

Ministério da Saúde  
FIOCRUZ  
Fundação Oswaldo Cruz  
Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde

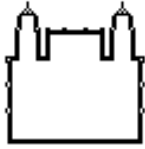


Thaís Tibery Espir

**A ENDOSCOPIA DIGESTIVA COMO FATOR DE RISCO PARA A TRANSMISSÃO DA  
HEPATITE C**

Rio de Janeiro  
2005

This document was created with Win2PDF available at <http://www.daneprairie.com>.  
The unregistered version of Win2PDF is for evaluation or non-commercial use only.



Ministério da Saúde  
FIOCRUZ  
Fundação Oswaldo Cruz  
Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde



## **A ENDOSCOPIA DIGESTIVA COMO FATOR DE RISCO PARA A TRANSMISSÃO DA HEPATITE C**

**Thaís Tibery Espir**

Programa de Pós-Graduação em Vigilância Sanitária  
Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde  
Fundação Oswaldo Cruz

**Orientadores:** Cláudio de Moraes Andrade  
Luiz de Melo Amorim Filho

Rio de Janeiro

2005

This document was created with Win2PDF available at <http://www.daneprairie.com>.  
The unregistered version of Win2PDF is for evaluation or non-commercial use only.

## FOLHA DE APROVAÇÃO

### A ENDOSCOPIA DIGESTIVA COMO FATOR DE RISCO PARA A TRANSMISSÃO DA HEPATITE C

THAÍS TIBERY ESPIR

Dissertação submetida à Comissão Examinadora composta pelo corpo docente do Programa de Pós-Graduação em Vigilância Sanitária do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde da Fundação Oswaldo Cruz e por professores convidados de outras instituições, como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre.

Aprovado:

---

Prof. Dr. Victor Augustus Marins (FIOCRUZ)

---

Prof. Dr. Alexandre Abrão (UERJ)

---

Orientador. Prof. Dr. Cláudio de Moraes Andrade (FIOCRUZ)

---

Suplente. Profa. Dra. Maria Helena Simões Villas Boas (FIOCRUZ)

**Espir, Thaís Tibery**

A endoscopia digestiva como fator de risco para a transmissão da hepatite C./ Thaís Tibery Espir. Rio de Janeiro: INCQS/ FIOCRUZ, 2005. LXIII, 63 p.,il.,tab.

Dissertação em Vigilância Sanitária, Programa Pós-Graduação em Vigilância Sanitária / INCQS, 2005.

Orientadores: Cláudio de Moraes Andrade e Luiz Amorim.

1. Hepatite C. 2. Endoscopia Digestiva. 3. Doadores de Sangue. I. Título.

**“ Não sei...se a vida é curta  
ou longa demais pra nós,  
Mas sei que nada do que vivemos  
tem sentido, se não tocarmos  
o coração das pessoas”**

**Cora Coralina**

## **DEDICATÓRIA**

**Aos meus pais, LÍlian e Eduardo  
por todo amor e incentivo.  
Ao Jorge Augusto, por fazer  
parte de minha vida.**



## **Agradecimentos**

Primeiramente a Deus, pela realização deste trabalho.

Aos Professores Cláudio de Moraes Andrade e Luiz Amorim que foram grandes amigos, ensinando-me os caminhos da pesquisa científica.

Aos meus avós, Lya e Hécio, sem vocês nada seria possível.

Aos meus pais, LÍlian e Eduardo pelo amor, dedicação e exemplo de vida.

Aos meus irmãos, Raquel, Alice, Clara e Eduardo pelo companheirismo e pelas horas de carinho.

Ao Alessandro, por todo apoio dado para a realização e concretização deste trabalho.

A Ana Elisa, pela amizade.

Ao meu esposo Jorge Augusto pela paciência, ajuda e compreensão nos momentos difíceis.

As queridas tias Esmeralda e Ketrin que sempre me acompanharam pela minha caminhada.

Ao querido primo Aray Carlos da Fonseca Filho, que com carinho se empenhou dando-me grandes oportunidades.

Aos amigos do HEMORIO, Dra. Maria Helena Dolabella, Dra. Rosa Andrade,

Dr. Roberto, Dr. Ernest, Sra. Regina, Sr. José e Sr. Gabriel pelo empenho e receptividade.

A secretária Suely, pela prestimosa ajuda no envio das cartas e encaminhamento dos doadores.

A querida amiga Luana Soares, por toda colaboração no Banco de Dados e incentivo à conclusão da pesquisa.

As queridas amigas Thaiz Rangel e Elaine Ibrahim, juntas passamos bons momentos de estudo e alegria nesses 2 anos de curso.

A Simone Amaral, pelas informações referentes ao Programa de Pós-graduação.

A Bibliotecária Martha, pela ajuda na busca das referências bibliográficas.

A Capes, pelo auxílio financeiro.

## RESUMO

A hepatite C constitui, na atualidade, um dos maiores problemas de saúde pública. A transmissão do vírus da hepatite C pode-se dar através da transfusão de sangue, uso de drogas intravenosas, uso de cocaína intranasal, transplantes de órgãos por parte de doadores infectados, cirurgias, procedimentos odontológicos e endoscopias. A provável transmissão interpessoal da infecção pelo HCV por endoscopia aumentou a preocupação com os procedimentos endoscópicos, os estudos demonstram uma alta taxa de contaminação do endoscópio após procedimentos em pacientes HCV positivos. Determinar o risco de transmissão do HCV pela endoscopia digestiva. Estudo caso-controle em doadores de sangue. Foi aplicado um questionário padrão envolvendo diversos fatores de risco para a transmissão da hepatite C. Foram selecionados 54 doadores com sorologia positiva para o HCV (caso) e 199 doadores com sorologia negativa para o HCV (controle) de ambos os sexos com idade entre 18 e 65 e que doaram sangue até dezembro de 2002. Realizou-se também uma enquête em cinco serviços públicos de endoscopia digestiva, com o intuito de observar as diversas técnicas e materiais utilizados na limpeza e desinfecção do endoscópio. Dos 54 doadores HCV positivos, 40 (74,1%) nunca fizeram endoscopia digestiva, 14 (25,9%) fizeram o procedimento antes da detecção do vírus. Em relação ao grupo controle, dos 199 doadores com sorologia negativa para o HCV, 176 (88,4%) nunca fizeram endoscopia e 23 (11,6%) realizaram o procedimento. A associação da endoscopia digestiva e soropositividade para o HCV foi estatisticamente positiva, (OR= 2,68 e p=0,015). Dos cinco serviços públicos de endoscopia digestiva, 100% utilizam água e detergente enzimático para realização da limpeza e desinfecção do endoscópio, 60% realizam a esterilização em solução com glutaraldeído durante 15 minutos, 60% dos funcionários possuem nível médio de escolaridade, apenas 20% dos serviços possuem procedimento operacional padrão (POP) e nenhum deles recebeu vistoria da vigilância sanitária. Nossos dados mostram que a endoscopia digestiva pode ser um fator de risco para a transmissão do HCV, em especial, quando medidas adequadas de limpeza e desinfecção dos endoscópios e seus acessórios não são aplicadas corretamente.

## ABSTRACT

Hepatitis C represents, nowadays, one of the largest healthcare issues. The hepatitis C virus may be transmitted by blood transfusion, intravenous drug abuse, intranasal cocaine usage, organ transplantation from infected donors, surgery, odontologic procedures and endoscopy. The likelihood of interpersonal transmission of HCV through endoscopy has raised concern with such procedure. Recent studies have shown a high chance of contamination of the endoscopes after procedures in HCV infected patients. To evaluate the risk of transmission of HCV through digestive endoscopy. Case-control study in blood donors. A standard questionnaire form was applied involving several known risk factors for hepatitis C transmission. We selected 54 blood donors whose serology for HCV was found positive (case group) and 199 blood donors with negative HCV tests (control group). Individuals included were from both sexes with ages between 18 and 65 years. Only individuals having donated blood until December, 2002 were included. We also undertook an enquire in five State digestive endoscopy services aiming to watch and evaluate different procedures and materials used for the cleaning and disinfection of the endoscope. Among 54 HCV positive donors, 40 (74,1%) had never been submitted to endoscopy and 14 (25,9%) had had endoscopy before viral detection. In the control group, from 199 HCV soronegative blood donors, 176 (88,4%) had never had endoscopy and 23 (11,6%) were submitted to the procedure. The association of digestive endoscopy and HCV seropositivity was statistically significant (OR= 2,68) e  $p=0,015$ . All visited endoscopy services used water and enzymatic detergent for cleaning and disinfecting the endoscopes, 60% would sterilize their instruments with glutaraldehyde during 15 minutes, 60% of the working staff had secondary (high-school) education, only 20% of the services had written standard operational procedures and none had ever been inspected by public health agents. Our data show that digestive endoscopy may be a risk factor for HCV transmission, in special, when the appropriate measures of cleaning and disinfection of the endoscopes and their accessories are not applied correctly.

## LISTA DE SIGLAS, SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

HCV- Vírus da hepatite C

HIV- Vírus da imunodeficiência humana

RNA- Ácido ribonucléico

DNA- Ácido Desoxirribonucleico

URT- Região não traduzida

gp- Glicoproteína

WHO- World Health Organization

SUS- Sistema Único de Saúde

RDC- Resolução da Diretoria Colegiada

ONU- Organização das Nações Unidas

NAT- Teste de Ácido Nucleico

VISA- Vigilância Sanitária

OR- Odds Ratio

ELISA- Enzime-linked Immunosorbance Assay

RIBA- Recombinant immunoblot assay

PCR- Reação de Cadeia da Polimerase

POP- Procedimento Operacional Padrão

HEMORIO- Instituto Estadual de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Distribuição Regional dos Genótipos da hepatite C.....	4
Figura 2. Genoma do vírus da hepatite C.....	8
Figura 3. Trato Gastrointestinal.....	13
Figura 4. Aparelho de Endoscopia Digestiva.....	13
Figura 5. Porcentagem de Serviços que possuem POP.....	33
Figura 6. Tempo gasto entre a Limpeza e Uso do Aparelho de Endoscopia Digestiva.....	33
Figura 7. Substâncias utilizadas para Higienização do Endoscópio.....	34
Figura 8. Nível de Escolaridade dos Profissionais que realizam a Limpeza do Aparelho.....	34
Figura 9. Visita da Vigilância Sanitária aos Serviços Públicos de Endoscopia Digestiva.....	35

## ÍNDICE DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1. Classificação dos equipamentos, risco de infecção e níveis de tratamento.....	10
Quadro 2. Taxa de Inaptidão Sorológica 2002.....	11
Quadro 3. Definição do Porte das Cirurgias.....	23
Quadro 4. Doadores Descartados, HEMORIO 2004/2005.....	25
Tabela 1. Distribuição de Casos e Controles.....	26
Tabela 2. Distribuição de Casos e Controles .....	26
Tabela 3. Distribuição de Casos e Controles.....	27
Tabela 4. Distribuição de Casos e Controles.....	27
Tabela 5. Distribuição de Casos e Controles.....	28
Tabela 6. Distribuição de Casos e Controles.....	28
Tabela 7. Distribuição de Casos e Controles.....	29
Tabela 8. Distribuição de Casos e Controles.....	29

## SUMÁRIO

Dedicatória.....	V
Agradecimentos.....	VI
Resumo.....	VII
Abstract.....	VIII
Lista de Siglas, Símbolos e Abreviaturas.....	IX
Índice de Figuras.....	X
Índice de Quadros e Tabelas.....	XI
1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Aspectos Gerais.....	1
1.2 O Vírus da Hepatite C.....	3
1.2.1 Carga Viral.....	5
1.2.2 Genoma do HCV.....	5
1.3 Epidemiologia e Magnitude do Problema .....	8
1.4 Endoscopia Digestiva.....	13
1.5 Diagnóstico Laboratorial da Hepatite C.....	15
2. OBJETIVOS.....	17
2.1 Objetivo Geral.....	17
2.2 Objetivos Específicos.....	17
3. METODOLOGIA.....	18
3.1 Tipo de Estudo.....	18
3.1.1 Estudo Caso-controle.....	18
3.1.2 População de Estudo.....	19
3.1.3 Definição de Casos e Controles.....	19
3.1.4 Confirmação do Diagnóstico.....	19
3.1.5 Critérios de Inclusão e Exclusão.....	20
3.1.6 Recrutamento e Procedimentos.....	21
3.1.7 Elaboração do Instrumento de Pesquisa.....	22

3.1.8 Aprovação do Conselho de Ética.....	24
3.2 Análise dos Dados.....	24
3.3 Avaliação das técnicas de limpeza e desinfecção dos endoscópios.....	24
4. RESULTADOS.....	25
4.1 Estudo Caso-controle.....	25
4.1.1 Análise Multivariada.....	30
4.2 Avaliação dos procedimentos de desinfecção de endoscópios.....	30
5. DISCUSSÃO.....	36
6. CONCLUSÕES.....	41
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	42
ANEXOS.....	54
ANEXO I - TERMO DE CONSENTIMENTO.....	55
ANEXO II - DOCUMENTO INFORMATIVO.....	56
ANEXO III - ENTREVISTA COM O DOADOR.....	57
ANEXO IV - ENQUETE AOS SERVIÇOS DE ENDOSCOPIA.....	59
ANEXO V - CARTA PARA OS DOADORES.....	61
ANEXO VI – APROVAÇÃO DA COMISSÃO DE ÉTICA.....	62
ANEXO VII- QUESTIONÁRIO PARA OS DOADORES DE SANGUE.....	63



This document was created with Win2PDF available at <http://www.daneprairie.com>.  
The unregistered version of Win2PDF is for evaluation or non-commercial use only.

## 1.1 ASPECTOS GERAIS

A Hepatite C constitui, na atualidade, um dos maiores problemas de saúde pública e é considerada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como a epidemia do novo milênio. De 70% a 90% dos infectados apresentam infecção crônica, existindo aproximadamente 170 milhões de infectados no mundo (3% da população mundial) (DAVIS, 1997; GEORG & BRUCE, 2001).

O vírus da hepatite C (HCV), agente causal das hepatites chamadas de não-A e não-B até o final dos anos 80, foi clonado em 1989 por Choo e colaboradores (CHOO *et al.*, 1989).

Na hepatite, o período de incubação e a gravidade da fase aguda podem estar relacionados com o tamanho do inóculo viral. O período médio é de sete a oito semanas (de 2 a 26 semanas para a pós-transfusional) sendo que sinais e sintomas prodrômicos são raros (DAVIS, 1997; REGEV & SCHIFF, 2000).

Na maioria dos casos a doença é assintomática, o que impede o estabelecimento preciso da data do início da doença (DAVIS, 1997; REGEV & SCHIFF, 2000). O diagnóstico é em geral acidental, sendo feito durante triagem sorológica em doações de sangue, ou para avaliação da possível causa de transaminases alteradas, evidenciadas em exames de rotina (DAVIS *et al.*, 1997)

Raramente, o diagnóstico é suspeitado a partir dos sinais clínicos. Os sintomas, nas raras vezes em que aparecem, são tão leves ou frustrados que não interferem com a rotina diária do paciente. Quando é clinicamente aparente, a doença aguda dura de duas a doze semanas, com mal-estar, náuseas, dor em quadrante superior direito do abdômen e icterícia (WHO,1999).

As infecções agudas se manifestam primeiramente por um aumento modesto nos níveis séricos de aminotransferases (DAVIS, 1997).

O grande problema é que cerca de 80% das infecções vão progredir para infecção crônica. Cirrose se desenvolve em aproximadamente 10 a 20% dos portadores crônicos e câncer de fígado se desenvolve em 1 a 5% destes indivíduos, em um período de 20 a 30 anos (POYNARD *et al.*, 1997; GEORG & BRUCE, 2001).

A hepatite C compete com a doença hepática alcoólica como maior causa de doença crônica do fígado, podendo ser vencedora em várias áreas geográficas. O grande número de

pessoas que desconhece o fato de albergar o vírus, as altas taxas de cronificação viral, seu potencial evolutivo para cirrose e hepatocarcinoma, assim como o fato de ser a mais freqüente etiologia em casos de transplante hepático, tornam a hepatite C um sério problema de saúde pública (DAVIS, 1997; GEORG & BRUCE, 2001).

Trata-se, ainda, de doença de difícil tratamento: a taxa de resposta sustentada com os tratamentos atualmente disponíveis gira em torno de 50%. Portanto, no atual momento, a prevenção é a melhor arma para combater a doença e sua transmissão (URDEA *et al.*, 1997).

A hepatite pelo vírus C tem um curso diferente em cada paciente, fazendo com que a necessidade de tratamento seja avaliada individualmente. Menos de 5% dos indivíduos apresentam sintomas relacionados às manifestações extra hepáticas do HCV. (TONG *et al.*, 1995; SEEF, 1997; CORRAO *et al.*, 1998)

A cirrose hepática pode ocorrer em 20% dos casos, em geral, após 15 a 20 anos de infecção, sendo a idade em que os indivíduos se infectam, a associação com outros vírus (hepatite B/HIV) e uso de álcool fatores importantes na evolução da doença. (TONG *et al.*, 1995; SEEF, 1997; CORRAO *et al.*, 1998)

A Associação Européia para Estudo das Doenças do Fígado (EASL, 1999) indicou, como critério para o tratamento da hepatite crônica C, os seguintes parâmetros:

- Aminotranferases elevadas;
- HCV-RNA detectável no soro;
- Doença hepática compensada;
- Abstinência de drogas e álcool;
- Biópsia hepática com algum grau de doença;
- Paciente aderente ao tratamento;
- Ausência de contra indicações à terapia.

## 1.2 O VÍRUS DA HEPATITE C

O vírus C é um pequeno vírus esférico de capa lipídica, (KODALI *et al.*, 1993) sendo o único do gênero *Hepacivirus* que pertence à família *Flaviviridae*, a qual tem também como membros os gêneros *Pestivirus*, *Flavivirus* e os GB vírus (GBV-A, GBV-B, GBV-C/HGV). O vírus possui genoma de RNA fita simples de polaridade positiva (CHOO *et al.*, 1989; KUO *et al.*, 1989) com cerca de 9600 nucleotídeos, sendo 9000 na região de leitura, os quais levam à produção de aproximadamente 3300 aminoácidos, que se combinam em, no mínimo, dez proteínas estruturais (CORE, E1, E2) e não-estruturais (NS2, NS3, NS4a, NS4b, NS5a, NS5b). Algumas dessas proteínas integram os testes sorológicos utilizados na detecção do anticorpo contra o vírus da Hepatite C. Uma característica importante do HCV é a presença de regiões não traduzidas nas extremidades 5' e 3' do genoma viral (PURCELL, 1997; GEORG & BRUCE, 2001). Como estas regiões apresentam a menor diversidade entre os diferentes isolados virais, acredita-se que desempenhem importante papel no processo de replicação viral. Estas seqüências conservadas, que contêm estruturas secundárias, são mais resistentes à digestão por ribonucleases e ideais para a detecção dos diferentes genótipos do HCV (SMITH *et al.*, 1995; UMLAUFT *et al.*, 1996).

A replicação dos vírus RNA não envolve mecanismos de reparo, acarretando uma percentagem muito maior de erros de incorporação de nucleotídeos do que nos vírus DNA. Portanto, qualquer população de vírus RNA é formada por uma “quasispécie”, ou seja, um conjunto de moléculas muito semelhantes, que guardam muitas características gerais em comum, mas, por outro lado, heterogêneas, devido a diferenças na seqüência nucleotídica. (MARTELL *et al.*, 1992). Como vírus RNA, este fenômeno também acontece com o HCV e desempenha um papel importante no desenvolvimento da infecção viral, permitindo a seleção de variantes mais resistentes, sob a pressão da resposta imunológica do hospedeiro (MARTELL *et al.*, 1992; ROSEN & GRETCH, 1999).

Devido a grande variabilidade genética do HCV, decorrente de sua grande capacidade de mutação, vários genótipos foram descritos através da análise filogenética das seqüências genômicas, permitindo a caracterização de seis genótipos (1 a 6) de importância clínica, que são divididos nos grupos a,b,c. (ROSEN & GRETCH, 1999).

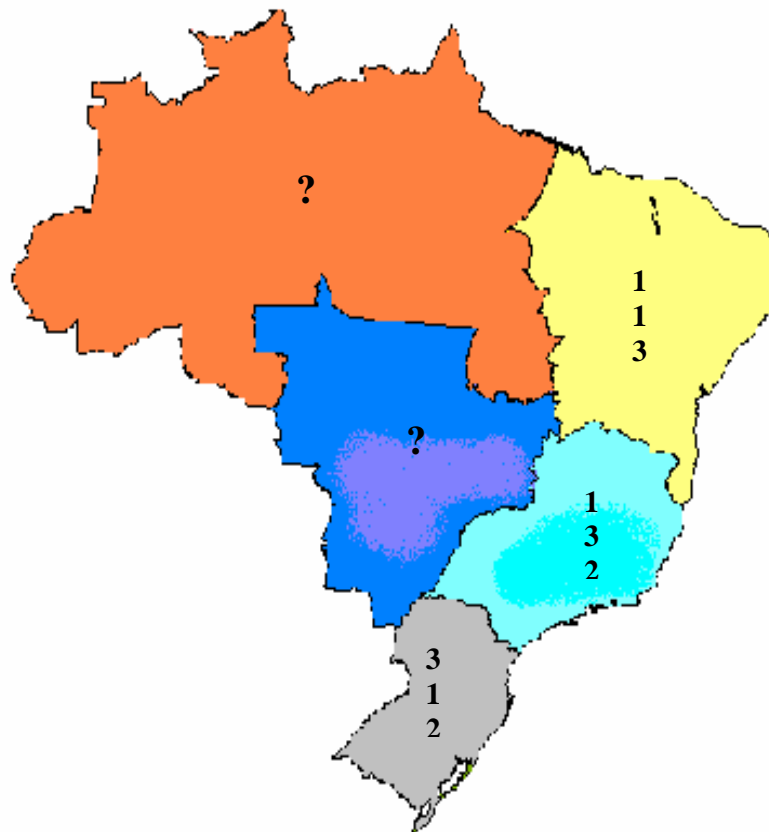
A maior ou menor diversidade das “quasispécies” parece estar relacionada com a pressão imunológica, já que costuma ser pequena nas fases iniciais da doença, com aminotransferases normais, sendo de alta heterogeneidade nos casos de doença hepática mais avançada e/ou baixa resposta terapêutica (ROSEN & GRETCH, 1999).

Considera-se estar frente a um genótipo quando se encontra variabilidade de 31-35% na seqüência de bases; quando esta é da ordem de 1-9%, considera-se estar frente a uma quasispécie (BUKH, 1995).

As diferenças entre os genótipos do HCV têm sido consideradas como importante marcador epidemiológico e de distribuição geográfica que podem ser usadas para traçar o curso da infecção em uma dada população (ZEIN, 2000)

Os genótipos da hepatite C seriam: 1a, 1b, 1c; 2 a, 2b, 2c; 3 a, 3b; 4a; 5 a; 6a

Poucos estudos mostram os genótipos do vírus C predominante no Brasil. Num estudo conduzido no Rio de Janeiro por OLIVEIRA *et al.*(1999) foi observado que os genótipos mais frequentes eram o 1, 3 e 2 sucessivamente. A mesma prevalência foi observada por BUSEK *et al.* (2003) em seu estudo realizado em Belo Horizonte.



**FIGURA 1: Distribuição regional dos genótipos do HCV**

Nos Estados Unidos e Europa Ocidental os genótipos 1a e 1b são os mais comuns, seguidos pelos genótipos 2 e 3. Alguns genótipos são raramente encontrados, mas são comuns em áreas como no Egito (genótipo 4), África do Sul (genótipo 5) e Sudeste da Ásia (genótipo

6) (GEORG & BRUCE, 2001). No Brasil há variações regionais quanto à prevalência dos genótipos do HCV (BASSIT *et al.*, 1999), como mostra a figura 3.

Como o vírus da hepatite C tem apresentado uma notável heterogeneidade genética em todo o mundo, estes achados podem ter uma importante implicação no diagnóstico, patogênese e tratamento (KATO, 2000).

O HCV tipo 1 parece ser o mais agressivo, de prognóstico menos favorável e que pior responde à terapia com interferon, quando comparado com os tipos 2 e 3 (ZEIN, 2000).

### **1.2.1 Carga Viral**

Para o manuseio clínico dos indivíduos infectados é fundamental a quantificação das partículas virais circulantes. Fatores relacionados ao vírus, como a carga viral e genótipo, podem influenciar a evolução de hepatite crônica para cirrose e hepatocarcinoma. Porém existe muita divergência entre os estudos, alguns mostram níveis virêmicos mais elevados em doença mais avançada (GRETCH *et al.*, 1994), outros autores demonstram que podem ocorrer níveis muito altos em pacientes com enzimas normais, sem grandes alterações hepatocelulares (MARCELLIN, 1999).

A longa evolução da doença, a concomitância de elevada carga viral com a ausência de alterações enzimáticas e as alterações histológicas mínimas ou ausentes, são dados contrários ao efeito citopático direto do HCV. Diferentes pesquisas têm evidenciado que as lesões hepáticas se relacionam a mecanismos imunomediados. A qualidade da resposta imunológica mediada por células parece ser crucial para a eliminação ou persistência do HCV (DI BISCEGLIE, 2000).

### **1.2.2 GENOMA DO HCV**

A alta taxa de cronificação da hepatite C decorre da habilidade do vírus em apresentar mutações ante a pressão do sistema imunológico. Tais mutações explicam a grande diversidade genética do vírus, resultando em série de variáveis distintas imunologicamente (genótipos, subtipos e quasispécies) (DAMEN, 1998).

O desenvolvimento de hepatite aparentemente resulta do reconhecimento imune e da destruição de hepatócitos infectados pelo HCV. O grau de destruição varia entre os indivíduos, a infecção persistente pelo HCV no fígado dispara continuamente uma resposta ativa de células T que induz a destruição de hepatócitos alvo. Provavelmente este é o principal mecanismo responsável pelo dano hepático (TSAI *et al.*, 1997)

### **Região 5' e 3' não traduzidas**

A região 5' URT mostra-se como a mais conservada no genoma do HCV, quando são comparadas as diversas seqüências de nucleotídeos de diferentes cepas de HCV com uma identidade total da seqüência de mais de 85%, refletindo sua importância funcional na tradução e replicação viral. Seu comprimento é de cerca de 340 nucleotídeos. (TSUKIYAMA-KOHARA *et al.*, 1992; KAMOSHITA *et al.*, 1997; BURATTI *et al.*, 1997)

A seqüência da região 3' URT é formada por uma região tipo específica (logo após o códon de terminação), uma seqüência de poliU-C de comprimento variável, e uma região altamente conservada. (YAMADA *et al.*, 1996). Esta região conservada, denominada cauda 3X forma uma estrutura secundária com papel crítico no início da replicação viral (TANAKA *et al.*, 1995; BLIGHT *et al.*, 1997), através da interação com proteínas celulares e virais.

Variações de seqüências nesta região podem também estar envolvidas com diferenças na patogenicidade e na sensibilidade do interferon ao HCV (YOSHIOKA *et al.*, 1992; POZZATO *et al.*, 1991)

### **Proteínas virais**

A poliproteína precursora é processada em diversas proteínas individuais através da ação de proteases virais e celulares. As proteínas estruturais provêm do quarto aminoterminal da poliproteína e as não-estruturais da parte restante (SHUKLA *et al.*, 1995), como mostra a figura 4.

### **Proteínas Estruturais**

#### **CORE**

A proteína da nucleocapsídeo ou core é o primeiro domínio expresso durante a síntese da poliproteína do HCV na membrana do retículo endoplasmático. Não é glicosilada e mostrou-se o domínio mais conservado de toda a poliproteína do HCV (SANTOLINI *et al.*, 1994; YASUI *et al.*, 1998)

## **Envelope (E1 e E2)**

As principais proteínas do envelope viral são as glicoproteínas E1 (gp 35) e E2 (gp 70), que são liberadas da poliproteína precursora também por peptidases celulares e são altamente glicosiladas. E2 pode ser encontrada numa forma maior, incluindo em sua extremidade carboxila, uma proteína menor conhecida como p7 (MIYAMURA & MATSUURA, 1993).

## **Proteínas Não Estruturais**

### **NS2**

A proteína NS2 tem sua extremidade amino translocada dentro do retículo endoplasmático e está intimamente associada com as proteínas estruturais (LO *et al.*, 1996; SANTOLINI *et al.*, 1995). Esta proteína tem como única função conhecida a de mediar a clivagem em cis da proteína NS3, e parece ser uma metaloprotease, pois é estimulada por zinco e inibida por EDTA (HIJITAKA *et al.*, 1993). Clivagem em cis é aquela que ocorre apenas dentro da membrana da poliproteína que catalisa a reação, enquanto que clivagem em trans ocorre em outras moléculas da poliproteína (HIJITAKA *et al.*, 1993).

### **NS3**

A proteína NS3 é uma das mais estudadas do genoma viral, talvez por representar a primeira região do vírus a ser identificada. Tem peso molecular de 70 kDa e possui diversas funções biológicas: protease, helicase e trinucleotidase (CHOO *et al.*, 1989; KUO *et al.*, 1989).

### **NS4**

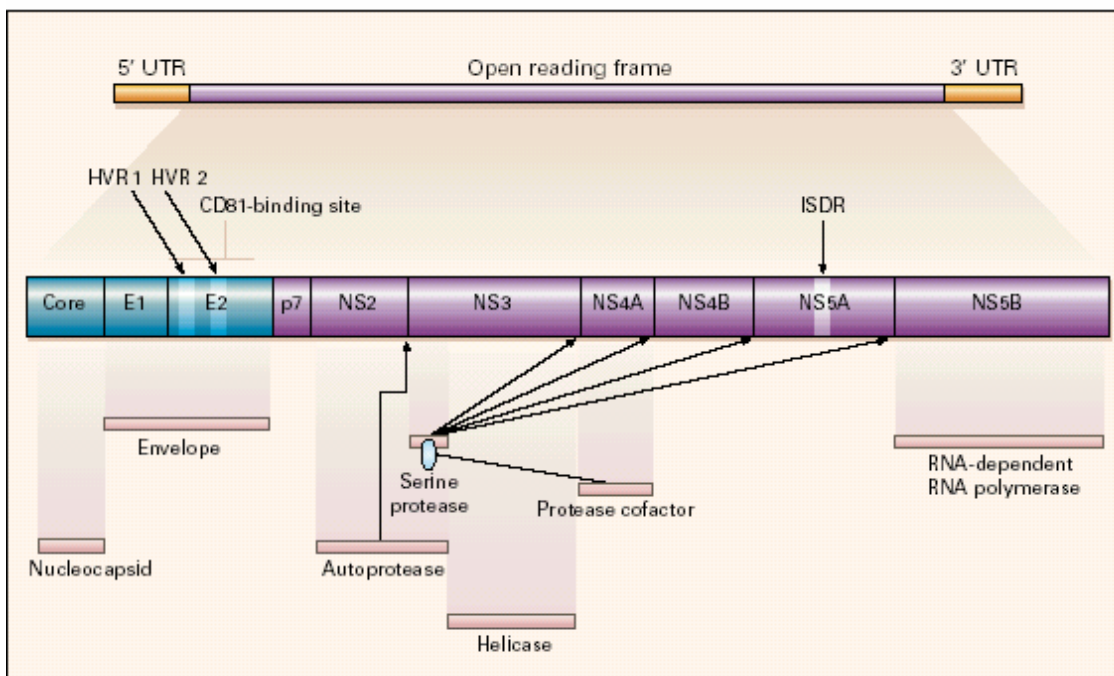
Esta região é compreendida por duas proteínas: NS4 que atua como co-fator de NS3 e NS4 cuja função ainda é desconhecida, ambas as proteínas possuem peso molecular= 4 Kda (TANJI *et al.*, 1995).

### **NS5**

Nesta região são encontradas duas proteínas diferentes: NS5A (peso molecular=56 KDa) e NS5B (peso molecular=65 KDa) ambas são liberadas pela ação conjunta de NS3 e NS4. Tanto NS5A como NS5B possuem sinais para localização nuclear, supondo que devem fazer parte de um complexo de replicação viral ligado à membrana (CHAYAMAK *et al.*, 1997)



A figura 2 mostra a organização do genoma viral.



**FIGURA 2. Genoma do vírus da hepatite C**

Fonte: GEORG & BRUCE, 2001

### 1.3 EPIDEMIOLOGIA E MAGNITUDE DO PROBLEMA

Em grande parte dos indivíduos infectados pelo HCV mais de 50% dos casos não se encontra qualquer fator de risco para a aquisição da infecção (CONRY-CANTILENA *et al.*, 1996).

A transmissão pode estar relacionada à transfusão de sangue e componentes contaminados, hemodiálise, uso de drogas intravenosas (agulhas e seringas), uso de cocaína intranasal, procedimentos médicos invasivos (endoscopia), odontológicos, transplantes de órgãos, tatuagens, materiais de manicuras e barbeiros não esterilizados devidamente. (BECHEUR. *et al.*, 2000; HABIB *et al.*, 2001; BRANDÃO & FUCHS, 2002; KIM *et al.*, 2002). O uso de drogas intravenosas se mantém como grande veículo de transmissão da doença dentre outros fatores (OLIVEIRA *et al.*, 1999).

Procedimentos invasivos, como intervenções obstétrico-ginecológicas, cirurgia abdominal, cirurgia oftalmológica, endoscopia e biopsia estão associadas ao HCV, por isso métodos de controle não imunológico da transmissão iatrogênica são extremamente importantes (MELE *et al.*, 2001).

Relatos recentes de provável transmissão interpessoal da infecção pelo HCV por colonoscopia aumentaram a preocupação com os procedimentos endoscópicos (DEFLANDRE, 2001; KIM *et al.*, 2002; MAUGAT *et al.*, 2003).

Em Junho de 2001, oficiais de saúde da cidade de Nova Iorque relataram um surto nosocomial de HCV. Pelo menos 9 pacientes submetidos a endoscopia digestiva gastrointestinal em uma clínica do Brooklyn tiveram testes positivos para HCV. Relatos iniciais sugeriam que um destes 9 pacientes foi infectado na clínica em Janeiro de 2001 e os outros 8 foram infectados 2 meses mais tarde, durante os últimos dias de Março. Não ficou claro se a infecção pelo HCV ocorrida em Janeiro tinha relação com o surto em Março.

A investigação do surto de hepatite C na clínica do Brooklyn mostrou que este provavelmente estava ligado a um dos seguintes fatores:

- **1.** compartilhamento de frascos anestésicos de doses múltiplas ou de dispositivos intravenosos, seringas ou equipos entre pacientes
  - **2.** limpeza e desinfecção inadequadas de endoscópios
  - **3.** limpeza e esterilização inadequados de fórceps de biópsia e outros acessórios de endoscopia
  - **4.** descontaminação inadequada das superfícies do ambiente da clínica.
- (MUSCARELLA, 2001)

Bronowicki *et al.*(1995), relataram um caso de dupla transmissão de HCV por colonoscopia após procedimento realizado com paciente HCV crônico; com a analogia das seqüências do genoma viral foi permitido comprovar a transmissão do vírus através do endoscópio.

A partir destes relatos, diversas práticas e técnicas de desinfecção de endoscópios têm sido comparadas na literatura. Os estudos demonstram uma alta taxa de contaminação do endoscópio após procedimentos em pacientes HCV positivos. Quando, as técnicas de limpeza e desinfecção do endoscópio são aplicadas de forma correta, verifica-se uma boa taxa de erradicação viral (OLIVEIRA *et al.*, 1999, DEFLANDRE, 2001), demonstrada através de PCR (SCHEMBRE, 2000; SAKAI *et al.*, 2001).

Em um estudo epidemiológico, coordenado por ROUDOT-THORAVAL *et al* (1997), com 6.664 doentes hospitalizados e com hepatite C crônica, foi observado, em 37% dos casos, antecedente transfusional e um antecedente de toxicomania intravenosa em 25% dos casos. Nesse estudo, o questionário revelou em 15% dos casos antecedentes de procedimentos com contaminantes eventuais, como máquina de hemodiálise, intervenções cirúrgicas sem transfusão, procedimentos não cirúrgicos, diagnósticos ou terapêuticos. Em 20% dos pacientes nenhum fator de risco evidente foi observado. Estas proporções serão

indubitavelmente modificadas devido ao controle do risco ligado à transfusão e a atenção se volta cada vez mais para o risco nosocomial.

Os procedimentos de descontaminação permitem a eliminação de partículas virais presentes nas pinças somente quando são realizados da forma correta e utilizando os materiais necessários para a eliminação do vírus, sendo necessário respeitar o tempo em que o aparelho fica submetido ao material de desinfecção (ARDIZZONE *et al.*, 2000).

Os estudos baseados em tecnologia de biologia molecular detectando o RNA viral do HCV refletem somente o poder infeccioso do inóculo. Eles têm, no entanto o mérito de mostrar que uma desinfecção quando é realizada da forma correta reduz consideravelmente o risco de infecção pelo HCV no curso de uma endoscopia digestiva (PALAZZO *et al.*, 1999). A utilização de glutaraldeído 0,7% a frio foi considerada insuficiente, sendo necessária para uma boa desinfecção a utilização de glutaraldeído 2% a 24°C com tempo de imersão de 20 minutos (PALAZZO *et al.*, 1999).

A possível transmissão do vírus da hepatite C por instrumento médico-cirúrgico ou odontológico tem levado alguns países a estabelecerem as regras específicas para a desinfecção destes materiais. O protocolo da Sociedade Francesa de Endoscopia Digestiva (Quadro 1) é um exemplo deste tipo de preocupação, e tem servido de base para muitos países.

**QUADRO 1: CLASSIFICAÇÃO DOS EQUIPAMENTOS, RISCO DE INFEÇÃO E NÍVEIS DE TRATAMENTO. (Protocolo da Sociedade Francesa de Endoscopia Digestiva).**

<b>USO DO EQUIPAMENTO</b>	<b>CLASSIFICAÇÃO</b>	<b>RISCO DE INFEÇÃO</b>	<b>TRATAMENTO NECESSÁRIO</b>
Introduzido no Sistema Vascular ou em cavidade estéril ou tecido por qualquer rota (ex: coledoscópios, fórceps de biópsia)	Crítico	Alto Risco	Esterilização, descartável ou desinfecção de alto nível.
Em contato com mucosa ou pele lesada superficialmente (ex: gastroscópios, colonoscópios)	Semi-crítico.	Médio Risco	Desinfecção de nível intermediário
Contato com pele íntegra ou sem contato com o paciente (ex: esfigmomanômetros, camas)	Não-crítico	Baixo Risco	Desinfecção de baixo nível

Fonte: Systchenko R, Marchetti B *et al.*, 2000.

Pessoas infectadas são uma fonte de infecção para outras e estão sob risco de doença hepática crônica 15 a 30 anos após se tornarem infectadas. A identificação e o tratamento da hepatite C têm um custo significativo em cuidados da saúde e implicações quanto à qualidade de vida. (AKOBENG, 2000). Estudos que mostram a prevalência da hepatite C na população em geral, embora existam, são raros devido ao custo e a grande dificuldade em serem realizados.

A partir da década de 1990, com o implemento e a obrigatoriedade da realização de testes diagnósticos para detecção do vírus da hepatite C em Serviços de Hemoterapia, a incidência de hepatite C pós-transfusional, vem diminuindo consideravelmente.

No Quadro 2 podemos verificar a taxa de inaptidão sorológica para a hepatite C e demais marcadores realizados no Instituto Estadual de Hematologia do Rio de Janeiro, ano de 2002.

**QUADRO 2 : Taxa de inaptidão sorológica (2002)**

Sorologia	Rio de Janeiro	Região Sudeste	Brasil
Anti-HCV	0,63%	0,47%	0,51%
Anti- HIV	0,52%	0,39%	0,49%
HBsAg	0,35%	0,42%	0,52%
Anti-HBc	3,37%	2,91%	4,2%
HTLV 1 e 2	0,31%	0,17%	0,18%
Sífilis	0,88%	0,64%	0,83%
Chagas	0,28%	0,66%	0,61%

Fonte - ANVISA

No ano de 2001 a prevalência de HCV em doadores de sangue no estado do Rio de Janeiro foi de 0,71% e no ano de 2002 foi de 0,63%, muito alta em relação à americana.

Devido ao grande número de casos notificados de hepatites virais, é necessário criar mecanismos para organizar, articular e integrar as ações voltadas à uma prevenção e ao controle dessas hepatites.

No Brasil o suprimento de sangue e hemoderivados têm seu controle, fiscalização e normatização sob a responsabilidade da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), que tem proposto uma rigorosa legislação para os bancos de sangue, que normatiza a doação e transfusão de sangue, e cujo objetivo é diminuir o risco de transmissão de doenças infecciosas. Entre as medidas tomadas para a prevenção das hepatites virais e doenças infecciosas, está a portaria nº 262, de 5 de fevereiro de 2002, que torna obrigatório, no âmbito da Hemorrede Nacional, incluindo os serviços de hemoterapia públicos, filantrópicos e/ou privados contratados pelo SUS, e privados, os testes de amplificação e detecção de ácidos

nucléicos – NAT, para HIV e HCV, em todas as amostras de sangue de doadores. Esta Portaria foi posteriormente modificada pela portaria nº 79, de 31 de janeiro de 2003, que determina a implantação, no âmbito da Hemorrede Nacional, a realização dos testes de amplificação e detecção de ácidos nucléicos (NAT), para HIV e para HCV, nas amostras de sangue de doadores.

A portaria nº 263, de 5 de fevereiro de 2002, tem como objetivo instituir, no âmbito do SUS, o programa nacional para prevenção e o controle das hepatites virais, a ser desenvolvido de forma articulada pelo Ministério da Saúde e pelas Secretarias de Saúde dos estados, Distrito Federal e municípios.

Diversos estudos mostram que são vários os fatores de transmissão da hepatite C, por isso é necessário criar medidas que impeçam a transmissão do vírus não somente pela transfusão de sangue mas também pelos outros fatores envolvidos.

Sendo a endoscopia um possível fator de risco para a transmissão do HCV, havia também a necessidade de normas específicas para a realização deste procedimento.

Por isto, Agência Nacional de Vigilância Sanitária propôs na consulta pública nº 08, de 4 de abril de 2003, o texto da consulta pública que regulamenta a realização do procedimento de limpeza do aparelho de endoscopia digestiva é o item 6.5.1: “Todos os procedimentos de limpeza e desinfecção dos ambientes, instalações, equipamentos e acessórios devem seguir normas específicas, preconizadas pela Comissão de Controle de Infecção, em conformidade com a Portaria nº 2616 de 12 de maio de 1998, e o Manual de Processamento de Artigos e Superfícies MS/1994 ou outros que vierem substituí-los”. Visto que, o procedimento de endoscopia pode ser um fator de risco ao qual várias pessoas se submetem é necessário que haja novos estudos e medidas que visem diminuir a transmissão da hepatite C.

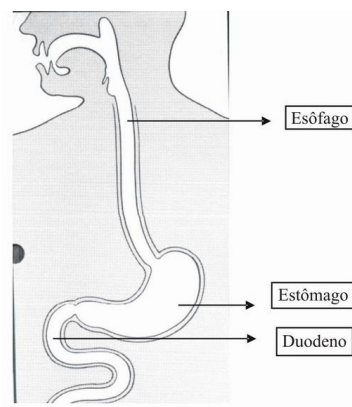
Até o momento esta consulta pública não se transformou em resolução, portaria ou lei e, portanto, continua a inexistir normas regulamentando os procedimentos de limpeza e desinfecção dos endoscópios no Brasil.

## 1.4 ENDOSCOPIA DIGESTIVA

A endoscopia digestiva permite que o médico examine a parte superior do trato gastrointestinal, que inclui o esôfago, estômago e duodeno (primeira porção do intestino delgado). Um aparelho fino e flexível chamado endoscópio, que possui lentes e fonte de luz própria é introduzido pela boca e deslocado até o duodeno, transmitindo imagens para um monitor de vídeo, onde pode-se observar a mucosa (camada que recobre internamente os órgãos do tubo digestivo) e suas possíveis alterações.

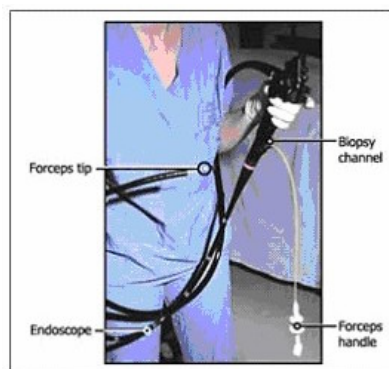
A endoscopia digestiva alta pode ser também denominada de endoscopia do trato gastrointestinal alto, esofagogastroduodenoscopia ou panendoscopia (ASGE, 2005).

Na figura 3, observamos o trajeto percorrido pelo aparelho de endoscopia digestiva.



**FIGURA 3:** Trato Gastrointestinal Superior (DIAGNOSTICONLINE, 2005)

Na figura 4 podemos observar o aparelho de endoscopia digestiva:



**FIGURA 4:** Aparelho de endoscopia digestiva (BARRETSINFO, 2005)

A endoscopia digestiva é geralmente indicada para avaliar:

- Sintomas em andar superior do abdome que persistem apesar do tratamento adequado;
- Sintomas em andar superior do abdômen com outros sinais ou sintomas sugerindo doença orgânica grave (ex: anorexia ou perda ponderal) ou em pacientes acima de 45 anos de idade;
- Disfagia ou odinofagia;
- Sintomas de refluxo esofágico que persistem ou recidivam apesar da terapêutica adequada;
- Vômitos persistentes de causa desconhecida;
- Outras doenças em que a presença de patologia do trato gastrointestinal alto poderia modificar a estratégia terapêutica. Exemplos incluem pacientes com história de úlcera ou sangramento gastrointestinal, pacientes com programação para transplante de órgãos, anticoagulação de longo prazo ou tratamento crônico com antiinflamatórios não esteroidais para artrite;
- Síndromes de pólipos adenomatosos familiares;
- Para confirmação e diagnóstico histológico específicos de lesões demonstradas radiologicamente:
  - Lesão suspeita de neoplasia;
  - Úlcera gástrica ou esofágica;
  - Obstrução ou estenose do trato gastrointestinal alto;
- Hemorragias trato gastrointestinal:
  - Em pacientes com sangramento ativo ou recente;
  - Para suposta perda sanguínea crônica e para anemia por deficiência de ferro quando a situação clínica sugere uma fonte no trato gastrointestinal alto ou quando a colonoscopia é negativa;
- Quando é necessária coleta de amostra de líquidos ou tecidos;
- Em pacientes com suspeita de hipertensão porta para tratar ou documentar varizes esofágicas;
- Para avaliar lesão aguda após ingestão de substâncias cáusticas;
- Tratamento de lesões sangrantes com úlceras, tumores, anomalias vasculares (em geral eletrocoagulação, foto coagulação a laser, terapia por injeção ou sonda térmica);
- Ligadura ou escleroterapia de varizes;
- Retirada de corpo estranho;

- Retirada de lesões poliplóides selecionadas;
- Colocação de tubos de alimentação ou drenagem (per oral, gastrostomia percutânea endoscópica, jejunostomia percutânea endoscópica);
- Dilatação de lesões estenóticas (em geral com balões dilatadores transendoscópicos ou sistemas de dilatação empregando guias);
- Tratamento de acalasia (em geral toxina botulínica, dilatação por balão);
- Tratamento paliativo de neoplasias estenosantes (em geral eletrocoagulação multipolar, tratamento com laser ou colocação de stent).

(ASGE, 2005)

## 1.5 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA HEPATITE C

A produção de antígenos e peptídeos sintéticos possibilitou o desenvolvimento de testes que permitem a detecção de anticorpos contra o HCV (anti-HCV) como os testes ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) e RIBA (*recombinant immunoblot assay*) (GRETCH, 1997). Os testes ELISA apresentam vantagens como rapidez no processamento, facilidade de automação, alta confiabilidade e custo relativamente baixo (REIS, 1998).

As três gerações de ELISA desenvolvidas até o momento utilizam proteínas recombinantes ou peptídeos sintéticos para a captação do anti-HCV. O teste ELISA I, de primeira geração (não mais utilizado na prática clínica) tinha como alvo somente um antígeno, o polipeptídeo c100-3. A sensibilidade de 80% do teste ELISA I indicava que, de cada 100 pacientes com evidências clínicas e virológicas de infecção pelo HCV, apenas 80 tinham um resultado positivo no teste (GRETCH *et al.*, 1992).

A segunda geração de ELISA (ELISA II) surgiu em 1992 nos Estados Unidos, tendo incorporado duas proteínas recombinantes do HCV: c22-3 (derivada da região estrutural, ou *core*) e c33-c (derivada da região não estrutural NS3) (ALTER, 1992).

O ELISA de terceira geração (ELISA III) incluiu antígenos recombinantes ou peptídeos sintéticos para captura de anticorpos e adicionou um antígeno da região NS5. A principal vantagem dessa nova geração do teste foi a redução do tempo de soroconversão (GRETCH, 1997).

Os teste RIBA (*imuno-blotting*) baseiam-se na imobilização de antígenos específicos do HCV, recombinantes e/ou sintéticos, em fita de nitrocelulose, identificando-se contra qual(is) antígeno(s) do vírus se dá a reatividade do soro testado (DONAHUE, 1992; PURCELL, 1997).



Atualmente, a presença da infecção pelo HCV pode ser confirmada pela detecção do HCV-RNA no sangue. A detecção do HCV RNA é altamente sugestiva de replicação viral ativa no fígado, embora não caracterize a infecção recente. O plasma de um indivíduo infectado pelo HCV pode conter elevadas concentrações de vírus, muitas vezes superiores a  $10^8$  cópias/ml (LAU *et al.*,1993)

A técnica de biologia molecular qualitativa para detecção do HCV-RNA por RT PCR (*Reverse Transcriptase- Polymerase Chain Reaction*) é considerada bastante sensível para o diagnóstico precoce de infecção pelo HCV, pois é capaz de detectar, mínimas quantidades de HCV-RNA no soro, além de ser importante no diagnóstico de infecção aguda, quando a produção de anticorpos anti-HCV circulantes ainda não é detectada. (SCHIFF *et al.*, 1999)

Com o surgimento, destes testes para detecção de anticorpos anti-HCV, em doadores de sangue, o risco de infectar-se com o HCV por transfusão de sangue e seus componentes ou derivados reduziu-se consideravelmente (BRANDÃO & FUCHS, 2002).

## **2.OBJETIVOS**

---

### **2.1. OBJETIVO GERAL**

- Determinar o risco de transmissão do HCV pela endoscopia digestiva.

### **2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Pesquisar variáveis possivelmente associadas à transmissão da Hepatite C;
- Avaliar os cuidados e rotinas desenvolvidas para a prevenção da transmissão do HCV em serviços de endoscopia.

## **3.METODOLOGIA**

A Pesquisa foi desenvolvida em parceria com a Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ) e o Instituto Estadual de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti (HEMORIO), avaliando a endoscopia digestiva como fator de risco para o HCV na população de doadores de sangue e as diversas técnicas de limpeza e desinfecção do endoscópio, realizado em cada um dos serviços selecionados.

### **3.1 TIPO DE ESTUDO**

Concebeu-se um estudo epidemiológico do tipo caso-controle, com relação controle/caso 3:1. O estudo subdividiu-se em duas etapas:

#### **3.1.1 ESTUDO CASO-CONTROLE**

##### **TAMANHO AMOSTRAL**

O cálculo do tamanho da amostra baseou-se em:

- erro alfa: 0,05
  
- poder: 80%
  
- porcentagem de expostos entre os controles = 10%
  
- Odds Ratio 4,0
  
- o tamanho mínimo da amostra requerido foi de 141 controles e 47 casos, de acordo com os critérios estabelecidos por ALAVIAN *et al* (2002).

### **3.1.2 POPULAÇÃO DE ESTUDO**

A população de estudo compreendeu doadores de sangue voluntários que compareceram ao INSTITUTO ESTADUAL DE HEMATOLOGIA ARTHUR DE SIQUEIRA CAVALCANTI (HEMORIO) e que doaram sangue até dezembro de 2002, e retornaram ao HEMORIO entre julho de 2004 e maio de 2005.

Todos os indivíduos obrigatoriamente doaram sangue até Dezembro de 2002 no Instituto Estadual de Hematologia (antes da implantação da RDC nº 343, que deixava inapto à doação de sangue por doze meses todos os indivíduos que realizaram o procedimento de endoscopia) e retornaram à Instituição no período em que o estudo foi realizado.

### **3.1.3 DEFINIÇÃO DE CASOS E CONTROLES**

Foram considerados **CASOS** os doadores de ambos os sexos, entre 18 e 65 anos de idade, cujos exames sorológicos tenham sido anti-HCV positivos, por quimioluminescência e confirmados a seguir pelo Imunoblot.

Foram considerados **CONTROLE** os doadores de ambos os sexos, entre 18 e 65 anos de idade, com soronegatividade para anticorpo anti-HCV e para os demais marcadores realizados na doação de sangue.

### **3.1.4 CONFIRMAÇÃO DO DIAGNÓSTICO**

Foram considerados soropositivos os doadores com teste positivo para anti-HCV, segundo a técnica de quimioluminescência (Prism, Abbott, Chicago, EUA), seguida de complementação com teste IMMUNOBLOT (Auto Blot System-36 Genelabs Diagnostics, Viena, Áustria)

### **3.1.5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO**

#### **• Critérios de inclusão para CASOS:**

- Doadores voluntários;
- Ambos os sexos;
- Entre 18 e 65 anos de idade;
- Terem doado sangue até dezembro de 2002.
- Anti HIV e Anti-HTLV negativos;
- Anti-HCV positivo por quimioluminescência e IMMUNOBLOT.
- Aceitarem participar do estudo assinando termo de consentimento informado (ANEXO I).

#### **• Critérios de inclusão para os CONTROLES:**

- Doadores Voluntários;
- Ambos os sexos;
- Entre 18 e 65 anos de idade;
- Terem doado sangue até dezembro de 2002;
- Retornar ao HEMORIO para nova doação no período em que o estudo foi realizado;
- Com sorologia negativa para todos os marcadores realizados no Serviço de Hemoterapia do HEMORIO;
- Aceitarem participar do estudo assinando o termo de consentimento informado (ANEXO I).

#### **• Critérios de exclusão de CASOS:**

- Sorologia positiva para HIV e/ou HTLV ;
- Não assinar o termo de consentimento informado ( ANEXO I)

• **Crítérios de exclusão de CONTROLES:**

- Não ser aprovado pela triagem da Instituição para realização da doação de sangue;
- Não assinar o termo de consentimento informado (ANEXO I);
- Sorologia positiva para qualquer marcador realizado no Banco de Sangue.

**3.1.6 RECRUTAMENTO E PROCEDIMENTOS**

O Instituto Estadual de Hematologia e Hemoterapia (IEHH) realiza com seus doadores de sangue uma triagem para que a doação de sangue possa ser realizada. Na triagem, os doadores respondem a um questionário padronizado (ANEXO VII) e são submetidos a exame físico simplificado. Os candidatos aprovados pela triagem fazem então a doação de sangue.

A equipe de pesquisa era composta de dois entrevistadores que se localizavam na sala de espera dos doadores e em uma das salas de triagem.

O grupo **CONTROLE** foi composto por doadores de sangue que haviam doado pela última vez até dezembro de 2002, e retornavam à Instituição no momento em que se realizava o estudo. Foram convidados a participar da pesquisa assinando o Termo de Consentimento (ANEXO I) e lendo o Documento Informativo (ANEXO II). As entrevistas foram realizadas em uma das salas de triagem. O tempo gasto com a entrevista e os esclarecimentos quanto à participação no estudo não interferiu com a doação de sangue. Após a realização da entrevista, aguardavam-se os resultados dos exames colhidos antes da doação. Se todos os marcadores sorológicos realizados no Banco de Sangue fossem negativos, na data que foi realizada a entrevista, o doador era incluído no grupo controle.

O grupo de **CASOS** foi composto por doadores de sangue do HEMORIO que doaram sangue até dezembro de 2002 e não haviam retornado à Instituição para a realização do teste confirmatório. Esses doadores foram convocados a comparecer ao HEMORIO através de cartas (ANEXO V) enviadas pela pesquisadora. Ao retornar à Instituição o doador era convocado a participar da pesquisa, lendo o Documento Informativo (ANEXO I) e assinando o Termo de Consentimento (ANEXO II). Caso o doador concordasse em participar, era realizado a entrevista e colhida nova amostra de sangue para a realização de exames laboratoriais. Se os novos exames fossem reativos para hepatite C por quimioluminescência e confirmados por IMUNOBLOT , o doador era incluído no grupo caso.

### **3.1.7 ELABORAÇÃO DO INSTRUMENTO DE PESQUISA (QUESTIONÁRIO) USADO PARA COLETA DOS DADOS DO ESTUDO**

O instrumento de estudo utilizado (ANEXO III) foi adaptado a partir de Abrão Neto, 1999. Quando alguma resposta ficava em branco, ou havia duas respostas diferentes para a mesma pergunta, considerava-se que havia inconsistência na resposta e o doador era excluído do estudo.

O questionário foi estruturado em 2 partes, conforme apresentado a seguir.

#### **1º Parte – Identificação e Dados Demográficas:**

Identificação do doador: número do questionário, nome, matrícula do doador no HEMORIO.

- idade;
- profissão;
- nível de escolaridade.

#### **2º Parte – Características específicas quanto à transmissão da hepatite C:**

- Realização de procedimento de endoscopia digestiva (caso positivo), qual a quantidade de procedimentos endoscópicos a que foi submetido, quando foi realizado o procedimento, em que local foi feito e se o mesmo foi o primeiro do dia a ser realizado;

- Transfusão de sangue (caso positivo), que componente foi transfundido e quando foi feita a transfusão;

- Uso de droga intranasal (cocaína);
- Uso de droga intravenosa;
- Cirurgias a que foi submetido;
- Realização de tratamento dentário. Em caso afirmativo, que tipo de tratamento e quando foi realizado.

- Tatuagem;
- Piercing;
- Número de parceiros sexuais no último ano.

Em relação às cirurgias, houve uma estratificação entre cirurgias de pequeno, médio e grande porte de acordo com o Quadro 3.

**Quadro 3. DEFINIÇÃO DO PORTE DAS CIRURGIAS:**

<b>CIRURGIAS DE PEQUENO PORTE</b>	<b>CIRURGIAS DE MÉDIO PORTE</b>	<b>CIRURGIAS DE GRANDE PORTE</b>
Timpanoplastia;	Laqueadura tubária;	Correção de escápula;
Palatoplastia;	Hernioplastia;	Prótese ortopédica em membro inferior;
Amigdalectomia;	Fístula anal;	Artroplastia de quadril ou joelho com prótese;
Postectomia;	Septoplastia;	Prótese ortopédica em membro superior (pino no braço);
Ligadura de Varizes	Cirurgia de menisco;	Cirurgia ortopédica em membro superior com prótese (platina no braço);
Hemorroidas;	Apendicectomia;	Cirurgia por Osteomielite;
Blefaroplastia;	Colecistectomia;	Pieloplastia;
Tonsilectomia;	Correção de hidrocele;	Cesariana;
Cirurgia oftalmológica;	Vasectomia;	Gastrectomia;
Estrabismo;	Miomectomia;	Gastroplastia.
Exérese de cisto pilonidal;	Histerectomia;	
Exérese de nódulo em laringe/faringe;	Histeroplastia;	
Prótese no ouvido;	Exérese de nódulo uterino;	
Exérese de cistos cutâneos;	Espondilodiscectomia;	
Exérese de cisto articular;	Cirurgia plástica;	
Drenagem de derrame pleural;	Enxerto cutâneo;	
Ooforoplastia;	Amputação de pododáctilos;	
Exérese de nódulo mamário;	Traqueostomia;	
Exérese de varizes de membros inferiores.	Cirurgia de trauma/PAF;	
	Lipoaspiração;	
	Cirurgia plástica abdominal.	



### **3.1.8 APROVAÇÃO DO CONSELHO DE ÉTICA**

O projeto foi aprovado pelo Conselho de Ética em Pesquisa do Hemorio (CEP). (Anexo VI).

### **3.2 ANÁLISE DOS DADOS**

A partir das respostas obtidas no questionário, alimentou-se um banco de dados, previamente construído, utilizando o programa Excel. As análises de significância estatística foram avaliadas pelo programa estatístico SPSS, versão 10.0, empregando o teste exato de Fisher. As análises bivariadas foram feitas para exploração inicial dos dados, para verificar a associação entre hepatite C e os diversos fatores de risco, enfatizando a endoscopia digestiva. Foram realizadas análises de regressão logística multivariada para explorar a associação entre HCV e endoscopia digestiva, controlando por possíveis variáveis de confundimento, sendo consideradas aquelas que apresentavam associações estatisticamente significativas tanto com a exposição (endoscopia digestiva) como com o desfecho (HCV). Foram incluídas na análise multivariada as variáveis que produziram uma diferença de pelo menos 10% entre a Odds Ratio bruta (OR) ou razão de chances e a OR ajustada. Estimativas da razão de chance foram obtidas para todas as variáveis, considerando associações estatisticamente significativas aquelas com valor de  $p < 0,05$ .

### **3.3 AVALIAÇÃO DAS TÉCNICAS DE LIMPEZA E DESINFECÇÃO DE ENDOSCÓPIOS**

Foram selecionados 5 serviços públicos de endoscopia digestiva que possuem alta demanda para este procedimento (mais de três endoscopias ao dia).

A pesquisadora foi ao local de cada serviço e efetuou uma enquete com o responsável pelo procedimento, com o intuito de observar as técnicas e estratégias para limpeza e desinfecção dos endoscópios realizadas em cada um dos serviços.

A enquete (Anexo IV) foi o instrumento utilizado para a coleta das informações referentes à infecção, que tem como objetivo verificar as diversas técnicas utilizadas para a limpeza e desinfecção dos endoscópios.

### 4.1 ESTUDO CASO-CONTROLE

Foram entrevistados no total 280 doadores de sangue do Instituto Estadual de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti-HEMORIO, entre julho de 2004 e maio de 2005.

Dos 280 entrevistados, 27 (9,6%) foram descartados do estudo por motivos variados, como mostra o quadro 4; logo, foram incluídos 253 doadores, sendo **199 Controles e 54 Casos**.

**QUADRO 4. Doadores Descartados, HEMORIO 2004/2005**

<b>Motivo do Descarte</b>	<b>Nº</b>	<b>%</b>
Teste confirmatório indeterminado ou negativo *	9	33,4%
Inconsistência nas respostas	5	18,5%
Anti HIV (+) ou Anti HTLV (+)**	13	48,1%
<b>Total</b>	<b>27</b>	<b>100</b>

\* Os doadores Anti HIV(+) ou Anti HTLV (+) foram descartados, mesmo sem aguardar o teste confirmatório.

\*\* Os “casos” quimioluminescência positivos, mas indeterminado ou negativo por Imunoblot,, foram considerados falso-positivos.

A correlação entre endoscopia digestiva e hepatite C foi estatisticamente significativa, com Odds Ratio (OR) = 2,68 e  $p = 0,015$  (I.C. 95%=1,27 - 5,66), ou seja, as pessoas que fizeram endoscopia digestiva tiveram uma chance 2,68 vezes maior de adquirir infecção pelo HCV em relação as que não realizaram o procedimento. Quatorze doadores do total de casos haviam realizado procedimento endoscópico antes da detecção do vírus (25,9%) e apenas vinte e três (11,6%) doadores do grupo controle realizaram o mesmo procedimento. A tabela 1 mostra os dados em detalhe.

**TABELA 1. Distribuição de casos e controles, OR brutas e IC 95%, segundo realização de endoscopia, Rio de Janeiro, 2004.**

VARIÁVEIS	HCV			
	Positivo N (%)	Negativo N(%)	OR bruta (IC 95%)*	Valor de p**
<b>Endoscopia</b>				
Não	40 (74,1)	176 (88,4)	1,00	0,015
<b>Sim</b>	14 (25,9)	23 (11,6)	2,68 (1,27-5,66)	

\*OR = razão de "odds" e IC 95% = intervalo de confiança de 95%

\*\* teste de Fisher

Quanto aos dados demográficos (tabela 2), 18,5% dos casos e 13,1% dos controles, pertencem à faixa etária acima de 50 anos. A OR foi 1,81 e o p valor encontrado para a variável idade foi de 0,446. Não há, portanto, nenhuma associação estatisticamente significativa entre HCV e idade. Em relação à escolaridade observamos resultados estatisticamente significativos (55,6%) dos casos e (26,6%) dos controles possuem o primeiro grau. O valor da Odds ratio foi de 3,24 (I.C 95%.= 1,29 – 8,11) e p= 0,001; assim, o baixo grau de instrução é um fator de risco para a infecção pelo HCV.

**TABELA 2. Distribuição de casos e controles, OR brutas e IC 95%, segundo algumas características sociodemográficas, Rio de Janeiro, 2004.**

Variáveis	HCV		OR bruta (IC95%)*	Valor de p**
	Positivo N (%)	Negativo N (%)		
<b>Faixa etária</b>				0,446
18 a 30 anos	14 (25,9)	66 (33,2)	1,00	
31 a 50 anos	30 (55,6)	107 (53,8)	1,32 (0,65 – 2,67)	
51 anos e mais	10 (18,5)	26 (13,1)	1,81 (0,72 – 4,59)	
<b>Escolaridade</b>				0,001
Analfabeto	1 (1,9)	2 (1,0)	2,86 (0,23 – 35,91)	
1º Grau	30 (55,6)	53 (26,6)	3,24 (1,29 – 8,11)	
2º Grau	16 (29,6)	104 (52,3)	0,88 (0,34 – 2,30)	
3º Grau	7 (13,0)	40 (20,1)	1,00	

\*OR = razão de "odds" e IC 95% = intervalo de confiança de 95%

\*\* teste de Fisher

A transfusão de sangue mostrou-se a variável com maior risco para a soropositividade ao HCV, porém é extremamente importante destacar que todos os doadores entrevistados, de ambos os grupos, receberam transfusão de sangue antes de 1990, ou seja, antes da implantação dos testes de detecção para o HCV. Doze doadores do grupo caso (22,2% do total de casos) e seis do grupo controle (3% do total de controles) responderam afirmativamente quanto a antecedentes de transfusão. Comparando aos que nunca receberam transfusão de sangue, observou-se OR de 9,19 (I.C 95%= 3,26 – 25,88 e p= 0,000). A tabela 3 mostra estes dados.

**TABELA 3. Distribuição de casos e controles, OR brutas e IC 95%, segundo realização de transfusão. Rio de Janeiro, 2004.**

Variáveis	HCV		OR bruta (IC95%)*	Valor de p**
	Positivo N (%)	Negativo N (%)		
<b>Transfusão de sangue</b>				0,000
Não	42 (77,8)	193 (97,0)	1,00	
Sim	12 (22,2)	6 (3,0)	9,19 (3,26 – 25,88)	

\*OR = razão de “odds” e IC 95% = intervalo de confiança de 95%      \*\* teste de Fisher

A variável Cirurgia foi subdividida em pequeno, médio e grande porte de acordo com a classificação descrita na Metodologia. Obtivemos resultados estatisticamente significativos para esta variável, OR= 3,31 (I.C 95%= 1,30-8,45) e p= 0,040 para procedimentos de grande porte.

**TABELA 4. Distribuição de casos e controles, OR brutas e IC 95%, segundo realização de cirurgia. Rio de Janeiro, 2004.**

Variáveis	HCV		OR bruta (IC95%)*	Valor de p**
	Positivo N (%)	Negativo N (%)		
<b>Cirurgia</b>				0,040
Não	26 (48,1)	134 (67,3)	1,00	
Pequeno porte	7 (13,0)	21 (10,6)	1,72 (0,66 – 4,54)	
Médio porte	12 (22,2)	30 (15,1)	2,06 (0,94 – 4,54)	
Grande porte	9 (16,7)	14 (7,0)	3,31 (1,30 – 8,45)	

\*OR = razão de “odds” e IC 95% = intervalo de confiança de 95%      \*\* teste de Fisher

Do total de doadores, 36 (66,7% dos casos) e 154 (77,4% dos controles) compareceram ao consultório dentário. Com relação ao tipo de tratamento dentário não foi realizado análise estatística, porém no questionário o tipo de tratamento foi dividido em: canal, obturação, limpeza e extração dentária. Observou-se OR de 0,58 (I.C. 95%= 0,30 – 1,13 e p= 0,077).

**TABELA 5. Distribuição de casos e controles, OR brutas e IC 95%, segundo realização de tratamento dentário. Rio de Janeiro, 2004.**

Variáveis	HCV		OR bruta (IC95%)*	Valor de p**
	Positivo N (%)	Negativo N (%)		
<b>Tratamento de dente</b>				
Não	18 (33,3)	45 (22,6)	1,00	0,077
Sim	36 (66,7)	154 (77,4)	0,58 (0,30 – 1,13)	

\*OR = razão de “odds” e IC 95% = intervalo de confiança de 95%

\*\* teste de Fisher

Quando analisamos o uso de drogas nasal e injetável, observamos que ambas as variáveis possuem resultados significativos na transmissão do vírus da hepatite C. O valor da odds para uso de droga nasal foi de 5,43 (I.C= 2,03 – 14,54), com p valor= 0,001, para o uso de droga injetável encontramos OR= 11,65 (1,19 – 114,32) e p= 0,032

**TABELA 6. Distribuição de caso e controle, OR brutas e IC 95%, segundo uso de drogas. Rio de Janeiro, 2004.**

Variáveis	HCV		OR bruta (IC95%)*	Valor de p**
	Positivo N (%)	Negativo N (%)		
<b>Droga nasal</b>				
Não	44 (81,5)	191 (96,0)	1,00	0,001
Sim	10 (18,5)	8 (4,0)	5,43 (2,03 – 14,54)	
<b>Droga injetável</b>				
Não	51 (94,4)	198 (99,5)	1,00	0,032
Sim	3 (5,6)	1 (0,5)	11,65 (1,19 – 114,32)	

\*OR = razão de “odds” e IC 95% = intervalo de confiança de 95%

\*\* teste de Fisher

Para tatuagem e piercing não encontramos resultados estatisticamente significativos para a transmissão do HCV envolvendo essas variáveis. Dos 253 doadores, 15 (5,9%) possuíam tatuagem, a OR encontrada foi de 0,92 (I.C. 95%= 0,25 – 3,37) e p= 0,598. Para a variável piercing, obtivemos OR= 1,86 (I.C. 95%= 0,17 – 20,89) e p= 0,515.

**TABELA 7. Distribuição de casos e controles, OR brutas e IC 95%, segundo presença de tatuagens e piercing, Rio de Janeiro, 2004.**

Variáveis	HCV		OR bruta (IC95%)*	Valor de p**
	Positivo N (%)	Negativo N (%)		
<b>Tatuagem</b>				
Não	51 (94,4)	187 (94,0)	1,00	0,598
Sim	3 (5,6)	12 (6,0)	0,92 (0,25 – 3,37)	
<b>Piercing</b>				
Não	53 (98,1)	197 (99,0)	1,00	0,515
Sim	1 (1,9)	2 (1,0)	1,86 (0,17 – 20,89)	

\*OR = razão de “odds” e IC 95% = intervalo de confiança de 95%

\*\* teste de Fisher

Em relação ao comportamento sexual, encontramos resultados estatisticamente significativos quando analisamos o número de parceiros, porém não obtivemos nenhuma informação referente ao tipo de prática sexual. Oito doadores que pertenciam ao grupo caso (14,8% do total de casos) e sete doadores que pertenciam ao grupo controle (3,5% do total de controles) tiveram 3 ou mais parceiros nos últimos 12 meses, a OR encontrada foi de 4,77 (I.C. 95%=1,65 – 13,83).

**TABELA 8. Distribuição de casos e controles, OR brutas e IC 95%, segundo números de parceiros. Rio de Janeiro, 2004.**

Variáveis	HCV		OR bruta (IC95%)*	Valor de p**
	Positivo N (%)	Negativo N (%)		
<b>Número de parceiros</b>				
Até 2	46 (85,2)	192 (96,5)	1,00	0,005
3 ou mais	8 (14,8)	7 (3,5)	4,77 (1,65 – 13,83)	

\*OR = razão de “odds” e IC 95% = intervalo de confiança de 95%

\*\* teste de Fisher

#### **4.1.1 ANÁLISE MULTIVARIADA**

Na análise de possíveis confundimentos, a variável “**cirurgia**” foi considerada um fator de confusão. Na análise multivariada, após controle por essa variável, verificou-se associação entre **HCV** e **realização de endoscopia**, com uma OR ajustada de 2,29; I.C 95% 1,06 – 4,96 (p-valor = 0,036).

#### **4.2 AVALIAÇÃO DOS PROCEDIMENTOS DE DESINFECÇÃO DE ENDOSCÓPIOS**

##### **Serviço A:**

Os materiais utilizados para a limpeza do endoscópio são água, sabão, detergente enzimático e glutaraldeído 2%. O processo realizado na rotina de limpeza e desinfecção do endoscópio utiliza água e detergente enzimático, não é usado glutaraldeído na rotina de limpeza e desinfecção. O glutaraldeído só é utilizado quando se sabe que o paciente possui sorologia positiva para HCV e/ou HIV.

O processo de limpeza e desinfecção é sempre realizado entre um paciente e outro, o tempo entre a limpeza e o uso é de 15 minutos e os materiais utilizados nunca faltam (sic).

Não é utilizada mais de uma técnica de limpeza e desinfecção do endoscópio, a limpeza é realizada por auxiliares de enfermagem e não existe um protocolo escrito e detalhado do procedimento de limpeza e desinfecção, pois o mesmo é de domínio de todos os funcionários. O responsável pelo serviço diz ter conhecimento de estudos que demonstram a eficácia do procedimento de limpeza e desinfecção utilizadas na rotina do serviço. A Comissão de Infecção Hospitalar já esteve no local, porém a Vigilância Sanitária nunca fiscalizou o serviço.

##### **Serviço B:**

Os materiais utilizados na limpeza e desinfecção do endoscópio são água destilada, sabão líquido, detergente enzimático e álcool 70%.

O espaço para a realização do procedimento é precário e não possui tanque com água corrente para que seja feita a limpeza e desinfecção do aparelho.

A rotina de limpeza e desinfecção é feita com água destilada, sabão líquido glicerinado e álcool 70%.

O intervalo entre a realização de um exame e outro é de 30 minutos para que seja feita a limpeza e desinfecção. O aparelho é lavado com detergente enzimático e álcool 70% .

No serviço não existe nenhum protocolo de limpeza e desinfecção, pois o procedimento é de domínio de todos os funcionários (sic).

Não é utilizado mais de uma técnica de limpeza e desinfecção do endoscópio e o procedimento é realizado por auxiliares de enfermagem. O responsável pelo serviço diz ter conhecimento de estudos que demonstram a eficácia do procedimento de limpeza e desinfecção utilizados na rotina do serviço. A Comissão de Infecção Hospitalar fiscaliza o local constantemente, porém a Vigilância Sanitária nunca fiscalizou o local.

### **Serviço C:**

Os materiais utilizados na limpeza e desinfecção do endoscópio são água, detergente enzimático, álcool e glutaraldeído 2%.

Na rotina de limpeza e desinfecção são utilizados água, detergente enzimático, álcool e glutaraldeído. O aparelho fica 20 minutos imerso na solução entre um procedimento e outro, independentemente da sorologia do paciente ser positiva ou negativa para HCV e/ou HIV.

O processo de limpeza e desinfecção é sempre realizado entre um paciente e outro e o tempo entre a limpeza e o uso é de 25 minutos. Os materiais utilizados nunca faltam (sic).

O serviço não possui um protocolo escrito que detalhe o processo de limpeza e desinfecção do endoscópio, porém o processo é de domínio de todos os funcionários (sic).

A limpeza e desinfecção do aparelho são realizadas por médicos residentes do serviço e a rotina a ser seguida é sempre a mesma. O responsável pelo serviço diz ter conhecimento de estudos que demonstram a eficácia do procedimento de limpeza e desinfecção utilizadas na rotina do serviço. Todo mês o serviço é fechado durante um dia específico, para que seja realizada uma limpeza geral em todo seu espaço físico. O serviço nunca foi fiscalizado pela Comissão de Infecção Hospitalar e /ou pela Vigilância Sanitária.



### **Serviço D:**

Os materiais utilizados na limpeza e desinfecção do endoscópio são água, detergente enzimático e álcool 70%.

A rotina de limpeza e desinfecção é realizada com água e detergente enzimático, quando se sabe que um paciente possui sorologia positiva para HCV e/ou HIV o aparelho fica de 10 a 15 minutos mergulhado em solução com álcool a 70%.

O processo de limpeza e desinfecção é sempre realizado entre um paciente e outro, o tempo entre a limpeza e o uso é de 15 minutos em média, porém no final do dia essa limpeza não é sempre realizada pois consideram que o patógeno não seria resistente 12 horas na temperatura ambiente.

Não é utilizado mais de uma técnica de limpeza e desinfecção do endoscópio, e os materiais utilizados nunca faltam (sic). O serviço possui um protocolo escrito de limpeza e desinfecção a ser seguido pelos funcionários, que estabelece o uso de glutaraldeído 2%, o procedimento é realizado por auxiliares de enfermagem, que não seguem a rotina descrita no protocolo. O responsável pelo serviço diz ter conhecimento de que o processo de limpeza e desinfecção que o serviço utiliza não é eficaz. O serviço nunca foi fiscalizado pela Comissão de Infecção hospitalar e /ou pela Vigilância Sanitária.

### **Serviço E:**

Os materiais utilizados na limpeza e desinfecção do endoscópio são: água, detergente enzimático e glutaraldeído 2%.

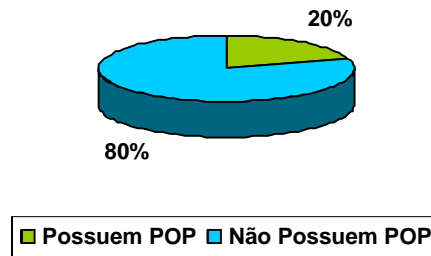
Na rotina de limpeza e desinfecção do aparelho é utilizado primeiramente água e detergente enzimático e posteriormente o aparelho fica 10 minutos em solução contendo glutaraldeído.

Todo procedimento é realizado entre um paciente e outro; o tempo entre a limpeza e o uso é de 15 minutos. O procedimento de limpeza e desinfecção é sempre o mesmo e os materiais utilizados nunca faltam (sic).

A limpeza e desinfecção do endoscópio são realizadas pelos médicos residentes.

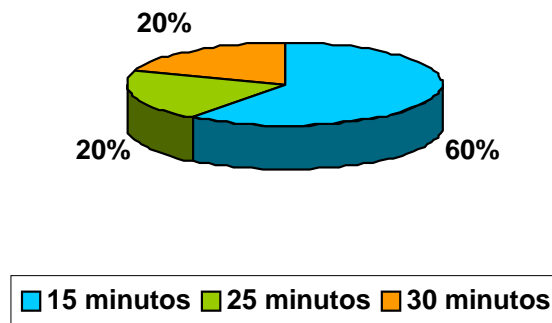
O procedimento de limpeza e desinfecção do endoscópio já foi discutido no serviço e todos os funcionários (médicos responsáveis, médicos residentes e auxiliares de enfermagem) chegaram a conclusão de que a rotina realizada é eficaz, porém o serviço não possui Procedimento Operacional Padrão (POP). A Comissão de Infecção Hospitalar já esteve no local, mas a Vigilância Sanitária nunca compareceu ao serviço.

A maioria dos serviços não possui Procedimento Operacional Padrão (POP) relativo à limpeza e desinfecção (Figura 5) a ser seguido pelos funcionários do serviço. Apenas um hospital possuía o protocolo anexado no mural do serviço, todos os outros hospitais não possuíam o protocolo e alegaram que o procedimento de limpeza e desinfecção era dominado por todos os funcionários. Mesmo o serviço que possuía POP escrito não o seguia.



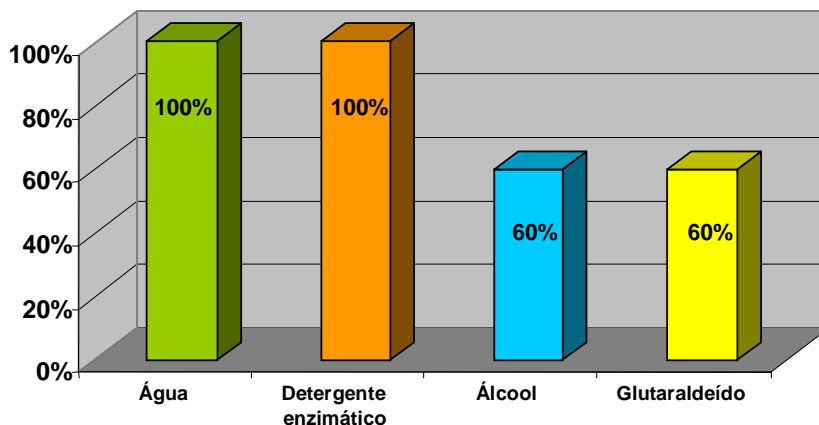
**FIGURA 5: Serviços que possuem POP**

O intervalo de tempo entre a limpeza e o uso do aparelho endoscópico pode ser vista através da figura 6, cerca de 60% dos serviços entrevistados gastam, em média, 15 minutos para o procedimento de limpeza e desinfecção do endoscópio.



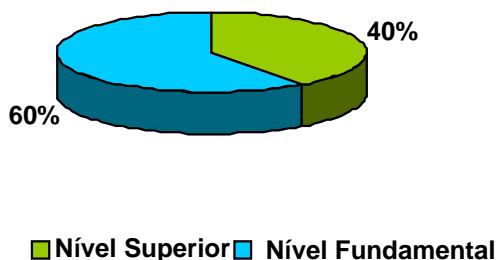
**FIGURA 6: Tempo entre limpeza e uso do aparelho de endoscopia digestiva**

Na figura 7, observamos a relação entre os diversos produtos de limpeza e desinfecção utilizados pelos Serviços de Endoscopia Digestiva, 100% dos serviços utilizam água e detergente enzimático e apenas 60% dos serviços utilizam também álcool e glutaraldeído.



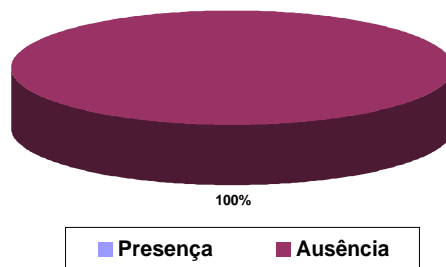
**FIGURA 7: Substâncias utilizadas para higienização do aparelho**

Em relação à escolaridade dos funcionários que realizavam o procedimento de limpeza e desinfecção dos endoscópios, vemos na figura 4 que 60% dos funcionários possuem o ensino fundamental e 40% possuem o ensino superior.



**FIGURA 8: Nível de escolaridade dos profissionais que realizam limpeza dos equipamentos**

Uma característica comum de todos os serviços é em relação a ausência da Fiscalização da Vigilância Sanitária. A VISA nunca compareceu a nenhum dos serviços entrevistados.



**FIGURA 9: Visita da Vigilância Sanitária**

Assim como neste estudo, a maioria dos trabalhos publicados na literatura científica sobre prevalência e transmissão da hepatite C envolve doadores de sangue, devido à facilidade de obtenção de grandes amostras populacionais e dados sorológicos.

A variável de interesse para a realização deste trabalho foi a endoscopia digestiva como fator de risco para a transmissão da hepatite C, sendo encontrado  $OR=2,68$  e  $p= 0,015$ . Com os resultados apresentados nas duas etapas do estudo, verificamos que o procedimento endoscópico pode ser um fator de risco para a soropositividade ao HCV. Existe uma polêmica na literatura sobre a possibilidade de transmissão do HCV por procedimentos endoscópicos.

No estudo caso-controle realizado por ALAVIAN *et al* (2002), utilizando 193 doadores de sangue com sorologia positiva para o HCV e 196 doadores com sorologia negativa, observou-se que indivíduos submetidos ao procedimento de endoscopia digestiva tenham uma chance quatro vezes maior de adquirir infecção, quando comparados aos que não se submeteram ao mesmo procedimento. Os outros fatores de risco encontrados neste trabalho foram: transfusão de sangue, uso de drogas ilícitas e comportamento sexual.

KIM *et al* (2002) investigando os fatores envolvidos na transmissão do HCV, concluíram que a endoscopia digestiva pode estar envolvida na infecção. Neste estudo, o valor da OR foi de 3,57 para a variável endoscopia digestiva e  $OR= 2,75$  para transfusão de sangue. O grupo de casos foi constituído por 178 pacientes com sorologia positiva para a hepatite C e o grupo de controles por 226 pacientes com sorologia negativa para o HCV.

Alguns autores consideram que os estudos que fizeram suspeitar de uma responsabilidade importante da endoscopia digestiva na epidemia da hepatite C têm um nível de prova fraco, visto que, até o momento, o potencial infeccioso das partículas virais (RNA do HCV) encontradas por técnicas de biologia molecular no aparelho após uso em pacientes com hepatite C crônica, é desconhecido. (PALAZZO, 1999)

Em 1993, Tennenbaum *et al* evidenciaram um caso de soroconversão para o HCV após colangiografia retrógrada. Neste relato, evidências clínicas e cronológicas evidenciaram o procedimento como único fator de risco da paciente em questão, sendo muito provável a transmissão nosocomial. No estudo de ARDIZZONE *et al* (2000) o vírus da hepatite C foi obtido em duas pinças de biópsia após o procedimento, logo, pode estar presente no canal operador do endoscópio, sendo possível sua transmissão.

A grande maioria dos autores verificou que, em caso de desinfecção imperfeita do endoscópio, o vírus C pode ser transmitido por endoscopia digestiva assim como por qualquer

procedimento médico invasivo (ALLEMAND *et al.*, 1995; DESPREZ, 1996; BRONOWICKI *et al.*, 1997; ARDIZZONE *et al.*, 2000; MELE *et al.*, 2001; MUSCARELLA, 2001).

De todo modo, nosso estudo confirma resultados obtidos em outros países e mesmo resultados obtidos no Brasil, por ABRÃO NETO (1999), que também observou que a endoscopia digestiva alta era um fator de risco para a transmissão do HCV entre doadores de sangue, embora com um OR menor que o que encontramos no nosso estudo (1,81 versus 2,68).

Quando analisamos os dados obtidos nas enquetes feitas nos serviços de endoscopia digestiva, constatamos que os protocolos de limpeza e desinfecção dos endoscópios são, no mínimo, muito frágeis. Há poucas divergências, na literatura, quanto ao fato de que o HCV pode contaminar os endoscópios. Embora não esteja totalmente clara a real possibilidade de transmissão do vírus de um paciente ao outro, através do endoscópio, fica bastante evidente a necessidade de procedimentos que efetivamente sejam capazes de desinfetar o endoscópio após realização de endoscopias, eliminando, entre outros agentes, o vírus da hepatite C.

As evidências disponíveis na literatura (PALAZZO *et al.*, 1999; ARDIZZONE *et al.*, 2000; DEFLANDRE, 2001) mostram que a correlação deste objetivo só é conseguida com a utilização de glutaraldeído 2%, onde o aparelho deve ficar imerso nesta solução por vinte minutos a temperatura ambiente.

Por isto, países como a França possuem um protocolo de limpeza e desinfecção a ser seguido por todos os serviços de endoscopia digestiva. No protocolo francês de limpeza e desinfecção de endoscópios o aparelho obrigatoriamente fica submetido à solução com glutaraldeído 2% por 20 minutos entre a realização de exames em pacientes, independentemente de sua sorologia (SYSTCHENKO *et al.*, 2000).

Nosso estudo mostra que nenhum dos serviços avaliados segue as normas internacionais que fixam as melhores práticas para a desinfecção de endoscópios, todos os serviços visitados utilizam água e detergente enzimático na limpeza e desinfecção do aparelho, apenas dois serviços deixam o endoscópio imerso em solução contendo glutaraldeído 2% por 20 minutos e somente um serviço possui Procedimento Operacional Padrão, porém o mesmo não era seguido pelos funcionários do serviço.

Sendo assim, não é de estranhar que os estudos caso-controle, como o nosso, mostrem que a endoscopia digestiva é um fator de risco para a transmissão de hepatite C.

Como não há legislação específica, não há também inspeção, por parte da Vigilância Sanitária, aos serviços, já que não haveria padrões a serem exigidos ou fiscalizados.

Parece-nos imperioso que o Brasil crie normas que estabeleçam procedimento para a desinfecção e limpeza dos endoscópios, visando à diminuição do risco sanitário, que a traduz

entre outras complicações pela transmissão do HCV. Estas normas devem, obrigatoriamente, levar em conta a realidade dos serviços- grande número de pacientes, pequeno número de endoscópios, dificuldade na aquisição de novos instrumentos- sem, no entanto, transgir quanto à eficácia dos métodos empregados para desinfecção.

Outras variáveis de importância encontradas para a transmissão do HCV no nosso estudo foi uso de droga injetável, uso de droga nasal, transfusão de sangue. Com relação a essas variáveis, a literatura é unânime em dizer que existe uma possível contaminação (ROUDOT-THORAVAL *et al.*, 1994; PONCHON, 1997; ALTMAN *et al.*, 1999; MERLE, *et al.*, 1999, RASSIAT *et al.*, 2002).

Para usuários de drogas injetáveis, a OR foi de 11,65 (I.C= 1,19 – 114,32 e p=0,032) (Tabela 6), o que aponta esta situação como fator de risco mais importante para a soropositividade do HCV. Nos Estados Unidos, mais de 90% dos jovens usuários de drogas injetáveis são infectados pelo HCV durante o primeiro ano de uso, provavelmente através da reutilização de seringas contaminadas (LARSON *et al.*, 2001).

A prevalência de HCV em usuários de drogas ilícitas no mundo é alta (THOMAS *et al.*, 1995; MAUGAT *et al.*, 2003). Em nosso estudo, obtivemos OR= 5,43 (I.C= 2,03 – 14,54) (Tabela 6) para usuários de droga nasal. Vários estudos apontam uma relação significativa da transmissão do HCV em usuários de droga nasal que compartilham o canudo (CONRY-CANTILENA *et al.*, 1996; ALTER *et al.*, 1997).

Na análise dos dados, encontramos OR= 9,19 (I.C= 3,26 – 25,88) para transfusão de sangue. Nesta amostra, todos os indivíduos receberam transfusão de sangue antes de 1990. Diversos estudos apontam a transfusão como o grande fator de transmissão da doença até o início da década de 90. Antes da introdução dos testes sorológicos para a detecção de anticorpos anti-HCV no início dos anos 1990, a transmissão do vírus da hepatite C por transfusão de sangue era freqüente (WANG *et al.*, 1990; HUMPE *et al.*, 2000). Com a introdução de testes de alta sensibilidade e da seleção rotineira na triagem dos doadores de sangue, reduziu-se substancialmente o risco de transmissão após uma transfusão com sangue testado (WANG *et al.*, 1990; CONRY-CANTILENA *et al.*, 1996; HUMPE *et al.*, 2000; MURPHY *et al.*, 2000). O resultado pode ter sido influenciado pelo fato de todos os doadores expostos à transfusão de sangue terem-na recebido antes de 1990, já que pessoas transfundidas mais recentemente não são aceitas como doadores. Atualmente a chance de transmissão transfusional do HCV é ínfima e provavelmente nossos dados seriam diferentes caso os pacientes analisados tivessem recebido a transfusão após a introdução dos testes de triagem sorológica de 3ª geração conforme discutido em diversos trabalhos recentes (PALAZZO *et al.*, 1999; GEORG *et al.*, 2001)

Com relação à transmissão sexual, observamos que o grande número de parceiros sexuais pode estar associado à transmissão da hepatite C, OR= 4,77 (I.C. 95%= 1,65 – 13,83 e p=0,005). Segundo análise realizada por Merle 1999, número elevado de parceiros sexuais, entre outros fatores, estaria associado à transmissão da hepatite C. Em 1999, Alter *et al* apresentaram estudos de prevalência e incidência demonstrando elevado risco de transmissão sexual da hepatite C na população norte-americana. Recentemente um trabalho realizado por Tahan *et al* (2005) constatou que a via sexual pode ser um provável fator de risco para a transmissão do HCV.

Evidências de transmissão sexual entre pessoas com múltiplos parceiros durante sexo não-protetido ou associação a doenças sexualmente transmissíveis são descritas em estudos caso-controle, relatos de caso e dados de vigilância com base populacional. (ALTER, 1982; ALTER, 1989).

O risco de transmissão sexual entre pessoas com um mesmo parceiro estável parece ser muito baixo (ALTER, 1982; ALTER, 1989). Porém, existem controvérsias na transmissão sexual do HCV, pois os estudos não conseguem documentar os diferentes tipos de atividades sexuais entre casais heterossexuais ou homossexuais.(MAC DONALD, 1996).

Atualmente, a transmissão sexual não é considerada uma via primordial ou eficaz de aquisição do HCV em casais heterossexuais monogâmicos, não havendo recomendações de proteção em relação à atividade sexual entre esses casais (WRIGHT *et al.*, 1998).

Para as demais variáveis analisadas: tratamento dentário, cirurgia, tatuagem e piercing, não encontramos associações estatisticamente significativas.

Na literatura científica, muitos estudos apontam essas variáveis como fatores de risco para a transmissão do HCV (SUZUKI *et al.*, 1994; FRANK *et al.*, 2000). Talvez pelo fato de o tamanho da amostra ser relativamente pequeno quando comparado a outros estudos caso-controle não conseguimos encontrar associações com essas variáveis.



## **Limitações do Estudo**

O viés de seleção foi minimizado pela inclusão no estudo indivíduos da mesma base populacional, ou seja, candidatos à doação de sangue (MACMAHON & TRICHOPOULOS, 1996).

Devemos considerar um problema enfrentado o viés de memória ou de informação do entrevistado, visto que indivíduos informados sobre sua soropositividade tendem a se recordar mais de exposições passadas que indivíduos soronegativos, pois seriam mais interessados nos resultados de novas pesquisas (KELSEY *et al.*, 1986; CHECKOWAY *et al.*, 1989).

Em relação ao viés do entrevistador, colocou-se em prática um estudo piloto, para abranger um treinamento e domínio das questões relativas ao estudo (MORGENSTEIN, 1989). Os entrevistadores não eram mascarados, eram informados do status sorológico do doador. A equipe foi composta por 1 biomédica e 1 acadêmica de medicina.

Concluimos com este estudo que a endoscopia digestiva é um provável fator de risco para a transmissão da hepatite C, sobretudo porque as técnicas de limpeza e desinfecção do endoscópio aplicadas não seguem as normas internacionais.

As outras variáveis mais associadas à Hepatite C, em doadores, no Instituto Estadual de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti foram:

- Transusão de sangue
- Uso de droga nasal
- Uso de droga venosa
- Cirurgia
- Elevado número de parceiros sexuais

Não foram encontradas associações estatisticamente significativas para as seguintes variáveis:

- Tratamento dentário
- Tatuagens
- Piercing

Nosso estudo sugere que é urgente a criação de normas brasileiras para a limpeza de endoscópios, e que, a partir disto, a Vigilância Sanitária procure controlar o cumprimento destas diretivas.

## BIBLIOGRAFIA

ABRÃO NETO. **Fatores de risco para hepatite C: estudo (tipo caso-controle) em doadores de sangue não transfundidos e não usuários de drogas injetáveis no Rio de Janeiro 1997/1998.** Rio de Janeiro: UERJ, 1999. 197p. il. Tese de Doutorado – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Instituto de Medicina Social, Rio de Janeiro.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Disponível em [www.anvisa.gov.br/sangue/hemoterapia/relatorios-producao/index.htm](http://www.anvisa.gov.br/sangue/hemoterapia/relatorios-producao/index.htm). Acesso em 20/03/2004.

AKOBENG AK. Quality of life of patients with chronic hepatitis C virus infection. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, v. 30, n. 2, p. 224 – 226, 2000.

ALAVIAN SM, GHOLAMI B, MASARRAT S. Hepatitis C risk factors in Iranian volunteer blood donors: a case-control study. **Journal of Gastroenterology Hepatology**, v. 17, n. 10, p. 1092-7, 2002.

ALLEMAND I, PERREARD M, NICOLAS DE LAMBALLERIE X *et al.* Lack of evidence of intestinal endoscopy as a route of transmission of hepatitis C virus. **Gastroenterology**, v. 108, p. A1025, 1995.

ALTER MJ. Sporadic non-A non-B hepatitis: frequency and epidemiology in an urban U.S population. **Journal of Infectious Diseases**, v. 145, n. 6, p. 886 – 93, 1982.

ALTER MJ, COLEMAN PJ, ALEXANDERWJ *et al.* Importance of heterosexual activity in the transmission of hepatitis B and non-A non-B hepatitis. **Journal of American Medical Association**, v. 262, n. 9, p. 1201 – 5, 1989.

ALTER HJ. New kit on the block: Evaluation of a second-generation assays for detection of antibody to the hepatitis C. **Hepatology**, v. 15, n. 2, p 350-353, 1992.

ALTER HJ, CONRY-CANTILENA C, MELPOLDER J *et al.* Hepatitis C in asymptomatic blood donors. **Hepatology**, v. 26, n. 1, p. S-29 – S-33, 1997.

ALTER MJ, KRUSZON-MORAN D, NAINAN OV *et al.* The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1989 through 1994. **New England Journal of Medicine**, v. 341, n. 8, p. 556-62, 1999.

ALTMAN C, LESIOUR A, DUNBAVAND A *et al.* Dépistage des maladies à risque d'infection virale C en Médecine générale. **Gastroentérologie Clinique et Biologique**, v. 23, n. 3, p 359-362, 1999.

AMERICAN SOCIETY FOR GASTRINTESTINAL ENDOSCOPY. Disponível em [www.askasge.org/pages/misc](http://www.askasge.org/pages/misc/misc_appropriate_use_endo_00.cfm) misc appropriate use endo 00.cfm. Acesso em 10/05/2005

ARDIZZONE JF, CAUSSE X, POTIER P *et al.* Les procédures de décontamination du matériel d'endoscopie digestive sont efficaces vis-à-vis du risque de transmission du virus de l'hépatite C. **Gastroentérologie Clinique et Biologique**, v. 24, n. 10, p 975, 2000.

BASSIT *et al.* Chronic hepatitis C virus infections in Brazilian patients: association with genotypes, clinical parameters and response to long term alfa interferon. **Revista de Medicina Tropical**. São Paulo, v. 41, n. 3, p. 183-9, May 1999.

BARRETTINFO. Disponível em [www.barrettsinfo.com/figures/fig3a\\_6.jpg](http://www.barrettsinfo.com/figures/fig3a_6.jpg). Acesso em 10/05/05

BECHEUR H, HARZIE M, COLARDELLE P *et al.* Hepatitis C virus contamination of endoscopes and biopsy forceps. **Gastroenterology Clinical of Biology**, v. 24, n. 10, p 906-10, Oct, 2000

BLIGHT KJ, RICE CM. Secondary structure determination of the conserved 98-base sequence at the 3' terminus of hepatitis C virus genome RNA. **Journal of Virology**, v. 71, n. 10, p. 7345-52, 1997.

BRANDÃO AB, FUCHS SC. Risk factors for hepatitis C virus infection among blood donors in Southern Brazil. **Biomed Central Gastroenterology**, v. 8, n. 1, p. 18, Aug 2002.

BRASIL. Carta Pública nº 08, de 04 de abril de 2003. Regulamento Técnico para serviço de Endoscopia Digestiva e Respiratória. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 7 de abr. 2003.**

BRASIL. Portaria nº 262 de 5 de fevereiro de 2002. Torna obrigatório, no âmbito da Hemorrede Nacional a inclusão nos serviços de hemoterapia públicos, filantrópicos e/ou privados contratados pelo SUS e privados, os testes de amplificação e detecção de ácidos nucléicos-NAT, para HIV e HCV, em todas as amostras de sangue de doadores. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 6 fev. 2002.**

BRASIL. Portaria nº 263 de 5 de fevereiro de 2002. Tem como objetivo instituir, no âmbito do SUS, o programa nacional para prevenção e o controle das hepatites virais, a ser desenvolvido de forma articulada pelo Ministério da Saúde e pelas Secretarias de Saúde dos estados, Distrito Federal e municípios. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Brasil, DF, 6 de fev. 2002.**

BRASIL. Resolução Diretoria Colegiada-RDC nº 343 de 13 de dezembro de 2002. Aprovar o Regulamento Técnico para obtenção, testagem, processamento e Controle de Qualidade de Sangue e Hemocomponentes para uso humano, que consta como Anexo. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 19 dez. 2002.**

BRASIL. Portaria nº 79 de 31 de janeiro de 2003. Determina a implantação, no âmbito da Hemorrede Nacional, nos serviços de Hemoterapia públicos, filantrópicos, privados contratados pelo SUS, e exclusivamente privados, a realização dos testes de amplificação e detecção de ácidos nucléicos (NAT), para HIV e para HCV, nas amostras de sangue de doadores. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 03 de fev. 2003.**

BRONOWICKI JP, BIGARD MA. Endoscopie digestive et risque de transmission du virus de l'hépatite C. **Gastroentérologie Clinique et Biologique**, v. 19, n. 4, p. 337-339, 1995.

BRONOWICKI JP, PHARM VV, BOTTÉ C *et al.* Patient - to - Patient transmission of hepatitis C virus during colonoscopy. **New England Journal of Medicine**, 24, p 237-240, 1997.

BUKH J, MILLER R, PURCELL RH *et al.* Genetic heterogeneity of hepatitis C virus: quasispecies and genotypes. **Seminar in Liver Diseases**, v. 15, n. 1, p. 41-63, 1995.

BURATTI E, GEROTTO M, PONTISSO P *et al.* In vivo translational efficiency of different hepatitis C virus 5' NCRs. **Federation of European Biochemical Societies Lett**, v. 411, n. 2-3, p. 275-80, 1997.

BUSEK S, OLIVEIRA G. Molecular epidemiology of the hepatitis C virus in Brazil. **Genetics and Molecular Research**, v. 2, n. 1, p. 117-123, 2003.

CHAYAMA K, TSUBOTA A, KOBAYASHI M *et al.* Pretreatment virus load and multiple amino acid substitutions in the interferon sensitivity-determining region predict the outcome of interferon treatment in patients with chronic genotype 1b hepatitis C virus infection. **Hepatology**, v. 25, n. 3, p. 745-9, 1997.

CHECKOWAY H, PECERCE N & CRAWFOND-BROWN DJ. **Research Methods in Occupational Epidemiology**. New York, Oxford University Press, 1989.

CHOO Q, KUO G, WEINER A.J *et al.* Isolation of cDNA Clone Derived from a Blood-Borne Non-A, Non-B Viral Hepatitis Genome. **Science**, v. 244, n. 4, p. 359-362, 1989.

CONRY-CANTILENA C, VANRADEN M *et al.*, Routes of infection, viremia and liver disease in blood donors found to have hepatitis C virus infection. **New England Journal of Medicine**, v. 334, n. 26, p. 1691-1696, 1996.

CORRAO G, ARICOO S. Independent and combined action of hepatitis C virus infection and alcohol consumption on the risk of symptomatic liver-cirrhosis. **Hepatology**, v. 27, p. 914, 1998.

DAMEN M, CUYPERS HT. Detection of hepatitis C virus RNA: application to diagnostics and research. **Current in Studies Hematology and Blood Transfusion**, v. 62, p. 76-101, 1998.

DAVIS GL. Clinical manifestations of chronic viral hepatitis. **American Journal of Gastroenterology**, v. 92, p. 4-17, 1997.

DAVIS GL, LAU JY. Factors predictive of a beneficial response to therapy of hepatitis C. **Hepatology**, v. 26, n. 9, p 122S-127S, 1997.

DEFLANDRE J *et al.* Risk of contamination by hepatitis C of endoscopes utilized in gastroenterology hospital service. **Revue Médecine de Liege**, v. 56, n. 10, p. 696-8, 2001.

DESPREZ D, DUCOS J, BIANCHI-MONDAIN AM *et al.* Evaluation of hepatitis C virus transmission through endoscopic biopsies of digestive tract. A preliminary report. **Hepatology**, v. 23, p. I-45, 1996.

DI BISCEGLIE A. Natural history of hepatitis C: its impact on clinical management. **Hepatology**, v. 31, p. 1014-8, 2000.

DIAGNOSTICONLINE. Disponível em [www.diagnosticonline.com.br](http://www.diagnosticonline.com.br). Acesso em 10/05/2005.

DONAHUE JG *et al.* The declining risk of post-transfusion hepatitis C virus infection. **New England Journal of Medicine**, v. 327, n. 6, p. 369-73, 1992.

EASL. International Consensus Conference on hepatitis C Panel. Consensus Statement. **Journal of Hepatology**, v. 30, p. 956-961, 2000.

FRANK C. The role of parenteral antischistosomal therapy in the spread of hepatitis C virus in Egypt. **Lancet**, v. 355, n. 9207, p. 887-891, 2000.

GEORG M. LAUER, MD, AND BRUCE D. WALKER, MD. Hepatitis C virus infection. **New England Journal of Medicine**, v. 345, n.1, p. 41-52, 2001.

GRETH D, COREY L *et al.* Assessment of hepatitis C virus RNA levels by quantitative competitive RNA PCR: high-titer viremia correlates with advanced stage of disease. **Journal of Infectious Diseases**, v. 169, p. 1219-25, 1994.

GRETCH DR. Diagnostic tests for hepatitis C. **Hepatology**, v. 26, n. 3, p. 43-47, 1997.

GRETCH DR, LEE W, COREY L. Use of aminotransferase, hepatitis C antibody, and hepatitis C polymerase chain reaction RNA assays to establish the diagnosis of hepatitis C virus infection in a diagnostic virology laboratory. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 30, n. 8, p. 2145-2149, 1992.

HABIB M, MOHAMED MK, ABDEL AF *et al.* Hepatitis C virus infection in a community in the Nile Delta: factors for seropositivity. **Hepatology**, v. 33, n. 1, p. 248-53, Jan, 2001.

HIJITAKA C, MIUSHIMA H *et al.* Two distinct proteinase activities required for the processing of a putative non-structural precursor protein of hepatitis C virus. **Journal of Virology**, v. 67, p. 4665-75, 1993.

HUMPE A, LEGLER TJ, NUBLING CM *et al.* Hepatitis C virus transmission through quarantine fresh-frozen plasma. **Trombosis and Haemostasis**, v. 84, n. 5, p. 784 – 788, 2000.

KAMOSHITA N, TSUKIYAMA-KOHARA K *et al.* Genetic analysis of internal ribosomal entry site on hepatitis C virus RNA: implication for involvement of the highly ordered structure and cell type-specific transacting factors. **Virology**, p. 233:9-18, 1997.

KATO N. Genome of human hepatitis C virus (HCV): gene organization, sequence diversity, and variation. **Microbial and Comparative Genomics**, v. 5, n. 3, p. 129 – 51, 2000.

KELSEY JL, THOMPSON WD & EVANS AS. **Methods in observational epidemiology**. New York, Oxford University Press, 1986.

KIM YS, AHN YO, LEE HS. Risk factors for hepatitis C virus infection among Koreans according to the hepatitis C genotype. **Journal of Korean Medical Science**, v. 17, n. 2, p. 187-92, April, 2002.

KODALI VP, GORDON SC, SILVERMAN AL *et al.* Levels of Hepatitis C Virus (HCV) RNA correlate with Histology but not Mode of Transmission. **Hepatology**, v. 18, n. 4, p. 81, 1993.

KUO G, CHOO QL *et al.* An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. **Science**, v. 244, p. 362-3, 1989.



LARSON AM, CARITHERS RL et al. Hepatitis C in Clinical Practice. **Journal of Internal Medicine**, v. 249, n. 2, p. 111- 120, 2001.

LAU JY, DAVIS GL *et al.* Significance of serum hepatitis C virus RNA levels in chronic hepatitis C. **Lancet**, v. 341, n. 8859, p. 1501-4, 1993.

LO SY, SELBY MJ *et al.* Interaction between hepatitis C virus core protein and E1 envelope protein. **Journal of Virology**, v. 70, p.5177-82, 1996.

MAC DONALD M, CROFTS N *et al.* Transmission of hepatitis C virus: rates, routes and cofactors. **Epidemiologic Reviews**, v. 18, n. 2, p. 137-48, 1996.

MACMAHON B, TRICHOPOULOS D. **Epidemiology: principles and methods**. 2 nd ed. Little, Braun & co., Boston, 1996.

MARTELL M, ESTEBAN JI *et al.* Hepatitis C virus (HCV) circulates as a population of different but closely related genomes: quasispecies nature of HCV genome distribution. **Journal of Virology**, v. 66, p. 3225-9, 1992.

MARCELLIN P. Hepatitis C: clinical spectrum of disease. **Journal of Hepatology**, v. 31, p. 9-16, 1999.

MAUGAT S, ASTAGNEAU P, THIBAUT V et.al. Nosocomial risk factors of hepatitis C infection. A multicenter study in a hospital-based population. **Revue d' Epidémiologie et Santé Publique**, v. 51, n. 3, p. 301-8, Junho, 2003.

MELE A, SPADA E, SAGLIOCCA L et.al. Risk of parenterally transmitted hepatitis following exposure surgery or other invasive procedures: results from the hepatitis surveillance system in Italy. **Journal of Hepatology**, v. 35, n. 2, p. 284-9, 2001.

MERLE V, GORIA O, GOURIER-FRERY C *et al.* Facteurs de risqué de contamination par le virus de l'hépatite C. **Gastroenterology Clinical Biology**, v. 23, p. 439-446, 1999.

MIYAMURA T, MATSUURA Y. Structural proteins of hepatitis C. **Trends on Microbiology**, v. 1, p. 229-31, 1993.

MORGENSTEIN H. **Epidemiology Methods II**, 1989.

MURPHY EL *et al.* Risk factors for hepatitis C virus infection in United States blood donors. NHLBI Retrovirus epidemiology donors study. **Hepatology**, v. 31, n. 3, p. 756 – 762, 2000.

MUSCARELLA LF. Recommendations for preventing hepatitis C virus infection: Analysis of a Brooklyn endoscopy clinic outbreak. **Infection Control and Hospital Epidemiology**, v. 22, p. 669, 2001.

National Institute of Health consensus development conference panel. Statement: Management of hepatitis C. **Hepatology**, v. 26, n. 1, p. 25 – 105, 1997.

OLIVEIRA GC, CARMO RA, ROCHA MO *et al.* Hepatitis C virus genotypes in hemophiliacs in the state of Minas Gerais, Brazil. **Transfusion**, v. 39, n. 11-12, p. 1194-9, 1999.

OLIVEIRA ML, BASTOS F.I, TELLES P.R *et al.* Prevalence and risk factors for HBV, HCV and HDV infection among injection drug users from Rio de Janeiro, Brasil. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 32, n. 9, p. 1107-14, Sep 1999.

PALAZZO L, PONCHON T. Sautereau et le Conseil d' Administration de la Société Française d' Endoscopie Digestive. Endoscopie et virus de l'hépatite C: quel risque?. **Gastroenterology Clinical Biology**, v. 23, p. 812-816, 1999.

PONCHON T. Transmission of hepatitis C and prion diseases through digestive endoscopy: Evaluation of risk and recommend practices. **Endoscopy**, v. 28, p 199-202,1997.

POYNARD T, DEDOSSA P, OPOLON P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. **Lancet**, v. 349, p. 825-32, 1997.

POZZATO G, MORETTI M *et al.* Severity of liver disease with different hepatitis C viral clones. **Lancet**, v. 338, p. 509, 1991.

- PURCELL R. The hepatitis C virus: overview. **Hepatology**, v. 26, n. 3, p. 11-14, 1997.
- RASSIAT E, MINELLO A, MILAN C *et al.* Digestive endoscopy past in a general population contaminated by hepatitis C virus. **Journal of Hepatology**, v. 36, p 245, 2002.
- REGEV A, SCHIFF ER. Hepatology: A century of progress. Viral hepatitis A, B, and C. **Clinics in Liver Disease**, v. 4, p. 47-71, 2000.
- REIS MM. Testes imunológicos. **Manual ilustrado para profissionais de saúde**. Porto Alegre (RS): AGE Editora; 1998.
- ROSEN HR, GRETCH DR. Hepatitis C virus: current understanding and prospects for future therapies. **Molecular Medicine Today**, v. 5, p. 393-99, 1999.
- ROUDOT -THOROVAL F, BASTIE A, PAWLITSKY JM *et al.* Prévalence, gravité et facteurs de risqué des hépatites chroniques C en France: Enquête Nationale. **Gastroentérologie Clinique et Biologique**, p 1080, 1994.
- ROUDOT -THOROVAL F, BASTIE A, PAWLITSKY JM *et al.* Epidemiological factors affecting the severity of Hepatitis C virus-related liver disease: A French survey of 6.664 patients. **Hepatology**, p 485-490, 1997.
- SAKAI N *et al.* Effectiveness of manual cleaning and disinfection of gastroendoscopes with 3% glutaraldehyde for decreasing risk of transmission of hepatitis C virus. **American Journal of Gastroenterology**, v. 96, n. 6, p. 1803-6, 2001.
- SANTOLINI E, MIGLIACCIO G, *et al.* Biosíntesis and biochemical properties of the hepatitis C virus core protein. **Journal of Virology**, v. 68, n. 6, p. 3631-41, 1994.
- SANTOLINI E, PACINI L *et al.* The NS2 protein of hepatitis C virus is a transmembrane polypeptide. **Journal of Virology**, v. 69, n. 12, p. 746-71, 1995.
- SCHEMBRE DB. Infections complications associated with gastrointestinal endoscopy. **Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America**, v. 10, n. 20, p. 215-32, 2000.

SCHIFF ER, DE MEDINA M, KAHN RS *et al.* New perspectives in the diagnosis of hepatitis C. **Seminar of Liver Diseases**, v. 19, n. 1, p. 3-15, 1999.

SEEF LB. Natural history of hepatitis C. **Hepatology**, v. 26, p. 215, 1997.

SHUKLA DD, HOYNE PA, WARD CW *et al.* Evaluation of complete genome sequences and sequences of individual gene products for the classification of hepatitis C viruses. **Archives of Virology**, v. 140, n. 10, p. 1747-61, 1995.

SMITH DB, MELLOR J, JARVIS LM *et al.* Variation of the hepatitis C virus 5' non-coding region: implications for secondary structure, virus detection and typing. The International HCV Collaborative Study Group. **Journal of General Virology**, v. 76, n. 7, p. 1749-61, 1995.

SYSTCHENKO R, MARCHETTI B, CARNAD JN *et al.* Guidelines of the French Society of Digestive Endoscopy: Recommendations for setting up clearing and disinfection procedures in gastrointestinal endoscopy. **Endoscopy**, v. 32, n. 10, p. 807 – 818, 2000.

SUZUKI K. Confirmation of hepatitis C virus transmission through needlestick accidents by molecular evolutionary analysis. **Journal of Infectology Diseases**, v. 170, n. 6, p. 1575-8, 1994.

TAHAN V, KARACA C, YILDIRIM B *et al.* Sexual transmission of HCV between spouses. **American Journal of Gastroenterology**, v. 100, n. 4, p. 821-824, 2005.

TANAKA T, KATO N, CHO MJ *et al.* A novel sequence found at the 3' terminus of hepatitis C virus genome. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 215, n. 2, p. 744-9, 1995.

TANJI Y, HIJIKATA M, SATOH S *et al.* Hepatitis C virus-encoded nonstructural protein NS4A has versatile functions in viral processing. **Journal of Virology**, v. 69, n. 3, p. 1575-81, 1995.

TENNENBAUM R, COLARDELLE P, CHOCON M *et al.* Hepatitis-C after esdoscopis retrograde cholangiography. **Gastroenterology Clinical Biology**, v. 17, n. 10, p. 763-764, 1993.

THOMAS DL, VLAHOV D *et al.* Correlates of hepatitis C virus infection among injection drug users. **Medicine**, v. 74, p. 212-220, 1995.

TONG MJ, EL-FARRO NS, REIKES AR *et al.* Clinical outcomes after transfusion-associated hepatitis C. **New England Journal of Medicine**, v. 332, p. 1463, 1995.

TSAI SL, LIAW YF *et al.* Detection of type 2-like T-helper cells in hepatitis C virus infection: implications for hepatitis C chronicity. **Hepatology**, v. 25, p. 449 – 458, 1997.

TSUKIYAMA-KOHARA K, LIZUKA N *et al.* Internal ribosome entry site within hepatitis C virus RNA. **Journal of Virology**, v. 66, p. 1476-83, 1992.

UMLAUFT F, WONG DT *et al.* Hepatitis C virus detection by single-round PCR specific for the terminal 3' noncoding region. **Journal Clinical of Microbiology**, v. 34, p. 2552-8, 1996.

URDEA M, WUESTEHUBE L *et al.* Hepatitis C – diagnosis and monitoring. **Clinical Chemistry**. v. 43, p. 1507-11, 1997.

WANG JT *et al.* Hepatitis C virus in a prospective study of post transfusion non-A, non-B hepatitis in Taiwan. **Journal Medical of Virology**, v. 32, n. 2, p. 83-86, 1990.

WORLD HEALTH ORGANIZATION Disponível em <http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/resources/en/print.html>. Hepatitis C- global prevalence (update). **Weekly Epidemiological Record**, vol 74, 49, p. 425, 1999. Acesso em 23/10/2003.

WRIGHT EC, SEEFF LB *et al.* Updated long-term mortality of transfusion associated hepatitis non-A, non-B. **Hepatology**, v. 28, p. 272a, 1998.

YAMADA N, TANIHARA K, TAKADA A *et al.* Genetic organization and diversity of the 3' noncoding region of the hepatitis C virus genome. **Virology**, v. 223, p. 255-61, 1996.

YASUI K, WAKITA T *et al.* The native form and maturation process of hepatitis C virus core protein. **Journal of Virology**, v. 72, p. 6048-55, 1998.

YOSHIOKA K, KAKAUMU S *et al.* Detection of hepatitis C virus by polymerase chain reaction and response to interferon a therapy: relation ship to genotypes of hepatitis C virus. **Hepatology**, v. 16, p. 293-9, 1992.

ZEIN NN. Clinical significance of hepatitis C virus genotypes. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 13, n. 2, p. 223 – 235, 2000.

## **ANEXOS**

## Termo de Consentimento

### (Anexo I)

Eu, \_\_\_\_\_  
brasileiro, identidade nº \_\_\_\_\_, declaro ter lido o documento informativo e ter sido claramente informado por um médico do Serviço de Hemoterapia do HEMORIO, acerca do protocolo de pesquisa no qual serei incluído, e ter recebido respostas claras a todas as perguntas que fiz.

Concordo em fornecer informações relativas aos diversos fatores de risco de transmissão da hepatite C. Aceito de livre e espontânea vontade participar deste estudo, cujo objetivo é determinar o risco de transmissão da hepatite C por endoscopia digestiva.

Estou ciente que este estudo não causará risco algum e nenhuma complicação.

O benefício deste estudo será as importantes informações obtidas para contribuir com o conhecimento das formas de transmissão da doença.

Fica bem claro que poderei me retirar do estudo a qualquer momento, sem ter que dar nenhuma explicação; neste caso, o meu tratamento nesta instituição em nada será prejudicado.

Antes de ser posto em prática, este estudo recebeu um parecer favorável da Comissão de Ética do HEMORIO, em reunião realizada no dia 15 / 07 / 2004 .

Rio de Janeiro, \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_.

---

Nome do Doador

---

Assinatura do Doador

Confirmo ter dado todas as explicações ao paciente sobre os objetivos e o tipo do estudo.

---

Carimbo e Assinatura da Pesquisadora

---

Testemunha



## **DOCUMENTO INFORMATIVO**

### **(ANEXO II)**

A hepatite C é uma inflamação do fígado, causada por um vírus (HCV) que constitui, na atualidade, um dos maiores problemas de saúde pública. A maior parte dos indivíduos infectados evolue para forma crônica, sendo, na maioria dos casos, sem sintomas. O desenvolvimento de cirrose e câncer de fígado podem estar associados à infecção pelo HCV.

O principal objetivo desta pesquisa é investigar a endoscopia digestiva como fator de transmissão da hepatite C.

Esta pesquisa está sendo realizada em conjunto pela Fundação Oswaldo Cruz e o Instituto Estadual de Hematologia (HEMORIO).

As pessoas convidadas a participar do estudo serão doadores de sangue do HEMORIO de ambos os sexos.

O estudo consistirá em uma entrevista com doadores de sangue de acordo com o resultado de seu exame para o HCV, a entrevista durará, em média vinte minutos, com um membro de nossa equipe e será realizada somente uma vez.

Essas perguntas irão abordar assuntos como, realização de procedimentos cirúrgicos, dentário, endoscopia, uso de drogas e transfusão de sangue.

Os resultados serão agrupados e analisados em conjunto. O sigilo sobre a identidade dos doadores será absolutamente preservado.

Este estudo não causará risco algum para as pessoas envolvidas e esperamos, contribuir para o maior conhecimento das formas de transmissão da doença, diminuindo as dúvidas que a cercam, contribuindo para práticas de saúde mais seguras a fim de reduzir sua transmissão.

## Entrevista com o Doador

(Anexo III)

### Questionário \_\_\_\_\_

Nome do doador: \_\_\_\_\_

Matrícula como doador: \_\_\_\_\_

<b>1º Parte – Perguntas Sócio-Culturais</b>
---

Data de nascimento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Idade: \_\_\_\_\_

Profissão: \_\_\_\_\_

Escolaridade: Superior completo ( )      Superior incompleto ( )

2º grau completo ( )      2º grau incompleto ( )

1º grau completo ( )      1º grau incompleto ( )

<b>2º Parte – Perguntas de características específicas da transmissão da hepatite C</b>
---

1. Já fez endoscopia digestiva alguma vez? Sim ( ) Não ( ) (em caso negativo proceder ao item 6)

2. Quantas vezes?

3. Quando foram realizadas?
4. Qual local foi realizado o procedimento?
5. Foi o primeiro exame do dia? Sim ( ) Não ( ) Não sabe ( )
6. Já recebeu transfusão de sangue ou produtos do sangue? Sim ( ) Não ( ) (em caso negativo proceder ao item 9)
7. Qual componente? Não sabe ( )
8. Quando foi feita a transfusão? Não sabe ( )
9. Faz ou já fez uso de drogas intranasal? Sim ( ) Não ( )
10. Faz ou já fez uso de drogas na veia? Sim ( ) Não ( )
11. Já fez alguma cirurgia? Sim ( ) Não ( )
12. Que tipo de cirurgia?
13. Já realizou tratamento dentário? Sim ( ) Não ( )
14. Que tipo de tratamento? 1 ( ) Canal      2 ( ) Obturação  
3 ( ) Limpeza      4 ( ) Extração
15. Quando foi realizado?
16. Já fez tatuagem? Sim ( ) Não ( )
17. Tem ou já teve piercing? Sim ( ) Não ( )
18. Quantos parceiros teve no último ano?

**Enquete aos Serviços de Endoscopia Digestiva  
(Anexo IV)**

**HOSPITAL:** \_\_\_\_\_

1. Qual o material utilizado para limpeza do endoscópio?
  
2. Como é feito o processo de limpeza e desinfecção do endoscópio?
  
3. Por quanto tempo o endoscópio permanece submetido ao material de limpeza e desinfecção?
  
4. A limpeza e desinfecção é sempre realizada entre um paciente e outro?
  
5. Quantas vezes ao dia o processo é realizado?
  
6. Existe um procedimento escrito (POP) detalhando a limpeza e desinfecção do endoscópio?
  
7. Na ausência do material usualmente empregado, é utilizado algum outro material? Qual?
  
8. Qual o nível de escolaridade dos funcionários que realizam o procedimento de limpeza e desinfecção dos equipamentos?

9. Existe algum estudo demonstrando a eficácia do procedimento de limpeza empregado?

10. Existe alguma fiscalização do processo de limpeza e desinfecção? Em caso afirmativo, que órgão realiza a fiscalização?

11. A Sociedade Brasileira de Endoscopia sugere algum protocolo de limpeza e desinfecção para o endoscópio?



## **CARTA PARA OS DOADORES (ANEXO V)**

Há alguns meses, você compareceu ao HEMORIO para doar sangue.

Os exames obrigatórios realizados no sangue doado mostraram a necessidade de repetição destes testes para confirmação de uma **hepatite C**. Estes exames confirmatórios foram positivos, indicando que provavelmente você é portador deste tipo de hepatite.

Por isto, queremos lhe convidar para comparecer ao HEMORIO para uma consulta gratuita, às segundas ou sextas-feiras, das 8 às 17 horas, ou às quartas-feiras, das 8 às 12 horas. Telefone para **8715 9870 (Dra Thaís)** ou para **2242 6080, ramal 2270 (Suely)**, para marcar uma consulta.

Nesta consulta você receberá as devidas orientações e será encaminhado para tratamento com um médico especialista.

Não deixe de vir. Sua saúde é muito importante!

Quando vier, procure o ambulatório de Hemoterapia, no térreo do HEMORIO, e traga esta carta no dia em que vier à consulta.

Atenciosamente.

Dr Luiz Amorim

Chefe de Serviço de Hemoterapia.

**APROVAÇÃO DA COMISSÃO DE ÉTICA DO HEMORIO**  
**(ANEXO VI)**



Instituto Estadual de Hematologia “Arthur de

Siqueira Cavalcanti”

**COORDENAÇÃO DE PESQUISA E RECURSOS HUMANOS**  
**COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – CEP**

---

Rio de Janeiro, 15 de julho de 2004.

**ASSUNTO:** Parecer consubstanciado de projeto de pesquisa avaliado pelo CEP HEMORIO

Prezado Pesquisador,

**O projeto, “A endoscopia digestiva como fator de risco para a transmissão de hepatite C”, cadastrado no CEP HEMORIO sob o nº 031/04 , foi aprovado pelo Comitê desta Instituição, Conforme a Resolução CNS 196, de 10 outubro de 1996.**

Ressaltamos abaixo, algumas orientações fundamentais, as quais o pesquisador deve estar muito atento:

- O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, **sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado** e deve receber uma **cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado;**
- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou, aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa que requeira ação imediata;
- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. **É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificações ao CEP e à ANVISA, junto com seu posicionamento;**
- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial.
- Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, bimestralmente e ao término do estudo.

Sendo assim, por favor, contate a Coordenação do CEP HEMORIO (Sra. Laura Jane ou Adriana) pelo telefone 2242-6080, ramal 2141, a fim de estabelecermos o fluxo de sua pesquisa e tomarmos outras providências pertinentes.

Laura Jane Neumann  
Coordenadora do CEP

HEMORIO

## **ANEXO VII**



This document was created with Win2PDF available at <http://www.daneprairie.com>.  
The unregistered version of Win2PDF is for evaluation or non-commercial use only.