean for the 12-month period were obtained from 195 patients. Two hundred eight (88.1%) patients answered a standardized questionnaire aiming to identify risk factors for HCV infection. **Results** - Of the 236 subjects studied, 14.8% (35/236) tested positive for anti-HCV antibodies. Of these, 71.6% (25/35) tested positive for HCV-RNA. Chronic HCV infection was thus prevalent in 10.6% (25/236). Bivariate analysis showed time on hemodialysis, number of blood transfusions, previous peritoneal dialysis and previous sexually transmitted diseases to be the main risk factors for HCV infection. Yet multivariate analysis showed that just time on hemodialysis and previous sexually transmitted diseases were significantly associated with HCV infection. Patients on hemodialysis for over 10 years were 73.9 (CI 17.5-311.8) times as likely to have acquired HCV, compared with those on hemodialysis for up to 5 years. Patients with previous sexually transmitted diseases had a 4.8 times higher risk of HCV infection compared with those without previous sexually transmitted diseases. Mean serum ALT was significantly higher in HCV-infected patients ( $44.0 \pm 13.5$  U/L versus  $33.5 \pm 8.0$  U/L,  $P < 0.001$ ). **Conclusion** - HCV infection was highly prevalent in the dialysis unit studied. Time on dialytic treatment and previous sexually transmitted diseases were the main risk factors for HCV infection. HCV-infected patients on hemodialysis had higher serum ALT levels than those without chronic HCV infection. **HEADINGS** - Hepatitis C. Renal dialysis. Cross-sectional studies. Risk factors.

## REFERÊNCIAS

- Albuquerque ACC, Coelho MRCD, Lopes EAP, Lemos MF, Moreira RC. Prevalence and risk factors of hepatitis C virus infection in hemodialysis patients from one center in Recife, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2005;100:467-70.
- Alfurayh O, Sabeel A, Ahdal MNAI, Almshari K, Kessie G, Hamid M, Dela Cruz DM. Hand contamination with hepatitis C virus in staff looking after hepatitis C positive hemodialysis patients. *Am J Nephrol.* 2000;20:103-6.
- Allander T, Medin C, Jacobson SH, Grillner L, Pesson MAA. Hepatitis C transmission in a hemodialysis unit: molecular evidence for spread of virus among patients not sharing equipment. *J Med Virol.* 1994;43:415-9.
- Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C. *Hepatology.* 1997;26:62-5.
- Alter MJ. Prevention of spread of hepatitis C. *Hepatology.* 2002;36:93-8.
- Balbo BEP, Cavalcante RM, Romão Jr JE, Barros RT, Zatz R E Abensur H. Perfil dos pacientes encaminhados à terapia renal substitutiva de um ambulatório de nefrologia pertencente a um hospital terciário. *J Bras Nefrol.* 2007;29:203-8.
- Barril G, Castillo I, Arenas MD, Espinosa M, Garcia-Valdecasas J, Garcia-Fernández N, González-Parra E, Alcazar JM, Sánchez C, Diez-baylón JC, Martínez P, Bartolomé J, Carreño V. Occult hepatitis C virus infection among hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19:2288-92.
- Brandão AB, Fuchs SC. Risk factors for hepatitis C virus infection among blood donors in southern Brazil: a case-control study. *BMC Gastroenterol.* 2002;2:18.
- Brandão ABM, Fuchs SC, Silva MAA, Emer LF. Diagnóstico da hepatite C na prática médica: revisão da literatura. *Rev Panam Salud Publica.* 2001;9:161-8.
- Busek SU, Baba EH, Tavares-Filho H, Pimenta L, Salomão A, Corrêa-Oliveira R, Oliveira GC. Hepatitis C and hepatitis B virus infection in different hemodialysis units in Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2002;97:775-8.
- Callegaro FP, Kupski C, Nascimento RC, Schmitt VM. Comportamento da hepatite viral C nos pacientes em programa de hemodiálise do Hospital São Lucas de PUCRS. *Sci Med.* 2006;16:115-8.
- Carneiro MA, Martins RM, Teles SA, Silva SA, Lopes CL, Cardoso DD, Vanderborcht BO, Yoshida CF. Hepatitis C prevalence and risk factors in hemodialysis patients in Central Brazil: a survey by polymerase chain reaction and serological methods. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2001;96:765-9.
- Carneiro MA, Teles SA, Dias MA, Ferreira RC, Naghettine AV, Silva SA, Lampe E, Yoshida CF, Martins RM. Decline of hepatitis C infection in hemodialysis patients in Central Brazil: a ten years of surveillance. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2005;100:345-9.
- Cendoroglo-Neto M, Draibe SA, Silva AE, Ferraz ML, Granato C, Pereira CA, Sesso RC, Gaspar AM, Ajzen H. Incidence of and risk factors for hepatitis B virus and hepatitis C virus infection among haemodialysis and CAPD patients: evidence for environmental transmission. *Nephrol Dial Transplant.* 1995;10:240-6.
- Corcoran GD, Brink NS, Millar CG, Garson JA, Waite J, Deaville R, Thompson FD, Tedder RS. Hepatitis C virus infection in haemodialysis patients: a clinical and virological study. *J Infect.* 1994;28:279-85.
- Dentico P, Buongiorno R, Volpe A, Carlone A, Carbone M, Manno C, Proscia F, Pastore G, Schiraldi O. Prevalence and incidence of hepatitis C virus (HCV) in hemodialysis patients: study of risk factors. *Clin Nephrol.* 1992;38:49-52.
- Di Lallo D, Miceli M, Petrosillo N, Perucci CA, Moscatelli M. Risk factors of hepatitis C virus infection in patients on hemodialysis: a multivariate analysis based on a dialysis register in Central Italy. *European J Epidemiol.* 1999;15:11-4.
- Di Napoli A, Pezzotti P, Di Lallo D, Petrosillo N, Trivelloni C, Di Giulio S; Lazio Dialysis Registry. Epidemiology of hepatitis C virus among long-term dialysis patients: a 9-Year study in an Italian region. *Am J Kidney Dis.* 2006;48:629-37.
- dos Santos JP, Loureiro A, Cendoroglo-Neto M, Pereira BI. 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.
- Dotta MA, Chequer H, Pereira JPM, Schmitt VM, Krug L, Saitovitch D. Métodos molecular e imunológico no diagnóstico de hepatite C em pacientes em hemodiálise. *J Bras Nefrol.* 2003;25:86-94.
- Espinosa M, Martin-Malo A, Lara MAA, Soriano S, Aljama P. High ALT levels predict viremia in anti-HCV-positive HD patients if a modified normal range of ALT is applied. *Clin Nephrol.* 2000;54:151-6.
- Espinosa M, Martin-Malo A, Lara MAA, Aljama P. Risk of death liver cirrhosis in anti-HCV-positive long-term haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16:1669-74.
- Espinosa M, Martin-Malo A, Ojeda R, Santamaria R, Soriano S, Aguera M, Aljama. Marked reduction in the prevalence of hepatitis C virus infection in hemodialysis patients: causes and consequences. *Am J Kidney Dis.* 2004;43:685-9.
- Fabrizi F, Lunghi G, Andrulli S, Pagliari B, Mangano S, Faranna P, Pagano A, Locatelli F. Influence of hepatitis C virus (HCV) viraemia upon serum aminotransferase activity in chronic dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 1997;12:1394-8.
- Fabrizi F, Poordad FF, Martin P. Hepatitis C infection and the patient with end-stage renal disease. *Hepatology.* 2002;36:3-10.
- Fabrizi F, Lunghi G, Ganeshan VS, Martin P, Messa P. Hepatitis C virus infection and the dialysis patient. *Semin Dial.* 2007;20:416-22.
- Fissell RB, Bragg-Gresham JL, Woods JD, Jadoul M, Gillespie B, Hedderwick SA, Rayner C, Greenwood RN, Akiba T, Young EW. Patterns of hepatitis C prevalence and seroconversion in hemodialysis units from three continents: the DOPPS. *Kidney Int.* 2004;65:2335-42.
- Freitas SZ, Cunha RV, Martins RMB, Teles AS, Ibanhes ML, Motta-Castro ARC. Prevalence, genotypes and risk factors associated with hepatitis C virus infection in hemodialysis patients in Campo Grande, MS, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2008;103:405-8.

29. Galán F, Pérez-Gracia MT, Lozano A, Benavides B, Fernandez-Ruiz E, Rodríguez-Iglesias MA. A 3-year follow-up of HCV-RNA viraemia in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 1998;13:1211-4.
30. Górriz JL, Miguel A, García-Ramón R, Pérez-Contreras J, Olivares J, Gómez-Roldán C, Alvarino J, Lanuza M. Prevalence and risk factors for hepatitis C virus infection in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 1996;11:1109-12.
31. Gouveia EC, Lopes EAP, Moura I, Cruz M, Kosminsky L, Pernambuco JR. Identificação de ponto de corte no nível sérico da alanina aminotransferase para rastreamento da hepatite C em pacientes com insuficiência renal crônica em hemodiálise. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2004;37:18-21.
32. Hinrichsen H, Leimenstoll G, Stegen G, Schrader H, Fölsch UR, Schmidt WE, PHV Study Group. Prevalence and risk factors of hepatitis C virus infection in haemodialysis patients: a multicentre study in 2796 patients. *Gut*. 2002;51:429-33.
33. Izopet J, Pasquier C, Sandres K, Puel J, Rostaing L. Molecular evidence for nosocomial transmission of hepatitis C virus in a French hemodialysis unit. *J Med Virol*. 1999;58:139-44.
34. Jadoul M. Epidemiology and mechanisms of transmission of the hepatitis C virus in haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2000;15:39-41.
35. Jadoul M, Poignet JL, Geddes C, Locatelli F, Medin C, Krajewska M, Barril G, Scheuermann E, Sonkodi S, Goubau P; HCV Collaborative Group. The changing epidemiology of hepatitis C virus (HCV) infection in haemodialysis: European multicentre study. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19:904-9.
36. Kashem A, Nusairat I, Mohamad M, Ramzy M, Nemma J, Karim MR, Divakaran MP, Tayaab AS. Hepatitis C virus among hemodialysis patients in Najran: prevalence is more among multi-center visitors. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2003;14:206-11.
37. Medeiros MTG, Lima JMC, Lima JWO, Campos HH, Medeiros MMC, Coelho-Filho JM. Prevalência e fatores associados à hepatite C em pacientes de hemodiálise. *Rev Saúde Pública*. 2004;38:187-93.
38. Meyers CM, Seeff LB, Breen-Stehman CO, Hoofnagle JH. Hepatitis C and renal diseases: an update. *Am J Kidney Dis*. 2003;42:631-57.
39. Moreira R, Pinto JRR, Fares J, Oba IT, Cardoso MR, Saraceni CP, Granato C. Prospective study of hepatitis C virus infection in hemodialysis patients by monthly analysis of HCV RNA and antibodies. *Can J Microbiol*. 2003;49:503-7.
40. Naghettini AV, Daher RR, Martin RMB, Doles J, Vanderborght BOM, Yoshida CFT, Rouzere C. Soroprevalência do vírus da hepatite C na população em diálise de Goiânia, GO. *Rev Soc Bras Med Trop*. 1997;30:113-7.
41. Olmer M, Bouchouareb D, Zandotti P, Micco P, Lamballerie X. Transmission of the hepatitis C virus in an hemodialysis unit: evidence for nosocomial infection. *Clin Nephrol*. 1996;47:263-70.
42. Olut AI, Ozsakarya F, Dilek M. Seroprevalence of hepatitis C virus infection and evaluation of serum aminotransferase levels among haemodialysis patients in Izmir, Turkey. *J Int Med Research*. 2005;33:641-6.
43. Penido JMMO, Caiaffa WT, Penido MG, Caetano EVC, Carvalho AR, Leite AF, Faria SC, Gomide IV, Rosa AAB, Penido MGMG, Teixeira R. The seroprevalence of HCV in patients submitted to hemodialysis and health professionals in the state of Minas Gerais, Southwest of Brazil. *Nefrologia*. 2008;28:178-85.
44. 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.
45. Pujol FH, Ponce JG, Lema MG, Capriles F, Devesa M, Sirit F, Salazar M, Vasquez G, Monsalve F, Dorfman-Blitz L. High incidence of hepatitis C virus infection in hemodialysis patients in units with high prevalence. *J Clin Microbiol*. 1996;34:1633-6.
46. Rahnavardi M, Moghaddam SMH, Alavian SM. Hepatitis C in hemodialysis patients: current global magnitude, natural history, diagnostic difficulties, and prevention measures. *Am J Nephrol*. 2008;28:628-40.
47. Recommendations for preventions and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV-related chronic disease. Centers For Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep*. 1998;47:1-39.
48. Saab S, Martin P, Brezina M, Gitnick G, Yee F. Serum alanine aminotransferase in hepatitis C screening of patients on hemodialysis. *Am J Kidney Dis*. 2001;37:308-15.
49. Sandhu J, Preikaitis JK, Campbell PM, Carriere KC, Hessel PA. Hepatitis C prevalence and risk factors in the Northern Alberta dialysis population. *Am J Epidemiol*. 1999;150:58-66.
50. Santana GO, Cotrim HP, Mota E, Paraná R, Santana NP, Lyra L. Anticorpo contra o vírus C da hepatite em pacientes sob programa de hemodiálise em Salvador, BA, Brasil. *Arq Gastroenterol*. 2001;38:24-31.
51. Santos MMA, Souto FDJ. Infection by the hepatitis C virus in chronic renal failure patients undergoing hemodialysis in Mato Grosso state, Central Brazil: a cohort study. *BMC Public Health*. 2007;7:32.
52. Sassaki L, Bertolini DA, Arraes SMAA. Soroprevalência da hepatite C em pacientes sob tratamento de diálise da região de Toledo, Paraná. *Arq Mudi (online)*. 2006;10:5-9.
53. Sassi F, Gorgi Y, Ayed K, Abdallah TB, Lamouchi A, Maiz HB. Hepatitis C virus antibodies in dialysis patients in Tunisia: a single center study. *Saudi J Kidney Dis Transplant*. 2000;11:218-22.
54. Schneeberger PM, Keur I, van der Vliet W, van Hoek K, Boswijk H, van Loon AM, van Dijk WC, Kauffmann RH, Quint W, van Doorn LJ. Hepatitis C virus infections in dialysis centers in The Netherlands: a national survey by serological and molecular methods. *J Clin Microbiol*. 1998;36:1711-5.
55. Sesso RC, Lopes AA, Thom FS, Bevilacqua JL, Junior JER, Lugon J. Dialysis census results – 2007 from the Brazilian Society of Nephrology. *J Bras Nefrol*. 2007;29:197-202.
56. Silva LK, Silva MBS, Rodart IF, Lopes GB, Costa FQ, Melo ME, Gusmão E, Reis GM. Prevalence of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV genotypes of hemodialysis patients in Salvador, Northeastern Brazil. *Braz J Med Biol Res*. 2006;39:595-602.
57. Sulowicz W, Radziszewski A, Chowanec E. Hepatitis C virus infection in dialysis patients. *Hemodial Int*. 2007;11:286-95.
58. Terrault NA. Sexual activity as a risk factor for hepatitis C. *Hepatology*. 2002;36:99-104.
59. Wasley A, Alter MJ. Epidemiology of Hepatitis C: geographic differences and temporal trends. *Semin Liver Dis*. 2000;20:1-16.
60. Zeuzen S, Scheuermann EH, Waschk D, Lee Jung-Hun, Blaser C, Franke A, Roth WK. Phylogenetic analysis of hepatitis C virus isolates from hemodialysis patients. *Kidney Int*. 1996;49:896-902.

Received 20/10/2008.  
Accepted 20/7/2009.