

Ericson Cavalcanti Gouveia

Determinação de ponto de corte no nível da alanina aminotransferase em pacientes sob hemodiálise com e sem anti-HCV positivo.

Dissertação apresentada ao Mestrado de Medicina Interna da Universidade Federal de Pernambuco para obtenção do Grau de Mestre.

Orientador

Prof. Dr. Edmundo Pessoa de Almeida Lopes Neto

Recife – 2001

Gouveia, Ericson Cavalcanti

Determinação de ponto de corte no nível da alanina aminotransferase em pacientes sob hemodiálise com e sem anti-HCV positivo / Ericson Cavalcanti Gouveia.

– Recife : O Autor, 2001.

71 folhas : il., fig., tab., gráf.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. CCS. Medicina Interna, 2001.

Inclui bibliografia e anexos.

1. Alanina aminotransferase - Avaliação. 2. Anticorpo anti-HCV - Uso. 3. Hemodiálise.

I. Título.

616.61-008.6

CDU (2.ed.)

UFPE

616.614

CDD (21.ed.)

BC2001-264

Dissertação elaborada no Programa de Pós-Graduação da Universidade Federal de Pernambuco, área de Medicina Interna, como requisito para obtenção do Grau de Mestre.

Dedico este trabalho ao meu Pai (in memoriam), por tudo que representou na minha vida, pelos ensinamentos que deixou e as lembranças que estarão sempre vivas. Agradeço a Deus o pai que tive.

AGRADECIMENTOS

À minha mãe, sempre presente com palavras de afeto e estímulo nas horas mais imprescindíveis na minha vida.

À minha noiva Ana Lídia que soube me apoiar e aceitar os momentos distantes na dedicação da minha profissão.

Ao Prof. Dr. Edmundo Lopes, pelo estímulo e constante orientação dispensados quotidianamente na elaboração dessa dissertação e pela sua amizade

Ao Prof. Dr. Edgar Guimarães Victor e à Prof. Dra. Fátima Militão, coordenadores do Mestrado de Medicina Interna, pelo apoio e incentivo para a conclusão do estudo.

Ao Dr. Rui de Lima, pelo incentivo à realização deste estudo, além da sua competência, seriedade e segurança no exercício da medicina que sempre me servirá de exemplo.

À Direção da Clínica de Hemodiálise PRONTORIM por ter me aberto as portas para o desempenho da minha profissão bem como para a realização deste estudo.

Agradeço, também, aos colegas e funcionários da PRONTORIM, em especial às enfermeiras, pelo apoio e contribuição na coleta dos dados.

Às secretárias do Mestrado de Medicina Interna, Esmeralda Dantas e Karita Alves, pela assistência prestada durante todo o mestrado.

A todos os colegas do mestrado, pelo convívio agradável e incentivo durante a realização deste trabalho.

A todos os pacientes que me deram a oportunidade de aprendizado e que sem eles não poderia ter sido realizado este estudo.

E finalmente a Deus – Pai dos mestres, dos orientadores, dos pacientes e dos meus pais. Ao pai supremo o meu agradecimento.

RESUMO

A infecção pelo vírus da hepatite C é uma grande complicação entre os pacientes submetidos a tratamento dialítico em todo o mundo. As aminotransferases são rotineiramente empregadas para o seguimento da doença e do tratamento antiviral. A prática da utilização destas enzimas tem demonstrado que os pacientes com insuficiência renal crônica em hemodiálise apresentam níveis pouco elevados de transaminases. Para determinar um melhor ponto de corte ("cutoff") dos níveis de alanina aminotransferase na identificação de pacientes em hemodiálise com anti-HCV positivo, 202 (123 homens e 79 mulheres) pacientes foram estudados durante 6 meses. Os níveis de alanina aminotransferase foram medidos mensalmente. O valor convencional de "cutoff", pelo método, foi de 33 UI/mL para homens e 27 UI/mL para mulheres. O melhor ponto de corte foi obtido através de uma curva ROC (receiver operating characteristic). A prevalência de anti-HCV positivo foi de 7,5%. O tempo médio em hemodiálise foi maior nos pacientes anti-HCV positivos comparado ao grupo com anti-HCV negativo com média de 57 meses (7 a 248) e de 31 meses (6 a 114 meses), respectivamente ($p < 0,0001$). A média de alanina aminotransferase foi de $24,83 \pm 6,36$ UI/mL e $21,67 \pm 6,2$ UI/mL em homens e mulheres respectivamente para o grupo com anti-HCV positivo. A média de alanina aminotransferase nos pacientes com anti-HCV negativo foi de $16,5 \pm 6,38$ UI/mL e $13,17 \pm 5,02$ UI/mL para homens e mulheres respectivamente. Quando comparada, a média de alanina aminotransferase foi significativamente maior ($p < 0,0001$) entre os pacientes com anti-HCV positivo do que aqueles com anti-HCV negativo. O melhor ponto-de-corte é aquele que revela a maior sensibilidade e maior especificidade, correspondendo ao ponto mais elevado e desviado para a esquerda na curva ROC. O nosso valor de "cutoff" para a alanina aminotransferase teve uma sensibilidade e especificidade de 66,67 e 75,40%, respectivamente, quando se usa 0,60 do limite convencional de normalidade na identificação de hepatite viral. Sugere-se que os limites de normalidade para a alanina aminotransferases sejam reduzidos para os pacientes com insuficiência renal crônica em hemodiálise.

ABSTRACT

Infection by hepatitis C virus (HCV) is a major complication among patients undergoing hemodialysis therapy throughout the world. Aminotransferases have been basically employed in the follow-up of chronic HCV disease and antiviral treatments. The practical utility of measuring these enzymes has demonstrated that they are generally low in hemodialysis patients. To determine the best cutoff values of alanine aminotransferase in detecting patients in hemodialysis therapy with antibodies to hepatitis C virus, 202 (123 male and 79 female) patients were enrolled in a period of six months. Serum alanine aminotransferase was measured monthly. The conventional cutoff value of alanine aminotransferase by the method was 33 UI/mL in male and 27 UI/ml in female. The best cutoff value of alanine aminotransferase for detecting viral hepatitis was obtained from the ROC (receiver operating characteristic). The prevalence of anti-HCV positive was 7,5%. The median duration of dialysis was longer in anti-HCV positive compared to anti-HCV negative subjects (median 57 months, range 7-248, and median 31 months, range 6-114 respectively, $p < 0,0001$). Mean alanine aminotransferase levels was $24,83 \pm 6,36$ UI/mL e $21,67 \pm 6,2$ UI/mL in male and female respectively for the group with anti-HCV positive. The mean alanine aminotransferase level in the patients with anti-HCV negative was $16,5 \pm 6,38$ UI/mL and $13,17 \pm 5,02$ to both male and female. It was significantly lower in the anti-HCV negative group when compared with the anti-HCV positive group ($p < 0,0001$). The best cutoff is that which maximizes the sensitivity and the specificity, which is the point nearest the top left-hand corner of ROC plotting curve. Our revised cutoff value of alanine aminotransferase had a sensitivity and specificity of 66,67 e 75,40% respectively when we used 0,60 of the conventional criteria of alanine aminotransferase for detecting HCV in HD patients. It does suggest that serum aminotransferase cutoff value should be set at lower level for patients in hemodialysis therapy.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS	XII
I. INTRODUÇÃO	13
1. O vírus da Hepatite C (HCV)	14
2. Evolução clínica.....	17
3. O HCV na unidade de diálise.....	20
4. Testes diagnósticos.....	23
5. Aminotransferases nos paciente em diálise.....	26
II. OBJETIVOS	30
III. PACIENTES E MÉTODOS	31
1. População do estudo.....	31
1.1 Critérios de inclusão.....	31
1.2 Critérios de exclusão.....	32
2. Desenho do estudo.....	33
3. Avaliação Laboratorial.....	33
4. Método estatístico.....	34
IV. RESULTADOS	36
V. DISCUSSÃO	44
VI. CONCLUSÕES	56
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	57
VIII. ANEXOS	72

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALT	Alanina aminotransferase
Anti-HCV	Anticorpo contra o vírus da hepatite C
AST	Aspartato aminotransferase
CAPD	Diálise peritoneal ambulatorial contínua
DNA	Ácido desoxirribonucléico
ELISA	Enzyme linked immunosorbent assay
HBsAg	Antígeno de superfície do vírus da hepatite B
HBV	Vírus da hepatite B
HCV	Vírus da hepatite C
HD	Hemodiálise
HLA	Antígeno de histocompatibilidade
IRC	Insuficiência Renal Crônica
LSN	Limite superior da normalidade
PCR	Reação em cadeia da polimerase
ROC	Receiver operating characteristic
RT-PCR	PCR para Transcriptidase reversa

I INTRODUÇÃO

A infecção pelo o vírus da hepatite C representa um sério problema de saúde pública em todo o mundo. O HCV é um dos seis vírus (A, B, C, D, E e G), que juntos são

responsáveis pela maioria dos casos de doença hepática, tanto aguda como crônica. No passado, o vírus da hepatite B era a maior causa de hepatite viral nos pacientes com insuficiência renal crônica, em tratamento hemodialítico. Porém, com o emprego de medidas de controle desta infecção, através do isolamento dos pacientes infectados, da vacinação dos suscetíveis e com advento da eritropoietina recombinante, reduzindo a necessidade de hemotransfusão, constatou-se importante declínio na ocorrência de infecção pelo HBV (PEREIRA & LEVEY, 1997).

Atualmente, o HCV tem sido reconhecido como a causa mais freqüente de hepatite viral aguda e crônica nos pacientes em hemodiálise. Estima-se que nos EUA, aproximadamente, 36.000 casos novos de infecção aguda ocorram a cada ano (ALTER et al., 1998). A prevalência de anti-HCV positivo na população dos EUA é de 1,8% (ALTER et al., 1999). No Brasil, em estudo realizado em doadores de sangue, foi encontrada uma prevalência de 1,4% para o HCV (MARTINS et al., 1994). No entanto, a taxa de prevalência do HCV, nos pacientes em hemodiálise, apresenta ampla variação, desde 7% em centros do Reino Unido a 68% na Arábia Saudita (McINTYRE et al., 1994; HURAIB et al., 1995). No Brasil, em 1993, estudo realizado na Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo revelou cerca de 6% de incidência anual e de 35% de prevalência de anti-HCV positivo, em pacientes submetidos a hemodiálise (CENDOROGLO, 1993). Em recente levantamento, realizado em oito unidades de hemodiálise na região central do Brasil, avaliando-se 428 pacientes em tratamento, a prevalência de anti-HCV positivo foi de 39% (CARNEIRO et al., 2001).

Algumas questões ainda não estão esclarecidas em relação ao HCV nos pacientes sob hemodiálise. Entre as quais se discute quais as vias de propagação deste agente nas unidades de diálise, ou qual o método mais apropriado para diagnóstico e acompanhamento destes pacientes ou quais os pacientes que deveriam ser tratados e qual a terapia mais efetiva. Em virtude destas questões ainda não se conhece por completo quais as medidas que poderiam ser tomadas para prevenir a transmissão do HCV nas unidades de diálise.

1 O VÍRUS DA HEPATITE C (HCV)

O HCV é um vírus da família *Flaviviridae*, cujo genoma é uma molécula de RNA com aproximadamente 9.400 nucleotídeos, envolvido por envelope lipídico, medindo cerca de 50nm de diâmetro (KUO et al., 1989; CHOO et al., 1989). Esta seqüência de aminoácidos está dividida em duas regiões chamadas de estrutural e não estrutural (**Figura 1**). A região estrutural parece ser a responsável pela tradução do genoma viral e, por sua vez, está dividida em três sub-regiões: core (C) ou capsídeo, regiões E1 e E2. A região não estrutural (NS), por sua vez, é responsável pela replicação viral, sendo dividida em cinco sub-regiões (NS-1 a NS-5) que codificam as proteínas helicases, proteases e replicases (HOUGHTON et al., 1991).

Existem seis principais genótipos do HCV, que recebem numeração de 1 a 6, e mais de 90 subtipos, identificados pelo acréscimo de letras aos números: 1a, 1b, 2a, etc. (SIMMONDS et al., 1994, ALTER et al., 1999). De acordo com diversos levantamentos, verifica-se uma distribuição geográfica distinta entre estes genótipos. O genótipo 1 é o mais comum nos EUA e Europa, sendo o genótipo 2 e 3 menos freqüente nestas regiões e muito raro os genótipos 4, 5 e 6. O genótipo 3 foi identificado na Índia e Austrália, o tipo 4 predomina no Oriente Médio e norte da África, o tipo 5 no Sul da África e o tipo 6 identificado em Hong-Kong (DUSHEIKO et al., 1994). Em estudo desenvolvido no norte da Itália, em quatro centros de diálise, envolvendo 61 pacientes com infecção pelo HCV, foi possível a genotipagem de 53 pacientes, encontrando-se maior prevalência do subtipo 2a (57%) e do subtipo 1b (37%) (FABRIZI et al., 1997). Pesquisas realizadas na França revelaram maior predominância do subtipo 1b (BOUCHARDEAU et al., 1995). Estudos, na região sul do nosso país mostraram que o genótipo 1 é o mais prevalente com freqüência de 55% e o genótipo 3 o segundo mais prevalente, sendo responsável por 37% dos casos na região (KRUG et al., 1996).

O conhecimento da distribuição dos subtipos do HCV entre os pacientes é importante porque pode estar associado à persistência do vírus, à história natural da doença e à resposta ao tratamento com os antivirais, bem como à epidemiologia do vírus nas unidades de diálise (FARCI, 1992).

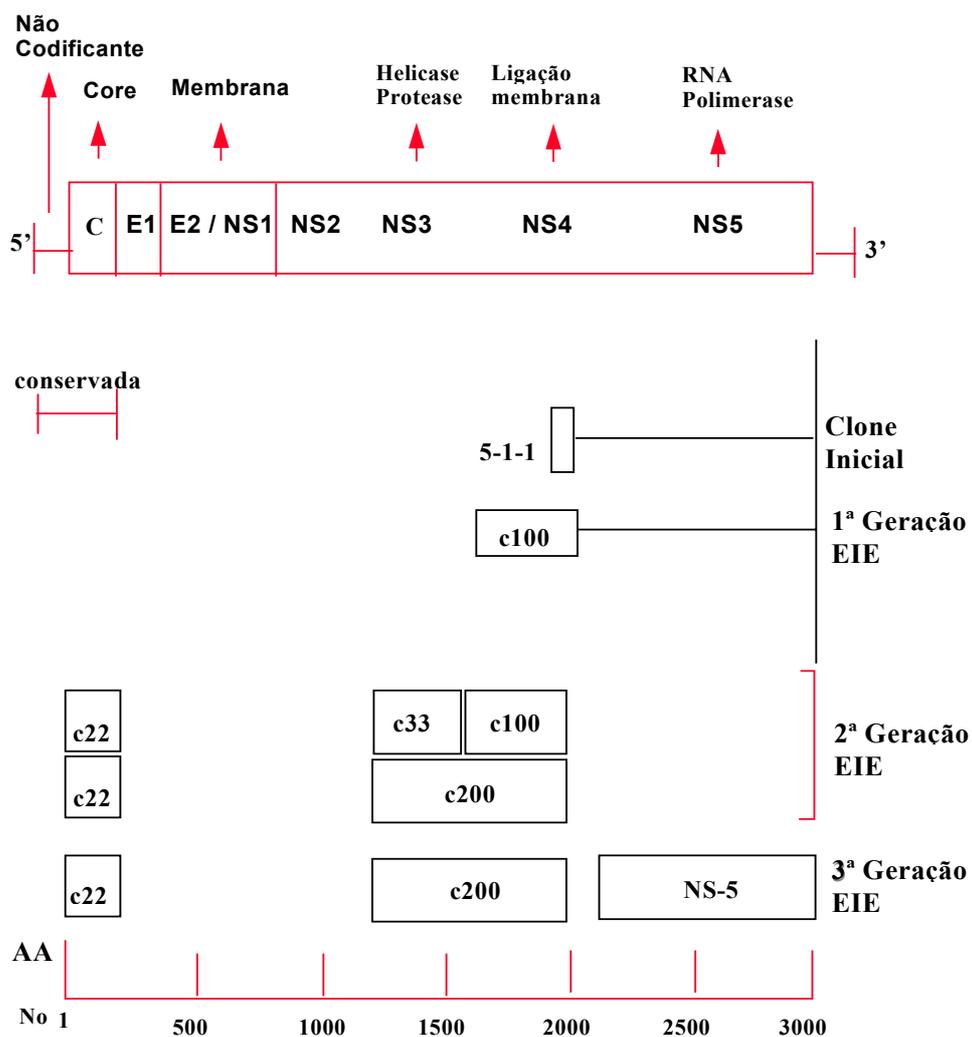


Figura I - Estrutura genômica do vírus C com suas respectivas funções e proteínas utilizadas nos ensaios para diagnóstico

2 EVOLUÇÃO CLÍNICA

A infecção pelo HCV é transmitida primordialmente através da via parenteral, tornando os politransfundidos, como os hemofílicos e renais crônicos, e os usuários de drogas por via venosa, grupos de elevado risco. Em um grande número dos casos de infecção pelo HCV, entretanto, não se conhece exatamente a via de contaminação, levantando-se possibilidades de transmissão por micro-perfurações, através de agulhas, lâminas ou tesouras compartilhadas (PEREIRA, 1998). Em estudo multicêntrico, realizado na Bélgica, 38% dos pacientes em hemodiálise nunca tinham sido transfundidos e não tinham um outro fator de risco aparente para a aquisição do HCV, que não a própria diálise (JADOUL et al., 1993).

O HCV é responsável por 20% dos casos de hepatite aguda nos Estados Unidos (ALTER et al., 1994). O período de incubação da infecção oscila em torno de 6 semanas, sendo seguido pelo período prodrômico, que tem duração de 2 a 3 semanas. A maioria dos pacientes são assintomáticos e não desenvolvem icterícia, mas cerca de 30% podem apresentar sintomas como astenia, anorexia, com apenas 15% desenvolvendo icterícia (TONG et al., 1995). Esses sintomas, quando presentes, duram de 2 a 12 semanas e tendem a diminuir com o progredir da infecção ou regredir nos casos de resolução espontânea. A ocorrência de insuficiência hepática aguda grave ou hepatite fulminante parece ser extremamente rara, no mundo ocidental, durante a infecção pelo HCV (HOOFNAGLE et al., 1995).

A maioria dos pacientes, em princípio, apresentarão lesão hepática, refletida através da elevação das aminotransferases (AST e ALT). A flutuação destas enzimas é comum após a infecção aguda, sendo característica na hepatite pelo HCV. O escape do vírus diante do sistema imune deve ser facilitado por variações dos subtipos do HCV, durante o curso da infecção, resultando na persistência viral e falta de proteção imunológica (FARCI et al., 1992).

A resolução espontânea da infecção pelo HCV ocorre em menos de 15% dos casos. Vale ressaltar, no entanto, que durante a flutuação das enzimas, a normalização dos níveis pode ter duração de meses, dificultando os critérios de cura da infecção. Cerca de 85% dos casos de infecção pelo HCV, após 6 meses do quadro agudo, irão persistir com a forma crônica da infecção pelo HCV (FARCI, et al., 1991).

A infecção crônica é tipicamente um processo insidioso, lento, sem sintomas ou sinais físicos na maioria dos pacientes, durante as primeiras duas décadas. Quando presentes, esses sintomas aparecem mais freqüentemente como fadiga ou outros como náuseas, anorexia, perda de peso, mialgia e artralgia. Tais sintomas são raramente incapacitantes, mas podem estar relacionados com a redução da qualidade de vida (FOSTER et al., 1998). Entre as manifestações extra-hepáticas estão incluídas a artrite, ceratoconjuntivite seca, líquen plano, glomerulonefrite e crioglobulinemias. A crioglobulina mista pode ser detectada em até metade dos pacientes com infecção crônica pelo HCV (D'AMICO G, 1998). No nosso meio, em estudo avaliando 113 doadores de sangue com anti-HCV positivo, a prevalência de crioglobulinas foi de 19,2% (FILGUEIRA, 1999).

No que diz respeito aos achados laboratoriais, observa-se uma grande variabilidade entre os níveis séricos de atividade das amino-transferases nos pacientes com infecção crônica pelo HCV. Cerca de 1/3 dos pacientes apresentam níveis normais de ALT, o restante tem alterações discretas (flutuantes) e apenas 25% apresentam níveis acima de 2 vezes os limites superiores da normalidade (CONRY-CANTILENA et al., 1996).

A evolução para cirrose ocorre, em média após 20 anos, em cerca de 20% dos pacientes com infecção crônica, podendo ter um curso mais acelerado quando associada ao alcoolismo, talvez por aumento da replicação viral. Vale ressaltar que o álcool, além de acelerar a progressão da doença hepática, aumenta o risco de carcinoma hepatocelular e diminui a resposta à terapia com interferon (OSHITA et al., 1994; MARSANO & PEÑA, 1998). Em estudo proveniente dos EUA, foram avaliados 131 pacientes com hepatite C crônica pós-transfusional, cerca de 22 anos após a transfusão, verificando-se que 23% dos casos apresentavam hepatite crônica, 51% cirrose e 5,3% carcinoma hepatocelular. Neste estudo o intervalo de tempo médio entre a contaminação e o diagnóstico de cada fase da

doença foi de 13,7 anos para hepatite crônica, 20,6 anos para cirrose hepática e 28,3 anos para carcinoma hepatocelular (TONG et al., 1995).

3 O HCV NA UNIDADE DE DIÁLISE

Alguns fatores de risco têm sido identificados para infecção pelo HCV em pacientes em diálise, entre os quais se incluem o número de hemotransfusões, o tempo de duração de hemodiálise, a forma de diálise (hemo ou peritoneal) e a prevalência do vírus em cada unidade.

Inicialmente, o número de hemotransfusões e a utilização de drogas por via venosa eram considerados um dos principais fatores de risco para a infecção. No entanto, com a introdução da eritropoietina recombinante humana, para tratamento da anemia nestes pacientes, ao final da década de oitenta, e a instituição do rastreamento do HCV nos bancos de sangue, nos últimos 10 anos, o risco de contaminação tem declinado progressivamente. Dessa forma, outros fatores têm sido implicados na transmissão do HCV nas unidades de diálise, como a prevalência da infecção no corpo médico e paramédico da unidade, as falhas nas medidas de controle de infecção (prevenção universal), a proximidade física entre os pacientes infectados, as máquinas de diálise e o "reuso" dos capilares, ou seja os filtros de hemodiálise podem ser reutilizados, segundo as normas para procedimentos em hemodiálise estabelecidas Portaria GM/MS N^o 82, em até 12 sessões de hemodiálise.

Em vários estudos o número de hemotransfusão e o tempo de hemodiálise (HD) têm sido fatores de riscos independentes para aquisição do HCV (MONDELLI et al., 1991; KNUDSEN et al., 1993). No entanto, a despeito das medidas sistemáticas de "screening" nos doadores de sangue e a redução no número de hemotransfusões, infecções continuam a ocorrer, sugerindo uma transmissão dentro das unidades de diálise.

Em estudo realizado pela Sociedade Portuguesa de Nefrologia, ficou demonstrado que a incidência de infecção pelo HCV correlaciona-se diretamente com a prevalência da infecção nas unidades e que os pacientes tratados em unidades que implementaram medidas para o uso exclusivo da máquina de hemodiálise ou isolaram os pacientes anti-HCV positivos em salas separadas e seus capilares em reprocessamento próprio, apresentaram menor incidência de infecção. Entre essas diferentes medidas, a menor incidência de infecção pelo HCV foi observada nas unidades que utilizavam salas separadas para os pacientes com anti-HCV positivo (PINTO DOS SANTOS et al., 1996). Este dado é conflitante com os resultados de um estudo multicêntrico e prospectivo realizado na Bélgica, no qual o isolamento dos pacientes anti-HCV positivos em salas separadas não contribuiu para a diminuição do risco de infecção, sendo dada ênfase às medidas de precauções universais estabelecidas pelo CDC - Center for Disease Control and Prevention dos EUA (JADOUL et al., 1998). Os autores sugerem que o isolamento desses pacientes poderia levar a um descuido destas medidas e a infecções múltiplas pelos vários subtipos do HCV ou por outras viroses. Ainda existe controvérsia em relação à política de prevenção contra a infecção pelo HCV nas unidades de diálise. A adoção das medidas de precaução universal têm contribuído para diminuição na incidência de infecção pelo HCV (JADOUL et al., 1998). No entanto, alguns estudos empregando técnicas de biologia molecular têm fortemente sugerido essa transmissão paciente para paciente dentro das unidades de diálise. Essa transmissão poderia ser feita por conta de falhas na desinfecção de instrumentos utilizados, como pinças para clampeamento das linhas de hemodiálise por onde circula o sangue do paciente, pela não limpeza adequada da superfície das máquinas que são tocadas pelo auxiliares de enfermagem, pelo uso da mesma luva no manuseio de diferentes pacientes e pela proximidade física entre os pacientes na sala de hemodiálise (SAMPIETRO et al., 1995; STUYVER et al., 1996; OLMER et al., 1997; KATSOUOLIDOU et al., 1999).

Quanto a modalidade de diálise, os pacientes em CAPD têm menor risco de infecção, em relação aos pacientes em HD, e o tempo de tratamento não parece ser um fator importante nestes pacientes. A maioria dos pacientes em CAPD adquiriram a infecção

em terapia hemodialítica prévia. Vários fatores podem contribuir para o menor risco de infecção pelo HCV dos pacientes em diálise peritoneal, entre os quais se incluem a menor necessidade de transfusões sangüíneas, a ausência de punções percutâneas repetidas e de exposição à circulação extracorpórea, além do menor contato com o ambiente hospitalar (PEREIRA & LEVEY, 1997).

O risco de transmissão do HCV de pacientes infectados para o corpo clínico da diálise, através de agulhas contaminadas, é da ordem de 2,7% a 10%. Estudos com análises de genotipagem têm sido utilizados para comprovar que o subtipo adquirido pelo profissional é o mesmo do paciente em questão (PEREIRA, 1998).

Interessantemente, o tamanho estimado da partícula do HCV é de 50nm de diâmetro e o do poro da maioria das membranas de diálise é de 3nm, impedindo a passagem do vírus através delas (HAYASHI et al., 1997; HUBMANN et al., 1995). Todavia, alterações no tamanho deste poro por ruptura, associadas ao processo de filtração, podem propiciar a passagem do vírus para o compartimento dialisado. De fato, pesquisas não demonstraram diferenças na prevalência de infecção pelo HCV, comparando centros que reutilizam capilares com centros que não reutilizam. Porém, dentro de uma mesma unidade de diálise que "reprocessa" seus capilares a ocorrência de infecção é bem inferior quando se utilizam salas separadas para o "reprocessamento" dos capilares infectados (JADOUL et al, 1993; PINTO DOS SANTOS, 1996).

4 TESTES DIAGNÓSTICOS

O reconhecimento e seqüenciamento das bases nucleotídicas das diferentes sub-regiões do HCV, permitiu que proteínas recombinantes fossem utilizadas como antígenos, na elaboração de testes diagnósticos para a detecção de anticorpos circulantes dirigidos contra o HCV (anti-HCV). Inicialmente, o primeiro teste utilizado foi um ensaio imuno-enzimático (ELISA), desenvolvido por Kuo et al. (1989), que utilizava um antígeno

recombinante da região não estrutural 4 (NS4), denominado C100. Posteriormente, no entanto, estudos prospectivos demonstraram que o ELISA de 1^a. geração apresentava pouca acurácia. A 2^a. geração de ensaios utilizava antígenos estruturais core (C22) e não estruturais 3 (C33), além do C100, acrescentando cerca de 20% de sensibilidade ao teste. No ensaio de 3^a. geração foi adicionado um novo antígeno da região não estrutural 5 (NS5), melhorando ainda mais a acurácia do teste (UYTTENDAELE et al., 1994).

A reação em cadeia da polimerase (PCR) para detecção do RNA viral (HCV-RNA) tem sido considerada o "padrão-ouro" na identificação de viremia pelo HCV (KENNER et al., 1995). A pesquisa do HCV-RNA pode ser realizada qualitativa ou quantitativamente pela técnica que emprega a transcriptase reversa (RT-PCR) ou pela técnica de DNA ramificado (bDNA), respectivamente. É no entanto, um método de difícil execução e de elevado custo para ser empregado rotineiramente no rastreamento da virose.

A soropositividade para o anti-HCV, mesmo utilizando ensaios de 3^a. geração, não significa, necessariamente, a presença de infecção. Reações não-específicas (cruzadas) podem ocorrer ou o anticorpo pode representar cicatriz sorológica de infecção já resolvida. Com efeito, cerca de 77 a 85% dos pacientes em diálise com anti-HCV positivo apresentam viremia detectável (POL et al., 1993; DUSSOL et al., 1996). Por outro lado, resultados falso-negativos na pesquisa do anti-HCV também podem ocorrer em algumas situações, como no período de janela imunológica, em pacientes imunocomprometidos por infecção pelo HIV ou renais crônicos em hemodiálise e receptores de transplante renal. Entre os pacientes em diálise e transplantados renais com o HCV-RNA positivo, somente 83% e 70%, respectivamente, tiveram positividade para o anti-HCV detectado pelo ELISA de 2^a. geração. Isto significa que cerca de 25% dos renais crônicos ou transplantados renais apresentam infecção pelo HCV, mas não apresentam o anti-HCV positivo (PEREIRA & LEVEY, 1997). No entanto, em estudo mais recente, utilizando ELISA de 3^a. geração, apenas 0,5% dos pacientes com anti-HCV negativo apresentaram positividade para o RNA viral (SALAMA, 2000). Neste mesmo estudo, 30% dos pacientes anti-HCV positivos não apresentavam carga viral detectável.

Várias possibilidades podem explicar a ocorrência de um teste sorológico positivo com carga viral negativa. O HCV pode estar seqüestrado em outros sítios além do sangue, como no fígado ou no sistema mononuclear periférico, a viremia pode ser intermitente e o número de cópias do HCV pode estar abaixo do limite de detecção. Estes seriam os pacientes que apesar de uma carga viral negativa seriam realmente infectados pelo HCV. Em outras situações pode ocorrer um teste sorológico falso-positivo quando o anticorpo contra o HCV persiste após o desaparecimento do vírus, quando o anticorpo é adquirido passivamente pela transfusão sangüínea. Neste caso o anti-HCV não persistiria por mais de algumas semanas o que corresponde a meia vida da IgG. E, enfim, devido a reações não específicas (PEREIRA & LEVEY, 1997).

Fatores do hospedeiro podem estar envolvidos no clareamento do vírus. Entre esses fatores, a presença de alelos específicos como o HLA DRB1 e DQB1 (ALRIC et al.,1997), altos títulos de anticorpos neutralizantes contra proteínas estruturais do HCV (ISHII et al., 1998) e baixos picos de viremia em pacientes de cor branca durante a infecção aguda (VILLANO et al,1998).

Em vista das discordâncias entre a pesquisa do anticorpo e do genoma, ou mesmo, das possibilidades de falsas-reações na detecção do anticorpo ou o elevado custo da reação de PCR, na prática, a dosagem das aminotransferases torna-se fundamental para acompanhamento de atividade inflamatória hepática e conduta terapêutica.

5 AMINOTRANSFERASES NOS PACIENTES EM DIÁLISE

O aumento das aminotransferases é considerado um bom marcador de injúria hepática (lesão do hepatócito), quando avaliamos pacientes com hepatite viral (SHERMAN et al., 1991; CAHEN et al., 1996). Níveis elevados destas enzimas, no entanto, são pouco encontrados nos pacientes com insuficiência renal em hemodiálise e com hepatite pelo HCV. Em decorrência disto, alguns autores concluíram que enzimas hepáticas são pobres

preditoras de infecção pelo HCV no paciente em diálise (NATOV et al., 1994; ROTH et al., 1995). Levantaram-se algumas possibilidades para explicar essa pouca correlação entre o HCV e a atividade bioquímica nos pacientes sob hemodiálise. O fato poderia ser decorrente de uma baixa viremia pelo seqüestro de genoma pelo capilar ou poderiam "circular" subtipos menos virulentos em determinadas unidades de diálise (FABRIZI et al., 1997). Além disto, sugere-se que a falsa-positividade do anti-HCV poderia ser mais comum nestes pacientes, em virtude da indução de anticorpos inespecíficos pela circulação extracorpórea durante a hemodiálise.

Alguns trabalhos, entretanto, vêm demonstrando que os níveis de ALT poderiam ser mais elevados nos pacientes anti-HCV positivos do que nos negativos, mesmo estando abaixo dos valores considerados normais, sugerindo que os limites superiores da normalidade deveriam ser reduzidos para os pacientes sob hemodiálise (GUH et al., 1995; YASUDA et al., 1995). Fabrizi et al. (1997) identificaram forte associação entre HCV-RNA e aumento nos níveis de transaminases ao contrário de outros estudos que usaram como critério de aumento os níveis de aminotransferases acima de duas vezes o valor normal (POL et al., 1993; AL-WAKEEL et al., 1996). Esses limites são muito altos comparados aos valores usuais de enzimas hepáticas no paciente em diálise. De fato, os valores basais de AST e ALT são deprimidos nestes pacientes. Fabrizi et al. mostraram que a média de AST e ALT (14,9 e 15,3 UI/L) eram semelhantes àqueles encontrados por Guh et al. (GUH et al., 1995; FABRIZI et al., 1997).

Em estudo recente, avaliando atividade bioquímica da infecção pelo HCV nos pacientes em hemodiálise e em pacientes doadores de sangue infectados pelo HCV, foi sugerido que o limite superior de normalidade (LSN) para a ALT deveria ser reduzido de 45U/L para 25U/L (YUKI et al., 2000). Níveis persistentemente normais de ALT foram observados mais freqüentemente em pacientes sob hemodiálise (67%) que no grupo controle (26%). No entanto, quando estes níveis eram corrigidos para a hipoaminotransferasemia da população em diálise a atividade bioquímica da hepatite era a mesma dos controles. Esta correção, foi feita reduzindo o LSN para um valor correspondente à média dos níveis de ALT, de uma distribuição normal, em 400 pacientes

sob hemodiálise sem infecção pelo HCV ou HBV e sem evidência de doença hepática alcoólica, auto-imune ou induzida por drogas. O estudo também mostrou que a carga viral era mais baixa nos pacientes em hemodiálise e que não houve diferença genotípica do HCV entre os dois grupos (YUKI et al., 2000).

O mecanismo da redução dos níveis das aminotransferases nos pacientes em hemodiálise é desconhecido. Tem sido proposto que deficiência de vitaminas do complexo B (piridoxina) esteja implicada. O acúmulo de alguma substância inibitória no paciente azotêmico poderia ser outra possibilidade (COHEN et al., 1976; YASUDA et al., 1995). Outros autores sugerem que, nos soros de pacientes urêmicos, materiais que absorvem a radiação ultravioleta alterariam a leitura dos níveis das aminotranferases (GUH at al., 1995; WARNOCK at al., 1974).

Em suma, o diagnóstico e a conduta terapêutica para os pacientes que apresentam níveis séricos de ALT acima do LSN estão estabelecidos, encontrando-se ou não o paciente em hemodiálise. Todavia, os níveis reduzidos das aminotransferases, nos pacientes em hemodiálise, podem mascarar elevações que ocorram naqueles infectados pelo HCV.

Mais estudos, portanto, são necessários para que se possa melhor avaliar os pacientes renais crônicos que se encontram em programa de hemodiálise e apresentam anti-HCV positivo, evoluindo, entretanto, com níveis normais de ALT.

II OBJETIVOS

- Verificar os níveis séricos da alanina aminotransferase (ALT) nos pacientes que apresentam insuficiência renal crônica e estão em programa de hemodiálise.
- Determinar a média dos níveis séricos de ALT de pacientes com insuficiência renal crônica, em programa de hemodiálise, com e sem anti-HCV positivo, que apresentam níveis séricos de ALT abaixo do limite superior da normalidade.
- Estabelecer um ponto de corte mais adequado para os níveis de ALT no paciente com insuficiência renal crônica e em tratamento hemodialítico, com e sem anti-HCV positivo, para melhor identificar atividade bioquímica.

III PACIENTES E MÉTODOS:

1 POPULAÇÃO DO ESTUDO

O estudo envolveu pacientes renais crônicos em programa de hemodiálise na clínica de diálise PRONTORIM. Os pacientes desta unidade são provenientes da a região metropolitana do Recife.

Foram incluídos neste estudo os pacientes que se encontravam em programa de hemodiálise nesta unidade, mediante consentimento e após esclarecimento dos objetivos e do protocolo do estudo.

As informações sobre os pacientes foram coletadas nos prontuários da unidade de diálise e os dados laboratoriais colhidos na rotina mensal de exames, no período de maio a outubro de 2000, sendo estes exames parte do protocolo para o funcionamento dos serviços de diálise estabelecidos pela Portaria GM/MS N^o 82, publicada no Diário Oficial da União, em 8 de fevereiro de 2.000.

1.1 Critérios de inclusão:

- Idade acima de 16 anos
- Ambos os sexos
- Tratamento hemodialítico durante pelo menos 6 meses

1.2 Critérios de exclusão:

- Média dos níveis séricos de ALT acima da normalidade
- Consumo de etanol maior que 80 g/dia
- HBsAg positivo

Inicialmente, foram incluídos no estudo 283 pacientes que se encontravam em hemodiálise no mês de maio de 2.000. Foram excluídos 4 pacientes com HBsAg positivo e 2 pacientes com alcoolismo ativo. Durante esse período de 6 meses, outros 42 pacientes foram excluídos da avaliação final, sendo 28 pacientes decorrente de óbito, 5 foram transferidos para outra unidade de diálise, 5 receberam transplante renal e 4 pacientes com insuficiência renal aguda que necessitaram de diálise. Entre os 235 pacientes que completaram o seguimento de 6 meses, 33 pacientes apresentaram média de alanina aminotransferase (ALT), neste período, acima do limite superior da normalidade (LSN) estabelecido pelo laboratório e foram, portanto, excluídos.

A população do estudo foi composta, então, por 202 pacientes. Estes pacientes foram divididos em 2 grupos de acordo com o resultado da pesquisa do anti-HCV: positivo e negativo.

- Grupo I – pacientes com anti-HCV positivo
- Grupo II – pacientes com anti-HCV negativo

2 DESENHO DO ESTUDO

Estudo descritivo tipo série de casos

3 AVALIAÇÃO LABORATORIAL

A dosagem de ALT foi realizada, mensalmente, no laboratório CERPE, sendo coletados 10 ml de sangue periférico, durante a punção da fístula artério-venosa, em tubo seco.

A ALT foi dosada por método cinético automatizado, sendo o limite superior da normalidade de 33 UI/L para homens e 27 UI/L para mulheres.

Através dos valores obtidos mensalmente de cada paciente, perfazendo um total de 6 meses, foi realizada média aritmética simples. A média de cada paciente foi dividida pelo limite superior da normalidade (LSN), de acordo com ambos os sexos, sendo considerados níveis normais de ALT aqueles iguais ou inferiores a uma unidade.

O anti-HCV e HBsAg foram pesquisados em todos os pacientes em pelo menos duas ocasiões, durante o período de 6 meses, de acordo com a Portaria GM/MS nº. 82, de 3 de janeiro de 2000, publicada no Diário Oficial em 8 de fevereiro de 2000.

O anti-HCV e o HBsAg foram pesquisados por ensaio imuno-enzimático com micropartículas, empregando estojos comerciais de terceira geração, de acordo com as instruções do fabricante (Abbott® – AxSYM).

4 MÉTODO ESTATÍSTICO

Para se estudar as possíveis relações entre as variáveis analisadas, utilizou-se o teste do qui-quadrado ou o teste exato de Fisher. A comparação entre as médias foi realizada através do teste t de Student (LEVIN, 1987).

Foi construída uma curva ROC para se determinar o melhor “ponto” de sensibilidade e especificidade, na detecção de injúria hepática pelo HCV, utilizando-se os níveis séricos de ALT. A curva ROC representa, graficamente, a sobreposição entre a distribuição da sensibilidade contra especificidade para cada valor limite de decisão da normalidade, ou seja, o valor de “cutoff” entre positividade e negatividade. O eixo y

representa a sensibilidade e o eixo x a especificidade. Cada ponto da curva representa um par de sensibilidade e especificidade correspondente a um “cutoff” de normalidade. Um teste com sensibilidade e especificidade perfeita, seria aquele com valores de verdadeiro positivos próximo a 100% e valores de falso positivos próximo a zero. O melhor ponto-de-corte seria aquele que revela a maior sensibilidade e maior especificidade, correspondendo ao ponto mais elevado e desviado para a esquerda na curva ROC (FLETCHER, FLETCHER, WAGNER, 1989; ZWEIG & CAMPBELL, 1993).

IV RESULTADOS

A idade dos pacientes estudados variou de 17 a 83 anos, com uma mediana de 51 anos e média de $49,29 \pm 15,67$ anos. Houve predomínio do sexo masculino, representando 61 % do total de casos. O tempo médio de hemodiálise foi de $32,7 \pm 25,3$ meses, variando de 6 a 248 meses, conforme observa-se na Tabela 01.

TABELA 01 – Características clínicas de 202 pacientes estudados em programa de hemodiálise na PRONTORIM, Recife, PE.

Média da Idade (anos) (variação)	$49,29 \pm 15,67$ (17 – 83)
Mediana da idade (anos)	51
Sexo (M / F)	123 / 79
Tempo de HD (meses) (variação)	$32,71 \pm 25,35$ (6 – 248)

Na Tabela 02, observa-se a etiologia da insuficiência renal crônica de 202 pacientes avaliados neste estudo. Em 60 deles não havia registro da causa da doença renal, denominando-se então de etiologia indeterminada, correspondendo a cerca de 30% do total de doentes estudados. Foram encontradas como principais causas de insuficiência renal crônica a nefropatia hipertensiva, seguida das glomerulonefrites crônicas e nefropatias diabéticas, perfazendo 21,2%, 19,3% e 17,8% dos pacientes, respectivamente.

TABELA 02 – Etiologia da insuficiência renal crônica (IRC) de 202 pacientes em programa de hemodiálise na PRONTORIM, Recife, PE.

Etiologia da IRC	n	%
Indeterminada	60	29,7
Nefropatia hipertensiva	43	21,2
Glomerulonefrites	39	19,3
Nefropatia diabética	36	17,8
Rim policístico	10	05,0
Uropatia Obstrutiva	07	03,5
Litíase	05	02,5
ITU	02	01,0

A média de ALT, no período de 6 meses, dos 123 pacientes do sexo masculino foi de $17,24 \pm 6,50$ UI/mL e dos 79 pacientes do sexo feminino foi $14,70 \pm 5,39$ UI/mL. A média de ALT de cada paciente dividido pelo limite superior da normalidade da alanina aminotransferase (33 UI/mL para o sexo masculino e 27 UI/mL para o sexo feminino) foi de $0,53 \pm 0,20$ UI/mL. Tabela 03.

TABELA 03 – Média dos níveis séricos de alanina aminotransferase (ALT) de acordo com o sexo e média da ALT dividida pelo LSN de 202 pacientes em programa de hemodiálise na PRONTORIM, Recife, PE.

Homens (UI / mL \pm SD)	$17,24 \pm 6,50$
Mulheres (UI / mL \pm SD)	$14,70 \pm 5,39$
Média de ALT / LSN	$0,53 \pm 0,20$

ALT – Alanina amino transferase. LSN – Limite superior da normalidade

A pesquisa do anti-HCV resultou positiva em 15 dos 202 pacientes (7,4%), que foram incluídos no GRUPO I e foi negativa em 187 pacientes, constituindo o GRUPO II, como mostra a Tabela 04.

Não se observou diferença estatisticamente significativa entre os casos com anti-HCV positivo e negativo, quando comparados em relação ao sexo e a idade. Observou-se, no entanto, diferença significativa ($p < 0,0001$) quando se avaliou o tempo de tratamento hemodialítico entre o Grupo I e Grupo II. O tempo médio de hemodiálise nos pacientes com anti-HCV positivo foi de $57 \pm 58,1$ meses e no grupo anti-HCV negativo foi de $31 \pm 19,4$ meses

TABELA 04 – Características clínicas dos 202 pacientes em programa de hemodiálise na PRONTORIM, divididos em dois grupos de acordo com o resultado da pesquisa do anti-HCV.

	Anti-HCV		valor de p
	positivo	negativo	
N	15	187	
idade (anos)	$52 \pm 12,89$ (31 - 71)	$49 \pm 15,9$ (17 - 83)	0,47
Sexo (M/F)	6 / 9	117 / 70	0,14
Tempo de HD (meses)	$57 \pm 58,1$ (7 - 248)	$31 \pm 19,4$ (6 - 114)	< 0,0001

Analisando-se os níveis séricos de ALT, observa-se que houve diferença estatisticamente significativa ($p < 0,0001$), quando comparada a média de ALT no período de 6 meses entre os dois grupos independente do sexo. O Grupo I com anti-HCV positivo apresentou ALT média de $24,83 \pm 6,36$ UI/mL para o sexo masculino e $21,67 \pm 6,2$ UI/mL para o sexo feminino. No Grupo II, cujo os pacientes não tinham positividade para o anti-HCV, a média de ALT foi de $16,50 \pm 6,38$ UI/mL e $13,17 \pm 5,02$ para o sexo masculino e feminino respectivamente. Quando analisada a média de ALT, dividida pelo LSN, encontrou-se os valores de $0,71 \pm 0,21$ para os pacientes com anti-HCV positivo e de $0,52 \pm 0,19$ para aqueles com anti-HCV negativo, mostrando também diferença estatística significativa com $p < 0,0001$ (Tabela 05).

TABELA 05 – Média dos níveis séricos de alanina aminotransferase (ALT), de acordo com o resultado da pesquisa do anti-HCV, de 202 pacientes em programa de hemodiálise na PRONTORIM, Recife, PE.

	Anti - HCV		valor de p
	positivo	negativo	
N	15	187	
Homens	$24,83 \pm 6,36$	$16,50 \pm 6,38$	$< 0,0001$
Mulheres	$21,67 \pm 6,2$	$13,17 \pm 5,02$	$< 0,0001$
Média de ALT / LSN	$0,71 \pm 0,21$	$0,52 \pm 0,19$	$< 0,0001$

LSN – Limite superior da normalidade

Foi construída uma curva ROC para se determinar o melhor “ponto” de sensibilidade e especificidade, na identificação de doença hepática, utilizando-se a média de ALT/LSN e identificando-se o valor preditivo positivo e percentual de pacientes com

níveis acima ou abaixo de cada média no grupo com anti-HCV positivo e no grupo com sorologia negativa.

Os dados da curva ROC estão descritos na Tabela 06 e a curva pode ser observada no Gráfico 01. Observou-se que, para identificação de possível agressão hepática pelo HCV, o melhor ponto-de-corte no nível de ALT corresponderia a 0,60. Ou seja o melhor valor para este ponto-de-corte seria o resultado do produto entre o LSN de ALT e 0,60, que corresponde a 66,67% de sensibilidade e 75,40% de especificidade

TABELA 06 – Resultado dos valores preditivo positivo (VP+), valores preditivo negativo (VP-), sensibilidade e especificidade em percentual, em relação a média de ALT/LSN na identificação dos pacientes com positividade para o anti-HCV.

média de ALT/LSN	sensibilidade	especificidade	VP +	VP -
0,90	0,00	97,86	0,0	92,42
0,85	26,67	95,72	33,33	94,21
0,80	40,00	92,51	30,00	95,05
0,75	46,67	98,84	26,92	95,45
0,70	53,33	86,10	23,53	95,83

0,65	60,00	81,28	20,45	96,20
0,60	66,67	75,40	17,86	96,58
0,55	66,67	67,38	14,08	96,18
0,50	73,33	59,36	12,64	96,52
0,45	73,33	48,66	10,28	95,79
0,40	80,00	39,57	9,60	96,10
0,35	86,67	29,95	9,03	96,55
0,30	93,33	22,46	8,81	97,67
0,25	100,00	13,37	8,47	100,00
0,20	100,00	4,81	7,70	100,00

ALT – alanina aminotransferase. LSN – limite superior da normalidade

Curva ROC

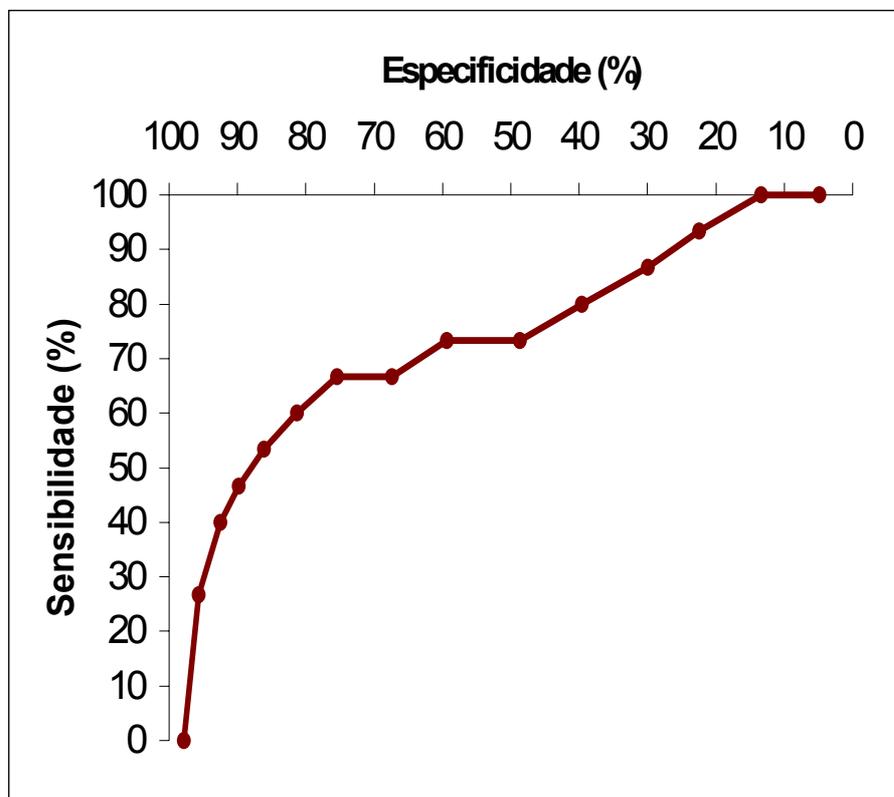


GRAFICO 1 - Curva ROC demonstrando, em percentagem, a sensibilidade e especificidade da média dos níveis de ALT dividido pelo limite superior da normalidade em 202 pacientes, com e sem anti-HCV positivo, que apresentam IRC e estão em programa de hemodiálise na PRONTORIM, Recife -PE.

V DISCUSSÃO

Neste estudo, avaliaram-se 202 de um total de 283 pacientes em tratamento de hemodiálise na clínica de diálise PRONTORIM – Recife, PE, entre maio e outubro de 2.000. Durante o seguimento de 6 meses, por diversas razões, foram excluídos 81 pacientes. Dentre os excluídos, 28 (10%) foram por óbito, que representa um percentual acima do esperado em relação aos dados europeus e brasileiros. Este percentual, no entanto, é inferior ao da mortalidade americana em diálise, em torno de 25% ao ano, de acordo com dados publicados (OWEN et al., 1993; USRDS, 2001). Outros 33 (11,6%) pacientes foram excluídos do estudo porque apresentavam níveis séricos de ALT acima do LSN. Dentre os 33 pacientes com elevação dos níveis séricos de ALT, 12 (36%) apresentavam anti-HCV positivo, o que poderia justificar a elevação dessa enzima, mas em 21 (64%) pacientes não foi possível identificar a causa do aumento da alanina aminotransferase. Admite-se que alguns destes pacientes poderiam apresentar infecção pelo HCV, diagnosticada através da pesquisa do HCV-RNA, apesar do anti-HCV ter sido negativo (MULLER et al., 1992; POL et al., 1993; CHAN et al., 1993).

As aminotransferases estão aumentadas em quase todas as doenças do fígado ou com repercussão neste órgão, desde que haja destruição de hepatócitos. Isto inclui, portanto, hepatites agudas e crônicas, cirrose, insuficiência cardíaca aguda e crônica, tumores de fígado primários e metastáticos, doenças granulomatosas, alcoólicas, entre outras. Elevações de até 8 vezes o limite superior da normalidade são inespecíficas e podem ser vistas em todas as entidades causadoras de alterações nas aminotransferases (BRANDÃO, 1995).

Não foi objeto deste estudo, mas quando se avalia todos os 27 pacientes com anti-HCV positivo da unidade de diálise verifica-se que 44% apresentam ALT elevada. Nos pacientes em hemodiálise, os níveis séricos de ALT estão elevados em cerca de 4 a 67% dos pacientes com anti-HCV. Este percentual é inferior ao observado em pacientes com anti-HCV positivo que não são portadores de insuficiência renal crônica, que oscila em torno

de 70 a 75% dos pacientes (CONRY-CANTILENA et al., 1996). De fato, como já observado em estudos anteriores, a ALT não seria um bom marcador para avaliar agressão do hepatócito no paciente renal crônico em hemodiálise (POL S., et al., 1993; CAMELO C., et al., 1993; AL-WAKEEL et al., 1996).

Diferente dos dados de países desenvolvidos, nos quais as principais causas de IRC se deve à nefropatia diabética seguida da nefropatia hipertensiva (USRDS, 2001), em cerca de 30% dos nossos pacientes a causa da doença renal foi indeterminada. Esta grande proporção de IRC de etiologia desconhecida deve refletir a ineficácia do nosso sistema de saúde para fazer diagnósticos em fases precoces de doenças crônicas que, primária ou secundariamente, acometam os rins (PINTO DOS SANTOS et al., 1996). O encaminhamento tardio do paciente ao tratamento dialítico, também, torna difícil identificar a natureza da lesão no estágio terminal da doença renal, pela falta de recursos para o diagnóstico precoce da IRC.

A prevalência encontrada neste trabalho foi um pouco mais baixa em relação à descrita na literatura, porque foram excluídos da análise os pacientes com ALT acima do LSN, de acordo com o propósito do estudo. Entre os excluídos tinham 12 com anti-HCV positivo. Se levássemos em consideração toda a população em diálise na clínica, o percentual de anti-HCV teria sido de 11,5%, semelhante aos dados mais recentes publicados (JADOUL et al., 1998).

Os resultados demonstraram que dos 202 pacientes em tratamento hemodialítico, com média dos níveis séricos de ALT dentro do LSN, analisados durante o período do estudo, apenas 7,5% apresentavam a pesquisa do anti-HCV positiva. A prevalência de anticorpo anti-HCV entre os pacientes em diálise é bem mais elevada do que na população geral, que se encontra entre 1 e 2%, sugerindo que estes pacientes têm um maior risco em adquirir a infecção (ALTER et al., 1994). Estima-se que no Brasil a prevalência do anti-HCV oscile em torno de 1,4 a 2% na população geral (ASFORA et al., 1992; BORDIN et al., 1992; Martins et al., 1994).

Nos Estados Unidos, em 1995, a prevalência de anti-HCV pelo ELISA de segunda geração, foi de 10,4%, com uma variação de 0 a 64% entre os diversos centros de

diálise investigados (TOKARS et al., 1998). Em estudo multicêntrico na França, em 25 unidades de diálise, 16,3 % dos pacientes tinham anti-HCV positivo testados pelo ELISA de terceira geração, variando de 0 a 44% (SALAMA et al., 2000).

Durante os últimos anos, em estudos realizados na Itália e Bélgica, verificou-se um declínio na prevalência de anti-HCV em pacientes em hemodiálise, de 21% em 1992 para 11,8% em 1995 (FABRIZI F et al., 1994; JADOUL et al., 1998). Este declínio deve-se inicialmente à redução na incidência de infecção pós-transfusional e, subseqüentemente, devido as medidas de precaução universal para infecção dentro das unidades de diálise. Apesar disto, esta incidência mundial de 0,4 a 15%, ainda continua um alvo de preocupação (PEREIRA & LEVEY, 1997).

Em relação às características demográficas da nossa população de estudo não foi observada diferença quanto à idade e ao sexo entre os dois grupos, o anti-HCV positivo e o negativo, quando comparados entre si. De fato, publicações anteriores não relacionam essas variáveis com o risco de infecção pelo HCV nos pacientes em hemodiálise (FABRIZI et al., 1997; JADOUL et al., 1998).

Outrossim, o grupo com anti-HCV positivo apresentou maior tempo de permanência em diálise, $57 \pm 58,1$ meses, do que os pacientes com anti-HCV negativo, que foi de $31 \pm 19,4$ meses. Em relação a esta variável, vários autores já haviam demonstrado uma associação independente entre o tempo de tratamento dialítico e a soropositividade para o anti-HCV (CHAN et al., 1993; KNUDSEN et al., 1993; POL et al., 1993). Segundo esses autores, o tempo em diálise representa um risco adicional para a soroconversão, independente da quantidade de unidades de sangue recebidas.

Provavelmente, a forte correlação entre tempo de tratamento hemodialítico e infecção pelo HCV se deve a transmissão “nosocomial” nas unidades de diálise, já demonstrada por alguns autores (SAMPIETRO et al., 1995; STUYEVER et al., 1996; KATSOULIDOU et al., 1999). Esse tipo de transmissão pode ocorrer de vários modos, como por exemplo, através da permanência de HCV viável nas máquinas de diálise, possivelmente, um tipo de contaminação propiciada por falhas nas medidas de assepsia

utilizadas, resultando em contaminação superficial das máquinas e acessórios usados durante as sessões de diálise (JADOUL et al., 1993).

Outra forma de transmissão seria pela passagem de sangue contaminado ou componentes do sangue através do filtro de hemodiálise, que acontece apenas quando ocorre ruptura do capilar. A migração de partículas do HCV, bem como de outros vírus com tamanho similares, através da membrana do capilar de diálise, é teoricamente impossível devido a discrepância no tamanho do HCV (55-65 nm) que chega a ser mais de dez vezes a largura do poro (3-3,5 nm) da maioria das membranas de hemodiálise (SAMPIETRO et al., 1996; HAYASHI et al., 1997).

Existe uma forte associação entre o número de hemotransfusões e a positividade para o HCV, como já determinado por outros estudos (MONDELLI et al., 1991; JADOUL et al., 1993; ROTH et al., 1995). Este risco de adquirir hepatite C pós-transfusional, nos pacientes em hemodiálise, tem declinado nos últimos anos com a introdução da eritropoietina recombinante humana no tratamento da anemia e com o melhor “screening” nos bancos de sangue para identificação do HCV (PEREIRA, 1998). No entanto, em nosso estudo, não foi possível fazer este tipo de correlação, devido a falhas nos registros em relação a transfusão de hemoderivados.

Nesse estudo, observou-se diferença significativa quando se comparou as médias de ALT entre o Grupo I, anti-HCV positivo, e o Grupo II, anti-HCV negativo, independente do sexo. Encontramos ALT média de 24,83 UI/mL para homens e 21,67 UI/ml para mulheres no Grupo I e 16,50UI/mL e 13,17 UI/mL no Grupo II, respectivamente. Estes resultados foram semelhantes aos dados já encontrados por outros autores (GUH et al., 1995; YUKI et al., 2000). O que vem corroborar a necessidade de corrigir o limite de normalidade para ALT nestes pacientes com “hipoaminotransferaseemia”. Do contrário, a atividade do HCV será julgada como significativamente baixa nos doentes em hemodiálise, retardando a identificação da destruição do hepatócito.

Quando se avalia a diferença entre os valores da média de ALT/LSN também se observa significância estatística ($p < 0,0001$) com 0,71 de média para pacientes com anti-HCV positivo e 0,52 para o grupo com sorologia negativa. Estes resultados revelam que

os pacientes que apresentam o anti-HCV positivo possuem níveis séricos de ALT mais elevados do que aqueles que não apresentam o anti-HCV, embora todos os pacientes possuam níveis de ALT dentro dos limites superiores da normalidade.

Construindo um curva ROC a partir dos dados de cada média de ALT/LSN, observa-se que o melhor ponto-de-corte seria de 0,60, o que corresponderia a um sensibilidade de 66,67% e especificidade de 75,40%. Para este valor, utilizando-se o LSN de 33 UI/mL para o sexo masculino e 27 UI/mL para o sexo feminino, teria-se um LSN para ALT de 19,8 UI/ml e 16,2 UI/mL, respectivamente.

Hung et al. (1997) avaliaram 90 pacientes em programa de diálise peritoneal ambulatorial contínua (CAPD) e 526 adultos sadios. Verificaram prevalência para o anti-HCV de 16,7% e 4,9% nos pacientes em CAPD e no grupo controle, respectivamente. A média de ALT foi de 15,3 UI/mL no grupo de pacientes em CAPD e 21,9 UI/mL no grupo controle ($p < 0,0001$). Não houve diferença quanto a sexo e a idade neste estudo, também foi avaliado a sensibilidade e especificidade da ALT, utilizando-se como critério de normalidade a média de ALT nos pacientes em CAPD. Os autores encontraram uma sensibilidade e especificidade de 64% e 89%, respectivamente, na identificação dos pacientes com anti-HCV quando se utilizou um LSN inferior ao pré-estabelecido (HUNG et al., 1997). Saliente-se que estes dados são semelhantes aos encontrados em nosso estudo.

Em vista desses achados, assim como sugerem outros autores, a prática usual de considerar os níveis de ALT alterados, nos doentes em hemodiálise, apenas quando ultrapassarem o LSN estabelecido pelo laboratório deve ser reavaliada (GUH et al., 1995; YUKI et al., 2000).

É preciso lembrar que os níveis séricos de ALT devem refletir uma provável atividade inflamatória tecidual, ou seja, a saída da enzima do citoplasma do hepatócito para o extracelular, propiciada pela agressão de um possível agente viral (BRANDÃO, 1995). Contudo, em relação especificamente ao HCV, os dados da literatura são conflitantes no que diz respeito à correlação entre os níveis séricos de ALT e atividade inflamatória no tecido hepático.

Harber et al. (1995), avaliando 90 pacientes com hepatite C e função renal normal, não encontraram correlação entre os níveis séricos das aminotransferases e as alterações histopatológicas, exceto quando os níveis de ALT ultrapassaram 10 vezes o LSN. Outros autores, entretanto, encontraram correlação entre os níveis séricos de ALT e atividade histológica (CAHEN et al., 1996; LOPES, 1996). LOPES, avaliando 106 pacientes com hepatite C, encontrou correlação entre os níveis séricos de ALT e atividade inflamatória portal e periportal, assim como com a atividade lobular.

Talvez o fato de alguns autores não terem levado em consideração um nível mais baixo de aminotransferases, justifique que não tenham achado sensibilidade e especificidade o suficiente na correlação entre elevação dos níveis de aminotransferases e doença hepática, nos pacientes em hemodiálise portadores do HCV. Estes investigadores, somente consideraram elevação de transaminases, valores acima de 1,5 a 2 vezes o limite de normalidade utilizado para pacientes sem alteração da função renal (MULLER et al., 1992; CAMELO et al., 1993). Em nosso estudo, não foi realizada análise histológica destes doentes porque tratavam-se de pacientes assintomáticos, no que diz respeito à doença hepática e com níveis de aminotransferases dentro dos “padrões” de normalidade pré-estabelecidos. É preciso lembrar que a realização da biópsia hepática em pacientes com anti-HCV positivo, salvo algumas exceções, só deve ser realizada em pacientes com ALT elevada para se confirmar a atividade inflamatória no tecido, estabelecer o prognóstico e se iniciar tratamento antiviral. Em adição, todos os protocolos de tratamento levam em consideração níveis elevados de ALT, acima de 1,5 vezes o LSN, posto que os pacientes com ALT abaixo dos valores normais apresentam pior resposta à terapia. Protocolos alternativos têm sido iniciados no tratamento dos pacientes com “hepatite” pelo HCV e níveis normais de ALT. Contudo, em virtude destas considerações, a realização de biópsia hepática em pacientes com anti-HCV positivo e níveis normais de ALT só deve ser aceita após aprovação de rígidos protocolos discutidos com os pacientes e pela Comissão de Ética.

Portanto, é importante considerar que os níveis séricos de transaminases são mais baixos nos pacientes em diálise do que na população geral, sem que contudo os

motivos da redução ainda estejam completamente elucidados. Além disso, os pacientes com hepatite crônica pelo HCV apresentam um padrão flutuante de elevação dessas enzimas, o que torna difícil a interpretação desses dados no diagnóstico da doença hepática (SIMON et al., 1994; YASUDA et al., 1995; GUH et al., 1995).

Estudos anteriores sugeriam que os pacientes com insuficiência renal crônica teriam deficiência de vitamina B₆ (piridoxina), que é uma coenzima na reação enzimática para detecção dos níveis de aminotransferases (KLEINER et al., 1980). Yasuda et al. não conseguiram encontrar correlação, entre os níveis séricos de ALT com os níveis séricos de piridoxina, em uma série de aproximadamente 500 doentes em programa de hemodiálise. Sugeriram, então, que poderia ocorrer uma possível supressão na síntese de ALT e AST pelo hepatócito, inibição da sua liberação na corrente sanguínea ou uma aceleração no seu clareamento a nível sérico (YASUDA et al., 1995). Existe ainda a possibilidade dessa inibição da atividade das transaminases na corrente sanguínea ser provocada por toxinas urêmicas (COHEN et al., 1976). Outro estudo sugere também a presença de materiais que absorvem luz ultravioleta, no soro urêmico, interferindo com o ensaio utilizado para quantificação das aminotransferases (WARNOCK et al., 1974).

O limite superior de normalidade para a alanina aminotransferase, varia nos diversos estudos em relação ao método de ensaio utilizado. Verifica-se, portanto, que há uma necessidade de se estabelecer um determinado “ponto-de-corte” que pudesse ser usado como padrão a partir de um determinado valor, independente do ensaio utilizado para avaliação das transaminases, reduzindo o limite de normalidade no paciente renal crônico.

Neste estudo, utilizou-se apenas o teste para detecção do anticorpo contra o HCV. Sabe-se que apesar do ELISA ser um teste de elevada sensibilidade, o anti-HCV pode ocasionalmente ser negativo na presença de infecção pelo HCV (CAMELO et al., 1996). De fato, somente 83% dos pacientes em diálise com HCV RNA positivo, apresentam teste positivo para o anti-HCV, e em torno de 2,5 a 12% dos pacientes com anti-HCV negativo apresentam um HCV RNA positivo. (PEREIRA & LEVEY, 1997; CARNEIRO et al., 2001). Caramelo et al., em estudo retrospectivo avaliando 112 pacientes em programa de

hemodiálise, nos Estados Unidos, identificaram que 85% dos pacientes com anti-HCV negativo que apresentavam níveis de ALT acima de 24 UI/mL tinham o HCV-RNA positivo. Por outro lado, somente 7% dos pacientes com ALT abaixo de 24 UI/mL tinham positividade para o HCV RNA. Isto demonstra a existência de uma alta proporção de pacientes com HCV-RNA positivo que seriam diagnosticados como negativos se tivesse sido realizado apenas a pesquisa do anticorpo anti-HCV. Estes autores sugerem a realização de PCR para pesquisa do HCV-RNA nestes pacientes com anti-HCV negativo, em tratamento hemodialítico, e com elevações discretas nos níveis de aminotransferases (CAMELO et al., 1996)

Em nosso levantamento, 33 pacientes foram excluídos porque apresentavam níveis de ALT acima do LSN conforme o objetivo do estudo. Entre estes, 12 pacientes (36%) apresentavam o anti-HCV positivo, sugerindo que a pesquisa do HCV-RNA deveria ter sido realizada em 21 pacientes, ou seja, naqueles com anti-HCV negativo e ALT elevada. Admitindo-se os resultados de Caramelo et al. (1996), entre estes 21 pacientes, 85% poderiam apresentar a pesquisa do HCV-RNA positiva, ou seja, 18 pacientes com provável infecção pelo HCV não seriam identificados.

Em suma, este estudo revela que os pacientes com insuficiência renal crônica em programa de hemodiálise, que apresentam anti-HCV positivo evoluem com níveis séricos de ALT pouco elevados. Contudo, mesmo apresentando níveis séricos de ALT abaixo do limite superior da normalidade, estes pacientes com anti-HCV positivo apresentam a média dos níveis de ALT maior do que aqueles com anti-HCV negativo. Reduzindo-se o ponto-de-corte, ou seja, o limite superior da normalidade dos níveis de ALT para 0,60 do valor pré-estabelecido, poderia-se melhor identificar os pacientes com anti-HCV, que evoluem com destruição do hepatócito. Esta redução poderia ter implicações diagnósticas, prognósticas e na indicação e acompanhamento terapêutico.

A pesquisa do HCV-RNA deveria ser realizada nos pacientes com anti-HCV negativo que apresentassem níveis séricos de ALT acima do “novo” LSN. Futuros estudos são necessário para se determinar quantos pacientes neste novo grupo, ora estabelecido, estariam ou não infectados pelo HCV. Assim como, os pacientes com níveis de ALT acima

do “novo” LSN poderiam ser identificados e tratados mais precocemente. Por fim, o tratamento antiviral específico da hepatite pelo HCV poderia ser melhor avaliado no sentido de resposta bioquímica.

Finalmente, novas pesquisas são necessárias, respaldando os dados bioquímicos encontrados neste trabalho através de estudos virológicos (HCV-RNA) e histológicos do fígado, que são fundamentais na avaliação de infecção pelo vírus da hepatite C.

VI. CONCLUSÕES

1. Entre os 235 pacientes com IRC em hemodiálise, cerca de 33 (14%) apresentaram a média dos níveis séricos de ALT elevada e 202 pacientes (86%) níveis dentro do limite superior da normalidade.
2. Entre os 202 pacientes com a média dos níveis séricos de ALT abaixo do limite superior da normalidade, a média de ALT nos pacientes com anti-HCV positivo (24,8 UI/mL para homens e 21,6 UI/mL para mulheres) foi estatisticamente maior ($p < 0,0001$) do que a média dos pacientes com anti-HCV negativo (16,5 UI/mL para homens e 13,1 UI/mL para mulheres).
3. Reduzindo-se o limite superior da normalidade de alanina aminotransferase para 0,60 do valor pré-estabelecido, nos pacientes com insuficiência renal crônica em programa de hemodiálise, poderia-se melhor identificar os pacientes com anti-HCV positivo com maior atividade bioquímica.

VII. REFERÊNCIAS BIBLIOGRAFICAS

ALRIC, L.; FORT, M.; IZOPET, J.; VINEL, J.P.; CHARLET, J.P.; SELVES, J.; PUEL, J.; PASCAL, J.P.; DUFFAUT, M.; ABBAL, M. - Genes of the major histocompatibility complex class II influence the outcome of virus C infection. **Gastroenterology**, v.113, n.5, p.1675-1681, 1997.

ALTER, M.J. & MAST, E.E. The epidemiology of viral hepatitis in the United States. **Gastroenterol. Clin. North. Am.**, v.23, n.3, p.437-455, 1994.

ALTER, M.J. & MARGOLIS, H.S. Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV related chronic disease. **MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.**, v.47, p1, 1998.

ALTER, M.J.; KRUSZON-MORAN, D.; NAINAN, O.V.; MCQUILLAN, G.M.; GAO, F.; MOYER, L.A.; KASLOW, R.A.; MARGOLIS, H.S. - The prevalence of C virus infection in the United States, 1988 through 1994. **N. Engl. J. Med.**, v. 341, n. 8, p. 556-621, 1999.

AL-WAKEEL, J.; MAILK, G.H.; AL-MOHAYA, S.; MITWALLI, A.; BAROUDI, F.; EL GAMAL, H.; KECHRID, M. - Liver disease in dialysis patients with antibodies to hepatitis C virus. **Nephrol. Dial. Transplant.**, v.11, p. 2265-2268, 1996.

ASFORA, L.; MEDEIROS, G.; SCHREIBER, S.; GADELHA, F.; SOUZA, A.C.; SILVA, M.M.; COSTA, C.A.S.; QUEIROZ, S.; CUNHA, F.; CARRAZZONE, C.; MEDEIROS, L.A. - Antibody to hepatitis C in blood donors in northeast of Brazil, Recife. **Rev. Paul. Med.**, 110 (special abstract suppl.), 1992. [Abstract TTD-26]

BOUCHARDEAU, F.; CHAVEAU, P.; COUROUCE, A.M.; POIGNET, J.L. - Genotype distribution and transmission of hepatitis C virus in French haemodialyses patients. **Nephrol. Dial. Transplant.**, v.10, n.12, p.2250-2252, 1995.

BORDIN, J.O.; CASTELO, A.O.; SILVA, A.E.B.; DI BISCEGLIE, A.; CARREIRA, O.J.; MARLIERE, E. - Impact of surrogate markers, ELISA anti-HCV and HCV-RNA detected by PCR blood screening in Brazil. **Ver. Paul. Med.**, 110 (special abstract suppl.), 1992. [Abstract, TTD-38]

- BRANDÃO, A.B.M. – Testes de Função hepática. In: MATTOS, A.A. – Compêndio de Hepatologia. São Paulo. Fundo Editorial BYC, 1995. p.30-41.
- CAHEN, D.L.; LEEUWEN, D.J.; KATE, F.J.W.; BLOK, A.P.R.; OOSTING, J.; CHAMULEAUS, R.A.F.M. - Do serum ALT values reflect the inflammatory activity in the liver of patients with chronic viral hepatitis? **Liver**, v.16, p.105-109, 1996.
- CARAMELO, C.; BARTOLOMÉ, J.; ALBALATE, M.; SEQUERA, P.; NAVA, S.; BERMEJILLO, T.; OLIVA, H.; MARRIOTT, E.; ORTIZ, A.; RUNÓN. C.; CASADO, S.; CARREÑO, V. - Undiagnosed hepatitis C virus infection in hemodialysis patients: Value of HCV RNA and liver enzyme levels. **Kidney Int.**, v.50, p. 2027-2031, 1996.
- CARAMELO, C.; ORTIZ, A.; AGUILERA, B.; PORRES, J.C.; NAVAS, S.; MARRIOTT, E.; ALBEROLA, M.L.; ALAMO, C.; GALERA, A.; GARRON, M.P. - Liver disease patterns in hemodialysis patients with antibodies to hepatitis C virus. **Am. J. Kidney Dis.**, v.22, n.6, p. 822-828, 1993.
- CARNEIRO, M.A.S.; MARTINS, R.M.B.; TELES, S.A.; SILVA, S.A.; LOPES, C.L.; CARDOSO, D.D.P.; WANDERBORGHT, B.O.M.; YOSHIDA, C.F.T. – Hepatitis C prevalence and risk factors in hemodialysis patients in central Brazil: a survey by polymerase chain reaction and serological methods. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz.**, v.96, n.6, p.765-769, 2001.
- CENDOROGLIO NETO, M. - Epidemiologia da infecção pelos vírus da hepatite B e da hepatite C em pacientes renais crônicos submetidos a hemodiálise e CAPD. São Paulo, 1993. [Tese – Doutorado – Escola Paulista de Medicina]

- CHAN, T.M.; LOCK, A.S.F.; CHENG, I.K.P., CHAN, R.T. - Prevalence of hepatitis C virus infection in hemodialysis patients: a longitudinal study comparing the results of RNA and antibody. **Hepatology**, v.17, n.1, p. 5-8, 1993.
- CHOO, Q.; KUO, G.; WEINER, A.J.; OVERBY, L.R.; BRADLEY, D.W.; HOUGHTON, M. - Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. **Science**, v.244, p.359-362, 1989.
- COHEN, G.A.; GOFFNET, J.A.; DONABEDIAN, R.K.; CONN, H.O. - Observations on decreased serum glutamic oxaloacetic transaminase (SGOT) activity in azotemic patients. **Ann. Intern. Med.**, v.84, n.3, p. 275-280, 1976.
- CONRY-CANTILENA, C.; VANRADEN, M.; GIBBLE, J.; MELPOLDER, J.; SHAKIL, A.O.; VILADOMIU, L.; CHEUNG, L.; DIBISCEGLIE, A.; HOOFNAGLE, J.; SHIH, J.W. - Routes of infection, viremia, and liver disease in blood donors found to have hepatitis C virus infection. **N. Engl. J. Med.**, v.334, n.26, p.1734-1735, 1996.
- D'AMICO, G. - Renal involvement in hepatitis C infection: Cryoglobulinemic glomerulonephritis. **Kidney Int.**, v.54, p.650-671,1998.
- DUSHEIKO, G.; SCHMILOVITZ-WEISS, H.; BROWN, D. - Hepatitis C virus-RNA detection by nested polymerase chain reaction clinically relevant in hemodialysis patients? **Hepatology**, v.19, n.1, p. 13-18, 1994.
- DUSSOL, B. ; LAMBALLERIE, X. ; BRUNET, P. ; ROUBICEK, C. ; CHICHEPORTICHE, C. ; CANTALOUBE, J.F. ; MICCO, P. ; BERLAND, Y. - Is hepatitis C virus-RNA detection by nested polymerase chain reaction clinically relevant in hemodialysis patients? **Clinical Nephrology**, v.45, n.4, p. 257-260, 1996.

- FABRIZI, F.; MARCELLI, D.; BACCHINI, G.; GUARNORI, I.; ERBA, G.; LOCATELLI, F. - Antibodies to hepatitis C virus (HCV) in chronic renal failure (CRF) patients on conservative therapy: prevalence, risk factors and relationship to liver disease. **Nephrol. Dial. Transplant.** v.9, p.780-784, 1994.
- FABRIZI, F.; LUNGI, G.; PAGLIARI, B.; MANGANO, S.; FARANNA, P.; PAGANO, A.; LOCATELLI, F. - Molecular Epidemiology of Hepatitis C Virus Infection in Dialysis Patients. **Nephron**, v.77, p.190-196, 1997.
- FARCI, P.; ALTER, H.J.; WONG, D.; MILLER, R.H.; SHIH, J.W.; JETT, B.; PURCELL, R.H. - A long-term study of hepatitis C virus replication in non-a, non-B hepatitis. **N. Engl. J. Med.**; v.325, n.2, p.98-104, 1991.
- FARCI, P.; ALTER, H.J.; GOVINDARAJAN, S.; WONG, D.C.; ENGLE, R.; LESNIEWSKI, R.R.; MUSHAHWAR, I.K.; DESAI, S.M.; MILLER, R.H.; OGATA, N. - Lack of protective immunity against reinfection with hepatitis C virus. **Science**, v.258, p.135-140, 1992.
- FILGUEIRA, N.A. – Crioglobulinemia em doadores de sangue de Pernambuco com anti-HCV positivo. Recife, 1999. Dissertação de Mestrado – Universidade Federal de Pernambuco.
- FLETCHER, R.H.; FLETCHER, S.W.; WAGNER, E.H. - Diagnóstico. In: **Epidemiologia clínica**. 2.ed. Porto Alegre, Artes Médicas, 1989.p.68-107.
- FOSTER, G.R.; GOLDIN, R.D.; THOMAS, H.C. - Chronic hepatitis C virus infection causes a significant reduction in quality of life in the absence of cirrhosis. **Hepatology**, v.27, n.1, p.209-212, 1998.

- GUH, J.Y.; LAI, Y.H.; YANG, C.Y.; CHEN, S.C.; CHUANG, W.L.; HSU, T.C.; CHEN, H.C.;
CHANG, W.Y.; TSAI, J.H.; - Impact of decreased serum transaminase levels on the
evaluation of viral hepatitis in hemodialysis patients. **Nephron**, v.69, p. 459-465, 1995.
- HABER, M.M.; WEST, A.B.; HABER, A.D. et al. – Relationship of aminotransferases to liver
histological status in chronic hepatitis C. **Am. J. Gastroenterol.**, v.90, p.1250, 1995.
- HAYASHI, H.; KUNIO, O.; YOKOSUKA, O.; KOBAYASHI, S.; YOKOZEKI, K.; OHTAKE, Y.;
IRIE, Y. - Adsorption of hepatitis C virus particles onto the dialyzer membrane. **Artif.
Organs**, v.21, n.10, p.1056-1059, 1997.
- HOOFNAGLE, J.H; CARIGHERS, R.L.; SHAPIRO, C.; ASCHER, N.; - Fulminant hepatic
failure: Summary of a workshop. **Hepatology**, v.21, p.240, 1995.
- HOUGHTON, M.; WEINER, ; HAN, J; KUO, G; CHOO,Q.L. - Molecular biology of the
hepatitis C viruses: implications for diagnosis, development and control of viral disease.
Hepatology, v.14, n.2, p. 381-388, 1991.
- HUBMANN, R.; ZAZGORNIK, J.; GABRIEL, C.; GARBEIS, B.; BLAUHUT, B. - Hepatitis C
virus - does it penetrate the haemodialysis membrane? PCR analysis of haemodialysis
ultrafiltrate and whole blood. **Nephrol. Dial. Transplant.**, v.10, p.541-542, 1995.
- HUNG, K.Y.; LEE, K.C.; YEN, K.D.; TSAI, T.J.;CHE, W.Y. – Revised cutoff values of serum
aminotransferase in detecting viral hepatitis among CAPD patients: experience from
Taiwan, an endemic area for hepatitis B. **Nephrol. Dial. Transplant.**, v.12, p.180-183,
1997

- HURAIB, S.; AL-RASHED, A.; ALDRESS, A.; ALJEFRY, M.; ARIF, M.; AL-FALEH, A. - High prevalence of and risk factors for HCV in hemodialysis patients in Saudi Arabia: A need for new dialysis strategies. **Nephrol. Dial. Transplant.**, v.10, p. 470-474, 1995.
- ISHII, K.; ROSA, D.; WATANABE, Y.; KATAYAMA, T.; HARADA, H.; WYATT, C.; KIYOSAWA, K.; AIZAKI, H.; MATSUURA, Y.; HOUGHTON, M.; ABRIGNANI, S.; MIYAMURA, T. - High titers of antibodies inhibiting the binding of envelope to human cells correlate with natural resolution of chronic hepatitis C. **Hepatology**, v.28, n.4, p.1117-20, 1998.
- JADOUL, M.; CORNU, C.; VAN-YPERSELE-DE-STRIHOU, C. – The UCL collaborative group: Incidence and risk factors for hepatitis C seroconversion in hemodialysis: A prospective study. **Kidney Int.**, v.44, p. 1322-1326, 1993.
- JADOUL, M.; CORNU, C.; STRIHOU, C.Y. et al. - Universal precautions prevent hepatitis C virus transmission: A 54 month Follow-up of the Belgian multicenter study. **Kidney Int.**, v.53, p.1022-1025, 1998.
- KATSOULIDOU, A.; PARASKEVIS, D.; KALAPOTHAKI V, et al. - Molecular epidemiology of a hepatitis C virus outbreak in a hemodialysis unit. Multicentre Hemodialysis Cohort Study on Viral Hepatitis. **Nephrol. Dial. Transplant.**, v.14, p.1118-1194, 1999.
- KENNER, L. Polymerase Chain reaction for the diagnosis of viral hepatitis C in clinical medicine. **Nephron**, 69:180, 1995
- KLEINER, M.J.; TATE, S.S.; SULLIVAN, J.L.; CHAMI, J. - Vitamin B6 deficiency in maintenance dialysis patients: metabolic effects of repletion. **Am. J. Clin. Nutr.**, v.33, p.1612-1619, 1980.

- KNUDSEN, F.; WANTZIN, P. et al. - Hepatitis C in dialysis patients: Relationship to blood transfusions, dialysis and liver disease. **Kidney Int.**, v.43, p.1353-1356, 1993.
- KRUG, L.P. ; LUNGE, V.R. ; IKUTA, N. et al. - Hepatitis C virus genotypes in Souther Brazil. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v.29, n.12, p.1629-1632, 1996.
- KUO, G.; CHOO, Q.L.; ALTER, H.J.; et al. - Na assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. **Science**, v.244, p.362-364, 1989.
- LEVIN, J. - Testes não-paramétricos. In: **Estatística aplicada a ciências humanas**. 2.ed. São Paulo, Editora Harbra Ltda., 1987. p. 193-275.
- LOPES, E.P.A. – Comportamento das frações IgM e IgG do anti-HCV na infecção crônica pelo vírus da hepatite C. São Paulo, 1996. (Tese – Doutorado – Escola Paulista de Medicina)
- MARSANO, L.S; PEÑA, L.R. - The interaction of alcoholic liver disease and hepatitis C. **Hepato-Gastroenterology**, v.45, p.331-339, 1998.
- MARTINS, R.M.B.; VANDERBORGHT, B.O.M.; ROUZERE, C.D.; SANTANA, C.L.; SANTOS, C.O.; MORI, D.N.; FERREIRA, R.G.; YOSHIDA, C.F.T. – Anti-HCV related to HCV PCR and risk factors analysis in blood donor population of Central Brazil. **Ver. Inst. Med. Trop. São Paulo.**, v.36, p.501-506, 1994
- McINTYRE, P.G; McCRUFEN, E.A.B.; DOW, B.C; CAMERON, S.O.; MCMILLAN, M.A.; ALLISON, MEM.; BRIGGS, J.D. - HCV infection in renal dialysis patients in Glasgow. **Nephrol. Dial. Transplant.**, v.9, p.291-295, 1994.

- MONDELLI, U.M.; SMEDILE, V.; PIAZZA, V.; VILLA, G. et al. - Abnormal alanine aminotransferase activity reflects exposure to hepatitis C virus in haemodialysis patients. **Nephrol. Dial. Transplant.**, v.6, p.480-483, 1991.
- MULLER, G.Y.; ZABALETA, M.E.; ARMINIO, A., et al. - Risk factors for dialysis-associated hepatitis C em Venezuela. **Kidney Int**, v.41, p.1055-1058, 1992.
- NATOV, S.N.; PEREIRA, B.J.G. - Hepatitis C infection in patients on dialysis. **Seminars in Dialysis**, v.5, p.360-368, 1994.
- OLMER, M. ; BOUCHOUAREB, D. ; ZANDOTTI, C. et al. - Transmission of the hepatitis C virus in an hemodialysis unit: evidence of nosocomial transmission. **Clin. Nephrol.**, v.47, p.263-270, 1997.
- OSHITA, M.; HAYASHI, N.; KASAHARA, A. et al. - Increased serum hepatitis C virus RNA levels among alcoholic patients with chronic hepatitis C. **Hepatology**, v.20, p.1115, 1994.
- OWEN, W.F.; LEW, N.L.; LIU, Y.; LOWRIE, E.G.; LAZARUS, J.M. - The urea reduction ratio and serum albumin concentration as predictors of mortality in patients undergoing hemodialysis. **N. Engl. J. Med.**, v.329, n.14, p.1001-1006, 1993.
- PEREIRA, B. & LEVEY, A. - Hepatitis C virus infection in dialysis and renal transplantation. **Kidney Int.**, v.51, p.981-999, 1997.
- PEREIRA, B.J. - Hepatitis C in Dialysis. **Seminars in Dialysis**, v.11, n.2, p.113-118, 1998.

PINTO DOS SANTOS, J.; LOUREIRO, A.; CEDOROGLO, M.; PEREIRA, B.J. - Impact of dialysis room and reuse strategies on the incidence of hepatitis C virus infection in haemodialysis units. **Nephrol. Dial. Transplant.**, v.11, p.2017-2022, 1996.

POL, S.; ROMEO, R.; ZINS, B. et al. - Hepatitis C virus RNA in anti-HCV positive hemodialysis patients: significance and therapeutic implications. **Kidney Int.**, v.44, p.1097-1100, 1993.

ROTH, C. - Hepatitis C virus: the nephrologist's view. **Am. J. Kidney Dis.**, v.25, p.3-16, 1995.

SALAMA, G.; ROSTAING, L.; SANDRES, K.; IZOPET, J. - Hepatitis C virus infection in French hemodialysis units: A multicenter study. **J. Med. Virol.**, v.61, p.44-51, 2000.

SAMPIETRO, M.; GADALAMENET, S.; SALVADORI, S.; CORBETTA, N.; GRAZIANI, G.; COMO, G.; FIORELLI, G.; PONTICELLI, C. - High prevalence of a rare hepatitis C virus in patients treated in the same hemodialysis unit: Evidence of nosocomial transmission of HCV. **Kidney Int.**, v.47, p.911-917, 1995

SAMPIETRO, M.; BADALAMENET, S.; GRAZIANI, G. - Nosocomial Hepatitis C in Dialysis Units. **Nephrom**, v.74, p.251-260, 1996.

SHERMAN, K.E. - Alanine aminotransferase in clinical practice. **Arch. Intern. Med.**, v.151, p.260-265, 1991.

- SIMMONDS, P.; ALBERTI, A.; ALTER, H.J; et al. - A proposed system for the nomenclature of hepatitis C viral genotypes. **Hepatology**, v.19, p.1321, 1994.
- SIMON, N.; COUROUCÉ, A-M.; LEMARREC, N.; TRÉPO, C.; DUCAMP, S. - A twelve year natural history of hepatitis C virus infection in hemodialysed patients. **Kidney Int.**, v.46, p.504-511, 1994.
- STUYVER, L.; CLAEYS, H. et al. - Hepatitis C virus in a hemodialysis unit: molecular evidence for nosocomial transmission. **Kidney Int.**, v.49, p.889-895, 1996.
- TOKARS, J.; MILLER, E.R.; ALTER, M.J.; ARDUINO, M. - National surveillance of hemodialysis associated diseases in the United States, 1995. **ASAIO J.**, v.44, p.98, 1998.
- TONG, M.J; EL-FARRA, N.S; REIKES, A.R.; RUTH, L. et al. - Clinical outcomes after transfusion associated hepatitis C. **N. Engl. J. Med.**, v.332, p.1463,1995.
- USRDS – Annual data report (ADR). (Online). Disponível:
<http://www.usrds.org/> - (maio, 2001).
- UYTTENDAELE, S.; CLAEYS, H.; MERTENS, W. et al. - Evaluation of third-generation screening and confirmatory assays for HCV antibodies. **Vox Sang.**, v.66, p.122, 1994.
- VILLANO, S.A.; VLAHOV, D.; NELSON, K.E.; COHN, S.; THOMAS, D.L.; - Persistence of viremia and the importance of long follow-up after acute hepatitis C infection. **Hepatology**, v.29, n.3, p.908-914, 1999.

WARNOCK, L.G.; STONE, W.J.; WAGNER, C. - Decreased aspartate aminotransferase ("SGOT") activity in serum of uremic patients. **Clin. Chem.**, v.20, n.9, 1213-216, 1974.

YASUDA, K.; OKUDA, K.; ENDO, N.; ISHIWATARI, Y.; IKEDA, R.; HAYASHI, H.; KOBAYASHI, S.; IRIE, Y. - Hypoaminotransferasemia in patients undergoing long-term hemodialysis: clinical and biochemical appraisal. **Gastroenterology**, v.109, n.4, p.1295-1300, 1995.

YUKI, N.; ISHIDA, H.; INOUE, T.; TABAT, T.; MATSUSHITA, Y.; SASAKI, Y.; HAYASHI, N.; HORI, M. - Reappraisal of biochemical hepatitis C activity in hemodialysis patients. **J. Clin. Gastroenterol.**, v.30, n.2, p.187-194, 2000.

ZWEIG, M.K.; CAMPBELL, G. - Receiver-operating characteristic (ROC) plots: A fundamental evaluation tool in clinical medicine. **Clin. Chem.**, v.39, n.4, p. 561-577, 1993.

VII. ANEXOS

ANEXO 1 -Pacientes com anti-HCV positivo e média de ALT / LSN < 1

NOME	sex	dç base	temp	idade	ALT-1	ALT-2	ALT-3	ALT-4	ALT-5	ALT-6	médi	med/LSN
			de									

CONCEIÇÃO	F	GNC	47	31	7	10	6	6	10	14	8,83	0,33
AILTON	M	OBSTRU	248	38	13	9	11	20	14	3	11,67	0,35
IVONETE	F	DIABETE	29	63	10	13	15	10	10	7	10,83	0,40
SILVANIA	F	INDET	29	31	13	14	12	13	8	17	12,83	0,48
Antonio	M	DIABETE	32	71	20	18	21	23	19	15	19,33	0,59
EDSON	M	INDET	76	44	16	15	63	20	13	7	22,33	0,68
SEV.	F	HAS	37	50	16	17	21	17	15	30	19,33	0,72
HELENA	F	HAS	75	54	24	25	24	10	24	23	21,67	0,80
FRANCISC	M	HAS	7	69	50	34	21	21	20	18	27,33	0,83
LUIZ	M	INDET	7	36	21	24	25	28	34	39	28,50	0,86
LUZIA	F	DIABETE	109	62	26	26	22	19	25	26	24,00	0,89
BRAGA	M	GNC	57	64	21	15	14	14	80	36	30,00	0,91
JOSEFA	F	HAS	61	52	24	30	31	32	9	22	24,67	0,91
SEV.	F	HAS	18	58	25	26	18	26	26	28	24,83	0,92
SEVERINA	F	GNC	18	58	25	26	18	26	26	28	24,83	0,92
	6 M	média =	57	52	20,73	20,13	21,47	19,00	22,20	20,87	20,73	0,71
	9 F	SD =	58,09	12,89	9,70	7,37	12,64	7,15	17,15	10,28	6,54	0,21

NOME	sexo	dç base	temp	idade	ALT-1	ALT-2	ALT-3	ALT-4	ALT-5	ALT-6	médi	med/LSN
EDVALDO	M	GNC	14	29	10	7	7	7	8	3	7,00	0,21
AURISTELA	F	INDET	34	46	8	5	5	5	7	5	5,83	0,22
TINA	F	GNC	8	33	5	7	7	6	3	7	5,83	0,22
DIONÍSIO	M	INDET	39	65	4	7	10	8	6	8	7,17	0,22
MIGUEL	M	INDET	86	52	7	7	8	8	5	8	7,17	0,22
NELSON	M	INDET	55	61	12	11	7	6	4	4	7,33	0,22
J.	M	HAS	13	61	11	8	11	6	5	5	7,67	0,23
MA.	F	HAS	15	65	7	6	8	4	8	6	6,50	0,24
FRED	M	HAS	7	54	9	7	8	8	8	8	8,00	0,24
Ma.	F	GNC	27	51	5	8	5	5	9	8	6,67	0,25
VELOSO	M	INDET	67	62	5	5	8	8	11	12	8,17	0,25
JAIRON	M	GNC	23	29	6	10	9	8	8	9	8,33	0,25
LUCIANO	M	DIABETES	31	43	9	10	7	8	8	8	8,33	0,25
AVELINO	M	INDET	8	20	13	13	8	4	6	7	8,50	0,26
CARLOS	M	DIABETES	18	46	12	8	8	7	7	9	8,50	0,26
Cristovão	M	GOTA	15	40	10	6	6	11	5	13	8,50	0,26
CRISTINA	F	INDET	61	33	6	9	8	7	5	9	7,33	0,27
PEIXOTO	M	HAS	30	55	11	8	10	7	9	9	9,00	0,27
COSMO	M	DIABETES	8	56	9	7	13	8	9	10	9,33	0,28
GIRLENE	F	INDET	14	21	7	8	8	5	6	12	7,67	0,28
MARINALV	F	DIABETES	34	56	8	8	9	8	6	7	7,67	0,28
ELIVAN	M	RIM	32	28	11	12	13	6	10	5	9,50	0,29
RUFINO	M	HAS	47	80	15	12	9	9	9	3	9,50	0,29
EDNALDO	M	GNC	30	32	9	13	10	8	9	9	9,67	0,29
JOSAIAS	M	GNC	35	43	9	9	12	10	8	10	9,67	0,29
ARRUDA	M	INDET	39	77	10	8	9	13	9	10	9,83	0,30
M. BARROS	F	DIABETES	28	45	4	6	10	9	9	11	8,17	0,30
MARTA	F	INDET	31	36	8	12	7	7	6	9	8,17	0,30
AMARO	M	UROPATIA	7	67	11	12	25	9	3	2	10,33	0,31
ERNANE	M	HAS	46	52	12	12	9	10	12	7	10,33	0,31
Apolo	M	INDET	32	39	11	15	8	9	13	7	10,50	0,32
PAULO	M	HAS	31	47	13	12	10	10	7	11	10,50	0,32
SOARES	M	HAS	47	46	11	10	15	9	8	10	10,50	0,32
JOSINEIDE	F	GNC	23	27	9	8	11	11	7	6	8,67	0,32
VERA	F	DIABETES	36	27	11	9	9	9	8	6	8,67	0,32
CARMEN	F	INDET	26	28	14	8	10	7	6	8	8,83	0,33
GERICOR	M	UROPATIA	11	25	8	13	8	6	19	11	10,83	0,33
INÁCIO	M	DIABETES	42	65	14	9	14	10	10	8	10,83	0,33
LACERDA	M	INDET	7	78	11	10	9	9	12	14	10,83	0,33
VICÊNCIA	F	GNC	32	36	7	12	12	11	5	7	9,00	0,33
DIAS	M	INDET	42	55	10	9	14	10	9	14	11,00	0,33
NANDO	M	INDET	10	75	20	9	11	12	9	6	11,17	0,34
TÂNIA	F	INDET	8	38	6	7	6	10	13	15	9,50	0,35
Arlindo	M	RIM	6	54	12	10	16	10	9	14	11,83	0,36
NERY	M	DIABETES	30	70	11	11	16	10	12	11	11,83	0,36
LOPES	M	HAS	27	59	12	22	13	6	6	15	12,33	0,37
LUIZ	M	ITU	16	28	21	12	9	12	13	7	12,33	0,37
LIVINA	F	DIABETES	13	68	13	4	12	11	11	10	10,17	0,38
JOAQUIM	M	INDET	44	47	13	22	15	10	8	7	12,50	0,38
FELICIANA	F	HAS	14	53	9	11	9	11	10	12	10,33	0,38
GENILZA	F	INDET	32	45	5	6	9	9	8	25	10,33	0,38
JUCILENE	F	INDET	9	27	4	6	7	8	4	33	10,33	0,38

MARIO	M	GNC	19	24	14	15	9	17	12	9	12,67	0,38
Aleksandra	F	DIABETES	12	49	11	13	10	9	8	12	10,50	0,39
JOSEBIAS	M	RIM	29	75	14	16	14	12	10	11	12,83	0,39
JOCA	M	INDET	37	45	15	20	9	10	12	12	13,00	0,39
A.	M	INDET	22	53	16	13	13	21	8	8	13,17	0,40
ELEONILDA	F	GNC	19	42	14	11	13	9	8	10	10,83	0,40
MOISES	F	HAS	46	57	17	11	11	9	6	11	10,83	0,40
ROSANGEL	F	HAS	28	39	12	12	12	10	8	11	10,83	0,40
JOÃO	M	OBSTRUTIVA	20	65	14	13	12	14	12	15	13,33	0,40
JAILSON	M	INDET	31	55	18	18	15	11	10	10	13,67	0,41
BORGES	M	INDET	31	21	9	21	14	8	10	19	13,50	0,41
TEREZINH	F	DIABETES	32	65	11	13	22	11	5	5	11,17	0,41
ARISTIDES	M	HAS	10	64	14	10	10	10	26	13	13,83	0,42
Efrain	M	GNC	24	26	20	20	20	7	4	12	13,83	0,42
DIANA	F	GNC	16	23	10	11	13	11	9	15	11,50	0,43
MÁRCIA	F	INDET	14	19	12	12	12	11	10	12	11,50	0,43
MARINHO	M	HAS	42	53	9	7	7	8	44	10	14,17	0,43
Ana	F	RIM	26	71	12	11	12	18	8	10	11,83	0,44
MA.	F	INDET	32	45	12	11	13	12	13	10	11,83	0,44
VALDICLEI	F	INDET	14	17	10	9	11	13	15	13	11,83	0,44
REGINA	F	HAS	10	45	24	6	6	11	14	11	12,00	0,44
J.ANTONIO	M	OBSTRUTIVA	62	28	17	7	10	7	8	39	14,67	0,44
Biu	M	LITIASE	31	59	15	15	12	17	15	15	14,83	0,45
NETO	M	RIM	32	38	11	16	12	16	18	17	15,00	0,45
MA. DA LUZ	F	INDET	15	65	14	16	12	12	11	9	12,33	0,46
ALICE	F	INDET	13	55	11	13	15	10	12	14	12,50	0,46
MA.	F	HAS	36	70	16	14	19	10	4	12	12,50	0,46
VALÉRIA	F	GNC	69	50	12	14	12	9	11	17	12,50	0,46
Alexandre	M	INDET	36	62	25	16	17	13	9	12	15,33	0,46
JOSÉ JOÃO	M	INDET	31	50	15	14	14	16	17	16	15,33	0,46
OLIVEIRA	M	INDET	17	33	10	14	14	30	11	14	15,50	0,47
Barbosa	M	INDET	18	71	15	18	10	13	18	20	15,67	0,47
J.SOARES	M	INDET	31	81	28	22	18	9	5	12	15,67	0,47
MARIA	F	INDET	7	36	17	13	12	6	12	17	12,83	0,48
TACICLÉIA	F	INDET	13	43	11	10	3	22	18	13	12,83	0,48
EDIMILSON	M	LES	31	19	20	17	17	17	11	13	15,83	0,48
IVO	M	DIABETES	36	66	19	16	17	18	15	10	15,83	0,48
LUCAS	M	GNC	42	25	18	22	21	11	11	13	16,00	0,48
ZÉ	M	HAS	32	46	15	12	10	19	19	23	16,33	0,49
MA.	F	RIM	17	50	24	16	5	16	4	16	13,50	0,50
HILDEBRA	M	DIABETES	46	62	12	12	12	11	12	40	16,50	0,50
JAIRO	M	GNC	20	52	18	18	17	16	11	19	16,50	0,50
PIO BRAGA	M	INDET	90	83	16	16	16	14	18	19	16,50	0,50
WALMIR	M	HAS	15	37	45	10	16	11	10	7	16,50	0,50
BEZ. SILVA	M	DIABETES	31	61	19	12	6	23	18	22	16,67	0,51
JOSÉ	M	DIABETES	25	56	5	19	22	18	16	20	16,67	0,51
Alexandrino	M	RIM	7	70	16	14	19	21	16	16	17,00	0,52
ALBUQUER	M	DIABETES	28	59	12	16	18	16	17	24	17,17	0,52
Celi	F	GNC	15	35	9	14	16	11	20	15	14,17	0,52
LAURINETE	F	INDET	12	56	11	22	14	13	12	13	14,17	0,52
NENZINHA	F	INDET	44	50	9	10	17	10	8	31	14,17	0,52
FERREIRA	M	HAS	54	56	19	16	23	17	16	13	17,33	0,53
EVANISE	F	INDET	20	78	16	17	15	9	14	15	14,33	0,53
ADILSON	M	LITIASE	64	50	21	24	22	15	8	16	17,67	0,54
BARRETO	M	HAS	61	70	18	19	21	16	15	17	17,67	0,54

FLÁVIO	M	HAS	32	51	18	15	13	17	27	16	17,67	0,54
Bastos	M	HAS	33	62	12	17	17	14	29	18	17,83	0,54
MARIANO	M	GNC	30	37	19	18	17	15	24	14	17,83	0,54
Adriana	F	LES	20	27	16	8	15	12	9	28	14,67	0,54
OTÍLIA	F	DIABETES	84	69	14	19	14	15	16	11	14,83	0,55
FONSECA	M	DIABETES	52	66	11	15	16	19	15	33	18,17	0,55
GILSON	M	GNC	14	35	15	24	14	15	14	27	18,17	0,55
JOSE	M	RIM	46	56	45	12	7	8	18	19	18,17	0,55
GERALDO	M	INDET	14	64	15	20	21	20	19	15	18,33	0,56
ASSIS	M	HAS	30	30	16	20	9	13	15	38	18,50	0,56
GUILHERM	M	INDET	27	76	12	17	18	21	20	23	18,50	0,56
AGUIDA	F	DIABETES	16	59	10	32	14	17	10	8	15,17	0,56
ALBERTO	M	HAS	40	67	11	14	29	21	22	15	18,67	0,57
JOAO	M	GNC	40	79	20	17	24	18	17	16	18,67	0,57
Ceça	F	DIABETES	26	57	13	18	17	17	17	11	15,50	0,57
Agnelo	M	OBSTRUTIVA	14	76	23	32	18	12	14	15	19,00	0,58
Celestino	M	GNC	12	54	20	19	15	16	28	16	19,00	0,58
MIRIAN	F	GNC	76	21	20	23	12	16	12	12	15,83	0,59
JOSEFA	F	DIABETES	48	67	15	16	16	12	27	10	16,00	0,59
SANTOS	M	GNC	59	30	11	78	8	11	5	5	19,67	0,60
ZACARIAS	M	HAS	44	54	14	23	16	28	20	17	19,67	0,60
GENICE	F	GNC	20	25	36	12	11	10	9	19	16,17	0,60
Ma.AGUIAR	F	INDET	15	60	13	14	30	14	11	15	16,17	0,60
RANULFO	M	DIABETES	22	58	22	20	15	31	20	11	19,83	0,60
Albertina	F	GNC	16	51	14	26	14	20	13	12	16,50	0,61
JURANDIR	M	HAS	44	39	17	19	13	33	17	22	20,17	0,61
HENRIQUE	F	HAS	20	77	8	20	14	13	20	25	16,67	0,62
LIA	F	DIABETES	21	55	18	23	19	15	14	12	16,83	0,62
WALTER	M	RIM	41	36	15	18	31	34	18	8	20,67	0,63
Ma.	F	ITU	24	49	20	23	13	14	9	23	17,00	0,63
FERNANDO	M	INDET	71	46	13	20	32	30	23	8	21,00	0,64
LÚCIO	M	LITÍASE	31	29	23	19	24	29	16	15	21,00	0,64
MURILO	M	DIABETES	29	60	20	24	22	27	23	10	21,00	0,64
CASTRO	M	INDET	17	24	24	30	20	30	18	5	21,17	0,64
PEREIRA	F	INDET	64	65	21	21	18	22	7	16	17,50	0,65
Belarmino	M	INDET	74	24	18	29	20	24	17	21	21,50	0,65
LÚCIA	F	HAS	24	52	16	15	14	17	20	24	17,67	0,65
MA. DO	F	LITÍASE	21	62	14	13	21	23	17	19	17,83	0,66
NASCIMEN	M	HAS	53	42	29	18	20	18	22	25	22,00	0,67
PAULINHO	M	INDET	13	53	11	17	27	18	37	22	22,00	0,67
ULISSES	M	HAS	8	46	31	31	18	17	19	17	22,17	0,67
MOURA	M	RIM	8	46	18	31	31	17	17	19	22,17	0,67
ANA MARIA	F	HAS	12	55	41	15	16	12	8	17	18,17	0,67
SEV.	M	DIABETES	20	52	22	19	18	25	32	20	22,67	0,69
JOSÉ	M	LITÍASE	40	39	33	39	21	6	25	13	22,83	0,69
J.VARZEA	M	DIABETES	30	62	36	18	16	20	25	23	23,00	0,70
JOSE	M	HAS	53	50	17	16	29	32	16	29	23,17	0,70
DEIBES	M	INDET	31	18	17	28	23	23	24	25	23,33	0,71
JOÃO	M	GNC	90	55	24	25	16	19	33	23	23,33	0,71
ROBERTO	M	HAS	61	54	23	32	15	18	27	25	23,33	0,71
THETYS	F	DIABETES	52	62	13	17	20	32	10	23	19,17	0,71
SOCORRO	F	INDET	62	47	17	20	11	22	12	36	19,67	0,73
GELZA	F	INDET	14	38	11	16	11	20	9	52	19,83	0,73
MIRIAN	F	GNC	75	62	20	21	18	21	19	21	20,00	0,74
JOÃO	M	INDET	33	28	14	19	22	15	58	20	24,67	0,75

LUCENA	M	DIABETES	7	65	18	25	27	25	11	42	24,67	0,75
Ma. LUIZA	F	INDET	13	56	14	14	15	18	46	15	20,33	0,75
NEUZA	F	DIABETES	27	62	12	12	11	9	12	66	20,33	0,75
INALDO	M	INDET	8	29	19	17	24	34	37	19	25,00	0,76
LIZETE	F	GNC	32	67	15	17	14	14	14	50	20,67	0,77
LIMA	M	GNC	14	52	18	29	15	20	20	52	25,67	0,78
Amaro	M	DIABETES	32	57	21	23	30	25	25	34	26,33	0,80
HENRIQUE	M	GNC	19	40	23	39	24	30	18	24	26,33	0,80
THEOGENE	M	DIABETES	9	51	24	26	20	22	43	25	26,67	0,81
INÊS	F	HAS	45	62	12	18	55	14	16	17	22,00	0,81
LENILTON	M	HAS	114	36	27	50	33	20	18	18	27,67	0,84
Ma.	F	GNC	13	43	5	20	29	27	27	31	23,17	0,86
IRACI	F	DIABETES	32	51	28	40	5	29	23	15	23,33	0,86
GORETE	F	GNC	35	26	13	18	17	66	11	17	23,67	0,88
EDINHO	M	HAS	33	49	31	24	25	33	35	27	29,17	0,88
JANE	F	GNC	27	41	9	10	29	52	24	20	24,00	0,89
ENZO	M	HAS	14	63	34	21	27	35	37	22	29,33	0,89
GENÁRIO	M	GNC	17	17	16	23	22	33	61	23	29,67	0,90
SEV.	M	INDET	33	64	30	23	20	31	57	21	30,33	0,92
EDILENE	F	GNC	57	27	26	44	14	43	10	13	25,00	0,93
TONHO	M	INDET	14	41	33	26	30	29	37	29	30,67	0,93
Ma.	F	DIABETES	24	49	12	14	12	16	90	10	25,67	0,95
FELIPE	M	HAS	35	48	17	46	39	21	21	46	31,67	0,96
SIDNEY	M	INDET	69	38	54	30	27	35	19	25	31,67	0,96
ISRAEL	M	INDET	14	34	106	18	12	12	17	30	32,50	0,98
	117	média =	31	49	16,1	16,6	15,2	15,6	15,4	16,3	15,89	0,52
	70 F	SD =	19,3	15,8	10,3	9,13	7,24	9	11,3	9,89	6,04	0,19