

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DOENÇAS INFECCIOSAS E
PARASITÁRIAS**

MARCO ANTONIO MOREIRA PUGA

**INFECÇÃO PELO VÍRUS DA HEPATITE C EM PRIVADOS DE LIBERDADE EM
MATO GROSSO DO SUL**

CAMPO GRANDE

2015

MARCO ANTONIO MOREIRA PUGA

**INFECÇÃO PELO VÍRUS DA HEPATITE C EM PRIVADOS DE LIBERDADE EM
MATO GROSSO DO SUL**

Dissertação apresentada para obtenção do título de Mestre no Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas e Parasitárias FAMED/UFMS, sob a orientação da Profª Drª Ana Rita Coimbra Motta de Castro

CAMPO GRANDE

2015



Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
CPG - Coordenadoria de Pós-Graduação
SIGPOS - Sistema de Gestão de Pós-Graduação



Ata de Defesa de Dissertação
Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas e Parasitárias
Mestrado

Aos vinte e três dias do mês de fevereiro do ano de dois mil e quinze, às oito horas e trinta minutos, no Anfiteatro II, da Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, reuniu-se a Banca Examinadora composta pelos membros: Ana Rita Coimbra Motta de Castro (UFMS), Bárbara Vieira do Lago (IOC/FIOCRUZ), Mauricio Antonio Pompilio (UFMS) para julgar o trabalho do aluno: **MARCO ANTONIO MOREIRA PUGA**, CPF 01520558198, do Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas e Parasitárias, Curso de Mestrado, da Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, apresentado sob o título "**INFECÇÃO PELO VÍRUS DA HEPATITE C EM PRIVADOS DE LIBERDADE EM MATO GROSSO DO SUL**". A presidente da Banca Examinadora, Ana Rita Coimbra Motta de Castro, declarou abertos os trabalhos e agradeceu a presença de todos os Membros. A seguir, concedeu a palavra ao aluno que expôs sua Dissertação. Terminada a exposição, os senhores membros da Banca Examinadora iniciaram as arguições. Terminadas as arguições, a presidente da Banca Examinadora fez suas considerações como orientadora. A seguir, a Banca Examinadora reuniu-se para avaliação, e após, emitiu Parecer expresso conforme segue:

EXAMINADOR

Dra. Ana Rita Coimbra Motta de Castro

Dra. Bárbara Vieira do Lago

Dr. Mauricio Antonio Pompilio

Dr. Julio Henrique Rosa Croda (Suplente)

ASSINATURA

[Handwritten signatures of examiners]

AValiação

APROVADO

APROVADO

APROVADO

RESULTADO FINAL:

☒ Aprovação

☐ Aprovação com revisão

☐ Reprovação

OBSERVAÇÕES:

Nada mais havendo a ser tratado, a Presidente declarou a sessão encerrada e agradeceu a todos pela presença.

Assinaturas:

[Handwritten signature of Orientadora]
Orientadora

[Handwritten signature of Aluno]
Aluno

UFMS - Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
CONFERE COM O ORIGINAL



13/07/15

[Handwritten signature]
Matricula SIAPE: 0433733
PPGDI/FAMED/UFMS

DEDICATÓRIA

Aos meus queridos pais, Antônio e Rosária, aos meus irmãos Fabio e Tatiana, meu sobrinho Willian, e a minha namorada Larissa pelo amor incondicional, carinho, compreensão e por tudo o que vocês me ensinaram.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a DEUS, por ter me dado o dom da VIDA, e por sempre me cercar de pessoas especiais, o que certamente tornou tudo mais fácil.

A meus pais, Antônio e Rosária, meu infinito agradecimento. Sempre acreditaram em mim, mesmo quando nem eu mais acreditava. Vocês me ensinaram a batalhar pelos meus objetivos, tentar de todas as formas possíveis e nunca desistir. Ensinaram-me que se eu persistir conseguirei realizar todos os meus sonhos. Obrigado pelo amor incondicional e por apoiarem e caminharem comigo pelos caminhos que fui escolhendo.

À minha namorada, Larissa, por ser mais que uma namorada, por ser minha melhor amiga, meu amor mais profundo, o melhor de mim. Quando achei que fosse desistir, você estava lá, ao meu lado acreditando que seria possível terminar a tempo. Nos momentos mais tensos com prazos e coisas dando errado no meu trabalho, você me mostrou o verdadeiro significado do amor, através do seu companheirismo, compreensão, amizade, apoio, alegria, paciência e amor. Você chorou comigo, e também comemorou comigo durante esses dois anos. Esse ano será um ano de muitas conquistas para nós. Obrigado por ter feito do meu sonho o nosso sonho.

A meus irmãos, Fabio e Tatiana, e ao meu sobrinho Willian meu agradecimento especial, pois sempre se orgulharam de mim, e no final do meu trabalho achavam que eu já havia me tornado um escritor de tanto que dizia que eu tinha que escrever. Obrigado pela confiança!

A meus tios, tias, primos e primas, especialmente tio Tadeu, tia Ana e Maria Alice, que além de tios são meus padrinhos, e vibravam comigo em todas as minhas conquistas. Obrigado pela força!

A meu sogro e sogra, Rosi e Bandeira, e ao meu cunhado Rodrigo por sempre acreditarem em mim, e especialmente a minha sogra que me acompanhou nas madrugadas tentando finalizar a formatação desta dissertação. Muito obrigado por me ajudarem, e serem como uma segunda família para mim.

A meus amigos sem exceção, por terem paciência e entenderem os momentos que estive ausente, sempre querendo o meu bem. Obrigado pela amizade.

À minha orientadora Ana Rita, é claro, por acreditar no meu potencial de uma forma que não acreditava poder corresponder, por realmente acreditar que sei exatamente tudo o que me explica. Sempre disponível e disposta a ajudar, me acolheu como uma mãezona, puxou orelha quando precisava e também me parabenizou quando merecia. Jamais esquecerei tudo que aprendi durante esses 6 anos no laboratório, eles foram uma escola profissional e pessoal. Este é apenas o fim de um trabalho, ainda tenho muito que aprender, e a senhora ainda tem muito o que me ensinar. Por admirar o seu trabalho e sua dedicação escolhi a senhora para me orientar no Doutorado. Obrigado por estar ao meu lado e acreditar sempre em mim.

A meus amigos do Laboratório, Sol, Luciana, Paulinho, Paula Guerra, Gina, Gabi, Tay, Richard, Luiz, Sabrina, Bruna, Livia, Carol, Vivi e Paula Tedesco. Obrigado por toda ajuda.

A minha amiga, Grazi, por sempre me ajudar, mesmo quando eu nem pedia, por me escutar, por me dar conselhos, por estar presente quando precisei. O trabalho no laboratório se tornava palhaçada quando juntávamos com a Lari, nos divertíamos de tal modo que nem nos importávamos trabalhar no domingo, perdendo Faustão e às vezes o corujão. Obrigado pela amizade e pelos momentos divertidos no laboratório.

Ao Dr Maurício Pompilio, que além de amigo foi um grande professor, sempre me ensinando a parte clínica e por me mostrar que a população privada de liberdade precisa da nossa atenção como profissional da saúde. Obrigado pelo carinho, amizade e por todo o conhecimento transmitido.

À Babi, pela amizade, e principalmente por dedicar o seu tempo a nos ajudar. Espero um dia poder retribuir toda essa ajuda. Obrigado pelo carinho e dedicação em nossos trabalhos.

Ao Prof. Julio Croda e toda a equipe da UFGD, que sem tal ajuda, nada seria possível.

À toda equipe do sistema prisional, diretores, enfermeiros, servidores, AGEPEN, em especial a enfermeira Renata, Guiomar e a técnica de enfermagem Sarlete, que ajudaram com a logística, entrega dos resultados e tratamento destes privados de liberdade. Muito obrigado pela colaboração.

Agradeço, também, à CAPES pelo apoio financeiro.

Finalmente, gostaria de agradecer ao Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas e Parasitárias por abrirem as portas para que eu pudesse realizar este sonho.

“Se quiser ir rápido vá sozinho, mas
se quiser ir longe vá acompanhado”.

Provérbio Africano

RESUMO

A infecção pelo vírus da hepatite C (HCV) é um importante problema de saúde pública em todo o mundo, sendo uma das principais causas de doença hepática crônica. A população privada de liberdade é considerada como tendo elevado risco para aquisição de infecções relacionadas às condições de confinamento, devido ao consumo de drogas ilícitas injetáveis e não injetáveis, uso irregular do preservativo e compartilhamento de material perfurocortante contaminado. O presente estudo teve como objetivos estimar a prevalência da infecção causada pelo HCV, analisar os fatores de risco associados a essa infecção, bem como identificar os principais genótipos/subtipos do HCV circulantes na população privada de liberdade (PPL) em Mato Grosso do Sul. Um total de 3.368 indivíduos privados de liberdade distribuídos em 12 estabelecimentos penais de regime fechado das cidades de Campo Grande, Corumbá, Dourados, Ponta Porã e Três Lagoas, foram recrutados randomicamente, sendo em seguida submetidos à entrevista e coleta de amostras sanguíneas para detecção do anti-HCV utilizando imunoensaio enzimático (ELISA). As amostras reagentes e indeterminadas foram submetidas à confirmação da infecção pelo HCV utilizando-se o método de *immunoblot* e em seguida foram genotipadas. Dos 3.368 privados de liberdade que participaram do estudo, 520 (15,4%) eram do sexo feminino e 2.848 (84,6%) do sexo masculino. A prevalência para infecção pelo HCV encontrada foi de 2,4% (IC 95%: 1,9 – 2,9), sendo 0,6% (IC 95%: 0,4 – 0,8) na PPL feminina e 2,7% (IC 95%: 2,1 – 3,3) na PPL masculina ($p < 0,01$). Com relação aos genótipos, 70,6% das amostras positivas foram identificadas como genótipo 1 e 29,4% como genótipo 3. A análise multivariada dos fatores de risco revelou associação significativa entre a infecção pelo HCV nos privados de liberdade do sexo masculino com aumento da idade, tempo de encarceramento, número de pessoas na cela, consumo de haxixe e de drogas injetáveis e compartilhamento de seringas e agulhas. Os resultados do presente estudo indicam que medidas de prevenção individuais e coletivas como ações de educação em saúde, triagem sorológica periódica, programas de redução de danos e tratamento eficaz são necessários para o controle da infecção pelo HCV na população privada de liberdade.

Palavras-chaves: prevalência, privados de liberdade, infecção pelo HCV

ABSTRACT

Hepatitis C virus (HCV) infections is a major public health problem worldwide and is a leading cause of chronic liver disease. Inmate population is considered to have high risk for infections related to confined conditions, due to injecting and non-injecting illicit drugs use, irregular condom use and sharing contaminated sharps. This study aimed to estimate the prevalence of HCV infection, to analyze the risk factors associated with this infection and to identify the main HCV genotypes/subtypes circulating among inmates in the state of Mato Grosso do Sul. A total of 3,368 inmates, distributed in 12 prisons in the cities of Campo Grande, Corumbá, Dourados, Ponta Porã and Três Lagoas, were randomly recruited and underwent interviews and blood samples collection for the detection of anti-HCV by enzyme immunoassay (ELISA). The positive and indeterminate samples were subjected to confirmation of HCV infection using the immunoblot method and were genotyped. Out of 3,368 inmates in this study, 520 (15.4%) were female and 2,848 (84.6%) were male. The prevalence of HCV infection was 2.4% (95% CI: 1.9 to 2.9), with 0.6% (95% CI: 0.4 to 0.8) in female and 2.7% (95% CI: 2.1 to 3.3) in male ($p < 0.01$). Regarding the genotypes, 70.6% were identified as genotype 1 and 29.4% as genotype 3. Multivariate analysis of risk factors showed a significant association between HCV infection in male inmates with increasing of age, time of incarceration, number of people in the same jail, history haxixe use, injecting drug use and needle and syringe sharing. These results indicate that individual and collective prevention measures such as health education actions, periodic serological screening, damage reduction programs and proper treatment are needed for the control of HCV infection in this population.

Keywords: prevalence, inmates, HCV infection

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Unidades penais do Mato Grosso de Sul distribuídas por categoria, regime prisional e população, março de 2009.....	45
Tabela 2 – Distribuição do tamanho amostral mínimo e participantes do estudo, estratificados por estabelecimento penal, Mato Grosso do Sul, Brasil, 2013	55
Tabela 3 – Análise univariada das características sociodemográficas e comportamentais de risco da população estudada, estratificada por sexo em Mato Grosso do Sul, Brasil – 2013 (n=3368).	56
Tabela 4 - Análise univariada dos fatores de risco associados com a infecção pelo HCV na população privada de liberdade masculina, MS, Brasil, 2013 (n=77).	60
Tabela 5 - Análise multivariada dos fatores de risco associados com a infecção pelo HCV na PPL masculina em MS, Brasil, 2013 (n=77).	62
Tabela 6 – Descrição das características sociodemográficas e os principais comportamentos de risco das privadas de liberdade do sexo feminino anti-HCV positivas, Mato Grosso do Sul, 2013.....	63

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Representação esquemática da estrutura do vírus da hepatite C	17
Figura 2 - Representação esquemática do genoma do vírus da hepatite C.....	18
Figura 3 - Receptores celulares para a entrada do HCV na célula alvo.....	20
Figura 4 - Vitamina D e hepatite C	28
Figura 5 - Prevalência da infecção pelo HCV no mundo	32
Figura 6 - Prevalência da viremia do HCV no mundo	33
Figura 7 – Distribuição geográfica da infecção pelo HCV (anti-HCV) estimada por região GBD (Global Burden of Diseases), 2005.....	34
Figura 8 - Vetores virais para desenvolvimento de vacinas	39
Figura 9 - Fluxograma de seleção da população estudada.....	48
Figura 10 - Localização geográfica dos 12 estabelecimentos penais estudados em Mato Grosso do Sul, Brasil – 2013.....	54
Figura 11 - Prevalência da infecção pelo HCV nos privados de liberdade em Campo Grande – MS, Brasil, 2013.	58
Figura 12 - Coinfecções do vírus da hepatite C com os marcadores do vírus da hepatite B, HIV e sífilis	59

LISTA DE ABREVIATURAS

AA – aminoácidos

AGEPEN - Agência Estadual de Administração do Sistema Penitenciário

AIDS – do inglês *Acquired Immunodeficiency Syndrome* – “Síndrome da imunodeficiência adquirida”

ALT – Alanina aminotransferase

APCs – do inglês *Antigen presenting cells* “Células apresentadoras de antígenos”

ARF – do inglês *Alternative reading frame* – “Fase de leitura alternativa”

b-DNA – *Branched-chain DNA*

BOC – Boceprevir®

CDC – do inglês *Centers for Disease Control and Prevention*

cDNA – DNA complementar

CHC – Carcinoma hepatocelular

CI – Controle interno

CLDN1 – do inglês *Claudin-1*

CTL – do inglês *Cytotoxic T-Lymphocyte* “Linfócito T citotóxico”

DEPEN – Departamento Penitenciário Nacional

DFB – Departamento de Farmácia e Bioquímica

DNA – Ácido desoxirribonucleico

DST – Doenças sexualmente transmissíveis

ELISA – do inglês *Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay*

GAGs – Glicosaminoglicanos

HBV – Vírus da hepatite B

HCV – Vírus da hepatite C

HDV – Vírus da hepatite Delta

HIV – do inglês *Human immunodeficiency virus* – “Vírus da imunodeficiência humana”

IL – Interleucina

IP – Inibidores de protease

IRES – do inglês *Internal ribosome entry site*

IST – Infecção sexualmente transmissível

LDL – Lipoproteína de baixa densidade

mRNA – RNA mensageiro

MS – Mato Grosso do Sul

NAT – do inglês *Nucleic acid tests*

NC – Região não codificante

NK cells – do inglês *Natural Killers cells*

OCLN – do inglês *Occludin*

OMS – Organização Mundial de Saúde

ORF – do inglês *Open reading frame* – “Região aberta de leitura”

PCR – do inglês *Polymerase Chain Reaction* – “Reação em Cadeia da Polimerase”

PCR-ELISA – do inglês *Polymerase Chain Reaction – Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay*

PEGIFN – Interferon peguilado[®]

PPL – População privada de liberdade

qPCR – PCR em tempo real

RBV – Ribavirina[®]

RFLP – do inglês *Restriction Fragment Length Polymorfism* - Análise de polimorfismo nos fragmentos de restrição

RNA – Ácido Ribonucléico

RT-PCR – do inglês *Reverse transcription polymerase chain reaction* - “Transcriptase Reversa -Reação em Cadeia da Polimerase”

RVS – Resposta virológica sustentada

SR-BI – do inglês *Scavenger receptor class B type 1*

SUS – Sistema Único de Saúde

TLRs – do inglês *Toll-like receptors*

TMA – do inglês *Transcription Mediated Amplification*

TVR – Telaprevir[®]

UDI – Usuários de drogas injetáveis

UFMS – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul

UTR – do inglês *Untranslated region* - “Região não traduzível”

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	14
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	16
2.1 Breve histórico.....	16
2.2 Características do vírus da hepatite C.....	16
2.2.1 Classificação do vírus da hepatite C.....	16
2.2.2 Replicação do vírus da hepatite C.....	19
2.2.3 Variabilidade genética do vírus da hepatite C.....	21
2.3 Imunopatologia da resposta imune.....	22
2.4 Aspectos clínicos e tratamento da hepatite C.....	24
2.5 Diagnóstico laboratorial da infecção pelo HCV.....	28
2.6 Aspectos epidemiológicos da infecção pelo HCV.....	30
2.6.1 Transmissão do HCV.....	30
2.6.2 Prevalência da infecção pelo vírus da hepatite C.....	32
2.6.3 Distribuição geográfica dos genótipos do HCV.....	36
2.7 Prevenção e controle da infecção pelo HCV.....	37
2.8 População privada de liberdade (PPL).....	39
2.9 População privada de liberdade (PPL) e a infecção pelo HCV.....	40
3 OBJETIVOS.....	43
3.1 Objetivo geral.....	43
3.2 Objetivos específicos.....	43
4 MATERIAL E MÉTODOS.....	44
4.1 Delineamento do estudo.....	44
4.2 Local do estudo, população alvo e amostra.....	44
4.3 Coleta de dados.....	48
4.4 Variáveis do estudo.....	49

4.5 Testes sorológicos	50
4.5.1 Detecção dos marcadores sorológicos anti-HCV, anti-HIV, HBsAg, Anti-HBc total, anti-HBs e anti- <i>T. pallidum</i>	50
4.6 Testes moleculares.....	50
4.6.1 Determinação do RNA do vírus da hepatite C em soro humano e plasma..	50
4.6.2 Detecção de genótipos do vírus da hepatite C em soro humano e plasma .	51
4.7 Processamento e análise dos dados	51
4.8 Aspectos éticos	52
4.9 Entrega dos resultados	52
4.10 Dificuldades encontradas	52
4.11 Financiamento.....	53
5 RESULTADOS	54
5.1 Características da população estudada.....	54
5.2 Infecção pelo HCV	57
5.3 Genótipos do vírus da hepatite C.....	58
5.4 Infecção pelo HCV e coinfeções.....	58
5.5 Fatores de risco	59
6 DISCUSSÃO.....	64
7 CONCLUSÕES.....	70
REFERÊNCIAS.....	71
APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	95
APÊNDICE B – QUESTIONÁRIO PADRÃO UTILIZADO NA PESQUISA.....	98
APÊNDICE C – CARTA DE AUTORIZAÇÃO	103
ANEXO A – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA	104

1 INTRODUÇÃO

O vírus da hepatite C (HCV) é um dos principais problemas de saúde pública em todo o mundo, com mais de 115 milhões de pessoas infectadas (GOWER *et al.*, 2014; WHO, 2014). Mais de 70% dos indivíduos infectados não apresentam sintomas na fase aguda da doença, e 70% a 85% evoluem para a cronicidade. Destes, estima-se que 20% a 30% possam desenvolver doença hepática ativa com progressão para a cirrose e, eventualmente, carcinoma hepatocelular (CHC) (ALTER, 2007; VASCONCELOS *et al.*, 2006).

Sabe-se que a transmissão do HCV ocorre com maior frequência pela via sanguínea, com exposição direta ao sangue e/ou hemoderivados. Assim, indivíduos hemotransfundidos, transplantados, submetidos a procedimentos invasivos e usuários de drogas injetáveis (UDI) apresentam um elevado risco para aquisição da infecção causada pelo HCV quando comparados à população em geral.

Atualmente, estima-se que cerca de 1 a 2% da população brasileira encontra-se infectada pelo HCV (MARTINS; SHIAVON; SHIAVON, 2011; SHEPARD; FINELLI; ALTER, 2005). Estudos conduzidos em doadores de sangue brasileiros demonstraram prevalências da infecção pelo HCV que variaram de 0,17% a 5,5% (ANDRADE *et al.*, 2006; BRANDÃO; FUCHS, 2002; GARCIA *et al.*, 2009; JOSAHKIAN *et al.*, 2010; REICHE *et al.*, 2008; ROSINI *et al.*, 2003; SALLES *et al.*, 2003; TORRES, 2004).

A população privada de liberdade é considerada como tendo elevado risco para aquisição de infecções relacionadas às condições de confinamento. Acredita-se que seja devido a fatores comportamentais de risco relacionados ao compartilhamento de materiais perfurocortantes contaminados (entre usuários de drogas injetáveis e não injetáveis) e às atividades sexuais de risco como elevado número de parceiros homo ou heterossexuais, desconsideração ao uso de preservativo, presença de DST (doenças sexualmente transmissíveis) e o intercuro oro-anal e genito-anal da relação sexual, que podem potencializar a aquisição de patógenos transmitidos pelas vias sexual e sanguínea, como o vírus da hepatite C.

Estudos anteriores observaram que a prevalência da infecção pelo HCV entre os privados de liberdade pode variar de 3,4% a 34%, o que pode ser muito alto comparado à população em geral (FAZEL; BAILLARGEON, 2011; FOX *et al.*, 2005; PRASETYO *et al.*, 2013). No Brasil, a prevalência da infecção pelo HCV em

população privada de liberdade foi de 1,0% no Espírito Santo, 3,1% em Sergipe e 14,5% no Rio de Janeiro (FALQUETTO *et al.*, 2013; GABE; LARA, 2008; SANTOS; SANTANA; FRANCA, 2011). Em Campo Grande, Mato Grosso do Sul, a prevalência da infecção pelo HCV nessa população foi de 4,8% (POMPILIO *et al.*, 2011).

O Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC – do inglês *Centers for Disease Control and Prevention*) estima que, aproximadamente, 8 milhões de prisioneiros retornem para comunidade anualmente, o que poderia apresentar risco para a saúde da comunidade. Numa declaração recente da Organização Mundial de Saúde (OMS), a respeito da saúde dos privados de liberdade, afirmou-se que a transmissão de doenças infecciosas poderia ser controlada com a adoção de medidas de prevenção e controle adequadas nos próprios estabelecimentos penais (NOKHODIAN *et al.*, 2012).

Portanto, devido à escassez de dados epidemiológicos da infecção pelo HCV nos estabelecimentos penais de Mato Grosso do Sul, bem como devido à relevância clínica desta infecção, o presente estudo teve como objetivo estimar a prevalência da infecção pelo HCV, analisar os fatores associados ao risco de aquisição dessa infecção e identificar os genótipos circulantes entre os privados de liberdade do estado de Mato Grosso do Sul, na região Centro-Oeste do Brasil. As informações geradas a partir do presente estudo possibilitarão que medidas mais efetivas de prevenção individuais e coletivas como ações de educação em saúde, triagem sorológica periódica, programas de redução de danos e tratamento adequado sejam implementados usando o controle da infecção pelo HCV na população privada de liberdade estudada.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Breve histórico

As hepatites virais são caracterizadas como processo inflamatório causado pela presença de agentes etiológicos virais com tropismo primário para o fígado. Embora sejam semelhantes em relação a alguns aspectos epidemiológicos, clínicos e laboratoriais, apresentam particularidades importantes entre si, podendo ser classificadas em hepatite A (FEINSTONE; KAPIKIAN; PURCELL, 1973), hepatite B (BLUMBERG *et al.*, 1967; BLUMBERG, 1977), hepatite C (CHOO *et al.*, 1989), hepatite Delta (RIZZETTO *et al.*, 1977) e hepatite E (BALAYAN *et al.*, 1983).

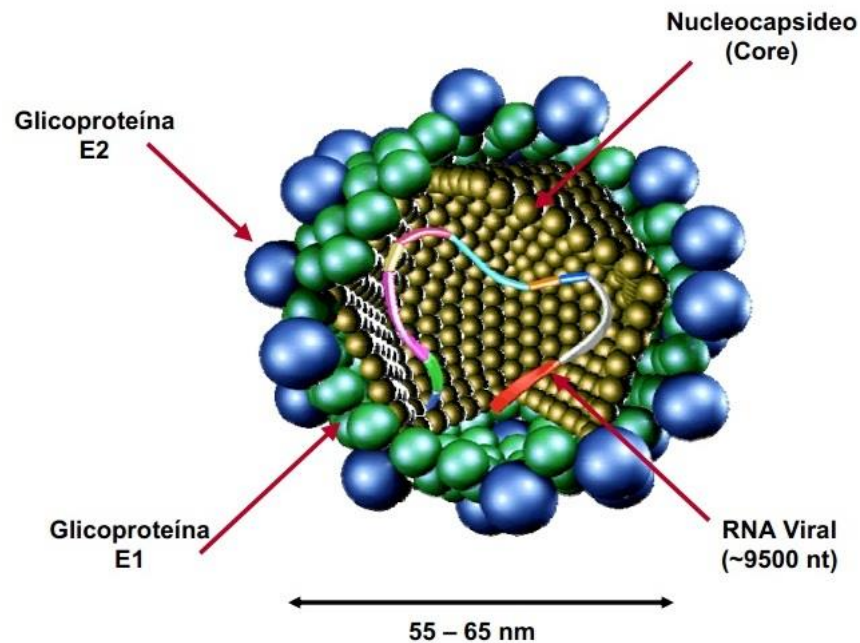
Em 1989, Choo *et al.* foram os responsáveis pela identificação do vírus da hepatite C (do inglês HCV – *hepatitis C virus*), por meio de técnicas de biologia molecular, após clonagem do genoma dos vírus isolados de pacientes com quadros de hepatite não-A não-B, recebendo, posteriormente denominação de vírus da hepatite C (HCV) (CHO *et al.*, 1989; HANAFIAH *et al.*, 2013). Somente a partir de 1993, os bancos de sangue passaram a incluir a triagem sorológica para diagnóstico da infecção pelo HCV em sangue e hemoderivados. Descobriu-se assim, que a maioria das hepatites pós-transfusionais era causada por esse agente etiológico (ALTER, 2007; CLARKE, 1997; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1993; PRATI, 2006; SHEPARD; FINELLI; ALTER, 2005).

2.2 Características do vírus da hepatite C

2.2.1 Classificação do vírus da hepatite C

O vírus da hepatite C é classificado na família *Flaviviridae*, como o único membro do gênero *Hepacivirus*. A partícula viral apresenta estrutura esférica e possui cerca de 55 a 65nm de diâmetro. É um vírus envelopado, cujo envelope é constituído por duas glicoproteínas de superfície (E1 e E2), dentro do qual se insere um nucleocapsídeo icosaédrico, formado pela proteína C (*core*) que envolve o genoma RNA (SUZUKI *et al.*, 2007) (Figura 1).

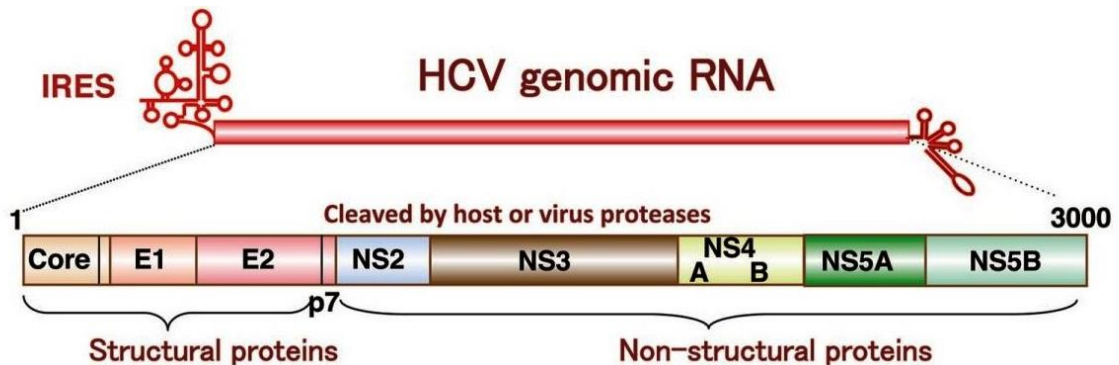
Figura 1 - Representação esquemática da estrutura do vírus da hepatite C



Fonte: adaptado de JAMES, 2001.

O genoma viral é formado por RNA de fita simples com, aproximadamente, 9.500 nucleotídeos e com polaridade positiva. Possui uma única e codificante região aberta de leitura (do inglês ORF – *open reading frame*) flanqueada nas extremidades 3' e 5' por regiões altamente conservadas e não codificantes (NC ou do inglês UTR – *untranslated region*). A região codificante origina uma poliproteína com cerca de 3.000 aminoácidos (aa) ou aproximadamente 9.500 nucleotídeos (Figura 2) a qual é clivada em proteínas virais estruturais (*core*, E1, E2 e p7), não estruturais (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A e NS5B) (KUPFER, 2011; SIMMONDS, 2004) e proteína F (*frameshift*) codificada por uma fase de leitura alternativa (do inglês ARF – *alternative reading frame*) no gene *core* (BRASS; MORADPOUR; BLUM, 2006; XU *et al.*, 2001).

Figura 2 - Representação esquemática do genoma do vírus da hepatite C



Fonte: adaptado de MORIISHI; MATSUURA, 2012.

As proteínas estruturais do HCV são derivadas do segmento N-terminal da poliproteína, sendo que a proteína do *core* é o componente principal do nucleocapsídeo e tem como função primária a encapsidação do genoma viral (MORIYA *et al.*, 1998). As glicoproteínas transmembranas E1 e E2 constituem o envoltório viral e estão envolvidas na adsorção e fusão do vírus à célula hospedeira (ROSENBERG, 2001). Na extremidade carboxila da proteína E2 é encontrada uma proteína menor, denominada p7 que funciona como um canal iônico no retículo endoplasmático e parece estar associada ao processo de infectividade viral, além de ser um importante fator de permanência e patogênese do vírus (BOSON *et al.*, 2011; SAKAI *et al.*, 2003; STEINMANN *et al.*, 2007).

A proteína F possui cerca de 160 aa, podendo ser sintetizada durante a infecção pelo HCV e é capaz de estimular respostas imunes específicas (BRASS; MORADPOUR; BLUM, 2006; XU *et al.*, 2001). Apesar do papel da proteína F na replicação viral não estar definido, a mesma pode ser responsável por algumas das funções atribuídas à proteína *core*, como a indução de carcinogênese e da resposta imune do hospedeiro (BRANCH *et al.*, 2005; DUBUISSON, 2007; WALEWSKI *et al.*, 2001).

As proteínas não estruturais, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A e NS5B, constituem a parte restante carboxiterminal do genoma viral e coordenam os processos intracelulares do ciclo de vida do vírus, com funções enzimáticas relacionadas à replicação viral (CLARKE, 1997; KUPFER, 2011).

A região terminal 5'NC consiste na região mais conservada do genoma, com uma similaridade genética superior a 99%, sugerindo dessa forma seu papel

fundamental no controle da tradução e regulação da replicação do RNA viral (SUZUKI *et al.*, 2007; TANAKA *et al.*, 1995). A região 3'NC está envolvida no processo de replicação viral e é formada por três regiões, sendo uma sequência inicial variável, uma segunda região altamente variável, contendo uma sequência de polipirimidina (poli U/UC) e, uma terceira região altamente conservada denominada região 3'X (DUBUISSON; COSSET, 2014; SUZUKI *et al.*, 2007; TANAKA *et al.*, 1995).

2.2.2 Replicação do vírus da hepatite C

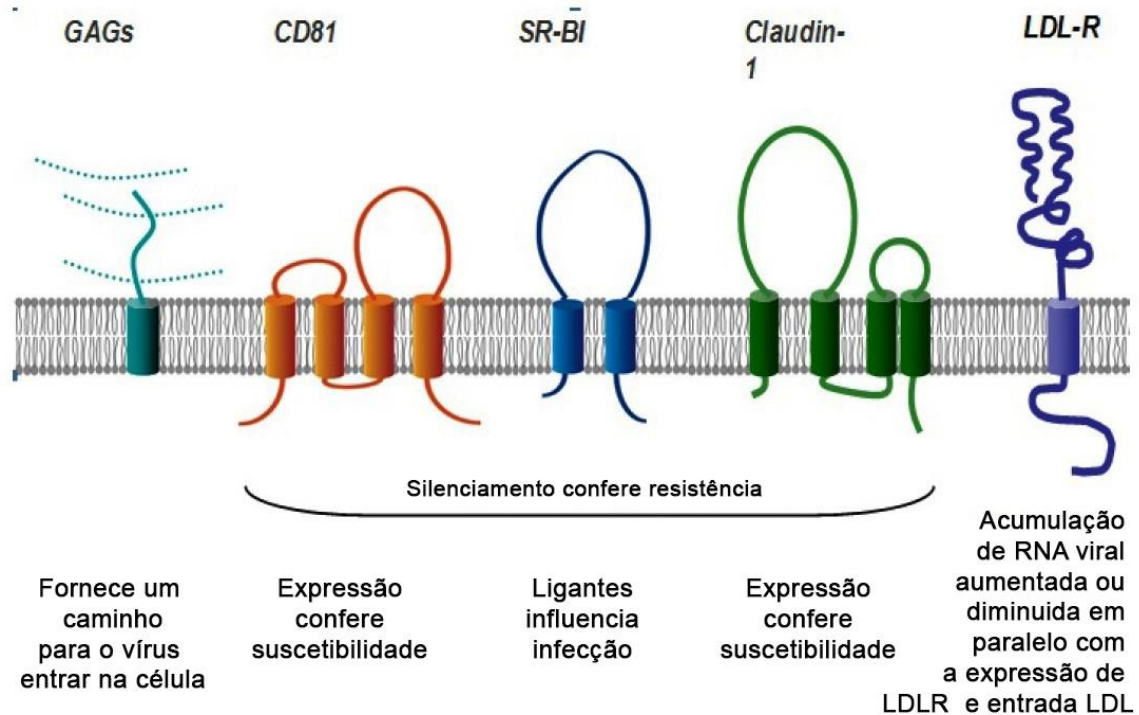
O mecanismo exato da entrada do vírus na célula alvo é ainda desconhecido e complexo, sendo reconhecido por ser um processo lento e com múltiplas etapas. A replicação do vírus da hepatite C tem início com a sua ligação, principalmente, nos hepatócitos do hospedeiro, desencadeando uma cascata de interações vírus-célula (BARTENSCHLAGER, COSSET, LOHMANN, 2010). Apesar dos hepatócitos serem considerados o maior sítio de replicação do HCV, células como os linfócitos B, células dendríticas e outras células mononucleares podem ser infectadas (ISHII; KOZIEL, 2008).

Acredita-se que o HCV esteja associado à molécula LDL (lipoproteína de baixa densidade) e que, dessa forma, a ligação ao receptor-LDL na superfície celular, juntamente com a interação simultânea de glicoproteínas E1 e E2 do HCV com glicosaminoglicanos celulares (GAGs) possam facilitar a ligação inicial do vírus à célula hospedeira. Após esse acoplamento, várias moléculas de superfície da célula hospedeira incluindo o receptor B tipo I (SR-BI) e tetraspaninas CD81, aliadas às proteínas de junções estreitas entre os hepatócitos, como *Claudin-1* (CLDN1) e *occludin* (OCLN), contribuem sinergicamente para a internalização do HCV via endocitose mediada por clatrina (Figura 3). Em seguida, ocorre a fusão das membranas virais e endossomais e subsequente desencapsulamento (BARTENSCHLAGER, COSSET, LOHMANN, 2010; KUPFER, 2011).

Esta interação é, provavelmente, mediada pelas lipoproteínas associadas com os *virions* do HCV. No entanto, não se pode excluir o contato direto entre as proteínas do envelope do HCV e essas proteínas celulares. Após o passo de ligação inicial, acredita-se que a partícula viral interage com o SR-BI e CD81. A glicoproteína E2 do HCV liga-se com elevada afinidade ao laço grande externo de CD81 e

CLDN1, atuando numa fase tardia do processo de entrada (HELLE; DUBUISSON, 2008).

Figura 3 - Receptores celulares para a entrada do HCV na célula alvo



Fonte: Adaptado de ASHFAQ *et al.*, 2011.

Após internalização do vírus na célula infectada, seu nucleocapsídeo é externalizado no citoplasma da célula. O RNA genômico do HCV liberado no citoplasma é traduzido no retículo endoplasmático rugoso, por uma região denominada IRES (do inglês *internal ribosomal entry site*), localizado na região 5' não traduzida do genoma, resultando em uma poliproteína precursora que é clivada por proteases celulares e virais, na porção terminal-N da proteína viral imatura em proteínas do *core*, glicoproteínas do envelope (E1 e E2) e uma pequena proteína p7. As proteínas restantes do HCV são clivadas pós-tradução em proteínas não estruturais NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A e NS5B que estão envolvidas nos processos de clivagem da poliproteína e na replicação viral (BARTENSCHLAGER, COSSET, LOHMANN, 2010).

A etapa decisiva do mecanismo de replicação do HCV é o desenvolvimento do complexo de replicação, chamado de "rede membranosa" (EGGER *et al.*, 2002; GOSERT *et al.*, 2003). Esse complexo de replicação está associado com o retículo

endoplasmático em vesículas membranosas de replicação que são induzidas e acumuladas nas células infectadas. Na rede membranosa acontece o processo de replicação do HCV RNA, onde a fita positiva é utilizada como molde para a síntese de RNA fita negativa (replicativo intermediário). Posteriormente, o replicativo intermediário é usado como molde para a síntese do RNA genômico. Nessa etapa, as novas fitas de RNA genômico podem atuar como mRNA para a síntese de proteínas, assim como também podem ser direcionadas para a encapsidação do vírus, que parece ocorrer no retículo endoplasmático. Os *virions* recém produzidos são liberados por exocitose para o espaço pericelular. Nesse caso, essas novas fitas de RNA genômico interagem com múltiplas cópias de proteínas do *core*, constituindo o nucleocapsídeo que é envolvido no complexo de Golgi e o envelope que é obtido no interior do retículo endoplasmático (PAWLOTSKY, 2002; PENIN *et al.*, 2004).

2.2.3 Variabilidade genética do vírus da hepatite C

O HCV apresenta ampla heterogeneidade genética, resultado das várias mutações que ocorrem durante a replicação viral em que a RNA polimerase, sujeita a erros de incorporação, pode gerar substituições nucleotídicas erradas (KUPFER, 2011). Com base na heterogeneidade genética, o HCV foi classificado em genótipo 1 (KATO *et al.*, 1990), genótipo 2 (OKAMOTO *et al.*, 1991), genótipo 3 (SAKAMOTO *et al.*, 1994), genótipo 4 (CHAMBERLAIN *et al.*, 1997a), genótipo 5 (CHAMBERLAIN *et al.*, 1997b), genótipo 6 (ADAMS *et al.*, 1997) e genótipo 7 (SMITH *et al.*, 2014), além de inúmeros subtipos e *quasispecies*, dependendo do grau de homologia entre as sequências. O genótipo 7a foi recentemente proposto (SMITH *et al.*, 2014).

O HCV possui grande variabilidade genética, com uma variação intergenotípica, dentre os diferentes grupos, entre 30 e 50%. Ao longo do genoma viral a frequência de mutações é variável. As regiões com maiores taxas de mutação são as E1, E2 e a porção V3 da proteína NS5A, enquanto a região do *core* e algumas proteínas não estruturais, como a NS3, são mais conservadas. A região de menor variabilidade entre os diferentes genótipos é 5'UTR. A sequência nucleotídica e a estrutura secundária desta região são de extrema importância para a replicação viral (SIMMONDS, 2004).

Com exceção do genótipo 7a, cada um dos seis genótipos (1-6) possui vários subtipos, com uma variabilidade nucleotídica de 20 a 25% entre eles. Estes subtipos

são denominados por letras minúsculas (a, b, etc). O grupo de sequências altamente similares, diferindo apenas em alguns nucleotídeos (5 a 10%) centrados em torno de uma sequência dominante, é denominado *quasiespecies* (SIMMONDS *et al.*, 1994; SIMMONDS, 2004; SMITH *et al.*, 2014).

Todos os genótipos têm potencial para causar doença no fígado, mas alguns apresentam menor resposta ao tratamento, como o genótipo 1 quando comparado aos genótipos 2 e 3 (SIMMONDS *et al.*, 2005).

O conhecimento do genótipo infectante, em cada paciente, tem implicações na epidemiologia, diagnóstico, curso clínico e tratamento, visto que se descreve uma evolução mais agressiva e menor taxa de resposta virológica sustentada (negativação da carga viral mantida por seis meses após o término do tratamento) à terapia, com interferon (IFN) e ribavirina em pacientes infectados com o genótipo 1 (LAU *et al.*, 1996; ZEIN, 2000; ZHOU *et al.*, 1996).

2.3 Imunopatologia da resposta imune

O sistema imune inato reconhece o patógeno, por meio de receptores *toll-like* (TLRs), que são sensores do RNA viral capazes de identificar um agente estranho e ativar proteínas que culminam na produção de citocinas, dando início à resposta imune (CHRISTMAS, 2010). As citocinas são importantes na defesa do hospedeiro contra infecções virais, especificamente, na defesa do hospedeiro contra as duas formas principais de vírus da hepatite humana, HBV e HCV (WINTHROP *et al.*, 2008; YILMAZ; KARA; SARI, 2001).

Células apresentadoras de antígeno (APCs), tais como macrófagos e células de *Kupffer*, produzem IL-12 após a infecção viral, o que leva à ativação de células *natural killers* (NK) e promove a diferenciação de células Th1 CD4+, levando a um fator crítico na imunidade viral. Yilmaz *et al.* (2001) sugerem que as células NK são prejudicadas funcionalmente em ambas as infecções crônicas por HBV e HCV (YILMAZ; KARA; SARI, 2001).

As células de *Kupffer* residem nos tecidos do fígado e são a grande população de células da resposta imune inata neste local (CRISPE, 2009; JENNE; KUBES, 2013; PARKER; PICUT, 2005). Junto com as células endoteliais sinusoidais, elas representam a primeira barreira contra patógenos que entram no fígado via veia porta (VOLLMAR; MENDER, 2009).

Na hepatite C crônica, ocorre um aumento no número de células de *Kupffer* no fígado (KHAKOO *et al.*, 1997; MCGUINNESS *et al.*, 2000). Recentemente, foi relatado que, em resposta ao HCV, essas células liberariam IL-1 β e IL-18 *in vitro* (SHRIVASTAVA *et al.*, 2013). A produção elevada de IL-1 β também foi observada em pacientes com hepatite C crônica (NEGASH *et al.*, 2013).

Apesar do sistema imune do hospedeiro apresentar uma resposta específica ao HCV, com o envolvimento das células T citotóxicas (CTL) na ação direta às células infectadas, na maioria dos indivíduos essa resposta costuma ser falha. A resposta eficiente para a eliminação viral pode estar atrelada a diversos fatores tanto do hospedeiro como do próprio vírus. Esse vírus evade o sistema imune utilizando mecanismos de escape, como mutações e a expressão de receptores inibitórios em sua superfície que prejudicam e bloqueiam a ação das células T CD8⁺ (ISHII; KOZIEL, 2008).

A magnitude da resposta imune oriunda a partir da ativação das células T CD4⁺ e CD8⁺, com consequente produção de citocinas (IFN- α/β , IFN- γ) e outras proteínas pró-inflamatórias, parece estar diretamente envolvida nas lesões inflamatórias hepáticas (COOPER *et al.*, 1999). Este fato permite constatar que a resposta que visa a eliminação viral é a mesma que deflagra um processo inflamatório no tecido hepático (ISHII; KOZIEL, 2008).

A resposta imune celular parece ser crucial para a eliminação ou persistência do vírus. Os linfócitos T CD4 apresentam duas diferentes respostas, Th1 e Th2, e o desequilíbrio entre elas seria responsável tanto pela inabilidade de supressão do HCV, como pela intensidade da lesão hepática. Embora os mecanismos que determinam o tipo de resposta imunológica sejam desconhecidos, pesquisas sobre as interações entre proteínas virais e do hospedeiro, sugerem que algumas proteínas do *core* do HCV teriam capacidade de disparar um sinal iniciador de processos como proliferação, diferenciação ou apoptose (STRAUSS, 2001).

Além disso, a persistência do vírus no hospedeiro tem sido relacionada à alta taxa de mutação observada durante a replicação viral. Tais mutações originam as *quasispécies*, que propiciam o constante escape à intensa resposta imunológica desenvolvida pelo hospedeiro (BOWEN; WALKER, 2005; CHEN; MORGAN, 2006). Outro mecanismo de persistência viral proposto é a compartimentalização de *quasispécies* em sítios extra-hepáticos (GALOSSO *et al.*, 2007).

2.4 Aspectos clínicos e tratamento da hepatite C

A infecção aguda pelo vírus da hepatite C é frequentemente assintomática ou subclínica. Quando os pacientes apresentam sintomas, geralmente são recorrentes e inespecíficos, e aparecem em torno de sete a oito semanas após a exposição ao vírus (BLACKARD *et al.*, 2008; KEW *et al.*, 2004; PEREZ *et al.*, 2007). Embora não haja uma vacina que previna a infecção pelo HCV, esses pacientes infectados deveriam ser vacinados para as hepatites A e B, devido ao elevado risco de morbimortalidade na coinfeção (ALTER, 2002).

O período de incubação na hepatite C aguda é de sete semanas, podendo variar de 2 a 30 semanas. Aproximadamente, 20% dos casos de hepatite aguda são provenientes da infecção pelo HCV nos Estados Unidos (LAUER; WALKER, 2001).

Vários estudos têm mostrado que, aproximadamente, 30% dos adultos sintomáticos apresentam icterícia. Na fase aguda da infecção pelo HCV, os sintomas comumente observados são febre baixa, fadiga, dor abdominal, anorexia, mialgias, artralgias, perda de apetite, náuseas, icterícia e urina escura (WASLEY; GRYTDAL; GALLAGHER, 2008; WHO, 2012). O curso da infecção crônica e o grau de evolução da fibrose no fígado variam de acordo com o paciente, podendo ser agravado por cofatores, como a idade no momento da infecção (idosos têm evolução mais rápida do que os jovens), o alcoolismo, *status* imunológico e a coinfeção com o HIV (vírus da imunodeficiência humana), HBV (vírus da hepatite B), HDV (vírus da hepatite Delta) e genótipo 1 do HCV (ASSELAH *et al.*, 2007; CHEN; MORGAN, 2006; CONTE, 2000; POYNARD *et al.*, 2003).

Os níveis de ALT (alanina aminotransferase) podem estar elevados cerca de 10 vezes o seu valor normal. Durante a infecção pelo HCV, o nível das aminotransferases pode flutuar, normalizando em 40% dos indivíduos. O anti-HCV não pode ser detectado durante o início do desenvolvimento dos sintomas clínicos, podendo ser detectável, somente várias semanas após a infecção (KAMAL, 2007).

A história natural da infecção pelo HCV é de difícil avaliação, tanto pela ausência de sintomas na fase aguda, quanto por permanecer silenciosa na fase crônica. Após o 3º ou o 4º mês da infecção, a cura espontânea acontece em, aproximadamente, 15% a 20% dos casos. Por outro lado, 50% a 80% dos casos podem evoluir para hepatite crônica após um período igual ou superior a 6 meses de infecção. Desses, cerca de 10% a 20% podem desenvolver cirrose após 20 a 30

anos e 1% a 4%, carcinoma hepatocelular (CHC) (MAHESHWARI; RAY; THULUVATH, 2008; SENEAL; MORELLI, 2007; THOMSON; FINCH, 2005).

A cronicidade é caracterizada pela permanência do HCV RNA circulante em níveis detectáveis por um período superior a 6 meses após infecção (KAMAL, 2007). Há casos graves, porém, raros, de hepatite aguda fulminante, podendo levar a morte pelo menos metade desses pacientes (HELLER, REHERMANN, 2005). O diagnóstico geralmente é tardio, feito somente quando o indivíduo já está na fase crônica da doença, tornando-se bastante comum o diagnóstico específico após testes sorológicos de rotina ou pré-triagem para doação de sangue ou hemoderivados (ROTH *et al.*, 2002; THOMAS *et al.*, 2000).

O principal local de replicação do HCV é no fígado e é durante a infecção crônica que podem ser observadas as alterações histopatológicas mais características, como a presença de infiltrado inflamatório (linfocítico), esteatose hepática, necrose, lesão dos canalículos biliares e fibrose (COSSART, 1999). Devido à falta de alterações histopatológicas patognomônicas da infecção pelo HCV e à importância do conhecimento histológico do fígado na avaliação do estágio da doença, foram propostos sistemas de avaliação semi-quantitativos do grau de atividade necroinflamatória e do estágio de fibrose hepática (BEDOSSA; POYNARD, 1996; DESMET *et al.*, 1994; ISHAK *et al.*, 1995).

A doença hepática grave causada pela infecção pelo vírus da hepatite C é uma das principais causas de transplante de fígado em todo o mundo, estando associada à cirrose hepática descompensada e à reativação da infecção nos indivíduos transplantados (GANE, 2003; LIU; LI; SUN, 2009).

O hepatocarcinoma ocorre, na maioria das vezes, em indivíduos com cirrose e a frequência observada de CHC em fígado cirrótico é de 3% a 6,5% ao ano (COSTA *et al.*, 2002). O tempo de progressão para hepatocarcinoma pode variar de 10 a 50 anos após a infecção pelo HCV. A coinfeção HCV-HBV pode contribuir para progressão ao hepatocarcinoma (PUOTI *et al.*, 2011). O genótipo do HCV exerce uma importante ação no desenvolvimento do hepatocarcinoma, principalmente, associado ao genótipo 1b (CHENEY; CHOPRA; GRAHAM, 2000).

A doença é predominante no sexo masculino, contudo, existem mulheres com grau de alcoolismo crônico que são mais susceptíveis às lesões hepáticas, que após um tratamento com aparente sucesso, retornam ao hábito. O etilismo crônico já foi associado inúmeras vezes ao quadro clínico desfavorável da infecção pelo HCV.

Deste modo, mesmo que em pequenas quantidades, todos os portadores do HCV devem privar-se do consumo de bebidas alcoólicas (FERREIRA; SILVEIRA, 2004).

Os objetivos do tratamento da hepatite C são a presença da resposta virológica sustentada (RVS), o aumento da expectativa de vida, melhora da qualidade de vida, redução da probabilidade de evolução para insuficiência hepática terminal que necessite de transplante hepático e diminuição do risco de transmissão da doença (BRASIL, 2011).

O objetivo primário é inibir a replicação viral (VELDT *et al.*, 2007), ou seja, obtenção de níveis indetectáveis do HCV-RNA seis meses após o término do tratamento, resultando assim em uma RVS. Essa resposta é influenciada por fatores como idade, estágio de fibrose avançada, consumo de álcool, carga viral pré-tratamento e, principalmente, o genótipo do HCV (HEALTHCOTE; MAIN, 2005; WEIGAND; STREMMEL; ENCKE, 2007). A decisão de tratar ou não o paciente, deve ser individualizada e baseada, principalmente, na severidade da doença hepática (BRASIL, 2012a).

O tratamento padrão utilizado, nos últimos anos, em pacientes com infecção crônica pelo HCV tem sido o uso de interferon peguillado (PEGIFN[®]) e ribavirina (RBV[®]). Esses medicamentos são administrados por 48 semanas (HCV genótipos 1, 4, 5 e 6) ou por 24 semanas (HCV genótipos 2 e 3), atingindo taxas de RVS de 40% a 50% naqueles com genótipo 1, e de 80% ou mais, em pacientes com os genótipos 2 e 3 (EASL, 2011; GHANY *et al.*, 2011).

Uma nova era para o tratamento da hepatite C crônica teve início em meados de 2011 com os DAAs (*Direct Action Drugs*). A princípio, consistia na terapia tripla com interferon peguillado, RBV[®] e dois inibidores de proteases (IP) NS3/4A, boceprevir (BOC[®]) ou telaprevir (TVR[®]) para pacientes com o genótipo 1, aumentando as taxas de RVS em até 80% em pacientes virgens de tratamento e 66% em pacientes previamente tratados (GHANY *et al.*, 2011). Estes fármacos possuem um complexo imunomodulador e efeitos antiproliferativos, que podem levar a alterações na cascata de citocinas, limitando a seleção de variantes resistentes e melhorando a resposta antiviral (FRIED, 2002; PUOTI *et al.*, 2004).

Estudos clínicos demonstraram que TVR[®] também tem atividade contra a infecção por HCV genótipo 2, mas não contra o genótipo 3. No que diz respeito ao BOC[®], existem poucos dados que indicam que ele tem atividade contra o genótipo 2 e contra o genótipo 3 (GHANY *et al.*, 2011).

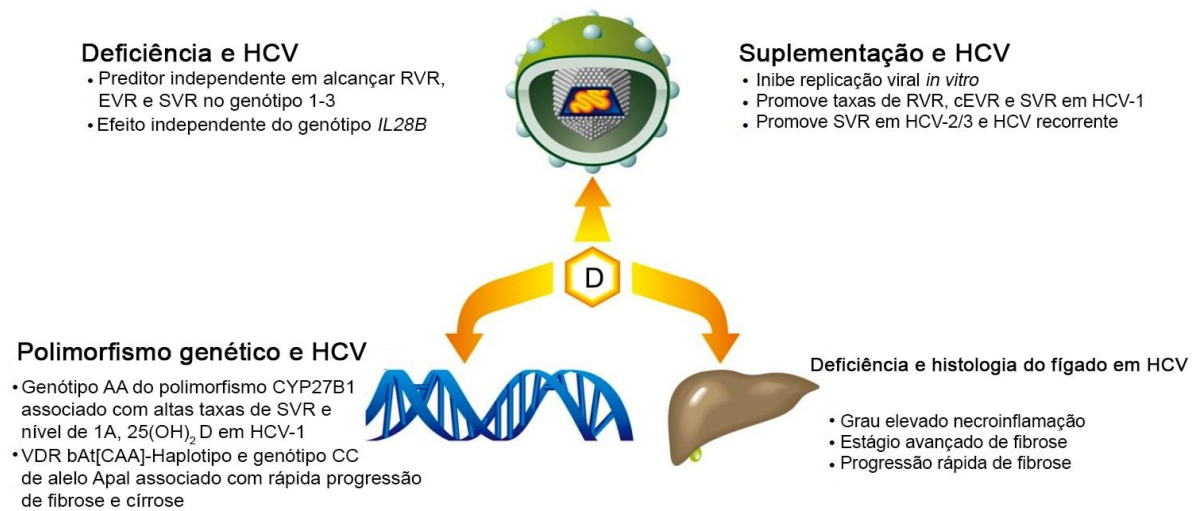
No Brasil, a Portaria SCTIE/MS n.º 20, de 25 de julho de 2012, tornou pública a decisão de incorporar os IP, telaprevir® e boceprevir® para tratamento da hepatite C crônica no Sistema Único de Saúde (SUS), para os pacientes infectados com o genótipo 1, virgens de tratamento e previamente tratados, com fibrose avançada F3-F4. Para aqueles com fibrose mínima (F0-F1) a orientação é observar e aguardar a chegada e o registro de novos fármacos (BRASIL, 2012b).

Em dezembro de 2013, foi registrada nos EUA e na Europa a segunda geração de novas drogas DAAs, com a aprovação do simeprevir® (inibidor de protease NS3/4) e do sofosbuvir® (análogo nucleotídico inibidor da região NS5B-RNA dependente da polimerase), conferindo resultados que já demonstram nítida superioridade da RVS (>90%), quando comparados com a terapia padrão combinada de interferon peguillado, ribavirina® e telaprevir® e/ou boceprevir® (LAWITZ *et al.*, 2013; MELLO, 2014).

Sheppard *et al.* (2003) identificaram, a partir do sequenciamento do genoma humano, uma família de três citocinas, interleucina 28A (IL-28A), interleucina 28B (IL-28B) e interleucina 29 (IL-29). Descobriram que assim como os IFNs do tipo I, elas são induzidas por uma infecção viral e apresentam atividade antiviral (SHEPPARD *et al.*, 2003). Um estudo identificou um polimorfismo de base única (do inglês *Single-Nucleotide Polymorphism* - SNP) (rs12979860 – C<T) próximo ao gene da IL28B, apresentando uma forte associação com a RVS. O genótipo C/C do polimorfismo rs12979860 está relacionado com uma melhor RVS do que os genótipos C/T e T/T, sendo encontrado o genótipo C/C com mais frequência em populações europeias do que em africanas (GE, *et al.*, 2009).

Vários estudos *in vitro* mostraram que a vitamina D inibe a replicação do vírus da hepatite C (HCV), dependendo da dose administrada podendo causar um impacto sobre os resultados clínicos e a resposta ao tratamento (GAL-TANAMY *et al.*, 2011; MATSUMURA *et al.*, 2011; YANO *et al.*, 2007). Além disso, uma associação entre a suplementação inicial de vitamina D e resposta ao tratamento com interferon peguillado® e RBV® foi recentemente estabelecida (Figura 4). Deficiência de vitamina D no pré-tratamento é declaradamente um preditor independente de fracasso em atingir uma RVS no genótipo 1 do HCV (HCV-1), (BITETTO *et al.*, 2011; PETTA *et al.*, 2010), e no genótipo 2 e 3 (LANGE *et al.*, 2011). No entanto, o nível de 25(OH)D (forma circulante da vitamina D), não está associado com RVS na coinfeção pelo HCV-HIV (TERRIER *et al.*, 2011).

Figura 4 - Vitamina D e hepatite C



Fonte: adaptado de KITSON; ROBERTS, 2012.

2.5 Diagnóstico laboratorial da infecção pelo HCV

O diagnóstico da infecção pelo HCV é baseado nos ensaios sorológicos e moleculares. Os testes sorológicos comercializados para detecção do anti-HCV são os imunoensaios (do inglês *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* – *ELISA* e *Immunoassay*). As três gerações de ELISA desenvolvidas até o momento utilizam proteínas recombinantes ou peptídeos sintéticos para a captura do anti-HCV total. O teste ELISA de terceira geração apresenta alta especificidade e sensibilidade em relação aos testes anteriores, e inclui antígenos recombinantes e/ou peptídeos sintéticos das regiões do *core*, NS3, NS4 e NS5 para captura de anticorpos. A principal vantagem do teste foi a redução do tempo de detecção da soroconversão, entre 7 e 8 semanas, que compreende o período em que a presença dos anticorpos anti-HCV geralmente se torna detectável (AMADO; ALVAREZ; MENDEZ, 2003; GRETCH, 1997; PAWLITSKY, 2002).

A baixa especificidade dos imunoensaios levou ao desenvolvimento de testes suplementares para confirmação do diagnóstico da infecção pelo HCV denominados de *immunoblot* (LOK; GUNARATNAM, 1997). Diferentes testes suplementares foram desenvolvidos: RIBA[®] (*Chiron Corporation*, Chicago, Estados Unidos), Matrix[®] HCV (*Abbott Laboratories*, Chicago, Estados Unidos) e InnoLia[®] HCV III (*Innogenetics*, Zwijnaarde, Bélgica) (COUROUCE, 1998; DE MEDINA; SCHIFF, 1995).

O padrão ouro para o diagnóstico da infecção pelo HCV é a detecção do RNA do HCV por meio da PCR (reação em cadeia da polimerase, do inglês *Polymerase Chain Reaction*). Os métodos moleculares utilizados para detecção qualitativa e quantitativa do RNA do HCV são necessários para a confirmação diagnóstica de infecção ativa e seleção de indivíduos elegíveis para a terapia antiviral e genotipagem (SCOTT; GRETCH, 2007).

Os testes moleculares qualitativos se baseiam na detecção do RNA viral, seja no soro, plasma ou em tecido. Dentre as técnicas mais comumente utilizadas estão as de RT-PCR (do inglês *reverse transcription – polymerase chain reaction*), PCR-ELISA (*Polymerase chain reaction – enzyme linked immunosorbent assay*), TMA (*transcription Mediated Amplification*) e qPCR (*Real Time RT-PCR*). A análise através da técnica de RT-PCR é a mais empregada na prática laboratorial. Essa técnica é uma reação em cadeia de polimerase com a enzima transcriptase reversa, que catalisa a síntese do DNA complementar (cdNA), através da transcrição do RNA viral, o qual é utilizado como molde para amplificação de milhares de cópias do genoma viral (SCOTT; GRETCH, 2007).

A detecção do RNA do HCV por técnicas moleculares é possível a partir do final da 1ª semana pós-infecção, sendo, portanto, uma técnica de alta especificidade e sensibilidade. Muitas vezes, a não detecção de RNA viral no material biológico pode significar baixa viremia e/ou persistência em tecidos extra-hepáticos (AMADO; ALVAREZ; MENDEZ, 2003).

Os testes moleculares quantitativos são realizados para a determinação da carga viral, refletindo as taxas de replicação e de eliminação do vírus pelo hospedeiro, que é de fundamental importância no prognóstico da doença e no processo de avaliação da resposta à terapia em pacientes com hepatite C crônica (COLUCCI, 2012; GRETCH *et al.*, 1995). Dentre as principais aplicações clínicas dos testes quantitativos, está a avaliação da RVS, sendo essa avaliação considerada o padrão-ouro para resposta ao tratamento. As principais técnicas utilizadas são a RT-PCR competitiva, PCR-ELISA quantitativa, PCR em tempo real (qPCR) e a técnica de b-DNA (*branched chain amplification*), cujo princípio é a amplificação do sinal (hibridização) através do uso de sondas marcadas com radioatividade ou com quimiofluorescência. (PAWLOTSKY, 2002; SCOTT; GRETCH, 2007). Como existem variações entre os diferentes testes com relação aos limites de detecção da carga viral, recomenda-se a utilização de uma mesma técnica ao longo de todo o

tratamento para o correto monitoramento da infecção (EASL, 2011; GHANY *et al.*, 2011; SCOTT; GRETCH, 2007).

A técnica de PCR em tempo real (qPCR) também é uma técnica capaz de confirmar a presença do RNA viral. No entanto, essa metodologia também é empregada como técnica molecular quantitativa, possuindo importante aplicação no monitoramento da terapia para determinação dos níveis de carga viral no pré-tratamento e na RVS (SCOTT; GRETCH, 2007). O PCR em tempo real é uma técnica altamente sensível, com limites baixos de detecção e quantificação (CHEVALIEZ *et al.*, 2009).

A genotipagem é importante para identificação de cadeias epidemiológicas de transmissão, para a escolha do melhor protocolo de tratamento, mas também para prever o resultado do tratamento antiviral, uma vez que genótipos diferentes respondem de maneira distinta aos tratamentos disponíveis (MCHUTCHISON *et al.*, 1998; POYNARD *et al.*, 1998). Existem vários métodos disponíveis que adotam a técnica de biologia molecular para a genotipagem do HCV baseados na PCR, como o RFLP (análise do polimorfismo de comprimento dos fragmentos de restrição) e hibridização reversa com sondas de oligonucleotídeos genótipos-específicas (*line probe assay* – região 5'NC e *core*) (SANDRES-SAUNÉ *et al.*, 2003).

Outro teste molecular importante para o diagnóstico da infecção pelo HCV é o teste de determinação do genótipo circulante. Embora o método de melhor acurácia para a determinação do genótipo do HCV seja a identificação completa da sequência dos aproximadamente 9.500 nucleotídeos e a análise filogenética, esse método só pode ser utilizado em laboratórios de pesquisa, e não em laboratórios clínicos (OHNO; LAU, 1996). Assim, foram desenvolvidos métodos para genotipagem utilizando as regiões mais conservadas do genoma, como a proteína do envoltório viral (E1), a proteína do *core* e a proteína não estrutural NS5B.

2.6 Aspectos epidemiológicos da infecção pelo HCV

2.6.1 Transmissão do HCV

A transmissão do vírus da hepatite C ocorre principalmente pela via sanguínea, entretanto, outras vias de transmissão como a sexual e vertical, embora

menos eficientes, podem ocorrer e contribuir para a disseminação da infecção (ALTER, 2007; SHEPARD; FINELLI; ALTER, 2005).

As populações que apresentam risco aumentado de estarem infectadas pelo HCV são indivíduos que receberam transfusão sanguínea, hemoderivados ou imunoglobulina anti-D antes de 1990, usuários de droga intravenosa e usuários de cocaína intranasal que compartilham os objetos para uso da droga, pacientes com tatuagens e/ou *piercings*, profissionais de saúde, pacientes dialisados, e aqueles com práticas sexuais de alto risco. A maioria dos casos novos registrados em países desenvolvidos são usuários de drogas injetáveis e homens que fizeram sexo com outros homens (VAN DE LAAR *et al.*, 2010).

Embora a transmissão intrafamiliar não seja muito bem documentada, vários estudos relataram transmissão vertical, sexual e contato próximo como fontes de contaminação (CAVALHEIRO, 2004; CHIARAMONTE *et al.*, 1996; KEISERMAN *et al.*, 2003; MASTROMATTEO *et al.*, 2001). A presença do HCV-RNA tem sido evidenciada por alguns autores em fluidos biológicos, como a saliva, porém o seu papel na transmissão do HCV ainda não foi bem elucidado (FRIED *et al.*, 1992; HSU *et al.*, 1991; MASTROMATTEO *et al.*, 2001).

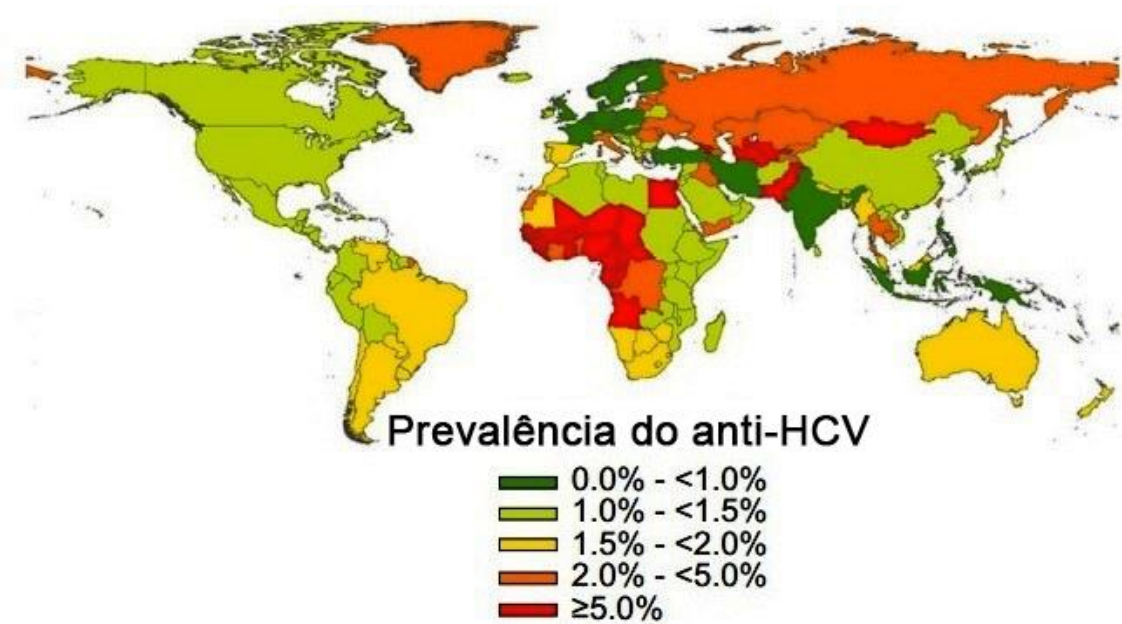
A transmissão sexual também não é muito observada, mas estudos consideram que este meio de transmissão possui baixa efetividade de infecção (AKAHANE *et al.*, 1994). Entretanto alguns fatores como múltiplos parceiros sexuais, o uso irregular do preservativo, história de DST, infecção pelo HIV, práticas sexuais traumáticas e homossexualismo masculino, estão associados à infecção pelo HCV (PRADO, 2007; RAUCH *et al.*, 2005; VAN DE LAAR *et al.*, 2007).

O risco de transmissão perinatal é considerado baixo (<6%) em mães portadoras do HCV, porém esse risco pode estar aumentado caso a mãe esteja coinfetada com HIV. O rompimento precoce das membranas uterinas também está associado à disseminação desse vírus, entretanto o tipo de parto (vaginal ou cesariana) não apresenta associação com a transmissão do HCV (ALTER, 2007; BOXALL *et al.*, 2007; MAST *et al.*, 2005). Não existem recomendações preventivas na amamentação, pois não é considerada como um fator de risco para esta infecção (ZEIN, 1997).

2.6.2 Prevalência da infecção pelo vírus da hepatite C

A infecção pelo vírus da hepatite C tem distribuição geográfica variável e, segundo dados da literatura, sua prevalência foi estimada em, cerca de, 1,6% (1,3 - 2,1%) da população mundial (Figura 5), o que corresponde a 115 milhões de indivíduos infectados. A prevalência da viremia (presença do HCV-RNA) foi de 1,1% (0,9 – 1,4%), correspondendo a 80 milhões de indivíduos (Figura 6) (GOWER *et al.*, 2014).

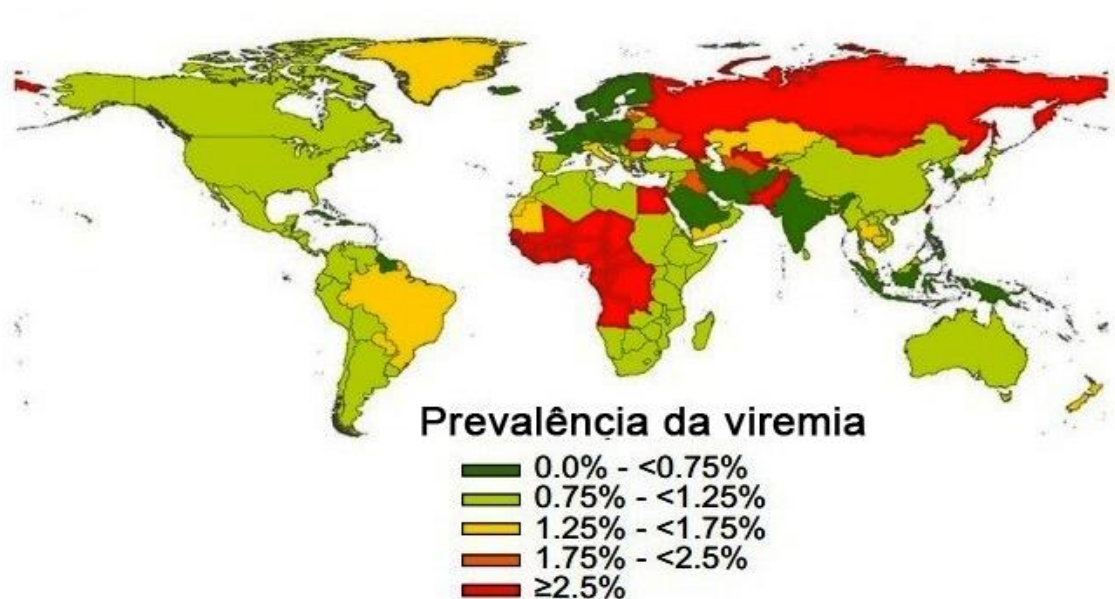
Figura 5 - Prevalência da infecção pelo HCV no mundo



Fonte: adaptado de GOWER *et al.*, 2014.

Segundo dados de outros estudos, a taxa de detecção de anticorpos para o HCV (anti-HCV), apresenta a seguinte distribuição geográfica: alta prevalência (>3,5%) Oriente Médio, Norte da África e Ásia Central e do Leste; prevalência moderada (1,5 - 3,5%) nas regiões da África subsaariana, Sul e Sudeste da Ásia, América Latina do Sul, Centro e Andina, Caribe, Oceania, Austrália e Europa; enquanto que, regiões como Ásia-Pacífico, América Latina Tropical e América do Norte têm baixa prevalência (<1,5%) (Figura 7) (HANAFIAH *et al.*, 2013).

Figura 6 - Prevalência da viremia do HCV no mundo



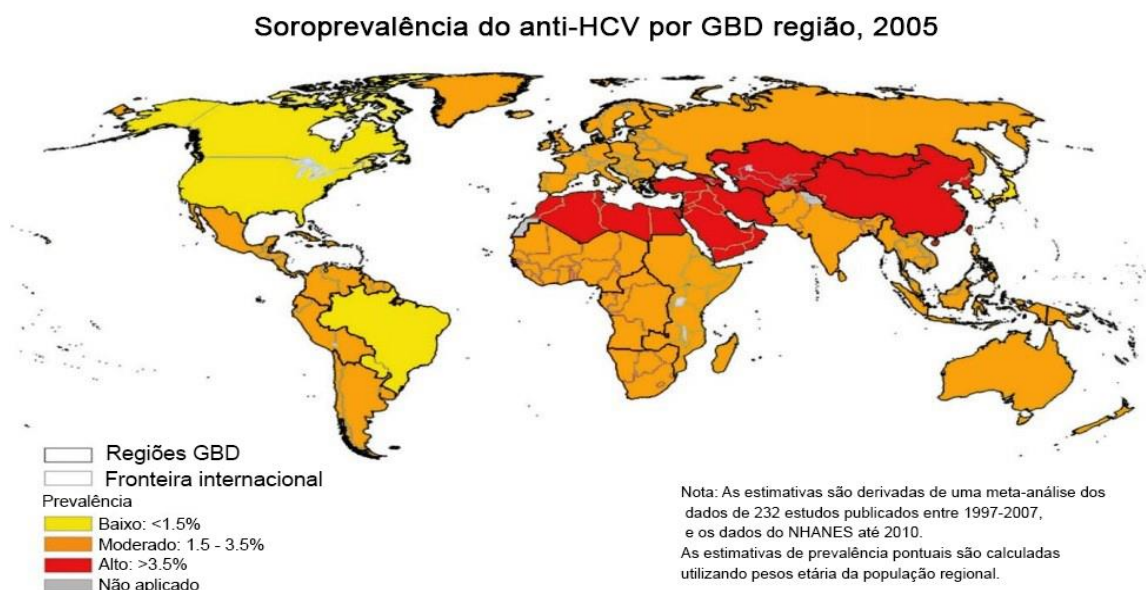
Fonte: adaptado de GOWER *et al.*, 2014.

Dentre os países desenvolvidos mais populosos que apresentam baixas taxas de prevalência do HCV, encontram-se a Alemanha (0,6%), Canadá (0,8%), França (1,1%) e Austrália (1,1%). Entretanto, têm sido relatados índices mais elevados nos Estados Unidos (1,8%), Japão (1,5 - 2,3%) e Itália (2,2%) (SHEPARD; FINELLI; ALTER, 2005).

Nos países em desenvolvimento, taxas variáveis de prevalência foram encontradas em primodoadores de sangue na China (3,2%), na Índia (0,9%) e na Indonésia (2,1%), e de 2,4% a 6,5% no Paquistão (SHEPARD; FINELLI; ALTER, 2005). A maior prevalência foi encontrada no Egito, atingindo taxas que variam de 15% a 20% (ALTER, 2007).

Em um estudo de base populacional realizado nas capitais do Brasil, a prevalência do marcador sorológico da infecção pelo vírus da hepatite C (anti-HCV) foi de 1,38%, o que corresponde, aproximadamente, a 3 milhões de pessoas infectadas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

Figura 7 – Distribuição geográfica da infecção pelo HCV (anti-HCV) estimada por região GBD (Global Burden of Diseases), 2005



Fonte: Adaptado de HANAFIAH *et al.*, 2013.

No Brasil, os estudos foram conduzidos, predominantemente, em grupos expostos a elevados riscos para aquisição da infecção pelo HCV (BRAGA *et al.*, 2006; CARVALHO *et al.*, 2009; IVANTES *et al.*, 2004; MUSSI *et al.*, 2007) e em primodoadores de sangue (GONÇALES *et al.*, 1993; PATIÑO-SARCINELLI *et al.*, 1994).

Baseado nos estudos mais recentes conduzidos em primodoadores de sangue, o Brasil apresentou uma variação de 0,17% a 5,5% na prevalência da infecção pelo HCV, sendo as menores prevalências encontradas em Campo Grande-MS e São Paulo-SP e a maior encontrada na região Amazônica (ANDRADE *et al.*, 2006; BORELLI *et al.*, 2013; BRANDÃO; FUCHS, 2002; GARCIA *et al.*, 2009; JOSAHKIAN *et al.*, 2010; REICHE *et al.*, 2008; ROSINI *et al.*, 2003; SALLES *et al.*, 2003; TORRES, 2004). Quais destes são recentes...

Entre 1999 e 2010, foram confirmados, aproximadamente, 70.000 casos de hepatite C crônica. A taxa média de detecção foi de 4,5 casos por 100 mil habitantes no ano de 2010, sendo as maiores taxas identificadas nas regiões Sul (7,2 casos/100 mil habitantes) e Sudeste (6,8 casos/100 mil habitantes) (BRASIL, 2010).

Na região Sudeste, a prevalência observada em Ribeirão Preto, SP, foi de 1,0% (MIRANDA *et al.*, 2000). A prevalência encontrada em um estudo realizado

com moradores de rua foi de 8,5% (BRITO *et al.*, 2007) e Farias *et al.* (2011) encontrou uma taxa de 0,4% em adolescentes no estado de São Paulo.

Na região Norte, os estudos indicam uma positividade que varia de 1,4 a 1,7% (DE PAULA *et al.*, 2001; SOARES *et al.*, 1994). Em um estudo realizado no Amapá com 144 usuários de drogas, dez (6,9%) apresentavam positividade para o marcador anti-HCV e desses, sete foram positivos para HCV-RNA (CHAVES *et al.*, 1998). No Estado do Pará foi encontrada uma taxa de 3,6% na população em geral, enquanto que em primodoadores de sangue foi de 0,9% (AQUINO *et al.*, 2008; CARDOSO, 2000). Entre hepatopatas crônicos, a prevalência variou de 25 a 31% (MIRANDA *et al.*, 2000) sendo de 11,8% em cirróticos (CRESCENTE; FILHO; CHENG, 1995).

Na região Nordeste, no Ceará, foi encontrada uma prevalência de 6,3% em pessoas que utilizaram o Centro de Testagem e Aconselhamento para realização dos exames sorológicos (ARAÚJO; SALES; DIOGENES, 2006).

Na região Sul, a prevalência é estimada em 0,7% (FONSECA; LOBATO; FARIAS, 1999). Contudo, investigações recentes realizadas em Santa Catarina, revelaram prevalências de 1,6% em um laboratório de referência para diagnóstico de hepatites virais de Blumenau e ausência de infecção com estudantes voluntários entre 10 e 16 anos em Chapecó (LADEHOF; BUENO, 2005; SCARAVELI *et al.*, 2011). Entretanto, em Santa Catarina foi encontrada uma elevada prevalência (20,3%) de infecção pelo HCV em pacientes hemodialisados (MORAES, 2001).

Na região Centro-Oeste, uma prevalência de 10,9% para anti-HCV foi encontrada em indivíduos infectados pelo HIV no estado de Mato Grosso (MUSSI *et al.*, 2007). Em Cuiabá, MT, uma prevalência de 0,4% foi estimada em puérperas (ORIONE; ASSIS; SOUTO, 2006) e de 1,4% em pacientes com diabetes tipo 2 (DA COSTA *et al.*, 2008). Por outro lado, taxas elevadas foram relatadas em ex-jogadores de futebol que injetavam estimulantes antes dos jogos (7,5%) (SOUTO; DA SILVA; YONAMINE, 2003) e em hemodialisados (16,9%) (SANTOS; SOUTO, 2007). No estado de Goiás, Carneiro *et al.* (2007) mostraram uma prevalência de 16,5% para infecção pelo HCV em hemodialisados. Em Goiânia-GO, taxas que variaram de 0,7% a 63,3% foram verificadas em diferentes grupos populacionais (BARBOSA *et al.*, 2002; LOPES *et al.*, 2002).

Em Campo Grande, MS, uma prevalência de 11% foi encontrada em pacientes em tratamento com hemodiálise (FREITAS *et al.*, 2008). Estudos

conduzidos em populações específicas em Mato Grosso do Sul, encontraram prevalências que chegam até 11,0% para o marcador anti-HCV (Quadro 1) (AGUIAR *et al.*, 2002; FREITAS *et al.*, 2008; FREITAS *et al.*, 2014; GARDENAL *et al.*, 2011; LOPES *et al.*, 2009; MATOS *et al.*, 2009; PINTO *et al.*, 2011; POMPILIO *et al.*, 2011; REIS *et al.*, 2008; TORRES, 2004).

Quadro 1 – Estudos de prevalência da infecção pelo vírus da hepatite C realizados em Mato Grosso do Sul.

Referência	População	n	Prevalência (%)
AGUIAR <i>et al.</i> , 2002	Indígenas	312	0,0%
PINTO <i>et al.</i> , 2011	Gestantes	115.386	0,11%
TORRES, 2004	Doadores de sangue	27.400	0,17%
GARDENAL <i>et al.</i> , 2011	Gestantes	31.187	0,2%
REIS <i>et al.</i> , 2008	Comunidade quilombola	1.007	0,2%
MATOS <i>et al.</i> , 2009	Afro-descendentes	878	0,6%
POMPILIO <i>et al.</i> , 2011	Privados de liberdade	686	4,8%
FREITAS <i>et al.</i> , 2014	Pacientes coinfectados com HIV	848	6,9%
LOPES <i>et al.</i> , 2009	Usuários de drogas	691	6,9%
FREITAS <i>et al.</i> , 2008	Pacientes hemodialisados	163	11,0%

2.6.3 Distribuição geográfica dos genótipos do HCV

Globalmente, isolados do HCV pertencentes ao genótipo 1 são responsáveis por 46% de todas as infecções causadas pelo HCV, sendo o subtipo 1b o mais comum com 22% de todos os infectados, seguido do genótipo 3 (22%), genótipo 2 (13%), genótipo 4 (13%), genótipo 6 (2%) e genótipo 5 (1%). Os 3% restantes correspondem a genótipos combinados ou indefinidos (GOWER *et al.*, 2014).

Os genótipos e subtipos do HCV têm distribuição geográfica variável, podendo variar de acordo com as características epidemiológicas da população (SY; JAMAL, 2006). O genótipo 1 (62-71%), subtipo 1b é frequentemente encontrado na América do Norte (26,9%), América Latina (39%) e Europa (50%). No Japão, o subtipo 1b é o mais frequente. Já o subtipo 3a é encontrado principalmente em usuários de drogas injetáveis nos Estados Unidos e Europa. Os genótipos 2 e 3 são amplamente disseminados em todo o mundo. No norte da África e Oriente Médio

predomina o genótipo 4 (71%), o que é atribuído devido a uma alta prevalência desse genótipo no Egito. Quando se exclui o Egito, a prevalência do genótipo 4 cai para 34% e o genótipo 1 torna-se predominante nessas regiões (46%). Os genótipos 5 e 6 são comuns na África do Sul e sudeste Asiático, respectivamente (GOWER *et al.*, 2014; NAKANO *et al.*, 2004, SIMMONDS *et al.*, 2005).

No Brasil, o padrão de distribuição dos genótipos segue o padrão mundial, sendo o genótipo 1 (65%) o mais prevalente, seguido do 3 (30%), 2 (4%) e os demais (1%). Os genótipos de 1 a 5 foram identificados em portadores crônicos do HCV (CAMPIOTTO *et al.*, 2005; CODES *et al.*, 2003; LAMPE *et al.*, 2010). O genótipo 1 é o mais frequentemente encontrado em todas as regiões do país, principalmente em primodoadores de sangue (AMORIM *et al.*, 2004; MARTINS *et al.*, 2006), e em portadores crônicos do HCV (CAMPIOTTO *et al.*, 2005; FOCACCIA *et al.*, 2004). O genótipo 2 foi mais frequentemente encontrado na região Centro-Oeste (4,6%) e o genótipo 3, com predomínio na região Sul (30,2%), enquanto os genótipos 4 e 5 foram detectados somente na região Sudeste com prevalências de 0,2% e 0,1%, respectivamente (CAMPIOTTO *et al.*, 2005). Mais recentemente o genótipo 5 foi identificado em descendente de africanos no Estado de Mato Grosso (RIBEIRO *et al.*, 2009).

Em estudo realizado por Martins *et al.* (2006), em primodoadores de sangue na Região Centro-Oeste, observou-se predomínio do genótipo 1, seguido dos genótipos 3 e 2. Em Goiás, o subtipo mais prevalente foi 1a, seguido de 3a e 1b. Em Mato Grosso do Sul, os subtipos 1a e 1b foram igualmente encontrados, seguidos pelo 3a (BARBOSA; SILVA; MARTINS, 2005; BOTELHO *et al.*, 2008; ESPÍRITO-SANTO *et al.*, 2007; FREITAS *et al.*, 2014; MARTINS *et al.*, 2006).

2.7 Prevenção e controle da infecção pelo HCV

As principais metas dos programas de prevenção e controle da hepatite C são a redução do risco de doença crônica hepática nos indivíduos infectados e a redução da incidência de novas infecções (WHO, 2012).

As estratégias para prevenção e controle requerem a implementação de medidas de prevenção primárias e secundárias. A prevenção primária tem como objetivo identificar os indivíduos que apresentam fatores comportamentais de risco para infecção pelo HCV, realizar testes para diagnóstico precoce da infecção pelo

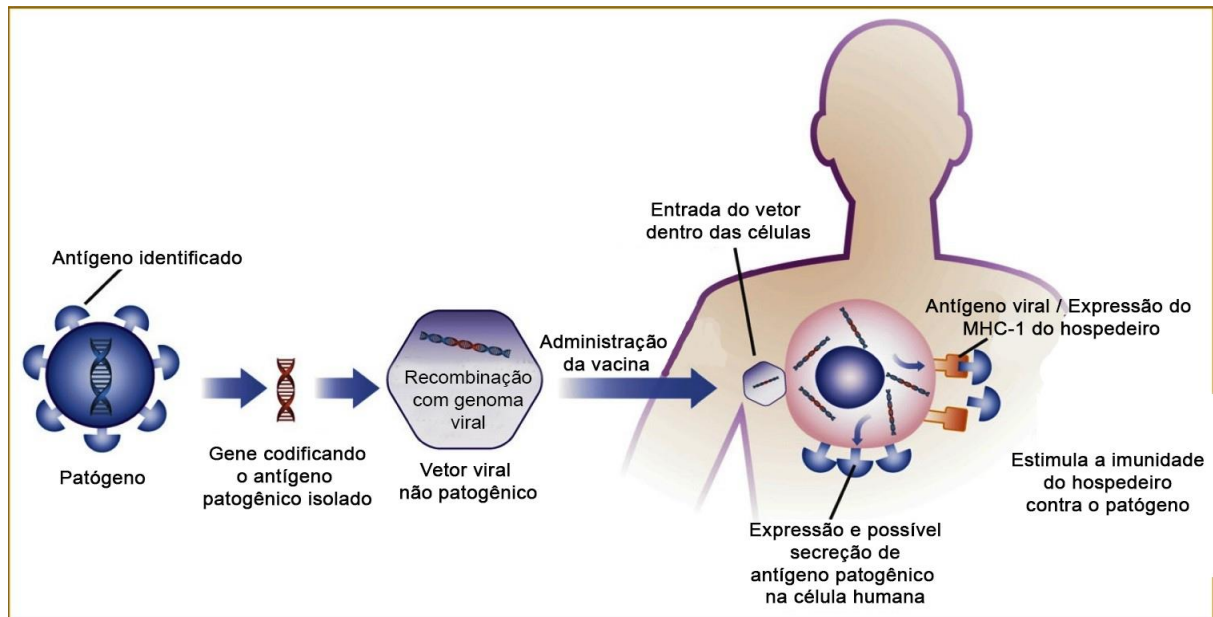
HCV e fornecer o aconselhamento sobre as formas de transmissão e prevenção dessa infecção. Já a prevenção secundária, tem como objetivo evitar a progressão da doença em pessoas já infectadas. Essas medidas devem ser dirigidas à população em geral e, especialmente, aos indivíduos com alto risco de aquisição da infecção pelo HCV (ALTER, 2002; BRASIL, 2011; CDC 2006; KEW *et al.*, 2004).

A implantação de diretrizes de triagem sorológica para o marcador anti-HCV em bancos de sangue, diminuiu substancialmente o risco de hepatite C pós-transfusional (menos de 1%) (ALTER, 2002; BRUGUERA, 2007). No Brasil, a Portaria nº 1376, de 19 de novembro de 1993 do Ministério da Saúde instituiu a obrigatoriedade da triagem para anti-HCV (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1993). Outra medida, que tem se mostrado importante na redução da transmissão do HCV pós-transfusional, é a implantação de testes de amplificação e detecção de ácidos nucleicos (NAT), diminuindo o período de janela imunológica e aumentando a segurança transfusional. No Brasil, a implantação do NAT vem sendo introduzida, desde 2002, pelo Ministério da Saúde, sendo que a última Portaria sobre o assunto, a de nº 112, de janeiro de 2004, previa a implantação gradativa desse teste nos serviços de hemoterapia da rede pública (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2004).

Com o advento dos novos antivirais, uma maior RVS tem sido observada podendo resultar em cura da infecção pelo HCV. Estudos prévios têm demonstrado que a infecção pelo HCV pode ser erradicada nos próximos 15 a 20 anos desde que medidas direcionadas para diagnóstico precoce e tratamento das infecções atuais sejam amplamente efetivadas (EDLIN; CARDEN, 2006; WILLIAMS *et al.*, 2011).

Apesar das inúmeras tentativas, ainda não foi possível obter nenhuma vacina protetora contra o HCV, principalmente devido à alta taxa de mutação e mecanismos de escape do vírus (GREBELY; THOMAS; DORE, 2009). Atualmente, existem vacinas para o vírus da hepatite C sendo desenvolvidas, em fase I e fase II. A vacina em estudo na fase I utiliza vetores virais, que utilizam um vírus não patogênico para transportar o gene isolado que codifica o antígeno patogênico e, subsequentemente, induzir a expressão desses genes que produzem proteínas imunogênicas estranhas (Figura 8). Existe também uma vacina em fase II, em que a molécula antigênica, obtida do DNA de plasmídeo, é produzida dentro do hospedeiro através do cDNA ou RNA que é injetado (STANBERRY; STRUGNELI, 2011).

Figura 8 - Vetores virais para desenvolvimento de vacinas



Fonte: adaptado STANBERRY; STRUGNELI, 2011.

2.8 População privada de liberdade (PPL)

No Mundo, mais de 10 milhões de pessoas encontram-se encarceradas. Essa população carcerária apresenta elevada mobilidade, com cerca de 30 milhões de pessoas transitando anualmente, tanto dentro do ambiente prisional devido à rotatividade entre as celas, pavilhões e alas, quanto fora dele ao cumprirem a pena e retornarem após cometerem outro delito (UNAIDS, 2006; WALMSLEY, 2007). O Brasil ocupa o quarto lugar no mundo em relação à taxa de população carcerária (496,87 por 100 mil habitantes) e mantém níveis crescentes de encarceramento (ICPS, 2014).

Dados de 2013 do Departamento Penitenciário Nacional (DEPEN) revelaram que Mato Grosso do Sul é possuidor da maior população carcerária do país, proporcional ao número de habitantes, com um déficit de 6.500 vagas nos estabelecimentos prisionais. O Estado concentra 13 mil presos, que é o dobro da sua capacidade e, se todos os mandados judiciais em aberto fossem cumpridos, o Estado concentraria 31 mil presos que é cinco vezes mais do que a estrutura atual comporta. Isto se deve pelo fato do Estado ser um grande corredor do narcotráfico e tráfico de armamentos, que abastece os grandes centros (AGEPEN-MS, 2012; SINPOL, 2014).

A saúde se vê ameaçada em ambientes de pobreza, conflito, discriminação e desinteresse, como o ambiente prisional, que concentra precisamente esses problemas (WHO, 2001). Por isso, a população prisional, é considerada como tendo elevado risco para aquisição de infecções relacionadas às precárias condições de confinamento como consumo de drogas ilícitas injetáveis e não injetáveis, desconsideração ao uso de preservativo, múltiplos parceiros sexuais, homossexualidade e compartilhamento de materiais perfurocortante contaminados. Além disso, as condições de confinamento dificultam o acesso da PPL aos serviços da saúde de maneira integral e efetiva (ICPS, 2014).

As prisões são, em geral, superlotadas e oferecem um acesso limitado a saúde, abrigando altas taxas de doenças infecciosas transmitidas pelas vias aérea e sanguínea, como a tuberculose, as hepatites virais e o HIV/AIDS (BICK, 2007; NIVEAU, 2006).

Apesar das dificuldades relacionadas ao acesso para triagem e intervenções de saúde (BICK, 2007), em alguns estabelecimentos prisionais uma rotina de testes para detecção precoce de doenças infecciosas, seguida do tratamento adequado poderiam ser implementados, beneficiando não só os prisioneiros e agentes penitenciários, como também os membros familiares e a população em geral devido a alta rotatividade da PPL dentro e fora do ambiente prisional (BICK, 2007; MCINTYRE *et al.*, 2008).

O Centro de Controle e Prevenção de Doenças (da sigla em inglês CDC – *Centers of Disease Control*) estima que, aproximadamente, 8 milhões de prisioneiros retornem para comunidade anualmente o que poderia apresentar risco para a saúde da comunidade. Numa declaração recente da Organização Mundial de Saúde (OMS), a respeito da saúde dos privados de liberdade, afirmou-se que a transmissão de doenças infecciosas pode ser controlada com estratégias adequadas de combate e prevenção de novas infecções nos estabelecimentos penais (NOKHODIAN *et al.*, 2012).

2.9 População privada de liberdade (PPL) e a infecção pelo HCV

Em muitos países, as doenças infecciosas são mais comuns em privados de liberdade do que na população em geral, incluindo a infecção pelo HIV, hepatites B e C, e tuberculose (MACNEIL; LOBATO; MOORE, 2005; WEINBAUM; SABIN;

SANTIBANEZ, 2005). Estas doenças infecciosas parecem ser reflexo das características socioeconômicas e fatores comportamentais de risco dos encarcerados e das formas de transmissão observadas dentro das prisões (FAZEL; BAILLARGEON, 2011; GOUGH *et al.*, 2010).

A infecção pelo vírus da hepatite C é, sem dúvida, um importante problema de saúde nos estabelecimentos penais, devido à estreita relação dessa infecção com o uso de drogas ilícitas e o encarceramento (HUNT; SAAB, 2009).

Mundialmente, a prevalência da infecção pelo HCV entre os privados de liberdade pode variar de 3,4% a 34%, o que pode ser muito alto comparado à população em geral (FAZEL; BAILLARGEON, 2011; FOX *et al.*, 2005; PRASETYO *et al.*, 2013). Estudos conduzidos em PPL encontraram uma prevalência do HCV de 34,3% na Califórnia, 34,1% na Indonésia, 22,4% na Itália, 7,4% no Irã e 3,4% no Líbano (BRANDOLINI *et al.*, 2013; FOX *et al.*, 2005; MAHFOUD *et al.*, 2010; PRASETYO *et al.*, 2013).

No Brasil, a prevalência da infecção pelo HCV em PPL varia de 1,0% a 34%. No Rio Grande do Sul, foi encontrado uma prevalência de 2,6% para coinfeção com o HCV/HIV (BARROS *et al.*, 2013; BURATTINI *et al.*, 2000; CATALAN-SOARES; ALMEIDA; CARNEIRO-PROIETTI, 2000; COELHO *et al.*, 2009; FALQUETTO *et al.*, 2013; GABE; LARA, 2008; POMPILIO *et al.*, 2011; ROSA *et al.*, 2012; SANTOS; SANTANA; FRANCA, 2011).

Foram notificados no relatório geral da divisão de saúde da Agencia Estadual de Administração do Sistema Penitenciário, 16 casos de hepatite C existentes em 2011, 29 casos em 2012 e 23 casos em 2013 nos presídios de Mato Grosso do Sul (AGEPEN-MS, 2013). Em Campo Grande, MS, a prevalência da infecção pelo HCV nessa população foi de 4,8%, com 33,3% destes possuindo a coinfeção HIV/HCV. (POMPILIO *et al.*, 2011).

A triagem sorológica do HCV é recomendada para todos os presidiários, devido aos inúmeros fatores comportamentais de risco para a hepatite C a que estão expostos (alta concentração de pessoas expostas ao risco de contraírem a infecção pelo HCV, superlotação, compartilhamento de objetos perfurocortantes contaminados (lâminas de barbear e cortadores de unha), relações homossexuais e o uso de instrumentos não esterilizados para tatuagens). Portanto, seria importante ser triados para o HCV no momento de sua chegada e passar por testes regulares durante o cumprimento da pena (ALMASIO *et al.*, 2011; KISH, 2001).

Apesar dessas recomendações, a triagem sorológica desses privados de liberdade, no momento de chegada nos estabelecimentos prisionais, torna-se quase impossível, devido ao número esmagador de prisioneiros recebidos diariamente, falta de instalações sanitárias adequadas, pessoal treinado e a recirculação contínua dos reclusos entre os estabelecimentos prisionais (BRANDOLINI *et al.*, 2013).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Estudar os aspectos epidemiológicos e moleculares da infecção causada pelo HCV em população privada de liberdade dos municípios de Campo Grande, Corumbá, Dourados, Ponta Porã e Três Lagoas, no estado de Mato Grosso do Sul.

3.2 Objetivos específicos

- a) Estimar a prevalência da infecção causada pelo HCV na população privada de liberdade estudada;
- b) Identificar os fatores comportamentais de risco associados à infecção pelo HCV na PPL estudada;
- c) Identificar os principais genótipos/subtipos circulantes do HCV na PPL estudada.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Delineamento do estudo

Trata-se de uma pesquisa descritiva, observacional, de corte transversal, com pesquisa de dados primários submetidos a técnicas laboratoriais.

4.2 Local do estudo, população alvo e amostra

Este estudo é parte integrante de um estudo intitulado “Estudo multicêntrico da prevalência de tuberculose e doenças sexualmente transmissíveis na população privada de liberdade e profissionais do sistema prisional do estado de Mato Grosso do Sul”.

A Agência Estadual de Administração do Sistema Penitenciário/MS (AGEPEN/MS) é vinculada a Secretaria Estadual de Justiça e Segurança Pública. Em março de 2009, segundo dados fornecidos pela AGEPEN/MS, a população carcerária no Estado era de 9.346 indivíduos, sendo 8.389 do sexo masculino e 957 do sexo feminino distribuídos em 35 estabelecimentos penais de Mato Grosso do Sul. Em regime fechado, encontram-se 7.193 indivíduos distribuídos em 21 estabelecimentos penais em Mato Grosso do Sul (Tabela 1).

Foram incluídos a PPL em regime fechado das cidades de Campo Grande, Corumbá, Dourados, Ponta Porã e Três Lagoas. Das 21 penitenciárias, 12 fizeram parte da amostra perfazendo um total de 6.112 indivíduos o que representa 85% da população carcerária em regime fechado e 66% da população carcerária do Estado, sendo 5.502 do sexo masculino e 610 do sexo feminino.

Tabela 1 - Unidades penais do Mato Grosso de Sul distribuídas por categoria, regime prisional e população, março de 2009.

Unidade Penal	Regime prisional	População
Amambaí		
Estabelecimento Penal*	Fechado	193
E.P.F.R.S.A.A.A	Semi-aberto	39
Aquidauana		
Estabelecimento Penal*	Fechado	126
E.P.R.S.A.A.A.	Semi-aberto	85
Bataguassu		
Estabelecimento Penal*	Fechado	105
Estabelecimento Penal Feminino	Fechado	56
Campo Grande		
Estabelecimento Penal Jair Ferreira de Carvalho *	Fechado	1330
Instituto Penal*	Fechado	1035
Centro de Triagem*	Fechado	164
Presídio de Transito*	Fechado	613
Estabelecimento Penal Feminino*	Fechado	315
Colônia Penal Agrícola	Semi-aberto	452
E.P.R.S.A.U	Semi-aberto	159
Casa do Albergado	Aberto	109
EPFRSAA	Semi-aberto	114
Cassilândia		
Estabelecimento Penal*	Fechado	82
E.P.R.S.A.A.A.	Semi-aberto	21
Corumbá		
Estabelecimento Penal*	Fechado	433
Estabelecimento Penal Feminino*	Fechado	129
E.P.R.S.A.A.A.	Semi-aberto	256
Dourados		
Penitenciária Harry Amorim Costa*	Fechado	1133
E.P.F.R.S.A.A.A	Semi-aberto	453
Jatei		
Estabelecimento Penal*	Fechado	69
Naviraí		
Penitenciária de Naviraí*	Fechado	210

Tabela 1 - Continuação

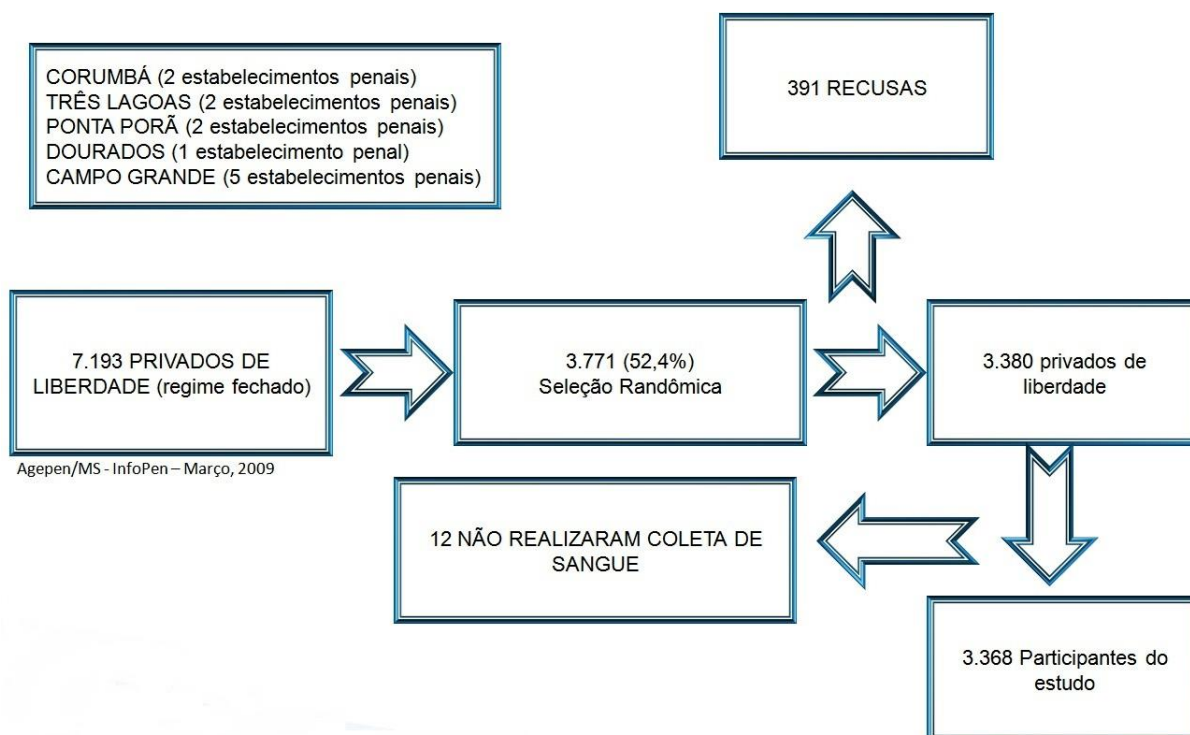
Paranaíba		
Estabelecimento Penal*	Fechado	181
E.P.R.S.A.A.A.	Semi-aberto	141
Ponta Porã		
Estabelecimento Penal*	Fechado	357
Estabelecimento Penal Feminino*	Fechado	74
E.P.F.R.S.A.A.A	Semi-aberto e aberto	166
Rio Brilhante		
Estabelecimento Penal Feminino*	Fechado	55
São Gabriel do Oeste		
Estabelecimento Penal Feminino*	Fechado	60
E.P.R.S.A.A.A.	Semi-aberto	18
Três Lagoas		
Estabelecimento Penal*	Fechado	437
Estabelecimento Penal Feminino*	Fechado	92
E.P.R.S.A.A.A.	Semi-aberto	84
35 Unidades Prisionais	-	9346
*Estabelecimentos penais em regime fechado		

O tamanho da amostra foi calculado para avaliar a prevalência em três situações diferentes: sífilis, hepatite B e hepatite C. Foi utilizado, para estimar o cálculo da amostra, a prevalência de hepatite C, pois nesse caso seria necessário um tamanho amostral maior. Nessa situação, precisaríamos de uma amostragem mínima de 1890 (31%) de 6112 privados de liberdade, divididos entre os 12 estabelecimentos penais em regime fechado (Quadro 2). Foram selecionados randomicamente 3771 privados de liberdade de acordo com o estabelecimento penal, o que equivale a 47% da população carcerária em regime fechado do Estado. A coleta de dados foi realizada no período de março de 2013 a março de 2014 (Figura 9).

Quadro 2 - Estabelecimentos penais do Mato Grosso de Sul distribuídas por população, de infecção pelo HCV, precisão e tamanho amostral para estudo da infecção causada pelo HCV.

Unidade Penal	População Total	Prevalência de infecção pelo HCV	Precisão	Intervalo de Confiança	Tamanho amostral
Campo Grande					
Estabelecimento Penal Jair Ferreira de Carvalho	1330	5%	2.5%	95%	240
Instituto Penal	1035	5%	2.5%	95%	228
Centro de Triagem	164	5%	2.5%	95%	106
Presídio de Transito	613	5%	2.5%	95%	198
Estabelecimento Penal Feminino	315	5%	2.5%	95%	152
Corumbá					
Estabelecimento Penal	433	5%	2.5%	95%	175
Estabelecimento Penal Feminino	129	5%	2.5%	95%	90
Dourados					
Penitenciária Harry Amorim Costa	1133	5%	2.5%	95%	233
Ponta Porã					
Estabelecimento Penal	357	5%	2.5%	95%	161
Estabelecimento Penal Feminino	74	5%	2.5%	95%	60
Três Lagoas					
Estabelecimento Penal	437	5%	2.5%	95%	176
Estabelecimento Penal Feminino	92	5%	2.5%	95%	71
Total	6112	-	-	-	1890

Figura 9 - Fluxograma de seleção da população estudada



4.3 Coleta de dados

Os diretores de cada estabelecimento penal foram contatados anteriormente, para autorização da entrada da equipe de pesquisadores nos presídios e avaliação da logística adotada.

Os indivíduos foram inicialmente, submetidos individualmente à assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (APÊNDICE A) e após assinatura foi realizada uma entrevista por meio de um questionário padrão (APÊNDICE B) sobre as características socioeconômicas e demográficas (dados pessoais), fatores de risco associados à infecção pelo HCV (antecedente de transfusão sanguínea, cirurgia, tatuagem, *piercing*, hábitos de higiene pessoal, compartilhamento de objetos pessoais/perfurocortantes, tratamento dentário, uso de drogas não injetáveis e injetáveis, alcoolismo, orientação sexual, número de parceiros, uso de preservativos e doenças sexualmente transmissíveis), além de antecedentes pessoais de hepatite, icterícia e vacinação contra hepatite B. As entrevistas foram realizadas por equipe de profissionais de saúde previamente treinada, sendo estas, conduzidas próximo às grades durante o banho de sol dos privados de liberdade,

mantendo sempre uma distância dos demais para garantia da privacidade plena dos participantes da presente pesquisa, e dando a estes indivíduos o direito de recusa, sem qualquer ameaça de represália, confirmando o caráter voluntário da pesquisa.

Foram coletados 20 mL de sangue após adequada assepsia, pela punção venosa de veia periférica. As amostras obtidas foram levadas para o Laboratório de Imunologia Clínica da UFMS. Sem ultrapassar o tempo máximo de 4 horas, as amostras sanguíneas foram centrifugadas a 3000 rpm, em temperatura ambiente, durante 10 minutos. O sobrenadante (soro ou plasma) foi transferido para criotubos de poliestireno, previamente identificados com o número do registro, as iniciais do nome do participante e a data da coleta. Este material foi estocado em freezer a -20°C até a realização dos ensaios sorológicos. Para a realização dos testes moleculares alíquotas de soro foram estocadas em freezer -70 °C.

Critérios de inclusão:

- Estar preso em regime fechado;
- Ter sido selecionado randomicamente;
- Ter mais de 18 anos;
- Assinar, antes da inclusão no estudo, o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Critérios de exclusão:

- Aqueles que se voluntariaram a participar da pesquisa sem ter sido inicialmente selecionado randomicamente;
- Gestantes;
- Ser incapaz ou portador de doenças mentais;
- Ser incapaz de responder ao questionário por qualquer razão.

4.4 Variáveis do estudo

Foram utilizadas variáveis preditivas sociodemográficas (naturalidade, sexo, idade, raça, estado civil, tempo de estudo, profissão, tempo de prisão e encarceramento prévio), de comportamento sexual (ter alguma DST, ter parceiro fixo, parceiro com AIDS, hepatites ou sífilis, parceiro usuário de droga injetável (UDI) ou não injetável, múltiplos parceiros, preferência sexual, uso do preservativo) e de uso de drogas (usuário de drogas ilícitas injetáveis e não injetáveis,

compartilhamento de agulhas e seringas) para avaliação de suas associações com a infecção pelo HCV (variável de desfecho).

4.5 Testes sorológicos

4.5.1 Detecção dos marcadores sorológicos anti-HCV, anti-HIV, HBsAg, Anti-HBc total, anti-HBs e anti-*T. pallidum*

Todos os testes sorológicos foram realizados no Laboratório de Imunologia Clínica do CCBS/UFMS. Todas as amostras foram testadas pelo ensaio imunoenzimático (do inglês *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*-ELISA), para a detecção do marcador sorológico do HIV (anti-HIV 1/2), para os marcadores sorológicos do HBV (HBsAg, anti-HBc total, anti-HBs), marcador sorológico de infecção pelo *T.pallidum* (anti-*T. pallidum*) e marcador sorológico da infecção pelo HCV (anti-HCV) de acordo com as instruções dos fabricantes.

Todas as amostras positivas ou indeterminadas para infecção pelo HCV foram confirmadas por *immunoblot* “*line immunoassay*” (INNO-LIA® III HCV Ab, *Innogenetics*, Bélgica). A positividade para o anti-HCV foi considerada reagente para aqueles indivíduos que apresentaram positividade para anti-HCV, confirmado por *immunoblot*. Todas as amostras positivas para o anti-HIV foram confirmadas por ensaio *immunoblot* e imunocromatográfico após coleta de uma nova amostra de sangue total.

4.6 Testes moleculares

4.6.1 Determinação do RNA do vírus da hepatite C em soro humano e plasma

As amostras anti-HCV reagentes, confirmadas por *immunoblot* foram quantificadas usando o ensaio *Abbott RealTime HCV*® de acordo com as instruções do fabricante (Abbott Laboratórios do Brasil LTDA. Divisão Molecular), para determinação da carga viral. O ensaio *Abbott RealTime HCV* usa a reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa (RT-PCR) para gerar produto amplificado a partir do genoma do RNA do HCV em amostras clínicas.

4.6.2 Detecção de genótipos do vírus da hepatite C em soro humano e plasma

As amostras que apresentaram carga viral maior ou igual a 500 UI/ml (limite para genotipagem de acordo com o Kit *Abbott RealTime HCV Genotype II*), foram submetidas a genotipagem. O ensaio utiliza a RT-PCR para gerar produto amplificado a partir do genoma de RNA do HCV das amostras. Além disso, uma sequência de RNA que não tem relação com a sequência alvo de HCV é introduzida em cada exemplar no início da preparação da amostra. Esta sequência de RNA sem conexão é amplificada simultaneamente por RT-PCR e serve como um controle interno (CI) para demonstrar que o processo procedeu corretamente para cada amostra. Este ensaio detecta os genótipos 1, 2, 3, 4, 5, e 6, e os subtipos 1a e 1b pelo uso de sondas de oligonucleotídeos específicas para cada genótipo marcadas com substâncias fluorescentes.

4.7 Processamento e análise dos dados

As variáveis avaliadas foram duplamente digitadas e conferidas no banco de dados do programa REDCAP[®] (*Research Electronic Data Capture*). O processamento e análise dos dados foram realizados no programa estatístico SAS[®] *Statistical Software* versão 9.2 (SAS Institute Inc., 1999). As prevalências foram calculadas com intervalo de 95% de confiança. Inicialmente, cada variável foi avaliada quanto a seu padrão de distribuição, sendo a escolha do método estatístico baseado no padrão de distribuição da mesma. As variáveis que apresentaram distribuição assimétrica foram avaliadas por testes não-paramétricos e as que apresentaram distribuição normal, por testes paramétricos. Os dados dicotômicos ou categóricos foram analisados com o teste Qui-quadrado ou teste exato de Fisher. A análise univariada foi utilizada para verificar a associação entre as variáveis independentes e as variáveis dependentes.

Variáveis que atingiram nível de significância ($p < 0,20$) foram incluídas em análise multivariada, mediante o modelo de regressão de *Poisson*, verificando-se a atuação conjunta dos possíveis fatores de risco. Permaneceram no modelo as variáveis independentes que mantiveram associação com a infecção pelo HCV após ajuste ($p \leq 0,05$). A seleção das variáveis para o modelo final foi realizada em etapas

(*stepwise*), escolhendo-se a melhor equação de regressão pelo modelo retrógrado (*backward*).

Para as variáveis associadas à infecção pelo HCV, foi utilizada a regressão logística para estimar o “*odds ratio* bruto”. O modelo de regressão logística em dois níveis: indivíduo e presídio foi utilizado para estimar o risco de infecção pelo HCV associado com variáveis sociodemográficas e de encarceramento por meio do “*odds ratio* ajustado”.

4.8 Aspectos éticos

O presente trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa envolvendo seres humanos da Universidade Federal da Grande Dourados em 26/01/2013, protocolo nº 191.877, CAAE 05598912.0.0000.5160 (ANEXO A).

4.9 Entrega dos resultados

Os resultados foram entregues individualmente, respeitando o sigilo. Alguns detentos permitiram por escrito (APÊNDICE C), que os resultados dos exames fossem arquivados em seus prontuários médicos. Após conhecimento sobre sua situação sorológica em relação à infecção pelo vírus da hepatite C, os casos positivos para infecção pelo HCV foram encaminhados para atendimento clínico e o tratamento foi prescrito quando necessário.

4.10 Dificuldades encontradas

A principal dificuldade encontrada foi com relação à entrega dos resultados dos exames, pois devido a grande rotatividade da PPL estudada, alguns não se encontravam mais nas unidades penais de origem.

As coletas dos dados muitas vezes ocorreram próximas às grades durante o banho de sol dos privados de liberdade, o que tornou o acesso ao preso mais difícil e por um período de tempo restrito. Esse contato muito próximo com os privados de liberdade, na maioria das vezes em condições precárias de proteção, resultou em preocupação com a segurança da equipe.

4.11 Financiamento

Este projeto contou com apoio financeiro da FUNDECT pelo edital FUNDECT/DECIT-MS/CNPq/SES N°04/2012 – PPSUS-MS.

5 RESULTADOS

5.1 Características da população estudada

A população privada de liberdade estudada foi selecionada a partir de estabelecimentos penais de MS, situados nas cidades de Campo Grande (n=5), Corumbá (n=2), Dourados (n=1), Ponta Porã (n=2) e em Três Lagoas (n=2). Além disso, duas destas cidades (Ponta Porã e Corumbá) fazem divisa com o Paraguai e a Bolívia respectivamente, regiões de fronteira e de rota de tráfico de drogas e tem uma das maiores populações carcerárias do Brasil (Figura 10) (DEPEN, 2014). Na Tabela 2 estão representados o tamanho amostral mínimo e o número de indivíduos que participaram da pesquisa por estabelecimento penal estudado (Tabela 2). Dos 3.368 indivíduos do estudo, 2848 eram do sexo masculino e 520 do sexo feminino.

Figura 10 - Localização geográfica dos 12 estabelecimentos penais estudados em Mato Grosso do Sul, Brasil – 2013.



Tabela 2 – Distribuição do tamanho amostral mínimo e participantes do estudo, estratificados por estabelecimento penal, Mato Grosso do Sul, Brasil, 2013

Estabelecimentos penais estudados	Tamanho amostral mínimo (n)	Participantes do estudo (n)
Corumbá		
Estabelecimento Penal de Corumbá (EPC)	246	260
Estabelecimento Penal Feminino Carlos Alberto Jonas Giordano (EPFCAJG)	99	81
Três Lagoas		
Penitenciária de Três Lagoas (PTL)	277	282
Estabelecimento Penal Feminino de Três Lagoas (EPFTL)	74	78
Ponta Porã		
Estabelecimento Penal Ricardo Brandão (EPRB)	215	250
Estabelecimento Penal Feminino de Ponta Porã (EPFPP)	88	93
Dourados		
Penitenciária Harry Amorim Costa (PHAC)	534	535
Campo Grande		
Centro de Triagem Anízio Lima (CTAL)	121	118
Presídio de Trânsito de Campo Grande (PTCG)	260	286
Instituto Penal de Campo Grande (IPCG)	447	516
Estabelecimento Penal Jair Ferreira de Carvalho (EPJFC)	547	601
Estabelecimento Penal Feminino Irmã Irma Zorzi (EPFIIZ)	251	268
12 estabelecimentos penais	3159	3368

As características sociodemográficas, fatores de risco e variáveis prisionais encontram-se estratificadas por sexo para evidenciar a diferença entre as duas populações, justificando a necessidade das análises em separado entre essas duas populações (Tabela 3).

Tabela 3 – Análise univariada das características sociodemográficas e comportamentais de risco da população estudada, estratificada por sexo em Mato Grosso do Sul, Brasil – 2013 (n=3368).

Variáveis	(Número/porcentagem)				p
	Masculino (2848)	Sem informação n	Feminino (520)	Sem informação n	
HCV positivo	77 (2,7)	-	3 (0,6)	-	<0,01
Idade, anos	32±10	-	32±10	-	0,36
Estado civil (solteiro)	1308(46)	21	173(34)	13	<0,01
Raça		116		49	
Branco	916(33)		138(29)		<0,01
Pardo	1369(52)		283(62)		
Negro	378(13)		35(7)		
Amarelo	69(2)		13(2)		
Natural de MS	1880(66)	-	276(53)	-	<0,01
Ensino Fundamental Incompleto	1186(43)	66	281(55)	5	<0,01
História de uso de drogas					
Não Injetáveis					
No último ano	1536(54)	-	199(38)	-	<0,01
Injetáveis					
No último ano	26(1)	91	5(1)	16	0,91
Na prisão	7(2)	-	0	-	0,50
Compartilhou agulhas/seringas	79(3)	14	28(5)	3	<0,01
História Sexual					
Preferência sexual		15		10	<0,01
- Heterossexual	2786(98)		450(89)		
- Homossexual	47(2)		58(11)		
Teve relação homossexual	153(5)	77	125(26)	45	<0,01
Fez sexo com não UDI	951(34)	13	256(50)	3	<0,01
Fez sexo com UDI	82(3)	218	30(6)	25	<0,01
Parceiro fixo	1433(50)	4	241(46)	-	0,10
Uso do preservativo		12		6	0,35
Sempre	957(34)		162(32)		
Às vezes/nunca	1879(66)		350(68)		
Outros fatores de risco					
História de IST(s)	341(13)	157	51(10)	11	0,09
Teve alguma úlcera no órgão genital	63(2)	7	11(2)	1	0,89
Transfusão de sangue	352(13)	49	59(11)	3	0,47
Tatuagem	1907(67)	9	324(62)	-	0,03
Piercings	189(7)	39	186(36)	2	<0,01
Compartilhou objetos pessoais	1020(36)	12	267(52)	1	<0,01
História de cirurgia	1115(39)	20	327(64)	4	<0,01
Encarceramento prévio	1748(62)	25	207(40)	2	<0,01
Tempo de prisão, meses	20±27	-	12±12	-	<0,01

Tabela 3 – Continuação

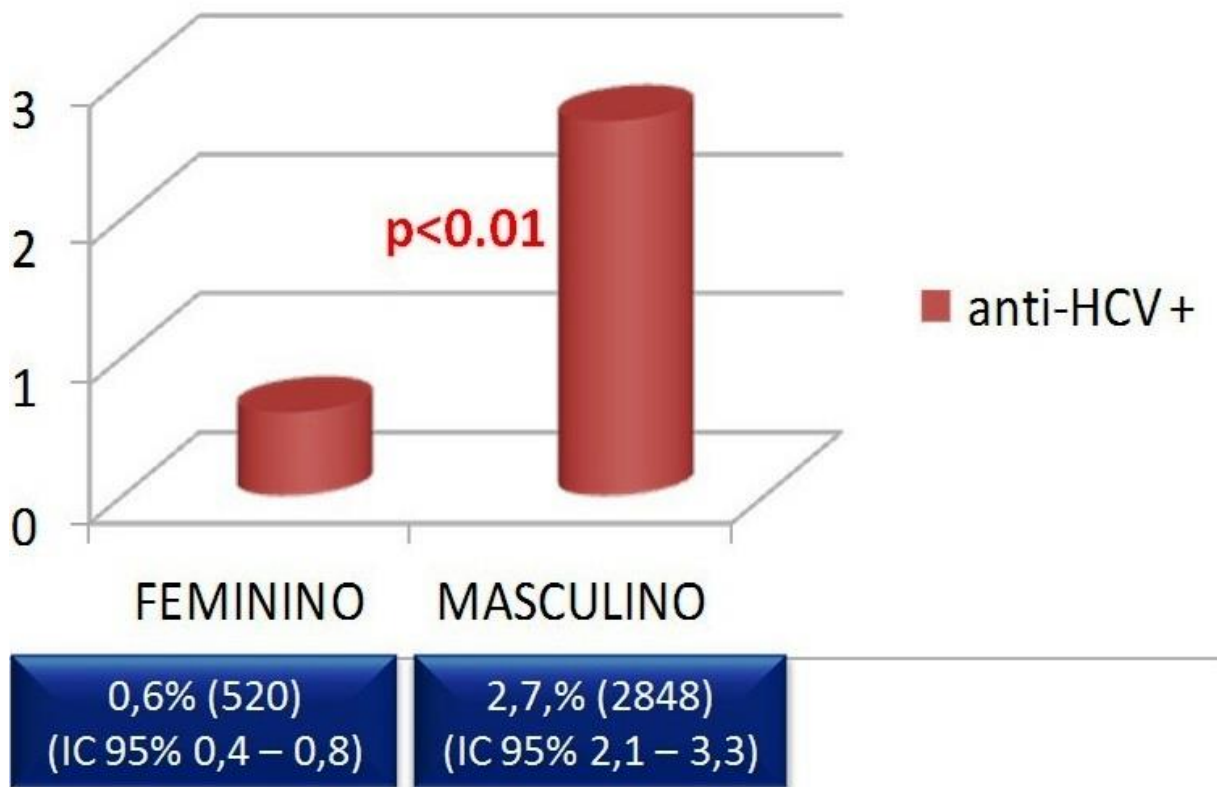
Variáveis	Sexo (Número/porcentagem)				p
	Masculino (2848)	Sem informação n	Feminino (520)	Sem informação n	
Instituições penais	-	-	-	-	<0,01
EPFCAJG	-		81(16)		
EPFTL	-		78(15)		
EPFPP	-		93(18)		
EPFIIZ	-		268(51)		
EPC	260(9)		-		
PTL	282(10)		-		
EPRB	250(9)		-		
CTAL	118(4)		-		
PTCG	286(10)		-		
IPCG	516(18)		-		
EPJFC	601(21)		-		
PHAC	535(19)		-		

UDI – Usuário de droga injetável, IST – Infecção sexualmente transmissível, EPFCAJG – Estabelecimento Penal Feminino Carlos Alberto Jonas Giordano, EPFTL – Estabelecimento Penal Feminino de Três Lagoas, EPFPP – Estabelecimento Penal Feminino de Ponta Porã, EPFIIZ – Estabelecimento Penal Feminino Irmã Irma Zorzi, EPC – Estabelecimento Penal de Corumbá, PTL – Penitenciária de Três Lagoas, EPRB – Estabelecimento Penal Ricardo Brandão, CTAL – Centro de Triagem Anízio Lima, PTCG – Presídio de Trânsito de Campo Grande, IPCG – Instituto Penal de Campo Grande, EPJFC – Estabelecimento Penal Jair Ferreira de Carvalho, PHAC – Penitenciária Harry Amorim Costa.

5.2 Infecção pelo HCV

Das 80 amostras anti-HCV reagentes, 77 eram da PPL masculina e 3 eram da PPL feminina. A prevalência global na população de privados de liberdade estudados para o marcador anti-HCV foi de 2,4% (IC 95% 1,9 – 2,9), sendo 0,6% (IC 95% 0,4 – 0,8) nas PPL do sexo feminino e 2,7% (IC 95% 2,1 – 3,3) nos PPL do sexo masculino (Figura 11).

Figura 11 - Prevalência da infecção pelo HCV nos privados de liberdade em Campo Grande – MS, Brasil, 2013.



5.3 Genótipos do vírus da hepatite C

Das 80 amostras anti-HCV reagentes submetidas à quantificação da carga viral do HCV, 28 apresentaram carga viral não detectável e 1 amostra apresentou carga viral menor do que 12 U/I e, portanto, não pôde ser genotipada. Das 51 amostras resultantes que foram encaminhadas para genotipagem, 15/51 (29,4%) foram identificadas como genótipo 3 e 36/51 (70,6%) como genótipo 1. Das 36 amostras pertencentes ao genótipo 1, 27 foram subtipadas. Dessas, 25/51 (49%) eram 1a e 2/51 (3,9%) 1b.

5.4 Infecção pelo HCV e coinfeções

Dos 77 privados de liberdade do sexo masculino infectados pelo HCV, 46,7% estavam coinfectados com algum outro patógeno. Destes, 5,2% apresentaram coinfeção HCV/sífilis (anti-*Treponema pallidum*), 2,6% HCV/HIV-1 (anti-HIV-1),

1,3% HCV/HIV/sífilis. Em relação à presença dos marcadores sorológicos da hepatite B (HBsAg e anti-HBc total), 1,3% apresentaram positividade para HCV/HBsAg/anti-HBc total, 24,7% para HCV/anti-HBc total, 9,1% para HCV/sífilis/anti-HBc total, 1,3% para HCV/HIV/anti-HBc total e 1,3% para HCV/HIV/sífilis/anti-HBc total (Figura 12).

Em relação às mulheres, duas (66,6%) já foram expostas ao vírus da hepatite B, sendo que 33,3% apresentaram a coinfeção HCV/sífilis/anti-HBcTotal e 33,3% HCV/HBsAg/anti-HBcTotal (Figura 12).

Figura 12 - Coinfecções do vírus da hepatite C com os marcadores do vírus da hepatite B, HIV e sífilis

HOMENS 46,7% → coinfectados				
PPL masculina	Sífilis (anti- <i>T. pallidum</i>)	HBsAg/ anti-HBctotal	anti-HBctotal	anti-HIV
anti-HCV + (n=77)	4 (5,2%)	1 (1,3%)	19 (24,7%)	2 (2,6%)
7 (9,1%) HCV/Sífilis/Anti-HBc 1 (1,3%) HCV/HIV/Sífilis 1 (1,3%) HCV/HIV/Anti-HBc 1 (1,3%) HCV/HIV/Sífilis/Anti-HBc				
MULHERES 66,6% → coinfectados				
PPL feminina	Sífilis (anti- <i>T. pallidum</i>)/antiHBctotal	HBsAg/ anti-HBctotal		
anti-HCV + (n=3)	1 (33,3%)	1 (33,3%)		

5.5 Fatores de risco

Após análise multivariada nos privados de liberdade do sexo masculino, o aumento da idade, tempo de encarceramento, número de pessoas na cela, uso de haxixe, UDI e o compartilhamento de agulhas e seringas foram associados à infecção pelo HCV (Tabelas 4 e 5).

Tabela 4 - Análise univariada dos fatores de risco associados com a infecção pelo HCV na população privada de liberdade masculina, MS, Brasil, 2013 (n=77).

Variáveis	HCV (n=77)			Odds ratio (IC 95%)*	p
	Pos/Total	Sem informação	%		
Idade (anos)		1			
≤30	11/1.546	-	0.7	1.00	
31-40	13/770	-	1.7	2.37 (1.06 – 5.29)	0.035
41-50	32/335	-	9.6	13.42 (6.77 – 26.63)	<0.001
>50	20/147	-	13.6	19.12 (9.16 – 39.91)	<0.001
Educação (anos)		2			
≤9	60/2.027	-	4.7	1.00	
10-12	14/653	-	4.3	0.76 (0.33 – 1.77)	0.532
>12	1/66	-	2.0	0.65 (0.09 – 4.73)	0.675
Presídio (cidades)		-			
Dourados	10/535	-	1.9	1.00	
Campo Grande	47/1.520	-	3.1	1.65 (0.84 – 3.27)	0.148
Três Lagoas	6/283	-	2.1	1.13 (0.41 – 3.12)	0.807
Corumbá	6/260	-	2.3	1.23 (0.45 – 3.40)	0.683
Ponta Porã	8/250	-	3.2	1.71 (0.67 – 4.34)	0.257
Tempo de encarceramento (meses)		3			
≤24	24/1.393	-	1.7	1.00	
25-48	7/617	-	1.1	0.66 (0.28 – 1.53)	0.331
49-72	13/312	-	4.2	2.42 (1.23 – 4.75)	0.010
>72	30/396	-	7.6	4.40 (2.57 – 7.52)	<0.001
Número de pessoas na cela		-			
≤8	13/782	-	1.7	1.00	
9-15	29/1.113	-	2.6	1.57 (0.81 – 3.01)	0.178
>15	35/953	-	3.7	2.21 (1.17 – 4.17)	<0.001
Consumo de álcool		1			
Não	46/1.295	-	3.6	1.00	
Sim	30/1.500	-	2.0	0.56 (0.35 – 0.89)	0.014
Uso de maconha		2			
Não	37/1.491	-	2.5	1.00	
Sim	38/1.308	-	2.9	1.17 (0.74 – 1.84)	0.495
Uso de cocaína		3			
Não	49/1.959	-	2.5	1.00	
Sim	25/827	-	3.0	1.21 (0.75 – 1.96)	0.441

IC – intervalo de confiança, DST – doença sexualmente transmissível, UDI – uso de drogas injetáveis

Tabela 4 – Continuação

Variáveis	HCV (n=77)			Odds ratio (IC 95%)*	p
	Pos/Total	Sem informação	%		
Uso de crack		4			
Não	63/2.569	-	2,5	1,00	
Sim	10/193	-	5,2	2,11 (1,08 – 4,12)	0,028
Uso de heroína (fumar)		4			
Não	69/2.726	-	2,5	1,00	
Sim	4/31	-	12,9	5,09 (1,86 – 13,96)	0,002
Uso de Haxixe		5			
Não	51/2.279	-	2,2	1,00	
Sim	21/476	-	4,4	1,97 (1,19 – 3,28)	0,009
Uso de droga injetável		4			
Não	66/2.729	-	2,4	1,00	
Sim	7/28	-	25,0	10,33 (4,74 – 22,52)	<0,001
Compartilhou agulhas/seringas		-			
Não	68/2.754	-	2,5	1,00	
Sim	9/80	-	11,3	4,55 (2,27 – 9,13)	<0,001
Compartilhou objetos pessoais		1			
Não	47/1.814	-	2,6	1,00	
Sim	29/1.022	-	2,8	1,09 (0,69 – 1,74)	0,700
Piercing		2			
Não	73/2.620	-	2,8	1,00	
Sim	2/189	-	1,1	0,38 (0,09 – 1,55)	0,177
Tatuagem		-			
Não	29/920	-	3,2	1,00	
Sim	48/1.923	-	2,5	0,79 (0,50 – 1,25)	0,321
Transusão de sangue		-			
Não	61/2.441	-	2,5	1,00	
Sim	16/358	-	4,5	3,75 (1,51 – 9,30)	0,004
Cirurgia		-			
Não	32/1.704	-	1,9	1,00	
Sim	45/1.124	-	4,0	2,13 (1,35 – 3,35)	0,001
História de DST(s)		4			
Não	52/2.345	-	2,2	1,00	
Sim	21/345	-	6,1	2,74 (1,65 – 4,56)	<0,001
Fez sexo com UDI		4			
Não	68/2.547	-	2,7	1,00	
Sim	5/83	-	6,0	2,26 (0,91 – 5,60)	0,08

IC – intervalo de confiança, DST – doença sexualmente transmissível, UDI – uso de drogas injetáveis

Tabela 4 – Continuação

Variáveis	HCV (n=77)			Odds ratio (IC 95%)*	p
	Pos/Total	Sem informação	%		
Teve relação homossexual		3			
Não	70/2.618	-	2,7	1,00	
Sim	4/153	-	2,6	0,98 (0,36 – 2,68)	0,965
Números de parceiros sexuais (últimos 5 anos)		7			
≤1	33/874	-	3,8	1,00	
2-5	24/899	-	2,7	0,71 (0,42 – 1,20)	0,191
>5	13/907	-	1,4	0,38 (0,20 – 0,72)	<0,003
Uso do preservativo		1			
Sempre	24/958	-	2,5	1,00	
As vezes	27/1.088	-	2,5	0,99 (0,57 – 1,71)	0,973
Nunca	25/792	-	3,2	1,26 (0,72 – 2,20)	0,419

IC – intervalo de confiança, DST – doença sexualmente transmissível, UDI – uso de drogas injetáveis

Tabela 5 - Análise multivariada dos fatores de risco associados com a infecção pelo HCV na PPL masculina em MS, Brasil, 2013 (n=77).

Variáveis	Masculino	
	HCV (n=77)	
	Odds ratio (IC 95%)*	p
Idade (anos)		
≤30	1,00	
31-40	1,98 (0,73 – 5,34)	0,180
41-50	10,61 (4,30 – 26,20)	<0,001
>50	15,60 (5,68 – 42,81)	<0,001
Tempo de encarceramento (meses)		
≤48	1,00	
49-72	2,41 (1,13 – 5,16)	0,022
>72	2,66 (1,45 – 4,89)	0,002
Números de pessoas na cela		
≤8	1,00	
9-15	1.79 (0.79 – 4.07)	0.164
>15	2.43 (1.13 – 5.24)	0.023
Uso de haxixe	2.10 (1.01 – 4.38)	0.046
Uso de drogas injetáveis	3.49 (1.12 – 10.83)	0.031
Compartilhou agulhas/seringas	3.50 (1.47 – 8.37)	0.005

IC – intervalo de confiança

O número reduzido de casos positivos da infecção pelo HCV entre as privadas de liberdade do sexo feminino (n=03) impossibilitou a avaliação da associação dos fatores de risco investigados com a infecção pelo HCV. As principais características sociodemográficas e os principais comportamentos de risco das privadas de liberdade do sexo feminino positivas para o anti-HCV encontram-se descritos na Tabela 6.

Tabela 6 – Descrição das características sociodemográficas e os principais comportamentos de risco das privadas de liberdade do sexo feminino anti-HCV positivas, Mato Grosso do Sul, 2013

Características	ID-759	ID-1310	ID-1443
Idade (anos)	49	42	23
Escolaridade (anos)	4 anos	10 anos	3 anos
Estado civil	Separada	Separada	Casada
Etnia	Parda	Negra	Parda
Naturalidade (Estado)	SP	PA	SP
Estabelecimento penal (cidade)	Três Lagoas	Campo Grande	Campo Grande
Cela	2	8	10
Número de pessoas na cela	7	35	38
Uso de droga injetável	Não	Não	Sim
Uso de droga não injetável (nome droga)	Não	Sim (Maconha)	Sim (Maconha e, pasta base)
Compartilhamento de agulhas/seringas	Não	Não	Sim
Compartilhamento de objetos pessoais	Sim	Não	Não
Preferência sexual	Heterossexual	Heterossexual	Heterossexual
Relação homossexual	Não	Não	Sim
Sexo com não UDI	Não	Sim	Sim
Sexo com UDI	Não	Não	Não
Parceiro sexual fixo	Sim	Não	Sim
Uso do preservativo	Nunca	Nunca	Sempre
História de DST	Não	Não	Não
Transfusão sanguínea antes de 1993	Não	Não	Não
Tatuagem (tipo)	Não	Sim (Caseira)	Sim (Caseira)
Piercing	Não	Não	Não
Encarceramento prévio	Sim	Sim	Não
Tempo de encarceramento (em meses)	11 meses	57 meses	14 meses
Genótipos	1	1	-

UDI – usuário de drogas injetáveis, ID – número de identificação da amostra.

6 DISCUSSÃO

O presente estudo representa o primeiro estudo epidemiológico e molecular da infecção pelo HCV na população privada de liberdade nos principais estabelecimentos penais de Mato Grosso do Sul, trazendo importantes implicações para a saúde pública. A prevalência da infecção pelo HCV encontrada foi, aproximadamente, duas vezes maior que a encontrada na população em geral e 14 vezes maior do que a encontrada em primodoadores de sangue de Campo Grande, Mato Grosso do Sul (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011; TORRES, 2004). Esses dados mostram a importância da vigilância epidemiológica sobre medidas de prevenção (RANTALA; VAN DE LAAR, 2008) e controle, bem como assistência para tratamento da hepatite C na PPL (MARU *et al.*, 2008; MARCO *et al.*, 2013).

Com relação aos aspectos sociodemográficos das PPL estudadas, observou-se que as mesmas foram constituídas principalmente de adultos jovens, pardos e naturais de Mato Grosso do Sul. Com relação apenas a PPL masculina, observamos predomínio de solteiros e possuíam menos de 8 anos de estudo. Já em relação à PPL feminina, 34% eram solteiras e a maioria possuía menos de 8 anos de estudo. Estas características mostraram-se semelhantes às observadas em outros estudos realizados com a mesma população (FOX *et al.*, 2005; IACOMI *et al.*, 2013; MAHFOUD *et al.*, 2010; MARQUES *et al.*, 2011; POMPILIO *et al.*, 2011; SANTOS; SANTANA; FRANCA, 2011).

A prevalência da infecção pelo HCV de 2,4% (IC 95% 1,9 – 2,9) foi menor do que as taxas encontradas em estudos anteriores conduzidos em PPL no Brasil como em Sergipe (3,1%), São Paulo (9,0%) e Campo Grande, MS, (4,8%) e maior do que a encontrada no Espírito Santo de 1,0% (COELHO *et al.*, 2009; FALQUETTO *et al.*, 2013; POMPILIO *et al.*, 2011; SANTOS; SANTANA; FRANCA, 2011).

Quando comparada com estudos internacionais, a prevalência do HCV em privados de liberdade em Mato Grosso do Sul foi menor que as encontradas na Califórnia (34,3%), na Indonésia (34,1%), na Itália (22,4%), no Irã (7,4%) e no Líbano (3,4%). Prevalências elevadas encontradas em outros países podem ser justificadas pela elevada frequência de usuários de drogas injetáveis nessas populações, o que difere da porcentagem de usuários de drogas injetáveis do presente estudo (1,1%) (BRANDOLINI *et al.*, 2013; FOX *et al.*, 2005; MAHFOUD *et al.*, 2010; PRASETYO *et al.*, 2013).

Os genótipos 1 e 3 são os mais prevalentes no Brasil e também no estado de Mato Grosso do Sul (CAMPIOTTO *et al.*, 2005; FREITAS *et al.*, 2014; LAMPE *et al.*, 2010; MARTINS *et al.*, 2006; OLIVEIRA *et al.*, 1999). O presente estudo encontrou uma maior prevalência do genótipo 1 (45%), seguido do genótipo 3 (18,7%), não sendo observado nenhum outro genótipo nessa população. Houve predomínio do subtipo 1a, fato já observado no estudo de Pompilio *et al.* (2011), na capital do estado de Mato Grosso do Sul com esta mesma população.

Foi encontrada uma diferença significativa na infecção pelo HCV entre homens e mulheres privados de liberdade ($p < 0.01$), com uma prevalência maior entre os homens (2,7%) em relação às mulheres (0,6%). Este resultado difere do encontrado em algumas províncias do Canadá, onde há um predomínio da positividade da infecção pelo HCV em mulheres privadas de liberdade (CALZAVARA *et al.*, 2007; KIM *et al.*, 2014; POULIN *et al.*, 2007; VESCIO *et al.*, 2008). No entanto, Flisiak *et al.* (2011) encontrou uma forte associação da infecção pelo HCV com PPL do sexo masculino e o uso de drogas injetáveis na Polônia, devido ao fato dos homens estarem mais expostos aos fatores de risco para infecção pelo HCV do que as mulheres.

No presente estudo as taxas de coinfeção HCV/HIV encontradas nos privados de liberdade do sexo masculino podem ser atribuídas aos comportamentos de risco relatados pelos indivíduos coinfectados como a presença de tatuagens e relações homossexuais. Em concordância com outros estudos, a taxa de coinfeção HCV/HBV encontrada na população privada de liberdade feminina sugere a participação de fatores de risco e vias de transmissão comuns, como o uso de drogas não injetáveis, não uso do preservativo nas relações sexuais e presença de tatuagens (BABUDIARI *et al.*, 2005; DE *et al.*, 2004; KAZI *et al.*, 2010).

A coinfeção HCV/anti- *T. pallidum* foi encontrada em privados de liberdade que relataram uso de drogas injetáveis e não injetáveis, compartilhamento de agulha/seringa, uso irregular do preservativo, história de DST e compartilhamento de objetos pessoais.

Após análise multivariada, o presente estudo encontrou, nos privados de liberdade do sexo masculino, associação da infecção pelo HCV com a idade maior que 40 anos, tempo de encarceramento maior que 48 meses, mais do que 15 prisioneiros na mesma cela, uso de haxixe, consumo de drogas injetáveis e compartilhamento de agulhas e seringas.

O aumento da idade foi associado à infecção pelo HCV em PPL do sexo masculino, provavelmente devido ao tempo prolongado de exposição aos fatores de risco para aquisição da infecção pelo HCV ao longo da vida e no ambiente prisional, visto que o tempo de encarceramento também foi associado à infecção pelo HCV na PPL masculina (SANCHEZ *et al.*, 1998). A associação do aumento da idade e infecção pelo HCV também foi observado em estudos conduzidos em outros grupos populacionais do Centro-Oeste como coinfectados HIV/HCV, UDI e PPL (FREITAS *et al.*, 2014; LOPES *et al.*, 2009; POMPILIO *et al.*, 2011).

Outros estudos evidenciaram que quanto maior o tempo de encarceramento e/ou maior o número de encarceramentos prévios, maior será a exposição às práticas de risco, o que explicaria o fato desses fatores estarem associados à infecção pelo HCV na PPL masculina deste estudo (ADJEI *et al.*, 2008; AZARKAR; SHARIFZADEH, 2010; STRAZZA *et al.*, 2007).

Durante o encarceramento, os privados de liberdade podem adquirir novas infecções devido à superlotação, falta de diagnóstico médico e tratamento ineficaz, controle da infecção e ausência de programas de redução de danos (BICK, 2007). No presente estudo encontrou-se associado à infecção pelo HCV mais do que 15 pessoas na mesma cela, fato que caracteriza um quadro de superlotação. Tal associação pode ser explicada pelo compartilhamento de materiais perfurocortante ou da parafernália para uso da droga na mesma cela.

O haxixe, assim como outras drogas não injetáveis que são administradas oralmente, apresenta uma provável via de transmissão do HCV através do compartilhamento da parafernália para o uso da droga. O cachimbo, parafernália usada para o fumo do haxixe, pode entrar em contato com lesões na mucosa, e consequentemente com sangue e outros fluidos corpóreos (CONRY-CANTILENA *et al.*, 1996; FISCHER *et al.*, 2008; TORTU *et al.*, 2004). Além disso, o uso e o compartilhamento dessa e de outras parafernalias para o fumo dessa droga dentro de estabelecimento penais, justifica a relação da droga com a infecção pelo HCV.

Em nosso estudo, o uso de drogas injetáveis foi fortemente associado com a infecção pelo HCV na PPL masculina, acompanhado ou não ao consumo de drogas inaladas. Apesar da forte associação com a infecção pelo HCV, o uso de drogas injetáveis pode ter sido omitido pela maioria dos privados de liberdade, devido ao estigma, temores de recriminação e punições ou ao medo da perda de confidencialidade do estudo, subestimando a prevalência de usuários de drogas

injetáveis dentro dos estabelecimentos penais estudados. Esta associação também foi descrita em outros estudos em população semelhante (CDC, 2001; DECKER *et al.*, 1984; FOX *et al.*, 2005; NOKHODIAN *et al.*, 2012; ROUX *et al.*, 2014; VESCIO *et al.*, 2008; ZIMMERMAN; MARTIN; VLAHOV, 1991).

A dependência de drogas traz sérios problemas de saúde, tanto problemas individuais quanto sociais (AZARKAR; SHARIFZADEH, 2010). Quando um viciado em drogas sente a necessidade de seu uso, ele fará qualquer coisa para satisfazer o seu desejo. Nos estabelecimentos penais, onde poucas pessoas tem acesso a instrumentos para o consumo de drogas, é provável que os privados de liberdade executem ações de elevado risco para aquisição de infecções, como o compartilhamento de agulhas e seringas. Mesmo os usuários de drogas não injetáveis, podem se sentir atraídos ao uso, devido às opções limitadas nas prisões e devido também aos efeitos psicológicos mais rápidos do uso da droga injetável, aumentando ainda mais o risco para os PPL se infectarem com infecções transmitidas por sangue (AZARKAR; SHARIFZADEH, 2010).

Atividades de alto risco como compartilhamento de materiais perfurocortantes contaminados para confecção de tatuagens e consumo de drogas injetáveis, esse último, embora proibido, tem sua prática observada (COMFORT; GRINSTEAD, 2004). No presente estudo foi observada associação da infecção pelo HCV com o compartilhamento de agulhas e seringas e uso de drogas injetáveis. Tal atividade, não só provoca um aumento da vulnerabilidade entre os privados de liberdade, mas também, representa uma importante via de transmissão das doenças infecciosas dentro e fora do ambiente prisional (CLARK; CAMERON, 2004).

A associação do uso de drogas injetáveis, bem como o compartilhamento de agulhas e seringas, com a infecção pelo HCV observada no presente estudo sugere fortemente a necessidade de programas de prevenção adaptados para controle da epidemia de HCV entre UDI que muitas vezes é ausente em diversos estabelecimentos penais (MICHEL; CARRIERI; WODAK, 2008; MICHEL *et al.*, 2011). Em um estudo conduzido em estabelecimentos penais escoceses, foi verificado que a disponibilidade dos programas de redução de danos fornecendo agulhas e seringas para o uso de drogas ilícitas injetáveis, refletiu em uma menor incidência da infecção pelo HCV (LUCIANI *et al.*, 2014).

Embora haja estudos associando a infecção pelo HCV com transfusão de sangue, tatuagem e/ou *piercing*, não foi possível encontrar nenhuma associação

com essas variáveis em nosso estudo (BURQUETE *et al.*, 2011; FALQUETO *et al.*, 2013; ROUX *et al.*, 2014; TOHME; HOLMBERG, 2012; VESCIO *et al.*, 2008). O uso irregular do preservativo esteve fortemente associado com a prevalência da infecção pelo HCV em alguns estudos conduzidos em privados de liberdades, dado este que difere do encontrado nesta pesquisa (ADJEI *et al.*, 2007; BICK, 2007).

O risco associado com o compartilhamento de itens de higiene é importante, uma vez que essa prática reflete a inadequação das condições higiênicas nas prisões atuais, fornecendo um risco adicional para a transmissão do HCV. Embora algumas das prisões estudadas apresentassem condições higiênico-sanitárias precárias, este fator de risco não foi associado à infecção pelo HCV no presente estudo (MOHAMED *et al.*, 2013).

Na população privada de liberdade do sexo feminino foi observada uma elevada frequência de fatores comportamentais de risco como o consumo de drogas não injetáveis, uso irregular do preservativo, presença de tatuagem, compartilhamento de objetos pessoais e encarceramento prévio. Entretanto, o pequeno número de casos positivos para a infecção pelo HCV entre elas impossibilitou a análise da associação dos fatores comportamentais de risco com a infecção pelo HCV.

Os estabelecimentos penais são locais ideais para realização do diagnóstico precoce e tratamento de doenças infecciosas e parasitárias com intuito de interromper a cadeia de transmissão dentro e fora do presídio. A maioria desses privados de liberdade é de baixa renda e possui acesso limitado a serviços de saúde e “*check-up*” de rotina (NIVEAU, 2006). Em muitas prisões, a maioria dos internos está cumprindo pena por um curto período de tempo e, ao retornar para a comunidade sem o diagnóstico e tratamento adequado das infecções adquiridas no próprio ambiente prisional, podem transmitir para seus familiares e contatos essas infecções (WHITE, 1999). Tem-se demonstrado que intervenções de saúde dentro destes estabelecimentos são viáveis e tem um grande potencial para identificação de novos casos, incluindo indivíduos assintomáticos que, ao realizarem o tratamento precoce, podem apresentar altas taxas de RVS diminuindo assim, o risco de infecção para outras pessoas (CDC, 2011; COREY *et al.*, 2010; COX *et al.*, 2005).

O presente estudo apresenta algumas limitações. Primeiramente, relacionadas à veracidade das respostas dos sujeitos do estudo a respeito de comportamentos de risco que, quando omitidos, levam a subestimação do potencial

de associação entre as variáveis categóricas do estudo e a infecção pelo HCV. Ademais, o delineamento do estudo não permitiu afirmar se os indivíduos que apresentaram positividade para a infecção pelo HCV foram infectados nos estabelecimentos penais ou não.

Entretanto, nosso estudo demonstra que esses indivíduos infectados apresentam práticas de risco que podem facilitar a aquisição e transmissão do HCV nesses estabelecimentos. Os resultados refletem a urgente necessidade do planejamento de estratégias eficazes de prevenção e assistência para a infecção pelo HCV no ambiente prisional, dadas às condições de superlotação, a exposição descontrolada às drogas ilícitas e ausência de triagem sorológica no momento de reclusão. Estudos de custos efetivos de testes para HCV, programas de prevenção e tratamento em pessoas expostas ao risco de infecção, são estratégias essenciais para a resposta de saúde pública à epidemia de hepatite C em todo o mundo, principalmente dentro dos estabelecimentos penais.

Como em outros países, os órgãos responsáveis pelas prisões brasileiras ainda não reconheceram a importância do acesso a estratégias eficazes de prevenção para reduzir a transmissão dessas infecções pela via sanguínea em estabelecimentos correcionais. Isso ocorre porque as iniciativas de prevenção do uso de drogas nas prisões são implementadas a partir de uma perspectiva repressiva e não a partir de uma perspectiva de saúde pública (MICHEL *et al.*, 2011). No entanto, nossos resultados demonstram um importante desafio para a saúde pública que deve priorizar as intervenções de redução de danos nas prisões, especialmente as intervenções voltadas para a transmissão dos agentes infecciosos transmitidos pelas vias sanguínea e sexual, como HIV, HBV e HCV. O acesso a tais intervenções nas prisões não é meramente uma questão de saúde pública, mas um direito humano para os presos que merecem equidade quanto à atenção à saúde e prevenção de doenças.

7 CONCLUSÕES

- A prevalência da infecção pelo HCV na população privada de liberdade estudada foi de 2,4%, sendo esta significativamente maior na PPL masculina (2,7%, IC 95%: 2,1 – 3,3) do que na PPL feminina (0,6%, IC 95%: 0,4 – 0,8) ($p < 0,001$).
- Foram encontrados apenas os genótipos 1 e 3, com predomínio do subtipo 1a (31,2%). Não foi encontrado nenhum genótipo que difere dos já encontrados em Mato Grosso do Sul.
- Após a investigação das características sociodemográficas e comportamentais de risco da PPL estudada, foram encontradas diferenças significativas entre a PPL masculina e feminina, evidenciando as distintas realidades vivenciadas por ambos os grupos.
- Após análise multivariada, os fatores associados a infecção pelo HCV na população masculina privada de liberdade estudada foram: ter idade maior que 40 anos, tempo de encarceramento maior ou igual a 48 meses, cela com mais que 15 pessoas, consumo de haxixe, uso de drogas injetáveis e compartilhamento de agulhas e seringas.
- Os resultados encontrados no presente estudo indicam que medidas de prevenção individuais e coletivas como ações de educação em saúde, programas de redução de danos, diagnóstico precoce e tratamento adequado para hepatite C são necessários para o controle dessa infecção na população privada de liberdade estudada.

REFERÊNCIAS

ADAMS, N. J.; CHAMBERLAIN, R. W.; TAYLOR, L. A.; DAVIDSON, F.; LIN, C. K.; ELLIOTT, R. M.; SIMMONDS, P. Complete coding sequence of hepatitis C virus genotype 6a. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, n. 234, p. 393-396, 1997.

ADJEI, A. A.; ARMAH, H. B.; GBAGBO, F.; AMPOFO, W. K.; QUAYE, I. K.; HESSE, I. F.; MENSAH, G. Correlates of hepatitis C virus infection among incarcerated Ghanaians: a national multicentre study. **Journal of Medical Microbiology**, v.56, n.3, p.391-397, 2007.

ADJEI, A. A.; ARMAH, H. B.; GBAGBO, F.; AMPOFO, W. K.; BOAMAH, I.; ADUGYAMFI, C.; ASARE, I.; HESSE, I. F.; MENSAH, G. Correlates of HIV, HBV, HCV and syphilis infections among prison inmates and officers in Ghana: A national multicenter study. **BMC Infectious Diseases**, v. 8, p. 33, 2008.

AGEPEN-MS. Ministério da Justiça. Secretaria Nacional de Justiça. Departamento Penitenciário Nacional. **Agência Penitenciária de Mato Grosso do Sul, 2012.** Disponível em: http://www.agepen.ms.gov.br/templates/template21/print/print.php?template=21&id_comp=1410&id_comp_orig=1410&site=149&site_reg=149&id_reg=194319 Acesso em: 22/02/2014, 2014.

AGEPEN-MS. Ministério da Justiça. Secretaria Nacional de Justiça. Departamento Penitenciário Nacional. **Agência Penitenciária de Mato Grosso do Sul, 2013.** Disponível em: <http://www.agepen.ms.gov.br/index.php?inside=1&tp=3&comp=&show=6384> Acesso em: 22/02/2014, 2014.

AGUIAR, J. I.; DE SOUZA, J. A.; AGUIAR, E. S.; OLIVEIRA, J. M.; DE LEMOS, E. R. S.; YOSHIDA, C. F. T. Low Prevalence of Hepatitis B and C Markers in a Non-Amazonian Indigenous Population. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 6, n. 5, p. 269-270, 2002.

AKAHANE, Y.; KOJIMA, M.; SUGAI, Y.; SAKAMOTO, M.; MIYAZAKI, Y.; TANAKA, T.; TSUDA, F.; MISHIRO, S.; OKAMOTO, H.; MIYAKAWA, Y.; MAYUMI, M. Hepatitis C virus infection in spouses of patients with type C chronic liver disease. **Annals of Internal Medicine**, v. 120, n. 9, p. 748-752, 1994.

ALMASIO, P. L.; BABUDIERI, S.; BARBARINI, G.; BRUNETTO, M.; CONTE, D.; DENTICO, P.; GAETA, G. B.; LEONARDI, C.; LEVRERO, M.; MAZZOTTA, F.; MORRONE, A.; NOSOTTI, L.; PRATI, D.; RAPICETTA, M.; SAGNELLI, E.; SCOTTO, G.; STARNINI, G. Recommendations for the prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B and C in special population groups (migrants, intravenous drug users and prison inmates). **Digestive and Liver Disease**, v.43, n.8, p.589-595, 2011.

ALTER, M. J. Epidemiology of hepatitis C virus infections. **World Journal Gastroenterology**, v. 13, n. 17, p. 2436-2441, 2007.

ALTER, M. J. Prevention of spread of hepatitis C. **Hepatology**, v. 36, n. 5, p. 93-98, 2002.

AMADO, L. M.; ALVAREZ, R. P.; MENDEZ, L. G. Infección por el virus de hepatitis C. **Revista Galega de Actualidade Sanitaria**, v. 2, p. 272-281, 2003.

AMORIM, R. M. S.; OLIVEIRA, C. P.; WYANT, P. S.; CERQUEIRA, D. M.; CÂMARA, G. N. L.; FLORES, L. S.; MARTINS, R. M. B.; MARTINS, C. R. F. Hepatitis C virus genotypes in blood donors from the Federal District, Central Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 99, n. 8, p. 895-897, 2004.

ANDRADE, A. F. B.; OLIVEIRA-SILVA, M.; SILVA, S. G. C.; MOTTA, I. J. F.; BONVICINO, C. R. Seroprevalence of hepatitis B and C virus markers among blood donors in Rio de Janeiro, Brazil, 1998-2005. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v. 101, n. 6, p. 673-676, 2006.

AQUINO, J. A.; PEGADO, K. A.; BARROS, L. P.; MACHADO, L. F. A. Soroprevalência de infecções por vírus da hepatite B e vírus da hepatite C em indivíduos do Estado do Pará. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 41, n. 4, p. 334-337, jul./ago. 2008.

ARAÚJO, M. A. L.; SALES, A. A. R.; DIOGENES, M. A. R. Hepatites B e C em usuários do Centro de Testagem e Aconselhamento (CTA) de Fortaleza-Ceará. **Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis**, Niterói, v. 18, n. 3, p. 161-167, jul./ago./set. 2006.

ASHFAQ, U. A.; JAVED, T.; REHMAN, S.; NAWAZ, Z.; RIAZUDDIN, S. An overview of HCV molecular biology, replication and immune responses. **Virology Journal**, v.8, p.161-171, 2011.

ASSELAH, T.; BIECHE, I.; PARADIS, V.; BEDOSSA, P.; VIDAUD, M.; MARCELLIN, P. Genetics, genomics, and proteomics: implications for the diagnosis and the treatment of chronic hepatitis C. **Seminars in Liver Disease**, v. 27, n. 1, p. 13-27, 2007.

AZARKAR, Z.; SHARIFZADEH, G. Evaluation of the prevalence of hepatitis B, hepatitis C, and HIV in inmates with drug-related convictions in Birjand, Iran in 2008. **Hepatitis Monthly**, v.10, n.1, p.26-30, 2010

BABUDIERI, S.; LONGO, B.; SARMATI, L.; STARNINI, G.; DORI, L.; SULIGOI, B.; CARBONARA, S.; MONARCA, R.; QUERCIA, G.; FLORENZANO, G.; NOVATI, S.; SARDU, A.; IOVINELLA, V.; CASTI, A.; ROMANO, A.; UCCELLA, I.; MAIDA, I.; BRUNETTI, B.; MURA, M. S.; ANDREONI, M.; REZZA, G. Correlates of HIV, HBV, and HCV infections in a prison inmate population: results from a multicentre study in Italy. **Journal of Medical Virology**, v. 76, n. 3, p. 311-317, 2005.

BALAYAN, M. S.; ANDJAPARIDZE, A. G.; SAVINSKAYA, S. S.; KETILADZE, E. S.; BRAGINSKY, D. M.; SAVINOV, A. P.; POLESCHUK, V. F. Evidence for a virus in non-A, non-B hepatitis transmitted via fecal-oral route. **Intervirology**, v. 20, n. 1, p. 21-23, 1983.

BARBOSA, A. P.; MARTINS, R. M. B.; TELES, S. A.; SILVA, S. A.; OLIVEIRA, J. M.; YOSHIDA, C. F. T. Prevalence of hepatitis C virus infection among hemophiliacs in Central Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 97, n. 5, p. 643-644, 2002.

BARBOSA, V.S.; SILVA, N.A.; MARTINS, R.M.B. Hepatitis C Virus Seroprevalence and Genotypes in Patients with Systemic Lupus Erythematosus (SLE) in Goiânia, Brazil. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 45, n. 4, p. 201-205, 2005.

BARROS, L. A. S. et al. Epidemiology of the viral hepatitis B and C in female prisoners of metropolitan regional prison complex in the State of Goiás, Central Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 46, n. 1, p. 24-29, 2013.

BARTENSCHLAGER, R.; COSSET, F-L.; LOHMANN, V. Hepatitis C virus replication cycle. **Journal of Hepatology**, v. 53, n. 3, p. 583-585, 2010.

BEDOSSA, P.; POYNARD, T. The METAVIR cooperative study group. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. **Hepatology**, v. 24, n. 2, p. 289-293, 1996.

BICK, J. A. Infection control in jails and prisons. **Clinical Infectious Diseases**, v. 45, n. 8, p. 1047-1055, 2007.

BITETTO, D.; CUSSIGH, A.; FORNASIERE, E.; CMET, S.; FONTANINI, E.; BIGNULIN, E.; et al. Recipient vitamin D receptor BsmI–TaqI G–T/G–T diplotype predicts acute cellular rejection in liver transplanted patients. **Hepatology**, v. 54, p. S638A, 2011.

BLACKARD, J.T.; SHATA, T.M.; SHIRE, N.J.; SHERMAN, K.E. Acute Hepatitis C Virus Infection: A Chronic Problem. **Hepatology**, v. 47, n. 1, p. 321–331, 2008.

BLUMBERG, B. S. Australia antigen and the biology of hepatitis B. **Science**, v. 197, n. 4298, p. 17-25, 1977.

BLUMBERG, B. S.; GERSTLEY, B. J. S.; HUNGERFORD, D. A.; LONDON, W. T.; SUTNICK, A. L. A serum antigen (Australia antigen) in Down's syndrome, leukemia and hepatitis. **Annals of Internal Medicine**, Philadelphia, v. 66, n. 5 p. 924-931, May 1967.

BORELLI, S. D.; MAZZOLA, J. C.; MATTA, A. C. G.; TAKEMOTO, A. Y.; BÉRTOLI, M. Blood discard rate and the prevalence of infectious and contagious diseases in blood donors from provincial towns of the state of Paraná, Brazil. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 35, n. 6, p. 395-399, 2013.

BOSON, B.; GRANIO, O.; BARTENSCHLAGER, R.; COSSET, F. L. A Concerted Action of Hepatitis C Virus p7 and Nonstructural Protein 2 Regulates Core Localization at the Endoplasmic Reticulum and Virus Assembly. **PLOS Pathogens**, v.7, n.7, e1002144, 2011.

BOTELHO, S. M.; FERREIRA, R. C.; REIS, N. R.; KOZLOWSKI, A. G.; CARNEIRO, M. A.; TELES, S. A.; YOSHIDA, C. F. Epidemiological aspects of hepatitis C virus infection among renal transplant recipients in Central Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 103, n. 5, p. 472-476, 2008.

BOWEN, D. G.; WALKER, C. M. The origin of quasispecies: cause or consequence of chronic hepatitis C viral infection? **Journal of Hepatology**, v. 42, n. 3, p. 408-417, 2005.

BOXALL, E.; BAUMANN, K.; PRICE, N.; SIRA, J.; BROWN, M.; KELLY, D. Discordant outcome perinatal transmission of hepatitis C in twin pregnancies. **Journal of Clinical Virology**, v. 38, n. 2, p. 91-95, 2007.

BRAGA, W. S. M.; CASTILHO, M. C.; SANTOS, I. C. V.; MOURA, M. A. S.; SEGURADO, A. C. Low prevalence of hepatitis B virus, hepatitis D virus and hepatitis C virus among patients with human immunodeficiency virus or acquired immunodeficiency syndrome in the Brazilian Amazon basin. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 39, n. 6, p. 519-522, nov./dec. 2006.

BRANCH, A. D.; STUMP, D. D.; GUTIERREZ, J. A.; ENG, F.; WALEWSKI, J. L. The hepatitis C virus alternative reading frame (ARF) and its family of novel products: the alternative reading frame protein/F-protein, the double-frameshift protein, and others. **Seminars in Liver Diseases**, v. 25, n. 1, p. 105-117, 2005.

BRANDÃO, A.B; FUCHS, S.C. Risk factors for hepatitis c virus infection among blood donors in southern Brazil: a case-control study. **BMC Gastroenterology**, v. 2, n. 18, p. 1-8, 2002.

BRANDOLINI, M.; NOVATI, S.; DE SILVESTRI, A.; TINELLI, C.; PATRUNO, S. F. A.; RANIERI, R.; SEMINARI, E. Prevalence and epidemiological correlates and treatment outcome of HCV infection in na Italian prison setting. **BMC Public Health**, v. 13, p. 1-6, 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento Nacional de DST/Aids. **Boletim Epidemiológico Aids e DST**, n. 1. Brasília: Ministério da Saúde, 2012a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. **Relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC – 01. Inibidores de protease (Boceprevir® e Telaprevir®) para o tratamento da hepatite crônica C**. Brasília: Ministério da Saúde, 2012b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Relatório técnico do estudo de prevalência de base populacional das infecções pelos vírus das hepatites A, B e C nas capitais do Brasil: dados preliminares**. Recife: Ministério da Saúde, fev. 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Boletim epidemiológico - Hepatites Virais**. Ano II. Brasília: Ministério da Saúde, n. 1, p. 11-13 jan./jun. 2011.

BRASS, V.; MORADPOUR, D.; BLUM, H. E. Molecular virology of hepatitis C (HCV): 2006 update. **International Journal Medical Science**, v. 3, n. 2, p. 29-34, 2006.

BRITO, V. O. C.; PARRA, D.; FACCHINI, R.; BUCHALLA, C. M. Infecção pelo HIV, hepatites B e C e sífilis em moradores de rua, São Paulo. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 41, n. 2, p. 47-56, dez. 2007.

BRUGUERA, M. Prevención de las hepatitis virales. **Enfermedades Infecciosas**, v. 24, n. 10, p. 649-656, 2007.

BURATTINI, M. N.; MASSAD, E.; ROZMAN, M.; AZEVEDO, R. S.; CARVALHO, H. B. Correlation between HIV and HCV in Brazilian prisoners: Evidence for parenteral transmission inside prison. **Revista de Saude Publica**, v. 34, n. 5, p. 431–436, 2000.

BURQUETE, G.A.L.; CONDE, G.C.J.; JIMENEZ, M.R.; JUARÉS, D.Y.; MEDA, M.E.; TORRES, P.K.; MADRID, M.V. Hepatitis C seroprevalence and correlation between viral load and viral genotype among primary care clients in México. **Salude Pública Mexicana.**, v.53, n.1, p.7-12, 2011.

CALZAVARA, L.; RAMUSCAK, N.; BURCHELL, A. N.; SWANTEE, C.; MYERS, T.; FORD, P.; FEARON, M.; RAYMOND, S. Prevalence of HIV and hepatitis C virus infections among inmates of Ontario remand facilities. **Canadian Medical Association Journal**, v.177, n.3, p.257-261, 2007.

CAMPIOTTO, S.; PINHO, J. R. R.; CARRILHO, F. J.; SILVA, L. C.; SOUTO, F. J. D.; SPINELLI, V.; PEREIRA, L. M. M. B.; COELHO, H. S. M.; SILVA, A. O.; FONSECA, J. C.; ROSA, H.; LACET, C. M. C.; BERNARDINI, A. P. Geographic distribution of hepatitis C virus genotypes in Brazil. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, Ribeirão Preto, v. 38, n. 1, p. 41-49, Jan. 2005.

CARDOSO, M. S. O. Prevalência da infecção pelo vírus da hepatite C em doadores de sangue do Estado do Pará. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 33, p. 218, 2000.

CARNEIRO, M. A. S.; TELES, S. A.; LAMPE, E.; ESPÍRITO-SANTO, M. P.; GOUVEIA-OLIVEIRA, R.; REIS, N. R. S.; YOSHIDA, C. F. T.; MARTINS, R. M. B. Molecular and epidemiological study on nosocomial transmission of HCV in hemodialysis patients in Brazil. **Journal of Medical Virology**, v. 79, n. 9, p. 1325-1333, 2007.

CARVALHO, F. H. P.; COELHO, M. R. C. D.; VILELLA, T. A. S.; SILVA, J. L. A.; MELO, H. R. L. HIV/HCV coinfection at an university hospital in Recife, Brazil. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 43, n. 1, p. 1-6, Feb. 2009.

CATALAN-SOARES, B. C.; ALMEIDA, R. T.; CARNEIRO-PROIETTI, A. B. Prevalence of HIV-1/2, HTLV-I/II, hepatitis B virus (HBV), hepatitis C virus (HCV), *Treponema pallidum* and *Trypanosoma cruzi* among prison inmates at Manhuacu, Minas Gerais State, Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 33, n. 1, p. 27–30, 2000.

CAVALHEIRO, M. P. Hepatitis C: Transmission between couples. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 46, n. 2, p. 86, 2004.

CDC - Centers for Disease Control and Prevention (CDC), HIV transmission among male inmates in a state prison system –Georgia, 1992-2005. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 55, p. 421-426, 2006.

CDC – Centers for Disease Control and Prevention. Updated US Public Health Service guidelines for the management of occupational exposures to HBV, HCV and

HIV and recommendations for postexposure prophylaxis. **Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)**, n. 50, p. 1-42, 2001.

CDC - CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Viral Hepatitis Suveillance., 2011.

CHAMBERLAIN, R. W.; ADAMS, N. J.; TAYLOR, L. A.; SIMMONDS, P.; ELLIOTT, R. M. The complete coding sequence of hepatitis C virus genotype 5a, the predominant genotype in South Africa. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, n. 236, p. 44-49, 1997b.

CHAMBERLAIN, R. W.; ADAMS, N.; SAEED, A. A.; SIMMONDS, P.; ELLIOTT, R. M. Complete nucleotide sequence of a type 4 hepatitis C virus variant, the predominant genotype in the Middle East. **Journal of General Virology**, n.78, p. 1341-1347, 1997a.

CHAVES, M. H. P.; CARTAGENES, P. R. B.; MOREIRA, M. R. C.; VIEIRA, R. F. S.; SILVA, E. L.; SOARES, M. C. P.; BENSABATH, G. Estudo Soro-Epidemiológico para o HBV e HCV em internos de uma comunidade terapêutica para dependentes de drogas no Estado do Amapá. In: XXXIV Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, Manaus. **Anais do XXXIV Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 31, p. 88, 1998.

CHEN, S. L.; MORGAN, T. R. The natural history oh hepatitis C virus (HCV) infection. **International Journal of Medical Sciences**, Baltimore, v. 3, n. 2, p. 47-52, Apr. 2006.

CHENEY, C. P.; CHOPRA, S.; GRAHAM, C. Hepatitis C: infections of the liver. **Infectious Disease Clinics of North America**, St. Louis, v. 14, n. 3, p. 633-667, Sept. 2000.

CHEVALIEZ, S.; BOUVIER-ALIAS, M.; CASTÉRA, L.; PAWLITSKY, J. M. The Cobas AmpliPrep-Cobas TaqMan real-time polymerase chain reaction assay fails to detect hepatitis C virus RNA in highly viremic genotype 4 clinical samples. **Hepatology**, v. 49, n. 4, p. 1397-1398, 2009.

CHIARAMONTE, M.; STROFFOLINI, T.; LORENZONI, U.; MINNITI, F.; CONTI, S.; FLOREANI, A.; NTAKIRUTIMANA, E.; VIAN, A.; NGATCHU, T.; NACCARATO, R. Risk factors in community-acquired chronic hepatitis C virus infection: a case:control study in Italy. **Journal of Hepatology**, v. 24, n. 2, p. 129-134, 1996.

CHOO, Q. L.; KUO, G.; WEINER, A. J.; OVERBY, L. R.; BRADLEY, D. W.; HOUGHTON, M. Isolation of a cDNA clone derived from a bloodborne non-A, non-B viral hepatitis genoma. **Science**, v. 244, p. 359-362, Apr. 1989.

CHRISTMAS, P. Toll-like Receptors: Sensors that Detect Infection. **Nature Education**, v. 3, n. 9, p. 85, 2010.

CLARK, M.; CAMERON, D. W. Health of prisoners, and the public health: no man is an island. **Journal of the International Association of Physicians in AIDS Care**, v.3, n.2, p.44, 2004.

CLARKE, B. Molecular virology of hepatitis C virus. **Journal of General Virology**, v. 78, p. 2397-2410, 1997.

CODES, L.; DE FREITAS, L. A.; SANTOS-JESUS, R.; VIVITSKI, L.; SILVA, L. K.; TREPO, C.; REIS, M. G.; PARANA, R. Comparative study of hepatitis C vírus genotypes 1 and 3 in Salvador, Bahia Brazil. **Brazilian Journal Infected Diseases**, v.7, n.6, p.409-417, 2003.

COELHO, H.C.; OLIVEIRA, S.A.N.; MIGUEL, J.C.; OLIVEIRA, M.L.A.; FIGUEIREDO, J.F.C.; PERDONÁ, G.C.; PASSOS, A.D.C. Predictive markers for hepatitis C virus infection among brazilian inmates. **Revista Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.42, n.4, p.369-372, 2009.

COLUCCI, G. Molecular diagnostic and predictive tests in the evolution of chronic hepatitis C anti-viral therapies. **BioMed Central Infectious Diseases**, v. 12, s. 2, p. s8, Nov. 2012.

COMFORT, M. L.; GRINSTEAD, O. The carceral limb of the public body: jail inmates, prisoners, and infectious disease. **AIDS Care**, v. 3, n. 2, p. 45-48, 2004.

CONRY-CANTILENA, C.; VANRADEN, M.; GIBBLE, J.; MELPOLDER, J.; VILADOMIU, L.; CHEUNG, L.; DIBISCEGLIE, A.; HOOFNAGLE, J.; SHIH, J. W.; KASLOW, R.; NESS, P.; ALTER, H. J. Routes of infection, viremia, and liver disease in blood donors found to have hepatitis C virus infection. **The New England Journal of Medicine**, v. 334, n. 26, p. 1691-1696, 1996.

CONTE, V. P. Hepatite crônica por vírus C: Parte 1. Considerações gerais. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 37, n. 3, p.187-193, jul./set. 2000.

COOPER, S.; ERICKSON, A. L.; ADAMS, E. J.; KANSOPON, J.; WEINER, A. J.; CHIEN, D. Y.; HOUGHTON, M.; PARHAM, P.; WALKER, C. M. Analysis of a successful immune response against hepatitis C virus. **Immunity**, v. 10, p. 439-449, 1999.

COREY, K. E.; MENDEZ-NAVARRO, J.; GOROSPE, E. C.; ZHENG, H.; CHUNG, R. T. Early treatment improves outcomes in acute hepatitis C virus infection: a meta-analysis. **Journal of Viral Hepatitis**, v. 17, n. 3, p. 201-207, 2010.

COSSART, Y. E. Broadsheet. Number 49: laboratory investigation of hepatitis C: a review. **Pathology**, v. 31, n. 2, p. 102-108, 1999.

COSTA, L. B.; FERRAZ, M. L. G.; PEREZ, R. M.; FERREIRA, A. S.; MATOS, C. A. L.; LANZONI, V. P.; SILVA, A. E. Effect of host-related factors on the intensity of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 6, n. 5, p. 219-224, 2002.

COUROUCE, A.M. Development of screening, confirmation tests for antibodies to hepatitis C virus. u: Reesink H.W. (ur.) Hepatitis C virus. **Current Studies in Hematology and Blood Transfusion**, v. 62, p. 64-73, 1998.

COX, A. L.; MOSBRUGER, T.; LAUER, G. M.; PARDOLL, D.; THOMAS, D. L.; RAY, S. C. Comprehensive analyses of CD8+ T cell responses during longitudinal study of acute human hepatitis C. **Hepatology**, v. 42, n. 1, p. 104-112, 2005.

CRESCENTE, J. A. B.; FILHO, F. F. R.; CHENG, I. Cirrose hepática no Hospital Universitário João de Barros Barreto, Belém-Pará. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 28, p. 202, 1995.

CRISPE, I. N. The liver as a lymphoid organ. **Annual Review of Immunology**, n. 27, p. 147-163, 2009.

DA COSTA, L. M. F. C.; MUSSI, A. D. H. G.; BRIANEZE, M. R.; SOUTO, F. J. D. Hepatitis C as a Risk Factor for Diabetes Type 2: Lack of Evidence in a Hospital in Central-West Brazil. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 12, n. 1, p. 24-26, 2008.

DE MEDINA, M.; SCHIFF, E. R. Hepatitis C: diagnostic assays. **Seminars in Liver Diseases**, v. 1, p. 33–40, 1995.

DE PAULA, V. S.; ARRUDA, M. E.; VITRAL, C. L.; GASPAR, A. M. Seroprevalence of viral hepatitis in riverine communities from the Western Region of the Brazilian Amazon Basin. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 96, p. 1123-1128, 2001.

DE, P.; CONNOR, N.; BOUCHARD, F.; SUTHERLAND, D. HIV and hepatitis C virus testing and seropositivity rates in Canadian federal penitentiaries: a critical opportunity for care and prevention. **Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology**, v.15, n.4, p.221-225, 2004.

DECKER, M. D.; VAUGHN, W. K.; BRODIE, J. S.; HUTCHESON, R. H. Jr. SCHAFFNER, W. Seroepidemiology of hepatitis B in Tennessee prisoners. **Journal of Infectious Diseases**, v.150, p.450–459, 1984.

DEPEN. Ministério da Justiça. Secretaria Nacional de Justiça. Departamento Penitenciário Nacional. **Sistema Integrado de Informações Penitenciárias (InfoPen)**. Disponível em: <http://portal.mj.gov.br/main.asp?View={D574E9CE-3C7D-437A-A5B6-22166AD2E896}&Team=¶ms=itemID={2627128E-D69E-45C6-8198-CAE6815E88D0}&UIPartUID={2868BA3C-1C72-4347-BE11-A26F70F4CB26}>. Acesso em: 22/02/2014, 2014

DESMET, V. J.; GERBER, M.; HOOFNAGLE, J. H.; MANNS, M.; SCHEUER, P. J. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. **Hepatology**, v. 19, n. 6, p. 1513-1520, 1994.

DUBUISSON, J. Hepatitis C virus proteins. **Gastroenterology**, v. 13, n. 17, p. 2406-2415, 2007.

DUBUISSON, J.; COSSET, F. L. Virology and cell biology of the hepatitis C virus life cycle – an update. **Journal of Hepatology**, v.61, p.3-13, 2014.

EASL Clinical Practice Guidelines. Management of hepatitis C virus infection. **Journal of Hepatology**, v. 55, p. 245–264, 2011.

EDLIN, B. R.; CARDEN, M. R.; Injection drug users: the overlooked core of the hepatitis C epidemic. **Clinical Infectious Diseases**, v. 42, p. 673-676, 2006.

EGGER, D.; WOLK, B.; GOSERT, R.; BIANCHI, L.; BLUM, H. E.; MORADPOUR, D.; BIENZ, K. Expression of hepatitis C virus proteins induces distinct membrane

alterations including a candidate viral replication complex. **Journal of Virology**, v.76, p.5974–5984, 2002.

ESPÍRITO-SANTO, M. P.; CARNEIRO, M. A. S.; REIS, N. R. S.; KOZLOWSKI, A. G.; TELES, S. A.; LAMPE, E.; YOSHIDA, C. F. T.; MARTINS, R. M. B. Genotyping hepatitis C virus from hemodialysis patients in Central Brazil by line probe assay and sequence analysis. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 40, p. 545-550, 2007.

FALQUETTO, T. C.; ENDRINGER, D. C.; DE ANDRADE, T. U.; LENZ, D. Hepatitis C in prisoners and non-prisoners in Colatina, Espírito Santo, Brazil. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 49, n. 4, p. 737-744, 2013.

FARIAS, N.; OLIVEIRA, U. B.; COELHO, D.; SOUZA, I. Casos de Hepatite B e C notificados em adolescentes ao Sistema Nacional Informação de Agravos ao Estado de São Paulo, de 2007 a 2010. **Boletim Epidemiológico Paulista**, v. 8, n. 93, p. 4-13, 2011.

FAZEL, S.; BAILLARGEON, J. The health of prisoners. **Lancet**, v. 377, p. 956-965, 2011.

FEINSTONE, S. M.; KAPIKIAN, A. Z.; PURCELL, R. H. Hepatitis A: detection by immune electron microscopy of a vírus like antigen associated with acute illness. **Science**, v. 182, n. 4116, p. 1026-1028, 1973.

FERREIRA, C. T.; SILVEIRA, T. R. Hepatites virais: aspectos da epidemiologia e da prevenção. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 7, n. 4, p. 473-487, 2004.

FISCHER, B.; POWIS, J.; CRUZ, M. F.; RUDZINSKI, K.; REHM, J. Hepatitis C virus transmission among oral crack users: vial detection on crack paraphernalia. **European Journal of Gastroenterology & Hepatology**, v. 20, n. 1, p. 29-32, 2008.

FLISIAK, R.; HALOTA, W.; HORBSN, A.; JUSZCZYK, J.; PAWLOWSKA, M.; SIMON, K. Prevalence and risk factors of HCV infection in Poland. **European Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v.23, n.12, p.1213-1217, 2011.

FOCACCIA, R.; BARALDO, D. C. M.; FERRAZ, M. L. G.; MARTINELLI, A. L. C.; CARRILHO, F. J.; GONÇALES, J. F. L.; PEDROSO, M. L. A.; COELHO, H. S. M.; LACERDA, M. A.; BRANDÃO, C. E.; MATTOS, A. A.; LIRA, L. G. C.; ZAMIN, J. L.; PINHEIRO, J. O. P.; TOVO, C. V.; BOTH, C. T.; SOARES, J. A. S.; DITTRICH, S. Demographic and anthropometrical analysis and genotype distribution of chronic hepatitis C patients treated in public and private reference centers in Brazil. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 8, n. 5, p. 348-355, 2004.

FONSECA, J. C. F.; LOBATO, C.; FARIAS, F. E. Epidemiologia da infecção pelo vírus da hepatite C no Brasil. **Gastrenterologia Endoscopia Digestiva**, v. 18, p. 3-9, 1999.

FOX, R. K.; CURRIE, S. L.; EVANS, J.; WRIGHT, T. L.; TOBLER, L.; PHELPS, B.; BUSH, M. P.; PAGE-SHAFER, K. A. Hepatitis C virus infection among prisoners in the California State Correctional System. **Clinical Infectious Diseases**, v. 41, p. 177-186, 2005.

FREITAS, S. Z.; CUNHA, R. V.; MARTINS, R. M. B.; TELES, S. A.; IBANHES, M. L.; MOTTA-CASTRO, A. R. C. Prevalence, genotypes and risk factors associated with hepatitis C virus infection in hemodialysis patients in Campo Grande, MS, Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 103, n. 4, p. 405-408, 2008.

FREITAS, S. Z.; TELES, S. A.; LORENZO, P. C.; PUGA, M. A.; TANAKA, T. S.; THOMAZ, D. Y.; MARTINS, R. M.; DRUZIAN, A. F.; LINDENBERG, A. S.; TORRES, M. S.; PEREIRA, S. A.; VILLAR, L. M.; LAMPE, E. MOTTA-CASTRO, A. R. Hiv and HCV coinfection: prevalence, associated factors and genotype characterization in the midwest region of Brazil. **Revista - Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v.56, n.6, p.517-524, 2014.

FRIED, M. W. Side effects of therapy of hepatitis C and their management. **Hepatology**, v. 36, p. 237–244, 2002.

FRIED, M. W.; SHINDO, M.; FONG, T. L.; FOX, P. C.; HOOFNAGLE, J. H.; DI BISCEGLIE, A. M. Absence of hepatitis C viral RNA from saliva and semen of patients with chronic hepatitis C. **Gastroenterology**, n. 102, v. 4, p. 1306-1308, 1992.

GABE, C.; LARA, G. M. Prevalência de anti-HCV, anti-HIV e co-infecção HCV/HIV em um presídio feminino do Estado do Rio Grande do Sul. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, Rio de Janeiro, v. 40, n. 2, p. 87-89, abr./jun. 2008.

GALLOSI, A.; GUARISCO, R.; BELLIS, L.; PUOTI, C. Extrahepatic manifestations of chronic HCV infection. **Journal Gastrointestinal Liver Disease**, v.16, n. 1, p. 65-73, 2007.

GAL-TANAMY, M.; BACHMETOV, L.; RAVID, A.; KOREN, R.; ERMAN, A.; TURKASPA, R.; ZEMEL, R. Vitamin D: an innate antiviral agent suppressing hepatitis C virus in human hepatocytes. **Hepatology**, v. 54, n. 5, p. 1570-1579, 2011.

GANE, E. The natural history and outcome of liver transplantation in hepatitis C virus-infected recipients. **Liver Transplantation**, v. 9, n. 11, p. s28-s34, Nov. 2003.

GARCIA, F.B; PEREIRA, G.A.; MARTINS, P.R.J.; MORAES-SOUZA, H. Epidemiological profile of hepatitis C in blood donors at the Uberaba Regional Blood Center. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 42, n. 1, p. 1-4, 2009.

GARDENAL, R. V. C.; FIGUEIRÓ-FILHO, E. A.; LUFT, J. L.; PAULA, G. L. S. A.; VIDAL, F. G.; TURINE NETO, P.; SOUZA, R. A. A. Hepatite C e gestação: análise defatores associados à transmissão vertical. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 44, n. 1, p. 43-47, 2011.

GE, D.; FELLAY, J.; THOMPSON, A. J.; SIMON, J. S.; SHIANN, K. V.; URBAN, T. J.; HEINZEN, E. L.; QIU, P.; BERTELSEN, A. H.; MUIR, A. J.; SULKOWSKI, M.; MCHUTCHISON, J. G.; GOLDSTEIN, D. B. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. **Nature**, v. 461, p. 399-401, 2009.

GHANY, M. G.; NELSON, D. R.; STRADER, D. B.; THOMAS, D. L.; SEEFF, L. B. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice

guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. **Hepatology**, v. 54, p. 1433-1444, 2011.

GONÇALES JR, F. L.; BOCCATTO, R. S.; PEDRO, R. J.; PAPAORDANOU, P. M.; SOUZA, C. A.; GONÇALES, N. S.; PELLEGRINO JR, J. Prevalências do HBsAg, do anti-HBs e do anti-HCV na população de candidatos a doadores de sangue do Hemocentro-Campinas. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v 35, p. 45-51, 1993.

GOSERT, R.; EGGER, D.; LOHMANN, V.; BARTENSCHLAGER, R.; BLUM, H. E.; BIENZ, K.; MORADPOUR, D. Identification of the hepatitis C virus RNA replication complex in Huh-7 cells harboring subgenomic replicons. **Journal of Virology**, v.77, p.5487–5492, 2003.

GOUGH, E.; KEMPF, M. C.; GRAHAM, L.; MANZANERO, M.; HOOK, E. W.; BARTOLUCCI, A.; CHAMOT, E. HIV and hepatitis B and C incidence rates in US correctional populations and high risk groups: a systematic review and meta-analysis. **BMC Public Health**, v. 10, p. 777, 2010.

GOWER, E.; ESTES, C.; BLACH, S.; RAZAVI-SHEARER, K.; RAZAVI, H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. **Journal of Hepatology**, v. 61, n. 1, p. S45–S57, 2014.

GREBELY, J.; THOMAS, D. L.; DORE, G. J. HCV reinfection studies and the door to vaccine development. **Journal of Hepatology**, v. 51, n. 4, p. 628–631, 2009.

GRETCH, D. R. Diagnostic tests for hepatitis C. **Hepatology**, v. 26, p. S43-S47, 1997.

GRETCH, D. R.; DELA ROSA, C.; CARITHERS, R. L.; WILLSON, R. A.; WILLIAMS, B.; COREY, L. Assessment of hepatitis C viremia using molecular amplification technologies: correlations and clinical implications. **Annals of Internal Medicine**, v. 123, n. 5, p. 321–329, 1995.

HANAFIAH, K. M.; GROEGER, J.; FLAXMAN, A. D.; WIERSMA, S. T. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. **Hepatology**, v. 57, n. 4, p. 1333-1342, 2013.

HEALTHCOTE, E. J.; MAIN, J. Treatment of hepatitis C. **Journal of Viral Hepatitis**, v. 12, p. 223-235, 2005.

HELLE, F.; DUBUISSON, J. Hepatitis C virus entry into host cells. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v. 65, p. 100-112, 2008.

HELLER, T.; REHERMANN, B. Acute hepatitis C: a multifaceted disease. **Seminars in Liver Diseases**, v. 25, n. 1, p. 7-17, 2005.

HSU, H. H.; GONZALEZ, M.; FOUNG, S. K. H.; FEINSTONE, S. M.; GREENBERG, H. B. Antibodies to hepatitis C virus in low-risk blood donors: Implications for counseling positive donors. **Gastroenterology**, v. 101, n. 6, p. 1724-1727, 1991.

HUNT, D. R.; SAAB, S. Viral hepatitis in incarcerated adults: a medical and public health concern. **The American Journal of Gastroenterology**, v. 104, n. 4, p. 1024-1031, 2009.

IACOMI, F.; IANNICELLI, G.; FRANCESCHINI, A.; MIGLIORISI, P.; ROSATI, S.; PISELLI, P.; SCOGNAMIGLIO, P.; DE CARLI, G.; MARCELLINI, S.; PALMIERI, F. HCV infected prisoners: should they be still considered a difficult to treat population? **BMC Infectious Diseases**, v. 13, p. 374, 2013.

ICPS. International Centre for Prison Studies. **World Prison Brief**. King's College London, 2014.

ISHAK, K.; BAPTISTA, A.; BIANCHI, L.; CALLEA, F.; DE GROOTE, J.; GUDAT, F.; Denk, H.; DESMET, V.; KORB, G.; MACSWEEN, R. N. M.; PHILLIPS, M. J.; PORTMANN, B. G.; POULSEN, H.; SCHEUER, P. J.; SCHMID, M.; THALER, H. Histological grading and staging of chronic hepatitis. **Journal Hepatology**, v. 22, n. 6, p. 696-699, June 1995.

ISHII, S.; KOZIEL, M. J. Immune responses during acute and chronic infection with hepatitis C virus. **Clinical Immunology**, v. 128, p. 133-147, 2008.

IVANTES, C. A. P.; AMARANTE, H.; IOSHII, S. O.; PASQUINI, R. Hepatitis C virus in long-term bone marrow transplant survivors. **Bone Marrow Transplantation**, v. 33, n. 12, p. 1181-1185, 2004.

JAMES, A.; 2001. Ilustração do vírus da Hepatite C. Disponível em: www.rit.edu/~japfaa/hcv.jpg. Acesso: outubro, 2005.

JENNE, C. N.; KUBES, P. Immune surveillance by the liver. **Nature Immunology**, n. 14, p. 996-1006, 2013.

JOSAHKIAN, J. A.; DE LIMA, G. M.; EUSTÁQUIO, J. M. J.; MARTINS, R. A.; SOARES, S.; MORAES-SOUZA, H.; MARTINS, P. R. J. Prevalência de inaptidão sorológica pelo vírus HCV em doadores de sangue no hemocentro regional de Uberaba (MG), Fundação Hemominas. **Revista de Patologia Tropical**, v. 39, n. 4, p. 261-271, 2010.

KAMAL, S. M. Acute hepatitis C: prospects and challenges. **World Journal of Gastroenterology**, v. 13, n. 48, p. 6455-6457, 2007.

KATO, N.; HIJIKATA, M.; OOTSUYAMA, Y.; NAKAGAWA, M.; OHKOSHI, S.; SUGIMURA, T.; SHIMOTOHNO, K. Molecular cloning of the human hepatitis C virus genome from Japanese patients with non-A, non-B hepatitis. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, n. 87, v. 24, p. 9524-9528, 1990.

KAZI, A. M.; SHAH, S. A.; JENKINS, C. A.; SHEPHERD, B. E.; VERMUND, S. H. Risk factors and prevalence of tuberculosis, human immunodeficiency virus, syphilis, hepatitis B virus, and hepatitis C virus among prisoners in Pakistan. **International Journal of Infectious Diseases**, v.14, n. 3, p. e60-66, 2010.

KEISERMAN, D. R.; BOTH, C. T.; MATTOS, A. A.; REMIAO, J.; ALEXANDRE, C. O.; SHERMAN, K. E. Intrafamilial transmission of hepatitis C virus in patients with hepatitis C and human immunodeficiency virus coinfection. **American Journal of Gastroenterology**, v. 98, n. 4, p. 878-883, 2003.

KEW, M.; FRANÇOIS, G.; LAVANCHY, D.; MARGOLIS, H.; VAN DAMME, P.; GROB, P.; HALLAUER, J.; SHOUVAL, D.; LEROUX-ROELS, G.; MEHEUS, A. Prevention of hepatitis C virus infection. **Journal of Viral Hepatitis**, v. 11, p. 198-205, 2004.

KHAKOO, S. I.; SONI, P. N. ; SAVAGE, K.; BROWN, D.; DHILLON, A. P.; POULTER, L. W.; DUSHEIKO, G. M. Lymphocyte and macrophage phenotypes in chronic hepatitis C infection. Correlation with disease activity. **American Journal of Pathology**, n. 150, p. 963-970, 1997.

KIM, H.; BOSE, S. K.; MEYER, K.; RAY, R. Hepatitis C virus impairs natural killer cell-mediated augmentation of complement synthesis. *Journal of Virology*, n. 88, p. 2564-2571, 2014.

KISH M. Guide to development of practice guidelines. **Clinical Infectious Diseases**, v.32, p.351–354, 2001.

KITSON, M. T.; ROBERTS, S. K. D-livering the message: the importance of vitamin D status in chronic liver disease. **Journal of Hepatology**, v.57, p.897–909, 2012.

KUPFER, B. HCV: structure and viral replication. In: MAUSS, S.; BERG, T.; ROCKSTROH, J.; SARRAZIN, C.; WEDEMEYER, H. (Ed.). **Short guide to hepatitis C**. Berlin: Flying Publisher, p.19-25, 2011.

LADEHOF, M. L.; BUENO, E. C. Incidência de hepatitis virais em Blumenau-SC, Brasil. **Acta Farmacêutica Bonaerense**, v. 24, n. 3, p. 436-440, 2005.

LAMPE, E; ESPIRITO-SANTO, M. P.; MARTINS, R. M. B; BELLO, G. Epidemic history of hepatitis C virus in Brazil. **Infection, Genetics and Evolution**, v. 10, n. 7, p. 886-895, 2010.

LANGE, C. M.; BOJUNGA, J.; RAMOS-LOPEZ, E.; VON WAGNER, M.; HASSLER, A.; VERMEHREN, J. et al. Vitamin D deficiency and a CYP27B1-1260 promoter polymorphism are associated with chronic hepatitis C and poor response to interferon-alfa based therapy. **Journal of Hepatology**, v.54, p.887–893, 2011.

LAU, J. Y.; DAVIS, G. L.; PRESCOTT, L. E.; MAERTENS, G.; LINDSAY, K. L.; QIAN, K.; MIZOKAMI, M.; SIMMONDS, P. Distribution of hepatitis C virus genotypes determined by line probe assay in patients with chronic hepatitis C seen at tertiary referral centers in the United States. Hepatitis Interventional Therapy Group. **Annals of Internal Medicine**, v. 124, n. 10, p. 868-876, 1996.

LAUER, G. M.; WALKER, B. D. Hepatitis C virus infection. **The New England Journal of Medicine**, v. 345, n. 1, p. 41-52, 2001.

LAWITZ, E.; MANGIA, A.; WYLES, D.; RODRIGUEZ-TORRES, M.; HASSANEIN, T.; GORDON, S. C.; SCHULTZ, M.; DAVIS, M. N.; KAYALI, Z.; REDDY, K. R.;

JACOBSON, I. M.; KOWDLEY, K. V.; NYBERG, L.; SUBRAMANIAN, M.; HYLAND, R. H.; PHIL, D.; ARTERBURN, S.; JIANG, D.; MCNALLY, J.; BRAINARD, D.; SYMONDS, W. T.; MCHUTCHISON, J. G.; SHEIKH, A. M.; YOUNOSSI, Z.; GANE, E. J. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. **The New England Journal of Medicine**, v. 368, p. 1878-1887, 2013.

LIU, P.; LI, Y.; SUN, C. Correlations of Serum Hepatitis C Virus RNA and Alanine Transaminase With Liver Histopathological Changes in Patients With Chronic Hepatitis C. **Science**, v. 40, n. 3, p. 167-169, 2009.

LOK, A. S.; GUNARATNAM, N. T. Diagnosis of hepatitis C. **Hepatology**, v. 26, p. 48S-56S, 1997.

LOPES, C. L. R.; MARTINS, R. B. M.; CARNEIRO, M. A. S.; TELES, S. A.; MAGGI, P. S.; OLIVEIRA, L. A.; CARDOSO, D. D. P.; YOSHIDA, C. F. T. Soroprevalência da infecção pelo vírus da hepatite C em profissionais das unidades de hemodiálise de Goiânia. **Revista de Patologia Tropical**, v. 31, n. 1, p. 129-133, 2002.

LOPES, C. L. R.; TELES, S. A.; ESPÍRITO-SANTO, M. P.; LAMPE, E.; RODRIGUES, F. P.; MOTTA-CASTRO, A. R. C.; MARINHO, T. A.; REIS, N. R.; SILVA, A. M. C.; MARTINS, R. M. B. Prevalence, risk factors and genotypes of hepatitis C virus infection among drug users, Central-Western Brazil. **Revista de Saúde Pública**, v.43, n.1, p.43-50, 2009.

LUCIANI, F.; BRETANA, N. A.; TEUTSCH, S.; AMIN, J.; TOPP, L.; DORE, G. J.; MAHER, L.; DOLAN, K.; LLOYD, A. R. A prospective study of hepatitis C incidence in Australian prisoners. **Addiction**. doi: 10.1111/ add.12643, 2014.

MACNEIL, J. R.; LOBATO, M. N.; MOORE, M. An unanswered health disparity: tuberculosis among correctional inmates, 1993 through 2003. **American Journal of Public Health**, v. 95, p. 1800-1805, 2005.

MAHESHWARI, A.; RAY, S.; THULUVATH, P.J. Acute hepatitis C. **Lancet**, v. 372, p. 321–332, 2008.

MAHFOUD, E. Z.; KASSAK, K.; KREIDIEH, K.; SHAMRA, S.; RAMIA, S. Distribution of hepatitis C virus genotypes among injecting drug users in Lebanon. **Virology Journal**, v. 13, n. 7, p. 96, 2010.

MARCO, A.; ESTEBAN, J. I.; SOLÉ, C.; DA SILVA, A.; ORTIZ, J.; ROGET, M.; SARRIERA, C.; TEIXIDÓ, N.; GUERRERO, R. A.; CAYLÀ, J. A. Hepatitis C virus reinfection among prisoners with sustained virological response after treatment for chronic hepatitis C. **Journal of Hepatology**, v.59, n.1, p.45-51, 2013.

MARQUES, N. M. S.; MARGALHO, R.; MELO, M. J.; CUNHA, J. G. S.; SILVESTRE, A. A. M. Seroepidemiological survey of transmissible infectious diseases in a Portuguese prison establishment. **Brazilian Journal Infectious Diseases**, v. 15, n. 3, p. 272-275, 2011.

MARTINS, R. B. M.; TELES, A. S.; FREITAS, N. R.; MOTTA-CASTRO, A. R. C.; SOUTO, F. J. D.; MUSSI, A.; AMORIM, R. M. S.; MARTINS, C. R. F. Distribution of hepatitis C virus genotypes among blood donors from mid-west region of Brazil.

Revista do Instituto de Medicina Tropical, São Paulo, v. 48, n. 1, p. 53-55, Jan./Feb. 2006.

MARTINS, T.; SHIAVON, J. L. N.; SHIAVON, L. L. Epidemiology of hepatitis C virus infection. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v.57, n.1, p.107-112, 2011.

MARU, D. S. R.; BRUCE, R. D.; BASU, S.; ALTICE, F. L. Clinical outcomes of hepatitis C treatment in a prison setting: feasibility and effectiveness for challenging treatment populations. **HIV/AIDS**, v.47, p.1-10, 2008.

MAST, E. E.; HWANG, L.; SETO, D. S.; NOLTE, F. S.; NAINAN, O. V.; WURTZEL, H.; ALTER, M. J. Risk Factors for perinatal transmission of hepatitis C virus (HCV) and the natural history of HCV infection acquired in infancy. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 192, p. 1880-1889, 2005.

MASTROMATTEO, A. M.; RAPACCINI, G. L.; POMPILI, M.; URSINO, S.; ROMANO-SPICA, V.; GASBARRINI, G.; VANINI, G. Hepatitis C virus infection: other biological fluids than blood may be responsible for intrafamilial spread. **Hepatogastroenterology**, v. 48, n. 37, p. 193-196, 2001.

MATOS, M. A.; REIS, N. R. S.; KOZLOWSKI, A. G.; TELES, S. A.; MOTTA-CASTRO, A. R. C.; GOMES, S. A.; MARTINS, R. M. B. Epidemiological Study of Hepatitis A, B and C in the Largest Afro-Brazilian Isolated Community. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 103, p. 899-905, 2009.

MATSUMURA, T.; KATO, T.; TASAKA-FUJITA, M.; MURAYAMA, A.; MASAKI, T.; WAKITA, T., et al. 25-hydroxyvitamin D inhibits hepatitis C virus replication and production of the infectious viruses. **Hepatology**, v.54, p.547, 2011.

MCGUINNESS, P. H.; PAINTER, D.; DAVIES, S.; MCCAUGHAN, G. W. Increases in intrahepatic CD68 positive cells, MAC387 positive cells, and proinflammatory cytokines (particularly interleukin 18) in chronic hepatitis C infection. **Gut**, n. 46, p. 260-269, 2000.

MCHUTCHISON, J. G.; GORDON, S. C.; SCHIFF, E. R.; SHIFFMAN, M. L.; LEE, W. M.; RUSTGI, V. K.; GOODMAN, Z. D.; LING, M. H.; CORT, S.; ALBRECHT, J. K. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. **The New England Journal of Medicine**, v. 339, n. 21, p. 1485-1492, 1998.

MCINTYRE, A. F.; STUDZINSKI, A.; BEIDINGER, H. A.; RABINS, C. STD, HIV/AIDS, and hepatitis services in Illinois county jails. **Sexually Transmitted Diseases**, v.36, n.2, p.37-40, 2008.

MELLO, C. E. B. Tratamento da Hepatite crônica pelo vírus C – Novas perspectivas. **Hepatologia**, v. 102, n. 1, p. 23-32, 2014.

MICHEL, L.; JAUFFRET-ROUSTIDE, M.; BLANCHE, J.; MAGUET, O.; CALDERON, C.; COHEN, J.; CARRIERI, P. M.; ANRS PRIDE study group Limited access to HIV prevention in French prisons (ANRS PRIDE): implications for public health and drug policy. **BMC Public Health**, v. 11, p. 400, 2011.

MICHEL, L.; CARRIERI, M. P.; WODAK, A. Harm reduction and equity of access to care for French prisoners: a review. **Harm Reduction Journal**, v. 5, p. 17, 2008.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (Brasil). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para hepatite viral C e coinfeções. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2011.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Aprova alterações na Portaria nº 721/GM de 09/08/89, que aprova Normas Técnicas para coleta, processamento e transfusões de sangue, componentes e derivados, e dá outras providências. Diário Oficial da União de 02 de dezembro de 1993. Portaria nº 1.376 de 19 de novembro de 1993, 1993.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria n. 112. Brasília, Brasil, *Diário Oficial da União*, 2004.

MIRANDA, L. V. G.; PASSOS, A. D. C.; FIGUEIREDO, J. F. C.; GASPAR, A. M.; YOSHIDA, C. E. Serological markers of hepatitis b in people submitted to blood testing in health care clinics. **Revista de Saúde Pública**, v. 34, p. 286-291, 2000.

MOHAMED, H. I.; SAAD, Z. M.; ABD-ELREHEEM, E. M.; ABD-ELGHANY, W. M.; MOHAMED, M. S.; ABD ELNAEEM, E. A.; SEEDHOM, A. E. Hepatitis C, hepatitis B and HIV infection among Egyptian prisoners: seroprevalence, risk factors and related chronic liver diseases. **Journal of Infection and Public Health**, v. 6, p. 186–95, 2013.

MORAES, C. R. Hepatitis C virus infection in hemodialysis patients and workers. A case-control study in Santa Catarina state dialysis units. Summary of thesis. **Revista do Instituto de Medicina Tropical**, São Paulo, v. 43, n. 2, p. 66, Mar./Apr. 2001.

MORIISHI, K.; MATSUURA, Y. Exploitation of lipid components by viral and host proteins for hepatitis C virus infection. **Frontiers in Microbiology**, v. 3, n. 54, p. 01-14, 2012.

MORIYA, K.; FUJIE, H.; SHINTANI, Y.; YOTSUYANAGI, H.; TSUTSUMI, T.; ISHIBASHI, K.; MATSUURA, Y.; KIMURA, S.; MIYAMURA, T.; KOIKE, K. The core protein of hepatitis C virus induces hepatocellular carcinoma in transgenic mice. **Nature Medicine**, v. 4, p. 1065-1067, 1998.

MUSSI, A. D. H.; PEREIRA, R. A. R. D. A.; MARTINS, R. M. B.; SOUTO, F. J. D. Epidemiological aspects of hepatitis C virus infection among HIV-infected individuals in Mato Grosso State, Central Brazil. **Acta tropica**, n. 104, n. 2, p. 116-121, 2007.

NAKANO, T.; LU, L.; LIU, P.; PYBUS, O. G. Viral gene sequences reveal the variable history of hepatitis C virus infection among countries. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 190, p. 1098-1108, 2004.

NEGASH, A. A.; RAMOS, H. J.; CROCHET, N.; LAU, D. T.; DOEHLE, B.; PAPIC, N.; DELKER, D. A.; JO, J.; BERTOLETTI, A.; HAGEDORN, C. H.; GALE, M. Jr. IL-1 β production through the NLRP3 inflammasome by hepatic macrophages links hepatitis C virus infection with liver inflammation and disease. **PLOS pathogens**, v. 9, p. e1003330, 2013.

NIVEAU, G. Prevention of infectious disease transmission in correctional settings: a review. **Public Health**, v. 120, n. 1, p. 33-41, 2006.

NOKHODIAN, Z.; YAZDANI, M. R.; YARAN, M.; SHOAEE, P.; MIRIAN, M.; ATAEI, B.; BABAK, A.; ATAIE, M. Prevalence and risk factors of HIV, Syphilis, Hepatitis B and C among female prisoners in Isfahan, Iran. **Hepatitis monthly**, v. 12, n. 7, p. 442-447, 2012.

OHNO, T.; LAU, J. Y. N. The “gold standard” accuracy, and the current concepts: hepatitis C virus genotype and viremia. **Hepatology**, v. 24, p. 1312–1315, 1996.

OKAMOTO, H.; OKADA, S.; SUGIYAMA, Y.; KURAI, K.; IIZUKA, H.; MACHIDA, A.; MIYAKAWA, Y.; MAYUMI, M. Nucleotide sequence of the genomic RNA of hepatitis C virus isolated from a human carrier: comparison with reported isolates for conserved and divergent regions. **Journal of General Virology**, n. 72, p. 2697-2704, 1991.

OLIVEIRA, M. L. A.; BASTOS, F. I.; SABINO, R. R.; PAETZOLD, U.; SCHREIER, E.; PAULI, G.; YOSHIDA, C. F. T. Distribution of HCV genotypes among different exposure categories in Brazil. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, 32: 279- 282, 1999.

ORIONE, M. A. M.; ASSIS, S. B.; SOUTO, F. J. D. Perfil epidemiológico de puérperas e prevalência de anticorpos para infecção pelo HIV e vírus da hepatite C em Cuiabá, Mato Grosso. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 39, n. 2, p. 163-168, 2006.

PARKER, G. A.; PICUT, C. A. Liver immunobiology. **Toxicologic Pathology**, n. 33, p. 52-62, 2005.

PATIÑO-SARCINELLI, F.; HYMAN, J.; LINHARES, D. B.; AZEVEDO, J. G. Prevalence and risk factors for hepatitis C antibodies in volunteer blood donors in Brazil. **Transfusion**, v. 34, n. 2, p. 138-141, 1994.

PAWLOTSKY, J. M. Use and interpretation of virological tests for hepatitis C. **Hepatology**, v. 36, p. S65-S73, 2002.

PENIN, F.; BRASS, V.; APPEL, N.; RAMBOARINA, S.; MONTSERRET, R.; FICHEUX, D.; BLUM, H. E.; BARTENSCHLAGER, R.; MORADPOUR, D. Structure and function of the membrane anchor domain of hepatitis C virus nonstructural protein 5A. **The Journal of Biological Chemistry**, n. 279, p. 40835-40843, 2004.

PEREZ, N. E.; SIDDIQUI, F. A.; MUTCHNICK, M. G. DHAR, R.; TOBI, M.; ULLAH, N.; SAKSOUK, F. A.; WHEELER, D. E.; EHRINPREIS, M. N. Ultrasound diagnosis of fatty liver in patients with chronic liver disease: a retrospective observational study. **Journal of Clinical Gastroenterology**, v.41, n.6, p. 624-629, 2007

PETTA, S.; CAMMÀ, C.; SCAZZONE, C.; TRIPODO, C.; DI MARCO, V.; BONO, A.; GABIBI, D.; LICATA, G.; PORCASI, R.; MARCHESINI, G.; CRAXÍ, A. Low vitamin D

serum level is related to severe fibrosis and low responsiveness to interferon-based therapy in genotype 1 chronic hepatitis C. **Hepatology**, v. 51, p. 1158–1167, 2010.

PINTO, C. S.; MARTINS, R. M. B.; DE ANDRADE, S. M. O.; STIEF, A. C. F.; DE OLIVEIRA, R. D.; DE CASTRO, A. R. C. M. Infecção pelo vírus da hepatite C em gestantes em Mato Grosso do Sul, 2005-2007. **Revista de Saúde Pública**, v. 45, n. 5, p.1-3, 2011.

POMPILIO, M. A.; PONTES, E. R. J. C.; ANDRADE, S. M. O.; STIEF, A. C. F.; MARTINS, R. M.B.; MOUSQUER, G. J.; MURAT, P. G.; FRANCISCO, R. B. L.; POMPILO, S. A. L.; REZENDE, G. L.; ELIAS-JUNIOR, E. Prevalence and epidemiology of chronic hepatitis C among prisoners of Mato Grosso do Sul State, Brazil. **Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases**, v. 17, n. 2, p. 216-222, 2011.

POULIN, C.; ALARY, M.; LAMBERT, G.; GODIN, G.; LANDRY, S.; GAGNON, H.; DEMERS, E.; MORARESCU, E.; ROCHEFORT, J.; CLAESSENS, C. Prevalence of HIV and hepatitis C virus infections among inmates of Quebec provincial prisons. **Canadian Medical Association Journal**, v.177, n.3, p.252-256, 2007.

POYNARD, T.; MARCELLIN, P.; LEE, S. S.; NIEDERAU, C.; MINUK, G. S.; IDEO, G.; BAIN, V.; HEATHCOTE, J.; ZEUZEM, S.; TREPO, C.; ALBRECHT, J. Randomised trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. International Hepatitis Interventional Therapy Group (IHIT). **The Lancet**, London, v. 352, n. 9138, p. 1426-1432, Oct. 1998.

POYNARD, T.; YUEN, M. F.; RATZIU, V.; LAI, C. L. Viral hepatitis C. **The Lancet**, London, v. 362, n. 9401, p. 2095-2100, 2003.

PRADO, K. D. Sexual Transmission in Consensus of the Brazilian Society of Infectious Diseases on the management and treatment of hepatitis C. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 11, p. 8-9, 2007.

PRASETYO, A. A.; DIRGAHAYU, P.; SARI, Y.; HUDIYONO, H.; KAGEYAMA, S. Molecular epidemiology of HIV, HBV, HCV, and HTLV-1/2 in drug abuser inmates in central Javan prisons, Indonesia. **Journal of Infection in developing countries**, v. 7, n. 6, p. 453-467, 2013.

PRATI, D. Transmission of hepatitis C virus by blood transfusions and other medical procedures: A global review. **Journal of Hepatology**, v. 45, n. 4, p. 607-616, 2006.

PUOTI, M., BRUNO, R., SORIANO, V., DONATO, F., GAETA, G. B., QUINZAN, G. P., PRECONE, D.; GELATTI, U.; ASENSI, V.; VACCHER, E. Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients: epidemiological features, clinical presentation and outcome. **AIDS**, v. 18, n. 17, p. 2285-2293, Nov. 2004.

PUOTI, M.; ROSSOTTI, R.; GARLASCHELLI, A.; BRUNO, R. Hepatocellular carcinoma in HIV hepatitis C virus. **Current Opinion in HIV and AIDS**, v. 6, n. 6, p. 534-538, 2011.

RANTALA, M.; VAN DE LAAR, M. J. Surveillance and epidemiology of hepatitis B and C in Europe – a review. **Euro Surveill**, v. 13, p. 21, 2008.

RAUCH, A.; RICKENBACH, M.; WEBER, R.; HIRSCH, B.; TARR, P. R.; BUCHER, H. C.; VERNAZZA, P.; BERNASCONI, E.; ZINKERNAGEL, A. S.; EVISON, J.; FURRER, H. Unsafe sex and increased incidence of hepatitis C virus infection among HIV-infected men who have sex with men: the swiss HIV cohort study. **Clinical Infectious Disease**, v. 41, n. 3, p. 395-402, 2005.

REICHE, E.M.V.; BONAMETTI, A.M.; MORIMOTO, H.K.; WIECHEMANN, S. L.; MATSUO, T.; VISSOCI REICHE, F.; VOGLER, I. H. Epidemiological, immunological and virological characteristics, and disease progression of HIV-1/HCV-co-infected patients from a southern Brazilian population. **International Journal of Molecular Medicine**, v. 21, n. 3, p. 387-395, 2008.

REIS, N. R. S.; MOTTA-CASTRO, A. R. C.; SILVA, A. M. C.; TELES, S. A.; YOSHIDA, C. F. T.; MARTINS, R. M. B. Prevalence of hepatitis C virus infection in quilombo remnant communities in Central Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 50, p. 359-360, 2008.

RIBEIRO, L. C.; SOUTO, F. J. D.; ESPÍRITO-SANTO, M. P.; OLIVEIRA, R. G.; LAMPE, E. An autochthonous case of hepatitis C virus genotype 5a in Brazil: phylogenetic analysis. **Archives of Virology**, v. 154, n. 4, p. 665-670, Apr. 2009.

RIZZETTO, M.; CANESSE, M. G.; ARICO, S.; CRIVELLI, O.; TREPO, C.; BONINO, F.; VERME, G. Immunofluorescence detection of a new antigen/antibody system (delta/antidelta) associated with hepatitis B virus in liver and serum of HBsAg carriers. **Gut**, v. 18, n. 12, p. 997-1003, 1977.

ROSA, F.; CARNEIRO, M.; DURO, L. N.; VALIM, A. R. M.; REUTER, C. P.; BURGOS, M. S.; POSSUELO, L. Prevalência de anti-HCV em uma população privada de liberdade. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 58, n. 5, p. 557-560, 2012.

ROSENBERG, S. Recent Advances in the Molecular Biology of Hepatitis C Virus. **Journal of Molecular Biology**, v. 313, p. 451- 464, 2001.

ROSINI, N.; MOUSSE, D.; SPADA, C.; TREITINGER, A. Seroprevalence of HBsAg, anti-HBc and anti-HCV in Southern Brazil, 1999-2001. **Brazilian Journal of Infectious Disease**, v. 7, n. 4, p.262-267, 2003.

ROTH, W. K.; WEBER, M.; BUHR, S.; DROSTEN, C.; WEICHERT, W.; SIREIS, W.; HEDGES, D.; SEIFRIED, E. Yield of HCV and HIV-1 NAT after screening of 3.6 million blood donations in central Europe. **Transfusion**, v. 42, n. 7, p. 862-868, 2002.

ROUX, P.; SAGAON-TEYSSIER, L.; LIONS, C.; FUGON, L.; VERGER, P.; CARRIERI, M. P. HCV seropositivity in inmates and in the general population: an averaging approach to establish priority prevention interventions. **Brazilian Medical Journal**, v.4, e005694, 2014.

SAKAI, A.; CLAIRE, M. S.; FAULK, K.; GOVINDARAJAN, S.; EMERSON, S. U.; PURCELL, R. H.; BUKH, J. The p7 polypeptide of hepatitis C virus is critical for infectivity and contains functionally important genotype-specific sequences. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 100, n. 20, p. 11646-11651, July 2003.

SAKAMOTO, M.; AKAHANE, Y.; TSUDA, F.; TANAKA, T.; WOODFIELD, D. G.; OKAMOTO, H. Entire nucleotide sequence and characterization of a hepatitis C virus of genotype V/3a. **Journal of General Virology**, n.75, p. 1761-1768, 1994.

SALLES, N.A.; SABINO, E.C.; BARRETO, C.C.; BARRETO, A. M. E.; OTANI, M. M.; CHAMONE, D. F. The discarding of blood units and the prevalence of infectious disease in donors at the Pro-Blood Foundation / Blood Center of São Paulo, Brazil. **Revista Panamericana de Salud Publica**, v. 13, n. 2-3, p. 111-116, 2003.

SANCHEZ, V. M.; CASTRO, V. F.; ALVAREZ, J. R. P.; HERRERO, L. E. A.; HONORATO, M. A.; GONZALEZ, M. J. C.. et al. Seroprevalence of hepatitis C virus infection at the time of entry to prison in the prison population in the north-east of Spain. **Revista Española de Salud Pública**, v.72, n.1, p. 43-51, 1998.

SANDRES-SAUNÉ, K.; DENY, P.; PASQUIER, C.; THIBAUT, V.; DUVERLIE, G.; IZOPET, J. Determining hepatitis C genotype by analyzing the sequence of the NS5b region. **Journal of Virology Methods**, v. 109, p. 187-193, 2003.

SANTOS, B. F. O.; SANTANA, N. O.; FRANCA, A. V. C. Prevalence, genotypes and factors associated with HCV infection among prisoners in Northeastern Brazil. **World Journal of Gastroenterology**, v. 17, n. 25, p. 3027-3034, 2011.

SANTOS, M. A. M.; SOUTO, F. J. D. 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**, v. 7, p. 32-38, 2007.

SAS Institute Inc., SAS/QC ® User's Guide, Version 8, Cary, NC: SAS Institute Inc., 1999. 1994 pp.

SCARAVELI, N. G.; PASSOS, A. M.; VOIGT, A. R.; LIVRAMENTO, A.; TONIAL, G.; TREITINGER, A.; SPADA, C. Seroprevalence of hepatitis B and hepatitis C markers in adolescents in Southern Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 27, n. 4, p. 753-758, 2011.

SCOTT, J. D.; GRETCH, D. R. Molecular diagnostics of hepatitis C virus infection: a systematic review. **JAMA**, v. 297, n. 7, p. 724-732, 2007.

SENECAL, D. L.; MORELLI, J. Hepatitis C virus infection: a current review. **JAAPA**, v. 20, n. 10, p. 21-25, 2007.

SHEPARD, C. W.; FINELLI, L.; ALTER, M. J. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. **The Lancet Infectious Diseases**, London, v. 5, n. 9, p. 558-567, Sept. 2005.

SHEPPARD, P.; KINDSVOGEL, W.; XU, W.; HENDERSON, K.; SCHLUTSMAYER, S.; WHITMORE, T. E.; KUESTNER, R.; GARRIGUES, U.; BIRKS, C.; RORABACK, J.; OSTRANDER, C.; DONG, D.; SHIN, J.; PRESNELL, S.; FOX, B.; HALDEMAN, B.; COOPER, E.; TAFT, D.; GILBERT, T.; GRANT, F. J.; TACKETT, M.; KRIVAN, W.; MCKNIGHT, G.; CLEGG, C.; FOSTER, D.; KLUCHER, K. M. IL-28, IL-29 and their class II cytokine receptor IL-28R. **Nature Immunology**, v. 4, n. 1, p. 63-68, 2003.

SHRIVASTAVA, S.; MUKHERJEE, A.; RAY, R.; RAY, R. B. Hepatitis C vírus induces IL-1beta/IL-18 in circulatory and resident liver macrophages. **Journal of Virology**, n. 87, p. 12284-12290, 2013.

SIMMONDS, P. Genetic diversity and evolution of hepatitis C virus-15 years on. **Journal of General Virology**, v. 85, p. 3173-3188, 2004.

SIMMONDS, P.; ALBERTI, A.; ALTER, H. J.; BONINO, F.; BRADLEY, D. W.; BRECHOT, C.; BROUWER, J. T.; CHAN, S. W.; CHAYAMA, K.; CHEN, D. S.; et al. A proposed system for the nomenclature of hepatitis C viral genotypes. **Hepatology**, v. 19, n. 5, p. 1321-1324, 1994.

SIMMONDS, P.; BUKH, J.; COMBET, C.; DELÉAGE, G.; ENOMOTO, N.; FEINSTONE, S.; HALFON, P.; INCHAUSPÉ, G.; KUIKEN, C.; MAERTENS, G.; MIZOKAMI, M.; MURPHY, D. G.; OKAMOTO, H.; PAWLOTSKY, J. M.; PENIN, F.; SABLON, E.; SHIN-I, T.; STUYVER, L. J.; THIE, H. J.; VIAZOV, S.; WEINER, A. J.; WIDELL, A. Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes. **Hepatology**, v. 42, n. 4, p. 962-973, Oct. 2005.

SINPOL. Ministério da Justiça. Secretaria Nacional de Justiça. Departamento Penitenciário Nacional. **Sindicato dos policiais civis de Mato Grosso do Sul, 2014**. Disponível em: <http://www.sinpolms.org.br/canais/noticias/> Acesso em: 22/02/2014, 2014.

SMITH, D. B.; BUKH, J.; KUIKEN, C.; MUERHOFF, A. S.; RICE, C. M.; STAPLETON, J. T.; SIMMONDS, P. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource. **Hepatology**, v. 59, p. 318-327, 2014.

SOARES, M. C.; MENEZES, R. C.; MARTINS, S. J.; BENSABATH, G. Epidemiology of hepatitis B, C e D viruses among indigenous Parakana tribe in the Eastern Brazilian Amazon Region. **Boletim Oficina Sanitária Panamericana**, v. 177, p. 124-135, 1994.

SOUTO, F. J.; DA SILVA, A. G.; YONAMINE, F. Risk of hepatitis C among Brazilian exsoccer players. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 98, p. 1025-1026, 2003.

STANBERRY, L. R.; STRUGNELL, R. Vaccines of the future. **Understanding modern vaccines: Perspectives in vaccinology**, v. 1, n. 1, p. 151-199, 2011.

STEINMANN, E.; PENIN, F.; KALLIS, S.; PATEL, A. H.; BARTENSCHLAGER, R.; PIETSCHMANN, T. Hepatitis C virus p7 protein is crucial for assembly and release of infectious virions. **PLoS Pathogens**, v. 3, n. 7, p. e103, 2007.

STRAUSS, E. Hepatite C. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 34, n. 1, p. 69-82, jan./fev. 2001.

STRAZZA, L.; MASSAD, E.; AZEVEDO, R. S.; CARVALHO, H. B. Estudo de comportamento associado à infecção pelo HIV e HCV em detentas de um presídio de São Paulo, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 23, n. 1, p. 197-205, 2007.

SUZUKI, R.; AIZAKI, H.; MURAKAMI, K.; SHOJI, I.; WAKITA, T. Molecular biology of hepatitis C vírus. **Journal of Gastroenterology**, v. 42, n. 6, p. 411-423, 2007.

SY, T.; JAMAL, M. M. Epidemiology of hepatitis C virus (HCV) infection. **International Journal of Medical Sciences**, v. 3, p. 41-46, 2006.

TANAKA, T.; KATO, N.; CHO, M. J.; SHIMOTOHNO, K. A novel sequence found at the 3' terminus of hepatitis C virus genome. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 215, p. 744-749, 1995.

TERRIER, B.; CARRAT, F.; GERI, G.; POL, S.; PIROTH, L.; HALFON, P.; POYNARD, T.; SOUBERBIELE, J. C.; CACOUB, P. Low 25-OH vitamin D serum levels correlate with severe fibrosis in HIV-HCV co-infected patients with chronic hepatitis. **Journal of Hepatology**, v. 55, p. 756-761, 2011.

THOMAS, D. L.; ASTEMBORSKI, J.; RAI, R. M.; ANANIA, F. A.; SCHAEFFER, M.; GALAI, N.; NOLT, K.; NELSON, K. E.; STRATHDEE, S. A.; JOHNSON, L.; LAEYENDECKER, O.; BOITNOTT, J.; WILSON, L. E.; VLAHOV, D. The natural history of hepatitis C virus infection: host, viral, and environmental factors. **The Journal of American Medical Association**, v. 284, n. 4, p. 450-456, 2000.

THOMSON, B. J.; FINCH, R. G. Hepatitis C virus infection. **Clinical Microbiology Infectious**, v. 11, n. 2, p. 86-94, 2005.

TOHME, R. A.; HOLMBERG, S. D. Transmission of hepatitis C virus infection through tattooing and piercing: a critical review. **Clinical Infectious Diseases**, v.54, p.1167-1178, 2012.

TORRES, M. S. **Prevalencia da infecção pelo vírus da Hepatite C em doadores de sangue em Campo Grande-MS, 2004**. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) – UFMS, Campo Grande, 2004.

TORTU, S.; MCMAHON, J. M.; POUGET, E. R.; HAMID, R. Sharing of noninjection drug-use implements as a risk factor for hepatitis C. **Substance use & misuse**, v. 39, n. 2, p. 211-224, 2004.

UNAIDS. 2006 Report on the global AIDS epidemics; A UNAIDS 10th anniversary special edition; Geneva, Switzerland. May 2006; UNAIDS/06.20E

VAN DE LAAR, T. J. W.; VAN DER BIJ, A. K.; PRINS, M.; BRUISTEN, S. M.; BRINKMAN, K.; RUYS, T. A.; VAN DER MEER, J. T. M.; VRIES, H. J. C.; MULDER, J. W.; VAN AGTMAEL, M.; JURRIAANS, S.; WOLTHERS, K. C.; COUTINHO, R. A. Increase in HCV incidence among men who have sex with men in Amsterdam most likely caused by sexual transmission. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 196, p.230-238, 2007.

VAN DE LAAR, T. J.; MATTHEWS, G. V.; PRINS, M.; DANTA, M. Acute hepatitis C in HIV-infected men who have sex with men: an emerging sexually transmitted infection. **AIDS**, v. 24, n. 12, p. 1799-1812, 2010.

VASCONCELOS, R. F.; TENGAN, F. M.; CAVALHEIRO, N. P.; IBRAHIM, K.; PEREIRA, H.; BARONE, A. A. Fatores associados às formas evolutivas graves da infecção crônica pelo vírus da hepatite C. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.39, n. 5, p. 433-438, 2006.

VELDT, B. J.; HEATHCOTE, E. J.; WEDEMEYER, H.; REICHEN, J.; HOFMANN, W. P.; ZEUZEM, S.; MANNS, M. P.; HANSEN, B. E.; SCHALM, S. W.; JANSSEN, H. L. Sustained virologic response and clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis. **Annals of Internal Medicine**, v. 147, p. 677–684, 2007.

VESCIO, M. F.; LONGO, B.; BABUDIERI, S.; STARNINI, G.; REZZA, G.; MONARCA, R. Correlates of HCV seropositivity in prison inmates: a meta-analysis. **Journal of Epidemiology & Community Health**, v. 62, p. 305–313, 2008.

VOLLMAR, B.; MENDER, M. D. The hepatic microcirculation: mechanistic contributions and therapeutic targets in liver injury and repair. **Physiological Reviews**, n. 89, p. 1269-1339, 2009.

WALEWSKI, J. L.; KELLER, T. R.; STUMP, D. D.; BRANCH, A. D. Evidence for a new hepatitis C virus antigen encoded in an overlapping reading frame. **RNA**, v. 7, p. 710-721, 2001.

WALMSLEY, R. World prison population list. (accessed on 8 January 2009). 2007. Available at: <http://www.kcl.ac.uk/depsta/law/research/icps/downloads/world-prison-pop-seventhpdf>

WASLEY, A.; GRYTDAL, S.; GALLAGHER, K. Surveillance for Acute Viral Hepatitis - United States, 2006. **Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)**, v. 57, p. 1-24, 2008.

WEIGAND, K.; STREMMEL, W.; ENCKE, J. Treatment of hepatitis C virus infection. **World Journal of Gastroenterology**, v. 13, n. 13, p. 1897-1905, 2007.

WEINBAU, C. M.; SABIN, K. M.; SANTIBANEZ, S. S. Hepatitis B, hepatitis C, and HIV in correctional populations: a review of epidemiology and prevention. **AIDS**, v. 19, n. 3, p. S41-S46, 2005.

WHITE, P.D. Medical management of chronic otitis in dogs. **The Compendium on Continuing Education for the Practitioner Veterinarian**, v. 21, n. 8, p. 716-727, 1999.

WILLIAMS, C. D.; STENGEL, J.; ASIKE, M. I.; TORRES, D. M.; SHAW, J.; CONTRERAS, M.; LANDT, C. L.; HARRISON, S. A. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. **Gastroenterology**, v. 140, p. 124–131, 2011.

WINTHROP, K. L.; NYENDAK, M.; CALVET, H.; OH, P.; LO, M.; SWARBRICK, G.; JOHNSON, C.; LEWINSOHN, D. A.; LEWINSOHN, D. M.; MAZUREK, G. H. Interferon-gamma release assays for diagnosing mycobacterium tuberculosis infection in renal dialysis patients. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 3, n. 5, p. 1357-1363, 2008.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Hepatitis C - Fact Sheet nº 164**. Geneva: WHO, 2012. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/index.html#>>. Acesso em: 15 maio 2013.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Relatório sobre a saúde no mundo. Saúde Mental: Nova Conceção, Nova Esperança. Genebra, 2001.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Guidelines for the Screening, Care and Treatment of Persons with Hepatitis C Infection. Geneva: WHO, April, 2014.

XU, Z.; CHOI, J.; YEN, T. S.; LU, W.; STROHECKER, A.; GOVINDARAJAN, S.; CHIEN, D.; SELBY, M. J., OU J. Synthesis of a novel hepatitis C virus protein by ribosomal frameshift. **The EMBO Journal**, v. 20, n. 14, p. 3840-3848, 2001.

YANO, M.; IKEDA, M.; ABE, E.; DANSAKO, H.; OHKOSHI, S.; AOYAGI, Y.; KATO, N. Comprehensive Analysis of the Effects of Ordinary Nutrients on Hepatitis C Virus RNA Replication in Cell Culture. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 51, n. 6, p. 2016–2027, 2007.

YILMAZ, M. E.; KARA, I. H.; SARI, Y. Are polysulphone dialysers stimulating cytokines in Hemodialysed patients with hepatitis C? **Dialysis & Transplant**, v. 5, p. 288-298, 2001.

ZEIN, N. N. Clinical significance of hepatitis C virus genotypes. **Clinical Microbiology Reviews**, Washington, v. 13, n. 2, p. 223-235, Apr. 2000.

ZEIN, N. N. Vertical transmission of hepatitis C: to screen or not to screen? **Journal of Pediatrics**, v. 130, p. 859-861, 1997.

ZHOU, S.; TERRAULT, N. A.; FERRELL, L.; HAHN, J. A.; LAU, J. Y.; SIMMONDS, P.; ROBERTS, J. P.; LAKE, J. R.; ASCHER, N. L.; WRIGHT, T. L. Severity of liver disease in liver transplantation recipients with hepatitis C virus infection: relationship to genotype and level of viremia. **Hepatology**, v. 24, n. 5, p. 1041-1046, 1996.

ZIMMERMAN, S. E.; MARTIN, R.; VLAHOV, D. AIDS knowledge and risk perceptions among Pennsylvania prisoners, **Journal of Criminal Justice**, v.19, n.3, p.239-256, 1991.

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

“Estudo multicêntrico da prevalência de tuberculose e doenças sexualmente transmissíveis na população privada de liberdade e profissionais do sistema prisional do estado de Mato Grosso do Sul”

Você está sendo convidado(a) à participar, como voluntário, em uma pesquisa. Após ser esclarecido(a) sobre as informações a seguir, no caso de aceitar fazer parte do estudo, assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra é do pesquisador responsável. Em caso de recusa você não será penalizado(a) de forma alguma. Em caso de dúvida você pode procurar o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal da Grande Dourados pelo telefone (067) 34102857.

O (a) Senhor(a) foi selecionado(a) para participar dessa pesquisa. A tuberculose e as doenças sexualmente transmissíveis acometem grande parcela da população, principalmente populações vulneráveis. O objetivo desse estudo é identificar a prevalência de tuberculose e doenças sexualmente transmissíveis na população carcerária e servidores penitenciários dos municípios de Campo Grande, Corumbá, Dourados, Ponta Porã e Três Lagoas. Pessoas privadas de liberdade e profissionais do sistema prisional destes municípios estão sendo convidadas para participar desse estudo. Esse estudo irá ajudar a secretaria municipal de saúde de cada município a programar medidas de controle da doença específicas para esta população, além da possibilidade de programar medidas em caráter estadual.

A sua participação nesta pesquisa se realizará em duas etapas. A primeira etapa consistirá em responder um questionário, após iremos realizar a prova tuberculínica, coletar a primeira amostra de escarro quando necessário, e coletar 20 ml sangue para realizar exames de HIV, hepatite B, hepatite C e sífilis. A segunda etapa ocorrerá após 72-96 horas, e consistirá na avaliação da prova tuberculínica e coleta da segunda amostra de escarro. A sua participação não acarretará quase nenhum risco a sua saúde. A participação no estudo não acarretará custos para você e não será disponível nenhuma compensação financeira adicional. **Se durante a aplicação do questionário, realização da prova tuberculínica ou coleta do material o(a) senhor(a) apresentar algum problema ou detectarmos que o(a) senhor(a) precisa de acompanhamento especializado encaminharemos para atendimento médico no hospital de referência do seu município.**

O que irá acontecer com suas amostras de sangue? As amostras de sangue serão coletadas como parte deste estudo. Elas serão armazenadas em segurança no Laboratório de Virologia da UFGD, sob- responsabilidade do Dr. Julio Henrique Rosa Croda por tempo indeterminado para possíveis pesquisas futuras. Caso você não concorde com o armazenamento do seu sangue para pesquisas futuras o seu sangue será desprezado. Atualmente, não se conhece a finalidade de qualquer pesquisa futura e ela poderá estar ou não relacionada ao presente estudo, mas é possível utilizá-las para desenvolver pesquisas para melhor compreensão do diagnóstico, tratamento e futuras vacinas na tuberculose, em DST e outras doenças infecciosas. Nesses novos estudos, nova solicitação será enviada ao Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da UFGD. Você deverá decidir se gostaria de ser contactado para autorizar o estudo e se deseja saber o resultado dessas novas pesquisas. Para perguntas ou problemas referentes ao estudo ligue para Dr. Julio Henrique Rosa Croda, telefone (067) 34102320. Para perguntas sobre seus direitos como participante no

estudo chame o Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFGD, no telefone (067) 34102857.

Sua participação no estudo é voluntária. Você pode escolher não fazer parte do estudo, ou pode desistir a qualquer momento. Você não perderá qualquer benefício ao qual você tem direito. Se você desistir do estudo, isso não implicará na continuidade do seu tratamento. Você não será proibido de participar de novos estudos. Você poderá ser solicitado a sair do estudo se não cumprir os procedimentos previstos ou atender as exigências estipuladas. Você receberá uma via assinada deste termo de consentimento.

Declaração específica de consentimento para ligação telefônica e visita domiciliar:

() Permito receber uma ligação telefônica para coleta de informações e se necessário agendamento de visita.

() Não autorizo receber telefonema.

Declaração específica de consentimento para ligação telefônica e uso futuro de suas amostras de sangue em pesquisa.

() Eu autorizo a utilização de minhas amostras de sangue para pesquisas futuras pelo pesquisador segundo as condições descritas neste guia de informações (“ O que vai acontecer com as suas amostras de sangue ?”).

() Eu autorizo a utilização de minhas amostras de sangue em testes relacionados a este estudo, mas não autorizo o seu uso futuro em qualquer outra pesquisa.

Se você concorda na utilização das amostras de sangue, você deve autorizar se gostaria de ser contactado futuramente para autorizar estudos ou saber resultados de pesquisas realizadas com a sua amostra de sangue.

() Eu gostaria de ser avisado sobre novas pesquisas realizadas a partir de minhas amostras de sangue e para conhecimento dos resultados de novos exames, segundo as condições descritas neste guia de informações ou autorizar um familiar (“ O que vai acontecer com as suas amostras de sangue ?”).

Para me encontrar ligue no telefone: _____

Contate meu familiar: _____

() Eu não quero ser encontrado para conhecer os resultados da utilização de minhas amostras de sangue em testes relacionados a este estudo, mas autorizo o seu uso futuro em qualquer outra pesquisa.

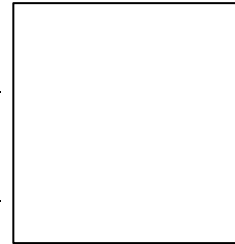
Julio Henrique Rosa Croda

Universidade Federal da Grande Dourados, Faculdade de Ciências da Saúde. Rodovia
Dourados Itaum Km 12, 79804-970 - Dourados, MS - Brasil - Caixa-Postal: 322
Telefone: (067) 34102320

Declaro que entendi os objetivos, riscos e benefícios de minha participação na pesquisa e concordo em participar.

Nome do sujeito: _____

Assinatura do sujeito: _____



APÊNDICE B – QUESTIONÁRIO PADRÃO UTILIZADO NA PESQUISA

UNIVERSIDADE FEDERAL DA GRANDE DOURADOS FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE ESTUDO MULTICÊNTRICO DA PREVALÊNCIA DE TUBERCULOSE E DOENÇAS SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS NA POPULAÇÃO PRIVADA DE LIBERDADE E PROFISSIONAIS DO SISTEMA PRISIONAL DO ESTADO DE MATO GROSSO DO SUL	
BLOCO A – INFORMAÇÕES GERAIS	
1. Número do questionário ____ 2. Responsável pela coleta de dados: _____ 3. Data da coleta de dados: ____/____/____ 4. Digitador: _____ 5. Data da digitação: ____/____/____ 6. Cidade: _____ 7. Presídio: _____ 8. Galeria: _____ 9. Identificação da cela: _____ 10. Nome: _____ 11. Número do registro: ____ 12. Sexo: ____ 13. Data de Nascimento: ____/____/____	
BLOCO B – PRESIDIO	
14. Há quanto tempo o você está preso neste presídio? ____ meses 15. Pena de prisão total: ____ meses. 16. Motivo da prisão: _____ 17. Você já esteve preso antes? __ (1) Sim (2) Não. Se não pule para a pergunta 21. 18. Em que lugar o você esteve preso anteriormente? _____ 19. Por quanto tempo você esteve preso? ____ meses 20. Quanto tempo você ficou em liberdade: ____ meses 21. Quantas pessoas ficam na sua cela? ____ 22. Qual o tamanho da cela? _____ 23. A cela tem janela? __ (1) Sim (2) Não 24. Se sim, quantas janelas? ____	
BLOCO C – INFORMAÇÕES SÓCIO DEMOGRÁFICAS	
25. Naturalidade: _____ 26. E em qual Estado você nasceu? ____ 27. Qual a sua cor ou raça? __ (1) Branca (2) Preta (3) Amarela (4) Parda (5) Indígena 28. Se indígena, qual a sua etnia? __ (1) Guarani-Kaiwá (2) Guarani-Nhandeva (3) Terena (4) Kadiwéu (5) Guató (6) Kinikinaw (7) Ofaié (8) Outros (_____)	

29. Você é? __ (1) Casado ou vive com companheiro(a) (2) Viúvo (3) Separado/divorciado (4) Solteiro 30. Qual foi a última série escolar que você cursou e foi aprovado? _____ 31. Trabalhava antes de ser preso? __ (1) Sim (2) Não 32. Qual era a renda mensal de todos da família: R\$ _____ por mês 33. Quantas pessoas moravam com você? __ __																																																																	
BLOCO D – HISTÓRICO																																																																	
34. Qual seu peso? __ __ __ 35. Qual sua altura? __ __ __ 36. Você toma alguma medicação? __ (1) Sim (2) Não 37. Se sim, especifique qual medicação faz uso? _____ <u>Histórico de drogas e álcool</u> 38. Você fuma? __ (1) Sim (2) Não. Se não, pular para a questão 41. 39. Se sim, em que idade você começou? __ __ 40. Sem sim, quantos cigarros você fuma por dia? __ __ Se o entrevistado fuma, pular para a questão 42 41. Você já fumou? __ (1) Sim (2) Não <u>Você já usou alguma das seguintes drogas:</u> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Você usou no último ano? (1) Sim (2) Não</th> <th>Quantas vezes você a usou? (1) Menos de uma vez na semana (2) 1-2 vezes na semana (3) + de 3 vezes na semana (4) Todos os dias</th> <th>Durante: (1) Dia (2) Noite (3) Os dois</th> <th>Em: (1) Dias de semana (2) Finais de semana (3) Os dois</th> <th>Você usou na prisão? (1) Sim (2) Não</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Alcool</td> <td>42.</td> <td>51.</td> <td>60.</td> <td>69.</td> <td>78.</td> </tr> <tr> <td>Maconha</td> <td>43.</td> <td>52.</td> <td>61.</td> <td>70.</td> <td>79.</td> </tr> <tr> <td>Cocaina</td> <td>44.</td> <td>53.</td> <td>62.</td> <td>71.</td> <td>80.</td> </tr> <tr> <td>Crack (pedra)</td> <td>45.</td> <td>54.</td> <td>63.</td> <td>72.</td> <td>81.</td> </tr> <tr> <td>Fumou heroína</td> <td>46.</td> <td>55.</td> <td>64.</td> <td>73.</td> <td>82.</td> </tr> <tr> <td>Cheirou cola/ outros solventes</td> <td>47.</td> <td>56.</td> <td>65.</td> <td>74.</td> <td>83.</td> </tr> <tr> <td>Pasta base</td> <td>48.</td> <td>57.</td> <td>66.</td> <td>75.</td> <td>84.</td> </tr> <tr> <td>Haxixe</td> <td>49.</td> <td>58.</td> <td>67.</td> <td>76.</td> <td>85.</td> </tr> <tr> <td>Injetou alguma droga? Quais:</td> <td>50.</td> <td>59.</td> <td>68.</td> <td>77.</td> <td>86.</td> </tr> </tbody> </table>							Você usou no último ano? (1) Sim (2) Não	Quantas vezes você a usou? (1) Menos de uma vez na semana (2) 1-2 vezes na semana (3) + de 3 vezes na semana (4) Todos os dias	Durante: (1) Dia (2) Noite (3) Os dois	Em: (1) Dias de semana (2) Finais de semana (3) Os dois	Você usou na prisão? (1) Sim (2) Não	Alcool	42.	51.	60.	69.	78.	Maconha	43.	52.	61.	70.	79.	Cocaina	44.	53.	62.	71.	80.	Crack (pedra)	45.	54.	63.	72.	81.	Fumou heroína	46.	55.	64.	73.	82.	Cheirou cola/ outros solventes	47.	56.	65.	74.	83.	Pasta base	48.	57.	66.	75.	84.	Haxixe	49.	58.	67.	76.	85.	Injetou alguma droga? Quais:	50.	59.	68.	77.	86.
	Você usou no último ano? (1) Sim (2) Não	Quantas vezes você a usou? (1) Menos de uma vez na semana (2) 1-2 vezes na semana (3) + de 3 vezes na semana (4) Todos os dias	Durante: (1) Dia (2) Noite (3) Os dois	Em: (1) Dias de semana (2) Finais de semana (3) Os dois	Você usou na prisão? (1) Sim (2) Não																																																												
Alcool	42.	51.	60.	69.	78.																																																												
Maconha	43.	52.	61.	70.	79.																																																												
Cocaina	44.	53.	62.	71.	80.																																																												
Crack (pedra)	45.	54.	63.	72.	81.																																																												
Fumou heroína	46.	55.	64.	73.	82.																																																												
Cheirou cola/ outros solventes	47.	56.	65.	74.	83.																																																												
Pasta base	48.	57.	66.	75.	84.																																																												
Haxixe	49.	58.	67.	76.	85.																																																												
Injetou alguma droga? Quais:	50.	59.	68.	77.	86.																																																												
<u>Histórico Médico</u> 87. Algum médico já lhe disse que você tem diabetes? __ (1) Sim (2) Não (3) Não sabe																																																																	

88. Você tem ou teve alguma vez problema de nervos? __ (1) Sim (2) Não (3) Não sabe 89. Já consultou com psiquiatra ou psicólogo? __ (1) Sim (2) Não (3) Não sabe 90. Já internou no hospital por causa deste problema? __ (1) Sim (2) Não (3) Não sabe 91. Algum médico já lhe disse que você tem problemas nos rins? __ (1) Sim (2) Não (3) Não sabe 92. Algum médico já lhe disse que você tem ou teve pressão alta? __ (1) Sim (2) Não (3) Não sabe	
BLOCO E - TUBERCULOSE	
Histórico de sinais e sintomas relacionados a tuberculose	
93. Você já teve tuberculose antes? __ (1) Sim (2) Não (3) Não sabe. Se não vá para a questão 100 94. Quantos tratamentos foram realizados? _____ 95. Onde? _____ (pelo menos o último) 96. Há quanto tempo foi realizado o último tratamento? __ __ meses. 97. Esquema utilizado (o último): _____ 98. Tempo que usou a medicação (o último): __ __ 99. Tipo de alta (a última): __ (1) Cura (2) Abandono (3) Não sabe 100. Você conhece alguém com TB? __ (1) Sim (2) Não (3) Não sabe. Se não, vá para a questão 102 101. Você tem contato com essa pessoa? __ (1) Menos de uma vez na semana (2) 1-2 vezes na semana (3) + de 3 vezes na semana (4) Todos os dias 102. Há pessoas na sua cela com tosse, febre ou emagreceu? __ (1) Sim (2) Não 103. Você tem a marca da vacina BCG no braço direito? Posso ver? __ (1) Sim (2) Não 104. Você tem tosse? (1) Sim (2) Não. Se não vá para a questão 106 105. Por quantas semanas? __ __ 106. Você tem expectoração? __ (1) Sim (2) Não. Se não vá para a questão 109 107. Sua expectoração tem sangue? __ (1) Sim (2) Não 108. Por quantas semanas? __ __ 109. Você tem febre? __ (1) Sim (2) Não 110. Você sente falta de apetite? __ (1) Sim (2) Não 111. Você emagreceu ou está emagrecendo? __ (1) Sim (2) Não. Se não vá para a questão 113 112. Por quantas semanas? _____ 113. Você tem sudorese noturna? __ (1) Sim (2) Não. Se não vá para a questão 115 114. Por quantas semanas os dias? _____ 115. Você sente dor torácica? __ (1) Sim (2) Não 116. Você sente dificuldade para respirar? __ (1) Sim (2) Não	

BLOCO F – DOENÇAS SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS	
117. Você tem ou teve alguma doença sexualmente transmissível? __ (1) Sim (2) Não (3) Não sabe Se não vá para a questão 120	
118. Quantos tratamentos foram realizados? ____	
119. Onde foi realizado o tratamento? _____	
120. Há quanto tempo foi realizado o último tratamento? ____ meses.	
121. Você tem HIV, hepatites ou sífilis? __ (1) Sim (2) Não	
122. Já foi ofertado teste para essas doenças? __ (1) Sim (2) Não	
123. Se sim, para quais: _____	
124. Você já fez alguma transfusão sanguínea? __ (1) Sim (2) Não	
125. Se sim, em que ano? _____	
126. Você tem tatuagem? __ (1) Sim (2) Não	
127. Tipo da tatuagem: __ (1) caseira (2) profissional	
128. Você tem piercing? __ (1) Sim (2) Não	
129. Se sim, quantos? __	
130. Você tem ou teve corrimento uretral? __ (1) Sim (2) Não	
131. Você tem ou teve verruga no pênis ou vagina? __ (1) Sim (2) Não	
132. Você tem ferida no pênis ou vagina? __ (1) Sim (2) Não	
133. Você já teve relação sexual com parceiro usuário de droga ilícita não-injetável? __ (1) Sim (2) Não	
134. Você já teve relação sexual com usuário de droga injetável? (1) Sim (2) Não	
135. Já teve relação sexual com parceiro com HIV, hepatites ou sífilis? __ (1) Sim (2) Não	
136. Tem parceiro sexual fixo? __ (1) Sim (2) Não	
137. Se sim, há quantos anos? __	
138. Qual a quantidade de parceiros nos últimos 5 anos? __ __	
139. Qual sua preferência sexual? __ (1) homossexual (2) heterossexual	
140. Se for heterossexual, você já teve alguma relação homossexual? __ (1) Sim (2) Não	
141. Você faz uso de camisinha nas relações sexuais? __ (1) Sempre (2) Às vezes (3) Nunca	
142. Você já fez compartilhamento de seringas/agulhas? __ (1) Sim (2) Não	
143. Você já compartilhou objetos para realizar tatuagem, alicate, aparelho de barbear, para uso de droga inalatória? __ (1) Sim (2) Não	
144. Já realizou alguma cirurgia? __ (1) Sim (2) Não	
145. Se sim, em que ano? _____	
146. Já tomou vacina da hepatite B? __ (1) Sim (2) Não	
147. Se sim, quantas doses? __	

BLOCO G – EXAMES REALIZADOS	
Prova tuberculínica 148. Realizada em: __ (1) MSE (2) MSD 149. Data: __/__/__ Horário: __h __min. Avaliação: 150. Data da avaliação: __/__/__ Horário: __h __min. 151. Resultado: ____ mm Escarro 1ª amostra 152. Colhido: __ (1) Sim (2) Não 153. Data: __/__/__ Horário: __h __min. 154. Colhido em jejum: __ (1) Sim (2) Não 155. Resultado: _____ 2ª amostra 156. Colhido: __ (1) Sim (2) Não 157. Data: __/__/__ Horário: __h __min. 158. Colhido em jejum: __ (1) Sim (2) Não 159. Resultado: _____ Sorologias 160. Data da coleta de sangue: __/__/__ 161. Anti-<i>Treponema pallidum</i> IgG: __ (1) Reagente (2) Não-reagente 162. Anti-<i>Treponema pallidum</i> IgM: __ (1) Reagente (2) Não-reagente 163. HBsAg: __ (1) Reagente (2) Não-reagente 164. Anti-HBs: __ (1) Reagente (2) Não-reagente 165. Anti-HBc total: __ (1) Reagente (2) Não-reagente 166. Anti-HCV: __ (1) Reagente (2) Não-reagente 167. Anti-HIV 1/2: __ (1) Reagente (2) Não-reagente 168. INNO-LIA III HCV Ab: __ (1) Reagente (2) Não-reagente 169. Western Blot para HIV: __ (1) Reagente (2) Não-reagente	

APÊNDICE C – CARTA DE AUTORIZAÇÃO



Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Centro de Ciências Biológicas e da Saúde
Laboratório de Imunologia Clínica



CARTA DE AUTORIZAÇÃO

Eu, _____,
inscrito no CPF sob o nº _____ no RG
nº _____, detento na penitenciária
_____, no município de
_____, autorizo a entrega dos meus
resultados laboratoriais, efetuado pela equipe de profissionais de
saúde e pesquisadores da Universidade Federal de Mato Grosso
do Sul e Universidade Federal da Grande Dourados, no dia
____ de _____ de 2013, ao médico assistente desta Unidade
Prisional. Isentando o profissional acima referido de
responsabilidade pela prática de divulgação de resultados de
exames laboratoriais.

Campo Grande, ____ de _____ de 2013.

Assinatura

ANEXO A – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE
FEDERAL DA GRANDE
DOURADOS/UFMS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Estudo multicêntrico da prevalência de tuberculose e doenças sexualmente transmissíveis na população privada de liberdade e profissionais do sistema prisional do Estado do Mato Grosso do Sul

Pesquisador: JULIO HENRIQUE ROSA CRODA

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 05598912.0.0000.5160

Instituição Proponente: Fundação Universidade Federal da Grande Dourados/UFMS

Patrocinador Principal: FUND. DE APOIO E DE DESENV. DO ENSINO, CIENCIA E TECN. DO ESTADO DO MS (FUNDECT)

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 191.877

Data da Relatoria: 26/01/2013

Apresentação do Projeto:

Adequada, com grande parte das modificações sugeridas pelo último parecer do colegiado.

Objetivo da Pesquisa:

Adequado.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

TCLE ainda minimiza riscos:

"A sua participação poderá acarretar pequenos riscos a sua saúde, como danos psicológicos, pequenos hematomas após a coleta de sangue ou aplicação da prova tuberculínica." Sugere-se a exclusão do termo "pequenos"

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Adequada.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O termo de compromisso da AGEPEN está conforme o exigido.

TCLE Ainda minimiza riscos. (Citado no item AVALIAÇÃO DOS RISCOS E BENEFÍCIOS)

Possível problema de redação do TCLE: "Você não perderá qualquer benefício ao qual você tem direito. Se você desistir do estudo, isso não implicará na continuidade do seu tratamento. Você não será proibido de participar de novos estudos. Você poderá ser solicitado a sair do estudo"

Endereço: Rua João Rosa Góes, 1761

Bairro: Vila Progresso

CEP: 79.825-070

UF: MS

Município: DOURADOS

Telefone: (67)3410-2328

Fax: (67)3411-3637

E-mail: cep@ufgd.edu.br



FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE
FEDERAL DA GRANDE
DOURADOS/UFMS



se não cumprir os procedimentos previstos ou atender as exigências estipuladas. "

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

- correção dos pontos apontados no TCLE (sobre minimização de riscos e problema na redação da frase a respeito da continuidade do tratamento).

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

O pesquisador atendeu substancialmente às recomendações do colegiado. Há, no entanto, a necessidade de duas alterações pontuais (erros de digitação) no novo TCLE apresentado.

DOURADOS, 01 de Fevereiro de 2013

Assinador por:

Rosilda Mara Mussury Franco Silva
(Coordenador)

Endereço: Rua João Rosa Góes, 1761

Bairro: Vila Progresso

CEP: 79.825-070

UF: MS

Município: DOURADOS

Telefone: (67)3410-2328

Fax: (67)3411-3637

E-mail: cep@ufgd.edu.br